

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HETLIOZ 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τασιμελτεόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 183,25 mg λακτόζης (ως άνυδρης) και 0,03 mg κίτρινο πορτοκαλί S (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Σκληρό καψάκιο αδιαφανές, χρώματος σκούρου μπλε (διαστάσεις 19,4 mm x 6,9 mm) που φέρει την ένδειξη «VANDA 20 mg» με λευκή μελάνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το HETLIOZ ενδείκνυται για τη θεραπεία της διαταραχής μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης σε ενήλικες με ολική τύφλωση.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση και χρόνος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg (1 καψάκιο) τασιμελτεόνης την ημέρα μία ώρα πριν από την κατάκλιση, την ίδια ώρα κάθε βράδυ.

Το HETLIOZ προορίζεται για χρόνια χρήση.

Ηλικιωμένοι

Για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τασιμελτεόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

(κατηγορία Γ κατά Child-Pugh) και, ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της τασιμελτεόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τασιμελτεόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για χορήγηση από το στόμα. Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Αποφύγετε τη θραύση καθώς η κόνις έχει δυσάρεστη γεύση.

Η τασιμελτεόνη θα πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή. Εάν οι ασθενείς καταναλώσουν ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, συνιστάται να περιμένουν τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη τασιμελτεόνης (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μετά τη λήψη τασιμελτεόνης οι ασθενείς πρέπει να περιορίζουν τη δραστηριότητά τους και να προετοιμάζονται για την κατάκλιση.

Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν η τασιμελτεόνη χορηγείται σε συνδυασμό με φλουβοξαμίνη ή άλλον ισχυρό αποκλειστή του CYP1A2, ιδιαίτερα με αποκλειστές που επίσης αποκλείουν άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση της τασιμελτεόνης λόγω της πιθανής μεγάλης αύξησης της έκθεσης στην τασιμελτεόνη και, συνεπώς, του μεγαλύτερου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν η τασιμελτεόνη χορηγείται σε συνδυασμό με ριφαμπίνη ή άλλον επαγωγέα του CYP3A4, λόγω της πιθανής μεγάλης μείωσης της έκθεσης στην τασιμελτεόνη και, άρα, της περιορισμένης αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να αρχίζουν τη θεραπεία με τασιμελτεόνη χωρίς να λαμβάνουν υπόψη την κirkάδια φάση. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την ανταπόκριση του ασθενούς στην τασιμελτεόνη 3 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, χρησιμοποιώντας τη συνέντευξη με τον κλινικό ιατρό προκειμένου να εκτιμηθεί η συνολική λειτουργία με έμφαση στα παράπονα σχετικά με τον ύπνο-εγρήγορση.

Έκδοχα

Το HETLIOZ σκληρά καψάκια περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το HETLIOZ σκληρά καψάκια περιέχει την αζωχρωστική ουσία κίτρινο πορτοκαλί S (E110), η οποία ενδέχεται να προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τασιμελτεόνη

Έχει διαπιστωθεί ότι τα ένζυμα CYP1A2 και CYP3A4 επιδρούν στον μεταβολισμό της τασιμελετόνης, με μικρό ρόλο για το CYP2C9/C19. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν τα ένζυμα CYP1A2 και CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό της τασιμελετόνης *in vivo*.

Ισχυροί αποκλειστές του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη και ενοξασίνη)

Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν η τασιμελετόνη χορηγείται σε συνδυασμό με φλουβοξαμίνη ή άλλον ισχυρό αποκλειστή του CYP1A2, όπως η σιπροφλοξασίνη και η ενοξασίνη, λόγω της πιθανής μεγάλης αύξησης της έκθεσης στην τασιμελετόνη και, συνεπώς, του μεγαλύτερου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών: η AUC_{0-inf} και η C_{max} της τασιμελετόνης αυξήθηκαν κατά 7 και 2 φορές αντίστοιχα όταν συγχορηγήθηκε με φλουβοξαμίνη 50 mg (μετά από 6 ημέρες θεραπείας με φλουβοξαμίνη 50 mg την ημέρα). Αυτό κρίνεται ακόμα πιο σημαντικό για ισχυρούς αποκλειστές του CYP1A2 που επίσης αποκλείουν άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση της τασιμελετόνης (π.χ. φλουβοξαμίνη και σιπροφλοξασίνη).

