

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HETLIOZ 20 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 20 mg tazimelteona (tasimelteon).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 183,25 mg laktozes (bezūdens veidā) un 0,03 mg oranždzeltenā S (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Tumši zila, necaurspīdīga cietā kapsula (izmēri 19,4 mm x 6,9 mm), uz kuras ar baltu tinti atzīmēts 'VANDA 20 mg'.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

HETLIOZ paredzēts ne 24 stundu miega un nomoda ritmu traucējumu (Ne 24) ārstēšanai pilnīgi akliem pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Deva un ievadīšanas režīms*

Ieteicamā deva ir 20 mg (1 kapsula) tazimelteona vienu reizi dienā vienu stundu pirms gulētiešanas, katru vakaru vienā laikā.

HETLIOZ paredzēts patstāvīgai lietošanai.

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) tazimelteona lietošana nav pētīta, tādēļ, tazimelteonu nozīmējot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

### *Pediātriskā populācija*

Drošums un efektivitāte bērniem no 0 līdz 18 gadu vecumam vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Cietās kapsulas ir jānorij veselas. Jāizvairās no sadalīšanas, jo pulverim ir nepatīkama garša.

Tazimelteons jālieto bez uztura; ja pacients uzturā lieto maltīti ar lielu tauku saturu, pirms tazimelteona lietošanas ieteicams nogaidīt vismaz 2 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pēc tazimelteona lietošanas pacientiem jāierobežo aktivitātes, ko veic, lai sagatavotos gulētiešanai.

Tazimelteonu lietojot kombinācijā ar fluvoksamīnu vai citiem spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, jo īpaši tādiem, kas arī inhibē citus tazimelteona klīrensā iesaistītos enzīmus, jāievēro piesardzība, jo iespējams liels tazimelteona iedarbības pieaugums un lielāks blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tazimelteonu lietojot kombinācijā ar rifampicīnu vai citiem CYP3A4 induktoriem, jāievēro piesardzība, jo iespējams liels tazimelteona iedarbības samazinājums un samazināta efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka ārstēšana ar tazimelteonu jāuzsāk, neņemot vērā diennakts ritma fāzi. 3 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas ārstiem ir jāizvērtē pacienta atbildes reakcija uz tazimelteonu, izmantojot klīnicista interviju, lai novērtētu pacientu vispārējo funkcionēšanu, uzsvaru liekot uz sūdzībām par miega un nomoda ritmu.

### Palīgvielas

HETLIOZ cietās kapsulas satur laktozi. Pacientiem ar retām iedzimtām galaktozes intolerances problēmām, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nevajadzētu lietot.

HETLIOZ cietās kapsulas satur azokrāsvielu oranždzeltenu S (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Iespējamā citu zāļu ietekme uz tazimelteona iedarbību

Noteikts, ka enzīmi CYP1A2 un CYP3A4 piedalās tazimelteona metabolismā ar nelielu CYP2C9/C19 lomu. *In vivo* pierādīts, ka zāles, kas inhibē CYP1A2 un CYP3A4, izmaina tazimelteona metabolismu.

#### *Spēcīgi CYP1A2 inhibitori (piem., fluvoksamīns, ciprofloksacīns un enoksacīns)*

Tazimelteonu lietojot kombinācijā ar fluvoksamīnu vai citiem spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, piemēram, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, jāievēro piesardzība, jo iespējams liels tazimelteona iedarbības palielinājums un lielāks blakusparādību risks: vienlaicīgi lietojot ar fluvoksamīnu 50 mg (pēc 6 dienām fluvoksamīna 50 mg dienā), tazimelteona AUC<sub>0-inf</sub> un C<sub>max</sub> attiecīgi palielinājās 7 reizes un 2 reizes. Tas uzskatāms par vēl svarīgāku aspektu attiecībā uz spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, kas arī inhibē citus tazimelteona klīrensā iesaistītos enzīmus (piem., fluvoksamīnu un ciprofloksacīnu).

#### *Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piem., ketokonazols)*

Tazimelteonu vienlaicīgi lietojot ar ketokonazolu 400 mg (pēc 5 dienām ketokonazola 400 mg dienā), tazimelteona iedarbība palielinājās aptuveni par 50 %. Šī atsevišķā faktora klīniskā nozīme ir neskaidra, bet, palielinoties iedarbībai, ieteicams ievērot piesardzību, lai uzraudzītu pacientu.

#### *Spēcīgi CYP3A4 inducētāji (piem., rifampīns)*

Tazimelteonu jāizvairās lietot kombinācijā ar rifampīnu vai citiem CYP3A4 inducētājiem, jo iespējams liels tazimelteona iedarbības samazinājums un samazināta efektivitāte: vienlaicīgi lietojot ar rifampīnu 600 mg (pēc 11 dienām rifampīna 600 mg dienā), tazimelteona iedarbība samazinājās par aptuveni 90 %.

#### *Smēķēšana (vidējs CYP1A2 inducētājs)*

Smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem, tazimelteona iedarbība samazinājās par aptuveni 40 % (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientam jāsniedz norādījumi pārtraukt vai samazināt smēķēšanu, lietojot tazimelteonu.

#### *Bēta blokatori*

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto bēta adrenerģisko receptoru antagonistus, tazimelteona efektivitāte var būt samazināta. Ieteicams uzraudzīt efektivitāti, ja pacients, kas lieto bēta blokatorus, nesaņem efektivitāti; ārsts var apsvērt, vai bēta blokatoru ir pamatoti aizvietot ar citām zālēm, kas nav bēta blokators, vai arī pārtraukt Hetlioz lietošanu.

#### Iespējamā alkohola ietekme uz tazimelteonu

Pētījumā ar 28 veselīgiem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar 20 mg tazimelteona devu ievadīja vienu etilspirta devu (0,6 g/kg sievietēm un 0,7 g/kg vīriešiem). Dažos psihomotorās pārbaudes parametros (intoksikācija, reibuma sajūta, modrība/miegainība, līdzsvara platformas tests) novēroja tendenci, ka, lietojot tazimelteonu kopā ar etilspirtu, efektivitāte bija lielāka, salīdzinot ar atsevišķi lietotu etilspirtu, bet to atzina par nenozīmīgu.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par tazimelteona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem grūtniecības laikā, tazimelteonu ievadot devās, kas ir lielākas par klīniski lietojamām, radās toksiska ietekme uz attīstību (embriofetāla mirstība, jaunās paaudzes neirobiheiviorāli traucējumi, samazināta augšana un attīstība). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no tazimelteona lietošanas grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tazimelteons/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tazimelteonu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

#### Fertilitāte

Dati par tazimelteona iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Reproktīvajos un attīstības toksicitātes pētījumos pierādīja, ka žurkām, kuras ārstēja ar lielām tazimelteona devām, paildzinājās meklēšanas cikli, bet pārdošanās veikspēja vai tēviņu fertilitāte netika ietekmēta, mātiņu fertilitāti ietekmēja margināli.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tazimelteons var izraisīt miegainību un tāpēc var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc tazimelteona lietošanas pacientiem ir jāierobežo aktivitātes, ko veic, lai sagatavotos

gulēšanai, un pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, jo tazimelteons var traucēt veikt darbības, kurām nepieciešama pilnīga modrība.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk sastopamās blakusparādības (> 3 %) bija galvassāpes (10,4 %), miegainība (8,6 %), slikta dūša (4,0 %) un reiboņi (3,1 %). Visbiežāk novērotās blakusparādības bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas un pārejošas.

2,3 % pacientu, kurus ārstēja ar tazimelteonu, blakusparādību dēļ terapija bija jāpārtrauc. Visbiežāk novērotās blakusparādības, kuru dēļ terapija bija jāpārtrauc, bija miegainība (0,23 %), nakts murgi (0,23 %) un galvassāpes (0,17 %).

##### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Ar tazimelteonu ārstētiem pieaugušiem pacientiem ziņots par turpmāk norādītajām blakusparādībām, tās iegūtas no pacientu pētījumiem ar 1772 pacientiem, kurus ārstēja ar tazimelteonu. Turpmāk norādītie termini un biežumi apkopoti un uzskaitīti atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$ ), retāk ( $\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$ ), reti ( $\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### 1. tabula. Zāļu nevēlamo blakusparādību kopsavilkums

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Psihiskie traucējumi		Miega traucējumi, bezmiegs, patoloģiski sapņi	Nakts murgi
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Miegainība, reiboņi	Disgeizija
Ausu un labirinta bojājumi			Tinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Gremošanas traucējumi, slikta dūša, sausa mute	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Pollakiūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks	Miglaina sajūta galvā
Izmeklējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Palielināts aspartāminotransferāzes līmenis, palielināts gamma glutamīltransferāzes līmenis

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze ar tazimelteona pārdozēšanas ietekmi ir ierobežota.

Tāpat kā jebkuras pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un balstterapija, kā arī nepieciešamības gadījumā — tūlītēja kuņģa skalošana. Nepieciešamības gadījumā intravenozi jāievada šķīdumi. Jānovēro elpošana, pulss, asinsspiediens un citas atbilstošas dzīvībai svarīgas funkcijas, kā arī jāveic vispārēji uzturoši pasākumi.