Ισχυροί αποκλειστές του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη)

Η έκθεση στην τασιμελετόνη αυξήθηκε κατά περίπου 50% όταν συγχορηγήθηκε με κετοκοναζόλη 400 mg (μετά από 5 ημέρες θεραπείας με κετοκοναζόλη 400 mg την ημέρα). Η κλινική σχέση αυτού του ενός παράγοντα είναι ασαφής, αλλά με την αυξημένη έκθεση συνιστάται προσοχή για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπίνη)

Η χρήση τασιμελετόνης σε συνδυασμό με ριφαμπίνη ή άλλους επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται λόγω της δυνητικής μεγάλης μείωσης της έκθεσης στην τασιμελετόνη και, άρα, της περιορισμένης αποτελεσματικότητας: η έκθεση στην τασιμελετόνη μειώθηκε κατά περίπου 90% όταν συγχορηγήθηκε με ριφαμπίνη 600 mg (μετά από 11 ημέρες θεραπείας με ριφαμπίνη 600 mg την ημέρα).

Κάπνισμα (μέτριος επαγωγέας του CYP1A2)

Στους καπνιστές, η έκθεση στην τασιμελετόνη μειώθηκε κατά περίπου 40% σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να δοθούν στον ασθενή οδηγίες να διακόψει ή να μειώσει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της λήψης τασιμελετόνης.

Βήτα αποκλειστές

Η αποτελεσματικότητα της τασιμελετόνης ενδέχεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βήτα ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων. Συνιστάται η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας για τις περιπτώσεις όπου, εάν δεν επιτυγχάνεται αποτελεσματικότητα από τον ασθενή με τη φαρμακευτική αγωγή με βήτα-αποκλειστή, ο ιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο κατά πόσο η υποκατάσταση του βήτα-αποκλειστή με άλλη φαρμακευτική αγωγή εκτός του βήτα-αποκλειστή θεωρείται αιτιολογημένη ή να διακόψει τη χρήση του Hetlioz.

Δυνητική επίδραση του οινοπνεύματος στην τασιμελετόνη

Σε μια μελέτη με 28 υγιείς εθελοντές, μια εφάπαξ δόση αιθανόλης (0,6 g/kg σε γυναίκες και 0,7 g/kg σε άνδρες) συγχορηγήθηκε με δόση 20 mg τασιμελετόνης. Στις μετρήσεις ορισμένων ψυχοκινητικών δοκιμασιών (δηλητηρίαση, μέθη, εγρήγορση/λήθαργος, δοκιμασία ισορροπίας σε πλατφόρμα) παρατηρήθηκε τάση για μεγαλύτερη επίδραση της τασιμελετόνης σε συνδυασμό με την αιθανόλη σε σύγκριση με την αιθανόλη μόνη της, αλλά οι επιδράσεις δεν κρίθηκαν σημαντικές.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση της τασιμελετόνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα, η χορήγηση δόσεων τασιμελετόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μεγαλύτερων από αυτές που χρησιμοποιούνται κλινικά προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα (εμβρυική θνησιμότητα, νευροσυμπεριφορική δυσλειτουργία και καθυστέρηση της ανάπτυξης σε νεογνά). Ως προληπτικό μέτρο είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της τασιμελετόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τασιμελτεόνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με τασιμελτεόνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της τασιμελτεόνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι μελέτες αναπαραγωγής και αναπτυξιακής τοξικότητας έδειξαν ότι σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις τασιμελτεόνης οι οιστρικοί κύκλοι επιμηκύνθηκαν, χωρίς καμία επίδραση στην ικανότητα ζευγαρώματος ή στη γονιμότητα των αρσενικών, με οριακή επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τασιμελτεόνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, και επομένως μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη λήψη τασιμελτεόνης, οι ασθενείς πρέπει να περιορίζουν τη δραστηριότητά τους και να προετοιμάζονται για κατάκλιση, ενώ δεν πρέπει να χρησιμοποιούν μηχανές διότι η τασιμελτεόνη μπορεί να επηρεάσει τις επιδόσεις σε δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική επαγρύπνηση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (>3%) κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ήταν κεφαλαλγία (10,4%), υπνηλία (8,6%), ναυτία (4,0%) και ζάλη (3,1%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και παροδικές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τασιμελτεόνη. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν υπνηλία (0,23%), εφιάλτες (0,23%) και κεφαλαλγία (0,17%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Παρακάτω απαριθμούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία τασιμελτεόνης, όπως προκύπτουν από δοκιμές στις οποίες μετείχαν 1772 ασθενείς και έλαβαν θεραπεία με τασιμελτεόνη. Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες, παρατίθενται δε με βάση την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα	Εφιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Υπνηλία, ζάλη	Δυσγευσία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσπεψία, ναυτία, ξηροστομία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Πολλακιουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Αίσθημα «θολότητας» στο κεφάλι
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλική τρανσφεράση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9. Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία από τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας τασιμελετόνης είναι περιορισμένη.