Lai gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem hemodialīze efektīvi izvadīja tazimelteonu un vairumu tā galveno metabolītu, nav zināms, vai pārdozēšanas gadījumā hemodialīze efektīvi samazinās iedarbību.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiķi, melatonīna receptoru agonisti, ATĶ kods: N05CH03

#### Darbības mehānisms

Tazimelteons ir diennakts ritma regulators, kas virsredzes krustojuma kodolos (*nucleus suprachiasmaticus*) attīsta organisma bioloģisko pulksteni. Tazimelteons iedarbojas kā duāls melatonīna receptoru agonists (DMRA) ar selektīvu agonista iedarbību uz MT<sub>1</sub> un MT<sub>2</sub> receptoriem. Tiek uzskatīts, ka šie receptori ir iesaistīti diennakts ritmu kontrolē.

Organisma bioloģiskais pulkstenis regulē hormonu, tostarp melatonīna un kortizola, diennakts ritmus un saskaņo/sinhronizē miega un nomoda cikla fizioloģiskos procesus ar metabolo un kardiovaskulāro homeostāzi.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

MT<sub>1</sub> un MT<sub>2</sub> receptoros tazimelteons iedarbojas kā DMRA. Salīdzinājumā ar MT<sub>1</sub> receptoriem tazimelteonam ir lielāka piesaiste pie MT<sub>2</sub> receptoriem. Bagātīgākajiem tazimelteona metabolītiem ir mazāk nekā viena desmitā daļa piesaistes spējas no sākotnējās molekulas gan MT<sub>1</sub>, gan MT<sub>2</sub> receptoriem.

Tazimelteonam un tā bagātīgākajiem metabolītiem nav novērtējama saistīšanās pie kāda no vairāk kā 160 farmakoloģiski nozīmīgiem receptoriem. Tostarp ir GABA receptoru komplekss, sedatīvo hipnotiķu saistīšanās vieta un neuropeptīdus, citokīnus, serotonīnu, noradrenālīnu, acetilholīnu un opiātus saistošie receptori.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Tazimelteona efektivitāti un drošumu ne 24 stundu miega un nomoda ritmu traucējumu (Ne 24) ārstēšanai pierādīja divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, daudzcentru, paralēlu grupu pētījumos (SET un RESET) pilnīgi akliem pacientiem ar Ne 24.

Pētījumā SET 84 pacientus ar Ne 24 (vidējais vecums 54 gadi) randomizēja, lai vienu stundu pirms gulētiešanas, vienā laikā, līdz 6 mēnešiem viņi lietotu tazimelteonu 20 mg vai placebo.

RESET bija randomizēts izslēgšanas pētījums 20 pacientiem ar Ne 24 (vidējais vecums 55 gadi), ko izstrādāja, lai izvērtētu tazimelteona efektivitātes saglabāšanos pēc 12 nedēļām. Vienu stundu pirms gulētiešanas, vienā laikā katru vakaru, aptuveni 12 nedēļas pacientus ārstēja ar tazimelteonu 20 mg.

Pacientus, kuriem aprēķinātais melatonīna līmeņa augstākais punkts (melatonīna akrofāze) bija novērojams aptuveni vienā un tajā pašā dienas laikā (salīdzinot ar paredzamo ikdienas aizkavēšanos), iesākuma fāzē randomizēja, lai 8 nedēļas viņi saņemtu placebo vai turpinātu ikdienas ārstēšanu ar tazimelteonu 20 mg.

SET un RESET pētījumos izvērtēja organisma bioloģiskā pulksteņa noteikšanu, mērot to ar aMT6s un kortizolu. Abos pētījumos pierādīja tazimelteona spēju noteikt organisma bioloģisko pulksteni pacientiem ar Ne 24, un RESET pētījumā pierādīja, ka, lai uzturētu noteikšanu, nepieciešams turpināt lietot tazimelteonu katru dienu.

#### Noteikšana Ne 24 stundu miega un nomoda ritmu traucējumu gadījumā

SET pētījumā 1. mēnesī tazimelteons noteica diennakts ritmus ievērojami biežāk, salīdzinot ar placebo, mērot ar aMT6s un kortizolu (attiecīgi 20 %, salīdzinot ar 2,6 %, un 17,5 %, salīdzinot ar 2,6 %). 7. mēnesī analizējot noteikšanu pacientu apakškopā, pierādīja, ka 7. mēnesī noteikšana bija novērojama 59 % ar tazimelteonu ārstētajiem pacientiem, norādot, ka dažiem pacientiem, lai rastos atbildes reakcija uz ārstēšanu, var būt nepieciešamas nedēļas vai mēneši. Pētījumā RASET pētīja noteikšanas uzturēšanu ar tazimelteona ārstēšanu, salīdzinot ar placebo atsaukšanu (aMT6s: 90 %, salīdzinot ar 20 %, un kortizols: 80 %, salīdzinot ar 20 %).