Όπως ακριβώς με τη διαχείριση κάθε υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα, σε συνδυασμό με άμεση πλύση στομάχου, ανάλογα με την περίπτωση. Εφόσον είναι απαραίτητο, πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια υγρά. Πρέπει να παρακολουθούνται η αναπνοή, οι σφυγμοί, η αρτηριακή πίεση και άλλες ζωτικές ενδείξεις και να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

Παρότι η αιμοκάθαρση ήταν αποτελεσματική στην απομάκρυνση της τασιμελετόνης και της πλειονότητας των μεταβολιτών της σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν είναι γνωστό εάν η αιμοκάθαρση μειώνει αποτελεσματικά την έκθεση σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, αγωνιστές των υποδοχέων μελατονίνης, κωδικός ATC: N05CH03:

Μηχανισμός δράσης

Η τασιμελετόνη είναι κιρκάδιος ρυθμιστής που επανασυντονίζει το κεντρικό βιολογικό ρολόι που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Η τασιμελετόνη δρα ως διπλός αγωνιστής υποδοχέα μελατονίνης, με δράση εκλεκτικού αγωνιστή στους υποδοχείς MT₁ και MT₂. Οι εν λόγω υποδοχείς θεωρείται ότι συμμετέχουν στον έλεγχο του κιρκάδιου ρυθμού.

Το κεντρικό βιολογικό ρολόι του οργανισμού ρυθμίζει τον κερκάρδιο ρυθμό των ορμονών, περιλαμβανομένης της μελατονίνης και της κορτιζόλης, και ευθυγραμμίζει/συγχρονίζει τις φυσιολογικές διεργασίες του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης και της μεταβολικής και καρδιαγγειακής ομοιόστασης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τασιμελετόνη δρα ως διπλός αγωνιστής υποδοχέα μελατονίνης στους υποδοχείς MT₁ και MT₂. Η τασιμελετόνη παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τον υποδοχέα MT₂ σε σύγκριση με τον υποδοχέα MT₁. Οι σημαντικότεροι μεταβολίτες της τασιμελετόνης παρουσιάζουν συγγένεια δέσμευσης προς τους υποδοχείς MT₁ και MT₂ μικρότερη από το ένα δέκατο της συγγένειας του αρχικού μορίου.

Η τασιμελετόνη και οι σημαντικότεροι μεταβολίτες της δεν παρουσιάζουν αξιόλογη συγγένεια προς άλλους 160 και άνω φαρμακολογικά συναφείς υποδοχείς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται το σύμπλοκο υποδοχέων GABA, η θέση δέσμευσης για τα κατασταλτικά υπνωτικά και οι υποδοχείς που δεσμεύουν νευροπεπτίδια, κυτοκίνες, σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη και οπιούχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τασιμελετόνης στη θεραπεία της διαταραχής μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες παράλληλων ομάδων (SET και RESET), σε ασθενείς με ολική τύφλωση με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης.

Στη μελέτη SET, 84 ασθενείς με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (μέσος όρος ηλικίας 54 έτη) τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τασιμελετόνη 20 mg ή εικονικό φάρμακο, μία ώρα πριν την κατάκλιση, την ίδια ώρα κάθε βράδυ για χρονικό διάστημα έως 6 μηνών.

Η RESET ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή διακοπής της θεραπείας σε 20 ασθενείς με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (μέσος όρος ηλικίας 55 έτη) η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας της τασιμελετόνης μετά από 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επί περίπου 12 εβδομάδες με 20 mg τασιμελετόνης μία ώρα πριν από την κατάκλιση, την ίδια ώρα κάθε βράδυ. Οι ασθενείς στους οποίους ο χρόνος επίτευξης των μέγιστων επιπέδων μελατονίνης συνέπιπτε την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα (σε αντίθεση με την αναμενόμενη ημερήσια καθυστέρηση) κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή να συνεχίσουν τη θεραπεία με 20 mg τασιμελετόνης επί 8 εβδομάδες.

Οι μελέτες SET και RESET αξιολόγησαν την επίδραση στο κεντρικό βιολογικό ρολόι του οργανισμού όπως μετρήθηκε με τα μοντέλα aMT6 και κορτιζόλης. Αμφότερες οι μελέτες έδειξαν την ικανότητα της τασιμελετόνης να επιδρά στο κεντρικό βιολογικό ρολόι ασθενών με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, η δε μελέτη RESET έδειξε ότι η συνεχής ημερήσια δόση τασιμελετόνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της επίδρασης.

Επίδραση στη διαταραχή μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

Στη μελέτη SET, η τασιμελετόνη επηρέασε τον κερκάρδιο ρυθμό τον μήνα 1 σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό από ό,τι το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με τα μοντέλα aMT6 και κορτιζόλης (20% έναντι 2,6 % και 17,5% έναντι 2,6%, αντίστοιχα). Οι αναλύσεις της επίδρασης τον μήνα 7 σε μια υποομάδα ασθενών έδειξαν ότι το 59% των ασθενών που έλαβαν τασιμελετόνη αποκρίθηκαν τον μήνα 7 υποδηλώνοντας ότι σε ορισμένους ασθενείς η απόκριση στη θεραπεία ενδέχεται να χρειάζεται εβδομάδες ή μήνες για να εκδηλωθεί. Η μελέτη RESET απέδειξε τη διατήρηση της επίδρασης μετά τη διακοπή της θεραπείας με τασιμελετόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (aMT6: 90% έναντι 20% και κορτιζόλη: 80% έναντι 20%).

Κλινική απόκριση σε ασθενείς με διαταραχή μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

Η αποτελεσματικότητα της τασιμελτεόνης στη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων, περιλαμβανομένου του κικκάδιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης και της κλινικής συνολικής λειτουργικότητας ασθενών με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης τεκμηριώθηκε στις μελέτες SET και RESET (Πίνακας 3). Για την αξιολόγηση της κλινικής απόκρισης στο πλαίσιο της μελέτης SET χρησιμοποιήθηκε μια σύνθετη κλίμακα 4 μετρήσεων της διάρκειας και στιγμής επέλευσης του ημερήσιου και του νυχτερινού ύπνου, των εφιαλτών και της συνολικής λειτουργικότητας. Για να θεωρηθεί ένας ασθενής ότι αποκρίνεται κλινικά στη θεραπεία απαιτείται επίδραση σε συνδυασμό με βαθμολογία ≥ 3 στη συγκεκριμένη κλίμακα, γνωστή και ως κλίμακα κλινικής απόκρισης μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης (N24CRS). Οι συνιστώσες της κλίμακας αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κλίμακα κλινικής απόκρισης μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

Αξιολόγηση	Κατώφλιο απόκρισης
Χρόνος νυχτερινού ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών νυκτών	≥ 45 λεπτά αύξηση στη μέση διάρκεια του νυχτερινού ύπνου
Χρόνος ημερήσιου ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών ημερών	≥ 45 λεπτά μείωση στη μέση διάρκεια του ημερήσιου ύπνου
Χρόνος ύπνου	≥ 30 λεπτά αύξηση και τυπική απόκλιση ≤ 2 ώρες κατά τη διάρκεια της διπλής τυφλής φάσης
Κλινική Συνολική Εντύπωση Μεταβολής (CGI-C)	$\leq 2,0$ από τον μέσο όρο των ημερών 112 και 183 σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές

Κλινική απόκριση στη σχέση ύπνου-εγρήγορσης και μετρήσεις του χρόνου επέλευσης

Οι μελέτες SET και RESET αξιολόγησαν τη διάρκεια και τον χρόνο επέλευσης του νυχτερινού ύπνου και των βραχείας διάρκειας ύπνων κατά τη διάρκεια της ημέρας μέσω ημερολογίων τα οποία τηρούσαν οι ασθενείς. Στο πλαίσιο της μελέτης SET, τα ημερολόγια των ασθενών τηρήθηκαν κατά μέσο όρο για 88 ημέρες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και για 133 ημέρες κατά τη διάρκεια της τυχαιοποίησης. Στο πλαίσιο της μελέτης RESET, τα ημερολόγια των ασθενών τηρήθηκαν κατά μέσο όρο για 57 ημέρες κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής φάσης και για 59 ημέρες κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης διακοπής της θεραπείας.