#### Klīniskā atbildes reakcija Ne 24 stundu miega un nomoda ritmu traucējumu gadījumā

Tazimelteona efektivitāte klīnisko simptomu ārstēšanā, tostarp diennakts miega un nomoda cikla un klīniskas vispārējās funkcionēšanas, pacientiem ar Ne 24 pierādīja SET un RESET pētījumos (3. tabula). Pētījumā SET, lai izvērtētu klīnisko atbildes reakciju, izmantoja saliktu skalu ar 4 parametriem – nakts un dienas miega ilgums un laiks, kā arī vispārējā funkcionēšana. Lai pacientu klasificētu kā klīnisko atbildētāju, bija nepieciešama uzturēšana un rezultāts  $\geq 3$  atbilstoši šai skalai, ko dēvē par Ne 24 klīnisko atbildes skalu. Skalas sastāvdaļas atrodamas 2. tabulā.

**2. tabula Ne 24 klīniskās atbildes skala**

Izvērtējums	Atbildes reakcijas sliekšnis
<b>Miegs nakts laikā 25 % nakšu, kurās simptomi ir vizizteiktākie</b>	Vidējam nakts miega ilgumam $\geq 45$ minūšu pieaugums
<b>Miegs dienas laikā 25 % dienu, kurās simptomi ir vizizteiktākie</b>	Vidējam dienas laika miega ilgumam $\geq 45$ minūšu samazinājums
<b>Miega laiks</b>	Pieaugums par $\geq 30$ minūtēm un standarta novirze $\leq 2$ stundas dubultmaskētajā fāzē
<b>CGI-C</b>	Salīdzinājumā ar bāzlīniju $\leq 2,0$ no vidējā 112. dienas un 183. dienas rādītājiem

#### Klīniskā atbildes reakcija miega un nomoda daudzuma un laika parametros

Pētījumos SET un RESET izvērtēja nakts miega un dienas laika snaudu ilgumu un laiku, izmantojot pacienta rakstītas dienasgrāmatas. Pētījumā SET skrīninga laikā pacienta dienasgrāmatas pierakstīja vidēji 88 dienas un randomizācijas laikā – 133 dienas. Pētījumā RESET iesākuma fāzē pacienta dienasgrāmatas pierakstīja vidēji 57 dienas un randomizētajā atsaukšanas fāzē – 59 dienas.

Tā kā nakts laika miega traucējumi un miegainība dienas laikā pacientiem ar Ne 24 ir cikliski, un to smagums mainās no individuālā pacienta diennakts ritma saskaņojuma ar 24 stundu dienas garumu (vismazāk izteikts, ja precīzi saskaņots, vissmagākais, ja nobīde par 12 stundām); efektivitātes mērķa kritēriji nakts laika kopējam miega laikam un dienas laika snaudu ilgumam pamatoja ar 25 % nakšu, kad nakts laikā miega bija vismazāk, un 25 % dienu, kad dienas laika snaudas bija visvairāk. SET pētījumā pacientiem tazimelteona grupā 25 % visvairāk simptomātisko nakšu un dienu bāzlīnijā attiecīgi bija vidēji 195 minūtes miega nakts laikā un 137 minūtes snaudas laika dienā. Vismaz vienā diennakts periodā izvērtēja vidējo miega laiku, kas relatīvs pret pētāmā pacienta vēlamo apvienoto miega periodu. Salīdzinājumā ar placebo ārstēšanas ar tazimelteonu rezultātā visos šajos mērķa kritērijos gan SET, gan RESET pētījumos uzlabojums bija nozīmīgs (skatīt 3. tabulā).

**3. tabula Tazimelteona 20 mg efektivitāte, ārstējot ne 24 klīnisko atbildi**

	<b>Tazimelteons 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>% Atšķirība</b>	<b>p- vērtība</b>
<b>SET pētījums</b>				
<b>Klīniskā atbildes reakcija (Uzturēšana+ 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></b> <sup>(2)</sup>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq 2</math></b> <sup>(2)</sup>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Miegs nakts laikā 25 % nakšu, kurās simptomi ir visizteiktākie (minūtēs)</b> <sup>(3)</sup>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Miegs dienas laikā 25 % dienu, kurās simptomi ir visizteiktākie (minūtēs)</b> <sup>(3)(4)</sup>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b>&gt; 45 minūšu uzlabojums gan nakts laika, gan dienas laika miegam (%)</b> <sup>(5)</sup>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Miega laiks (minūtēs)</b> <sup>(1),(3)</sup>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>RESET pētījums</b>				
<b>Miegs nakts laikā 25 % nakšu, kurās simptomi ir visizteiktākie (minūtēs)</b> <sup>(3)</sup>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Miegs dienas laikā 25 % dienu, kurās simptomi ir visizteiktākie (minūtēs)</b> <sup>(3)(4)</sup>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Miega laiks (minūtēs)</b> <sup>(1),(3)</sup>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Lielākie skaitļi norāda uz uzlabojumu