Επειδή τα συμπτώματα της διακοπής του νυχτερινού ύπνου και της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας έχουν κυκλικό ρυθμό σε ασθενείς με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, με τη σοβαρότητα να ποικίλλει ανάλογα με τον βαθμό αντιστοίχισης του κικκάδιου ρυθμού κάθε ασθενούς στον 24ωρο ρυθμό (ελάχιστα σοβαρά όταν υπάρχει πλήρης αντιστοίχιση, πολύ σοβαρά όταν η αντιστοίχιση παρουσιάζει απόκλιση κατά 12 ώρες), τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας για τον συνολικό χρόνο νυχτερινού ύπνου και τη διάρκεια ημερήσιων ύπνων βραχείας διάρκειας, βασίστηκαν στο 25% των νυκτών με τον μικρότερο χρόνο ύπνου και στο 25% των ημερών με τον μεγαλύτερο χρόνο ημερήσιου ύπνου βραχείας διάρκειας. Στη μελέτη SET, οι ασθενείς στην ομάδα τασιμελτεόνης είχαν κατά την έναρξη της μελέτης κατά μέσο όρο 195 λεπτά νυχτερινού ύπνου και 137 λεπτά ημερήσιου ύπνου βραχείας διάρκειας στο 25% των πλέον συμπτωματικών νυκτών και ημερών αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος επέλευσης του ύπνου αξιολογήθηκε με βάση το επιθυμητό διάστημα συνεχόμενου ύπνου κάθε ατόμου κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας κικκάδιας περιόδου. Η θεραπεία με τασιμελτεόνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση όλων των εν λόγω τελικών σημείων στις μελέτες SET και RESET, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Επιδράσεις της θεραπείας με 20 mg τασιμελτεόνης στην κλινική απόκριση ασθενών με σύνδρομο μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

	Τασιμελτεόνη 20 mg	Εικονικό φάρμακο	% Διαφορά	τιμή p
Μελέτη SET				
Κλινική απόκριση (Επίδραση + N24CRS ≥ 3) ⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	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
Διάρκεια νυχτερινού ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών νυκτών (λεπτά) ⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Διάρκεια ημερήσιου ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών ημερών (λεπτά) ^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
Βελτίωση ≥ 45 λεπτά στον νυχτερινό και ημερήσιο ύπνο (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Χρόνος επέλευσης του ύπνου (λεπτά) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Μελέτη RESET				
Διάρκεια νυχτερινού ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών νυκτών (λεπτά) ⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Διάρκεια ημερήσιου ύπνου κατά το 25% των πλέον συμπτωματικών ημερών (λεπτά) ^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Χρόνος επέλευσης του ύπνου (λεπτά) ^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Οι μεγαλύτεροι αριθμοί υποδηλώνουν βελτίωση

⁽²⁾ Ανάλυση ευαισθησίας

⁽³⁾ Η τιμή p βασίστηκε στην ανάλυση μοντέλου συνδιακύμανσης, οι δε μονάδες εκφράζονται σε λεπτά σύμφωνα με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων (LS)

⁽⁴⁾ Οι μικρότεροι αριθμοί υποδηλώνουν βελτίωση

⁽⁵⁾ Εκ των υστέρων ανάλυση

Απόκριση στις μετρήσεις κλινικής συνολικής λειτουργικότητας

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τασιμελτεόνη εμφάνισαν συνολική βελτίωση στην κλινική συνολική λειτουργικότητα (CGI-C = 2,6) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο οι οποίοι δεν εμφάνισαν καμία βελτίωση (CGI-C = 3,4) σε σύγκριση με τη σοβαρότητα του μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης κατά την έναρξη της μελέτης (μέση διαφορά με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων = -0,8, p=0,0093) (Πίνακας 4). Η αποτελεσματικότητα της τασιμελτεόνης στη βελτίωση της κλινικής συνολικής λειτουργικότητας αξιολογήθηκε στη μελέτη SET. Η Κλινική Συνολική Εντύπωση Μεταβολής (CGI-C) αντανακλά τη γενική λειτουργικότητα του ασθενή σε επίπεδο κοινωνικό, επαγγελματικό και υγείας και αξιολογείται με μια 7βάθμια κλίμακα, στο κέντρο της οποίας βρίσκεται η ένδειξη *Καμία μεταβολή* (4), την οποία οι ερευνητές χρησιμοποιούν για την αξιολόγηση της βελτίωσης των ασθενών από τις αρχικές τιμές σε ό,τι αφορά τα συμπτώματα της συνολικής λειτουργικότητας. Η αξιολόγηση γίνεται σύμφωνα με την ακόλουθη κλίμακα: 1 = πολύ μεγάλη βελτίωση, 2 = μεγάλη βελτίωση, 3 = ελάχιστη βελτίωση, 4 = καμία μεταβολή, 5 = ελάχιστη επιδείνωση, 6 = μεγάλη επιδείνωση ή 7 = πολύ μεγάλη επιδείνωση.

Πίνακας 4: Κλινική συνολική λειτουργικότητα σε ασθενείς με σύνδρομο μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης

	Τασιμελτεόνη 20 mg	Εικονικό φάρμακο	τιμή p
CGI-C (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων)	2,6	3,4	0,0093

Για πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια βλ. παράγραφο 4.8.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με HETLIOZ σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ολική τύφλωση που άσχουν από σύνδρομο μη 24ωρου κύκλου εγρήγορσης/ύπνου. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τασιμελτεόνης με δόσεις που κυμαίνονται από 3 έως 300 mg (0,15 έως 15 φορές τη συνιστώμενη ημερήσια δόση) είναι γραμμική. Η φαρμακοκινητική της τασιμελτεόνης και των μεταβολιτών της δεν μεταβλήθηκε με την επαναλαμβανόμενη ημερήσια δοσολογία.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις (T_{max}) της τασιμελτεόνης παρατηρήθηκαν περίπου 0,5 ώρα μετά από τη χορήγηση από το στόμα σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της τασιμελτεόνης είναι περίπου 38%.

Χορηγούμενη με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, η C_{max} της τασιμελτεόνης ήταν 44% μικρότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση που παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε σε κατάσταση νηστείας και η μέση T_{max} καθυστέρησε κατά περίπου 1,75 ώρες. Συνεπώς, η τασιμελτεόνη πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή. Εάν οι ασθενείς καταναλώσουν γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, συνιστάται να περιμένουν τουλάχιστον 2 ώρες πριν λάβουν τασιμελτεόνη.

Κατανομή

Η φαινομενική από του στόματος κατανομή του όγκου της τασιμελτεόνης σε σταθερή κατάσταση σε υγιείς ενήλικες είναι περίπου 59-126 l. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η τασιμελτεόνη δεσμεύεται σε πρωτεΐνες σε ποσοστό 88,6 - 90,1% περίπου.

Βιομετασχηματισμός

Η τασιμελτεόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Ο μεταβολισμός της τασιμελτεόνης συνίσταται κυρίως στην οξείδωση πολλών σημείων της δομής της και στην οξειδωτική απαλκυλίωση που οδηγεί στο άνοιγμα του δακτυλίου του διυδροφορανίου, κάτι το οποίο επιτρέπει την περαιτέρω οξείδωσή της για τον σχηματισμό καρβοξυλικού οξέος. Έχει διαπιστωθεί ότι τα ένζυμα CYP1A2 (35,4%) και CYP3A4 (24,3%) επηρεάζουν στον μεταβολισμό της τασιμελτεόνης. Τα ένζυμα CYP2C9 (18,8%) και CYP2C19 (15,1%) επίσης συμβάλλουν στο μεταβολισμό της τασιμελτεόνης. Η κάθαρση της τασιμελτεόνης δεν φαίνεται να επηρεάζεται από πολυμορφισμούς σε αυτά τα ένζυμα.

Το φαινολικό γλυκουρονίδιο αποτελεί την κύρια μεταβολική οδό φάσης II.

Οι κύριοι μεταβολίτες είχαν τουλάχιστον 13 φορές μικρότερη δραστηριότητα στους υποδοχείς μελατονίνης σε σύγκριση με την τασιμελετόνη.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης τασιμελετόνης από το στόμα, το 80% της συνολικής ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα και περίπου 4% στα κόπρανα, με αποτέλεσμα μέση ανάκτηση της τάξης του 84%. Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε με τη μορφή της αρχικής ουσίας στα ούρα.

Ο παρατηρηθείς μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της τασιμελετόνης είναι $1,3 \pm 0,4$ ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής, συνυπολογιζόμενος με την τυπική απόκλιση των βασικών μεταβολιτών, κυμαίνεται από $1,3 \pm 0,5$ έως $3,7 \pm 2,2$.

Η επαναλαμβανόμενη εφάπαξ ημερήσια δόση της τασιμελετόνης δεν επιφέρει αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ή σημαντική συσσώρευση της τασιμελετόνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένα άτομα, η έκθεση στην τασιμελετόνη αυξήθηκε στο διπλάσιο περίπου σε σύγκριση με μη ηλικιωμένους ενήλικες. Λόγω της συνολικής μεταβλητότητας μεταξύ των υποκειμένων που έλαβαν τασιμελετόνη, η αύξηση αυτή δεν είναι κλινικά συναφής και δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης.