<sup>(2)</sup> Jūtības analīze

<sup>(3)</sup> P-vērtība tika pamatota ar kovariācijas modeli, mērvienības ir LS vidējais minūšu skaits

<sup>(4)</sup> Mazākie skaitļi norāda uz uzlabojumu

<sup>(5)</sup> Post-hoc analīze

#### Atbildes reakcija klīniskās vispārējās funkcionēšanas mērījumos

Pacientiem, kurus ārstēja ar tazimelteonu, kopumā novēroja klīniskās vispārējās funkcionēšanas uzlabojumu (CGI-C = 2,6) salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo, kuriem nenovēroja uzlabojuma stāvokli (CGI-C = 3,4), salīdzinot ar Ne 24 smagumu bāzlīnijā (LS vidējā atšķirība = -0,8; p = 0,0093) (4. tabula). Pētījumā SET izvērtēja tazimelteona efektivitāti, uzlabojot klīnisko vispārējo funkcionēšanu. Vispārēju klīnisko simptomu izmaiņu izvērtēšanas (*Clinical Global Impression of Change, CGI-C*) skala ir pacienta vispārējās sociālās, darba un veselības funkcionēšanas attēlojums, un to novērtē ar 7 punktu skalu, kuras centrā ir izvēle *Nav izmaiņas* (4), ko pētnieki lieto, lai izvērtētu pacienta uzlabojumu no vispārējās funkcionēšanas simptomu bāzlīnijas. To novērtēja šādi: 1 = ļoti liels uzlabojums; 2 = liels uzlabojums; 3 =



*minimāls uzlabojums; 4 = nav izmaiņas; 5 = minimāls pasliktinājums; 6 = liels pasliktinājums vai 7 = ļoti liels pasliktinājums.*

## 5. tabula      **Kliniskā vispārējā funkcionēšana ne 24 pacientiem**

	<b>Tazimelteons 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-vērtība</b>
<b>CGI-C (LS vidējais)</b>	2,6	3,4	0,0093

Informāciju par drošumu skatīt 4.8. apakšpunktā.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus HETLIOZ vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās, kurās ir pilnīgi akli pacienti ar Ne 24. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tazimelteona farmakokinētika ir lineāra devām, kuru diapazons ir no 3 līdz 300 mg (0,15 līdz 15 reizes lielākām par ieteicamo dienas devu). Tazimelteona un tā metabolītu farmakokinētika nemainās, atkārtoti lietojot dienas devu.

### Uzsūkšanās

Tazimelteona maksimālā koncentrācija ( $T_{max}$ ) novērota aptuveni 0,5 stundas pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā. Tazimelteona iekšķīgas lietošanas vidējais absolūtais biopieejamības rādītājs ir 38 %.

Lietojojot kopā ar pārtiku ar lielu tauku saturu, tazimelteona  $C_{max}$  bija par 44 % mazāks, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, un vidējais  $T_{max}$  tika aizkavēts par aptuveni 1,75 stundām. Tādēļ tazimelteons jālieto bez ēdiena; ja pacients uzturā lieto maltīti ar lielu tauku saturu, pirms lietošanas ieteicams gaidīt vismaz 2 stundas.

### Izkliede

Tazimelteonam stabilā stāvoklī šķietamais iekšķīgais sadalījuma tilpums gados jauniem, veseliem pētāmajiem pacientiem ir aptuveni 59–126 l. Terapeitiskās koncentrācijās aptuveni 88,6–90,1 % tazimelteona saistās ar olbaltumvielām.

### Biotransformācija

Tazimelteons tiek plaši metabolizēts. Tazimelteona metabolisms primāri sastāv no oksidācijas vairākās vietās un oksidatīvas dealkilācijas, kā rezultātā dihidrofurāna gredzenā rodas atvere, kam seko papildu oksidācija, lai rastos karboksilskābe. Noteikts, ka enzīmi CYP1A2 (35,4%) un CYP3A4 (24,3%) piedalās tazimelteona metabolismā. CYP2C9 (18,8%) un CYP2C19 (15,1%) arī veicina tazimelteona metabolismu. Nav konstatēts, ka šo enzīmu polimorfisms ietekmētu tazimelteona klīrensu. Fenolu glikuronidācija ir II metabolisma ceļa galvenā fāze.