Φύλο

Η μέση συνολική έκθεση στην τασιμελετόνη ήταν περίπου 1,6 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Λόγω της συνολικής μεταβλητότητας μεταξύ των υποκειμένων που έλαβαν τασιμελετόνη, η αύξηση αυτή δεν είναι κλινικά συναφής και δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης.

Φυλή

Η φυλή δεν επηρεάζει την φαινομενική κάθαρση της τασιμελετόνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εικόνα της δόσης των 20 mg τασιμελετόνης συγκρίθηκε σε 8 υποκείμενα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία ≥ 5 και ≤ 6 στην κλίμακα κατά Child-Pugh), 8 υποκείμενα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία ≥ 7 και ≤ 9 στην κλίμακα κατά Child-Pugh) και 13 υγιείς μάρτυρες. Η έκθεση στην τασιμελετόνη ήταν αυξημένη λιγότερο από το διπλάσιο σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τασιμελετόνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh). Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του HETLIOZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εικόνα της δόσης των 20 mg τασιμελετόνης συγκρίθηκε σε 8 υποκείμενα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≤ 29 mL/min/1,73m²), 8 υποκείμενα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (GFR < 15 mL/min/1,73m²) που απαιτεί αιμοδύλιση και 16 υγιείς μάρτυρες. Δεν υπήρξε φαινόμενη συσχέτιση μεταξύ της τασιμελετόνης CL/F και της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε με την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ή τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Τα υποκείμενα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είχαν κατά 30% μικρότερη εμφανή κάθαρση (CL/F) σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβλητότητα, η διαφορά δεν είναι σημαντική. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Καπνιστές (το κάπνισμα είναι μέτριος επαγωγέας του CYP1A2)

Η έκθεση στην τασιμελετώνη μειώθηκε κατά περίπου 40% σε καπνιστές, σε σύγκριση με μη καπνιστές (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να διακόψει ή να μειώσει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της λήψης τασιμελετώνης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην εμβρυική ανάπτυξη σε κυοφορούντες επίμυες που έλαβαν τασιμελετώνη κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Σε κυοφορούντα κουνέλια που έλαβαν τασιμελετώνη κατά την περίοδο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και καθυστερημένη οστεοποίηση) με τις υψηλότερες δοκιμαστικές δόσεις (200 mg/kg/ημέρα).

Η χορήγηση τασιμελετώνης από το στόμα σε επίμυες κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης και της γαλουχίας είχε ως αποτέλεσμα τη διαρκή μείωση του σωματικού βάρους, καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση και σωματική ανάπτυξη, νευροσυμπεριφορικές βλάβες σε νεογνά με τις υψηλότερες δοκιμαστικές δόσεις και μειωμένο σωματικό βάρος σε νεογνά με τις μεσαίες δόσεις. Η δόση χωρίς καμία επίδραση (50 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 25 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση υπολογιζόμενη, σε mg/m².

Καρκινογένεση

Δεν παρατηρήθηκε καμία απόδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς. Η υψηλότερη δόση που εξετάστηκε είναι περίπου 75 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση των 20 mg/ημέρα, υπολογιζόμενη σε mg/m². Σε επίμυες, η συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων αυξήθηκε σε αρσενικά (αδένωμα και καρκίνωμα) και θηλυκά ζώα (αδένωμα) με τη δόση των 100 και 250 mg/kg/ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης όγκων στη μήτρα (ενδομήτριο αδενοκαρκίνωμα), στη μήτρα και στον τράχηλο (καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο) αυξήθηκε με τη δόση των 250 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων με τη χαμηλότερη δοκιμαστική δόση σε επίμυες, η οποία είναι περίπου 10 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, υπολογιζόμενη σε mg/m².

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας σκληρού καψακίου

Άνυδρη λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Διοξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο

Περίβλημα σκληρού καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου

Λαμπρό Κυανό FCF
Ερυθροσίνη
Κίτρινο πορτοκαλί S (E 110)

Λευκή μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο του νατρίου
Ποβιδόνη
Διοξείδιο του τιτανίου