Galvenajiem metabolītiem melatonīna receptoros, salīdzinot ar tazimelteonu, ir 13 reizes mazāka vai mazāka aktivitāte.

### Eliminācija

Pēc ar radioaktīvo izotopu iezīmēta tazimelteona iekšķīgas lietošanas 80 % no kopējās radioaktivitātes izdalījās ar urīnu un aptuveni 4 % ar fēcēm, kā rezultātā vidējā atgūstamība ir 84 %. Mazāk nekā 1 % devas izvadīja ar urīnu sākotnējā savienojuma veidā.

Novērotais vidējais eliminācijas pusperiods tazimelteonam ir  $1,3 \pm 0,4$  stundas. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods  $\pm$  galveno metabolītu standarta novirze ir diapazonā no  $1,3 \pm 0,5$  līdz  $3,7 \pm 2,2$ .

Atkārtota tazimelteona dienas devas lietošana nemaina farmakokinētikas parametrus un neizraisa nozīmīgu tazimelteona uzkrāšanos.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pētāmajiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem, kuri nav gados vecāki, tazimelteona ekspozīcija palielinājās aptuveni divas reizes. Tazimelteona vispārējās variabilitātes starp subjektiem dēļ šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs un devas pielāgošana netiek rekomendēta.

#### *Dzimums*

Tazimelteona vidējā kopējā iedarbība sievietēm bija aptuveni 1,6 reizes lielāka nekā vīriešiem. Tazimelteona vispārējās variabilitātes starp subjektiem dēļ šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs un devas pielāgošana netiek rekomendēta.

#### *Rase*

Rase neietekmē tazimelteona šķietamo klīrensu.

#### *Aknu darbības traucējumi*

20 mg tazimelteona devas farmakokinētisko profilu salīdzināja 8 pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem ( $\geq 5$  un  $\leq 6$  punkti pēc *Child-Pugh*), 8 pētāmajām personām ar vidējiem aknu darbības traucējumiem ( $\geq 7$  un  $< 9$  punkti pēc *Child-Pugh*) un 13 veselām saskaņotām kontroles personām. Pētāmajām personām ar vidējiem aknu darbības traucējumiem tazimelteona iedarbība palielinājās mazāk nekā divas reizes. Tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) tazimelteona lietošana nav pētīta, tādēļ, HETLIOZ nozīmējot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Tazimelteona 20 mg devas farmakokinētisko profilu salīdzināja 8 pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ)  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 8 pētāmajām personām ar nieru slimību pēdējā stadijā (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kuriem nepieciešama hemodialīze un 16 veselām saskaņotām kontroles personām. Mērot ar aprēķināto kreatinīna klīrensu un aprēķināto GFĀ, nenovēroja šķietamu saistību starp tazimelteonu CL/F un nieru funkciju. Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem CL/F klīrenss bija par 30 % mazāks nekā saskaņotajām kontroles personām, tomēr, ņemot vērā variabilitāti, atšķirība nebija nozīmīga. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Smēķētāji (smēķēšana ir vidējs CYP1A2 inducētājs)*

Smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem, tazimelteona ekspozīcija samazinājās par aptuveni 40 % (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientam jāsniedz norādījumi pārtraukt vai samazināt smēķēšanu, lietojot tazimelteonu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamus; tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

### Reproduktīvā toksikoloģija

Grūsnām žurku māītēm organoģenēzes laikā ievadīja tazimelteonu; ietekmi uz embriofetālo attīstību nenovēroja. Grūsnām trušu māītēm organoģenēzes laikā ievadīja tazimelteonu, ar lielāko pārbaudīto devu (200 mg/kg/dienā) novēroja embrija bojāeju un embriofetālu toksicitāti (samazināta augļa ķermeņa masa un aizkavēta osifikācija).

Žurkām organoģenēzes un laktācijas laikā iekšķīgi ievadot tazimelteonu, ar lielāko pārbaudīto devu pēcnācējiem pastāvīgi samazinājās ķermeņa masa, aizkavējās seksuālais briedums un fiziskā attīstība, kā arī radās neirobiheiviorāli traucējumi, bet pēcnācējiem ar vidējo pārbaudīto devu novēroja samazinātu ķermeņa masu. Deva bez iedarbības (50 mg/kg/dienā) ir aptuveni 25 reizes lielāka par ieteicamo dienas devu, rēķinot uz mg/m<sup>2</sup>.

### Kancerogēne

Pelēm nenovēroja pierādījumus par kancerogēnu potenciālu, testētās devas bija aptuveni 75 reizes lielākas par ieteicamo dienas devu, kas ir 20 mg/dienā, rēķinot uz mg/m<sup>2</sup>. Žurkām, lietojot 100 un 250 mg/kg/dienā, aknu audzēju biežums bija palielināts žurku tēviņiem (adenoma un karcinoma) un māītēm (adenoma); lietojot 250 mg/kg/dienā, palielinājās dzemdes (endometrija adenokarcinoma), kā arī dzemdes un dzemdes kakla (plakanšūnu karcinoma) biežums. Ar mazāko devu, kas tika testēta uz žurkām, kas ir aptuveni 10 reizes lielāka par ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/m<sup>2</sup>, audzēju biežums nepalielinājās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīģvielu saraksts**

#### Cietās kapsulas kodols

Bezūdens laktoze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrija kroskarmeloze  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

#### Cietās kapsulas apvalks

Želatīns  
Titāna dioksīds  
Briljanta zilais FCF  
Eritrozīns  
Oranždzeltenais S (E110)

#### Baltā drukas tinte

Šellaka  
Propilēnglikols  
Nātrija hidroksīds  
Povidons  
Titāna dioksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzģlabāšanas laiks**

4 gadi

Pēc pirmās pudeles atvēršanas: 30 dienas

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar 30 cietajām kapsulām ar bērniem neatveramu polipropilēna aizvākojumu, kas satur polipropilēna sveķu indukcijas slēgumu. Katrā pudelē vēl atrodas 1,5 g iepakojumi, kas satur mitruma uzsūcēju silīcija dioksīda gelu, un poliestera stiprinājumi.

Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1008/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 3. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 3. jūlijs

### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Nīderlande

## **B. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KĀRBA PUDELEI AR 30 VIENĪBĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

HETLIOZ 20 mg cietās kapsulas  
tasimelteon

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 20 mg tazimelteona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un oranždzeltenu S (E110).  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nenorīt mitruma uzsūcēju.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

Atvēršanas datums:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1008/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

HETLIOZ  
20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**MARĶĒJUMS PUDELEI AR 30 VIENĪBĀM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

HETLIOZ 20 mg cietās kapsulas  
tasimelton

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 20 mg tazimelteona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un oranždzeltenu S (E110).  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1008/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

HETLIOZ  
20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### HETLIOZ 20 mg cietās kapsulas tasimelteon

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! S iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir HETLIOZ un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms HETLIOZ lietošanas
3. Kā lietot HETLIOZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt HETLIOZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir HETLIOZ un kādam nolūkam tās lieto**

HETLIOZ satur aktīvo vielu tazimelteonu. Šīs zāles dēvē par “melatonīna agonistu”, un tās regulē organisma dienas ritmus.

Tās lieto, lai pilnīgi akliem pieaugušajiem ārstētu Ne 24 stundu miega un nomoda ritmu traucējumus (Ne 24).

#### **Kā HETLIOZ darbojas**

Cilvēkiem, kuriem ir redze, dienas un nakts gaismas līmeņu izmaiņas palīdz sinhronizēt organisma iekšējos ritmus, tostarp naktī rada miegainību un dienas laikā nodrošina aktivitāti. Organisms šos ritmus kontrolē, izmantojot daudzus procesus, tostarp palielinot un samazinot hormona melatonīna ražošanu.

Pacienti ar Ne 24, kuri ir pilnīgi akli, neredz gaismu, tādēļ viņu organisma ritmiem pazūd saskaņojums ar pasauli, kurā izmanto 24 stundas; tādēļ dienas laikā rodas miegainība un nakts laikā – nespēja gulēt. HETLIOZ aktīvā viela, tazimelteons, darbojas kā organisma laika ritmu uzturētājs, katru dienu tos atjaunojot. Tas saskaņo organisma ritmus ar ierasto 24 stundu dienas un nakts ciklu, uzlabojot miega režīmu. Tā kā katra cilvēka organisma ritmi ir individuāli atšķirīgi, lai pamanītu simptomu uzlabojumu, var būt nepieciešamas vairākas nedēļas līdz 3 mēnešiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms HETLIOZ lietošanas**

##### **Nelietojiet HETLIOZ šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret tazimelteonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pēc HETLIOZ lietošanas Jums jāgatavojas iet gulēt un jāveic tikai tās darbības, kuras parasti veicat pirms gulētiešanas.

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet HETLIOZ bērniem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka HETLIOZ nav pārbaudīts lietošanai bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem

### **Citas zāles un HETLIOZ**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot :

- zāles, kas samazina enzīma, ko dēvē par “CYP1A2”, aktivitāti. Piemērs ir fluvoksamīns, ko lieto depresijas un obsesīvi kompulsīvu traucējumu ārstēšanā;
- zāles, kas samazina enzīma, ko dēvē par “CYP3A4”, aktivitāti. Piemērs ir ketokonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- zāles, kas palielina enzīma, ko dēvē par “CYP3A4”, aktivitāti. Piemērs ir rifampicīns, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai;
- zāles, kas samazina enzīma, ko dēvē par “CYP2C19”, aktivitāti. Piemērs ir omeprazols, ko lieto kuņģa dedzināšanas un gastroezofagālās refluksa slimības (GERS) ārstēšanai;
- zāles, ko dēvē par “bēta blokatoriem”, ko lieto augsta asinsspiediena un citu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai. Daži piemēri ir atenolols, metoprolols un propranolols.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms HETLIOZ lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no tazimelteona lietošanas grūtniecības laikā. Ja HETLIOZ lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo HETLIOZ nav ieteicams lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā.

### **HETLIOZ satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir noteiktu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **HETLIOZ satur oranždzeltenu S (E110)**

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija pret oranždzeltenu S (E110). HETLIOZ satur oranždzeltenu S (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### **HETLIOZ satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot HETLIOZ**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena kapsula katru vakaru, vienu stundu pirms ejat gulēt. Mēģiniet zāles lietot katru vakaru vienā laikā. Tā kā katra cilvēka organisma ritmi ir individuāli atšķirīgi, lai pamanītu simptomu uzlabojumu, var būt nepieciešamas vairākas nedēļas vai mēneši. Tādēļ pirms pārbaudīšanas, vai zāles Jums palīdz, ārsts var lūgt lietot HETLIOZ līdz 3 mēnešiem.

### **HETLIOZ lietošana**

- Zāles lietojiet iekšķīgi.
- Kapsulu norijiet veselu.
- HETLIOZ vislabāk lietot tukšā dūšā, jo ēdiens var samazināt zāļu daudzumu, kas tiek uzsūkts organismā. Ja laika ziņā tuvu laikam, kad parasti lietojat zāles, Jūs ieturat maltīti ar lielu tauku saturu, pirms HETLIOZ lietošanas ieteicams uzgaidīt 2 stundas.
- Lai atvērtu pudeli, piespiediet vāciņu uz leju un grieziet pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam.



### **Ja esat lietojis HETLIOZ vairāk, nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis HETLIOZ vairāk nekā ārsts noteicis, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Pudeli ņemiet sev līdzi, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis

### **Ja esat aizmirsis lietot HETLIOZ**

- Izlaidiet aizmirsto devu. Nākamajā dienā parastajā laikā lietojiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu.

### **Ja pārtraucat lietot HETLIOZ**

Nepārtrauciet HETLIOZ lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

- Ja HETLIOZ nelieto katru vakaru, organisma ritmi atkārtoti zaudēs saskaņojumu ar parasto 24 stundu dienas un nakts ciklu. Tas nozīmē, ka simptomi atgriezīsies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var novērot turpmāk norādītās blakusparādības.

### **Ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- galvassāpes

### **Bieži** (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)

- miega režīma izmaiņas
- apgrūtināta gulēšana
- reibonis
- sausa mute
- nogurums
- gremošanas traucējumi
- slikta dūša
- asins analīzes, kurās novērojamas aknu darbības izmaiņas (alanīna aminotransferāze)
- neparasti sapņi
- miegainība

### **Retāk** (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100)

- patoloģiska vai izmainīta garša
- asins analīzes, kurās novērojamas aknu darbības izmaiņas (aspartāta aminotransferāze un gamma glutamiltransferāze)
- dienas laikā palielināta urinācija
- nakts murgi
- zvanīšana ausīs
- miglaina sajūta galvā

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt sniegt plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt HETLIOZ**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kārbas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma un gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko HETLIOZ satur

- Aktīvā viela ir tazimelteons. Katra cietā kapsula satur 20 mg tazimelteona.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens laktoze, mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze, silīcijs, koloidāla bezūdens viela un magnija stearāts.
- Cietās kapsulas apvalks sastāv no želatīna, titāna dioksīda, briljanta zilā FCF, eritrozīna un oranždzeltenā S (E110).
- Baltā drukas tinte satur šellaku, propilēnglikolu, nātrijs hidroksīdu, povidonu un titāna dioksīdu.

### HETLIOZ ārējais izskats un iepakojums

HETLIOZ cietās kapsulas ir tumši zilas, necaurspīdīgas un uz tām ar baltu tinti atzīmēts “VANDA 20 mg”. Katrai pudelei ir bērniem neatverams vāciņš, un tajā ir 30 cietās kapsulas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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.  
Tlf: +49 (0)30 800 98845

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**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 (Ziemeļrija)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.