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

Μετά από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 30 ημέρες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχει 30 σκληρά καψάκια, με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με επαγωγική σφράγιση από ρητίνη πολυπροπυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει επίσης 1,5 g αποξηραντικής γέλης πυριτικού οξέος και προστατευτικό κάλυμμα από πολυεστέρα. Μέγεθος συσκευασίας: 30 σκληρά καψάκια.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1008/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Ιουλίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 3 Ιουλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ 30 ΚΑΨΑΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΗΕΤΛΙΟΖ 20 mg σκληρά καψάκια
τασιμελτεόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τασιμελτεόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και κίτρινο πορτοκαλί S (E110).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε το εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1008/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 30 ΚΑΨΑΚΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΗΕΤΛΙΟΖ 20 mg σκληρά καψάκια
τασιμελτεόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τασιμελτεόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και κίτρινο πορτοκαλί S (E110).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1008/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

HETLIOZ 20 mg σκληρά καψάκια τασιμελτεόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το HETLIOZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το HETLIOZ
3. Πώς να πάρετε το HETLIOZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το HETLIOZ
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το HETLIOZ και ποια είναι η χρήση του

Το HETLIOZ περιέχει τη δραστική ουσία τασιμελτεόνη. Το HETLIOZ ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αγωνιστές μελατονίνης και δρουν ως ρυθμιστές του ημερήσιου ρυθμού του οργανισμού.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαταραχής μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης σε ενήλικες με ολική τύφλωση.

Πώς δρα το HETLIOZ

Στα άτομα με όραση, η εναλλαγή στα επίπεδα φωτός μεταξύ ημέρας και νύχτας βοηθά στον συγχρονισμό του εσωτερικού ρυθμού του οργανισμού, όπου περιλαμβάνεται το αίσθημα υπνηλίας τη νύχτα και η κατάσταση εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο οργανισμός ελέγχει τους ρυθμούς αυτούς με πολλούς τρόπους, μεταξύ των οποίων η αύξηση και η μείωση της παραγωγής της ορμόνης μελατονίνης.

Οι ασθενείς με μη 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης με ολική τύφλωση δεν αντιλαμβάνονται το φως και, συνεπώς, ο ρυθμός του οργανισμού τους εκτροχιάζεται από το 24ωρο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και την αύπνια κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η δραστική ουσία του HETLIOZ, η τασιμελτεόνη, μπορεί να λειτουργεί ως χρονομετρο των ρυθμών του οργανισμού και να τους επαναρρυθμίζει καθημερινά. Ευθυγραμμίζει τους ρυθμούς του οργανισμού με το τυπικό 24ωρο βελτιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις συνήθειες ύπνου. Λόγω των εξατομικευμένων διαφορών στους ρυθμούς του οργανισμού κάθε ατόμου, η βελτίωση των συμπτωμάτων μπορεί να γίνει αντιληπτή μετά από εβδομάδες ή έως και 3 μήνες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το HETLIOZ

Μην πάρετε το HETLIOZ

σε περίπτωση αλλεργίας στην τασιμελτεόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μετά τη λήψη του HETLIOZ πρέπει να προετοιμαστείτε για την κατάκλιση και να περιορίσετε τις δραστηριότητές σας σε αυτές που κάνετε συνήθως πριν πάτε για ύπνο.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε HETLIOZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι το HETLIOZ δεν έχει δοκιμαστεί σε άτομα αυτής της ηλικιακής ομάδας και οι επιδράσεις του δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και HETLIOZ

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP1A2. Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου είναι η φλουβοξαμίνη, η οποία χορηγείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (ΙΨΔ).
- φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP3A4. Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου είναι η κετοконаζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP3A4. Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου είναι η ριφαμπικίνη, η οποία χορηγείται για τη θεραπεία της φυματίωσης.
- φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP2C19. Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου είναι η ομεπραζόλη, η οποία χορηγείται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ).
- φάρμακα γνωστά ως βήτα αποκλειστές, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και άλλων καρδιακών προβλημάτων. Τέτοια φάρμακα είναι, για παράδειγμα, η ατενολόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη.

Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε HETLIOZ.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ως μέτρο προφύλαξης, προτιμάται η αποφυγή της χρήσης της τασιμελετόνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το HETLIOZ, συμβουλευθείτε άμεσα τον γιατρό σας καθώς η χρήση του HETLIOZ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού δεν ενδείκνυται.

Το HETLIOZ περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν από τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Το HETLIOZ περιέχει κίτρινο πορτοκαλί S (E110)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε αλλεργικοί στο κίτρινο πορτοκαλί S (E110). Το HETLIOZ περιέχει τη χρωστική κίτρινο πορτοκαλί S (E110), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το HETLIOZ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το HETLIOZ

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο κάθε βράδυ, μία ώρα πριν από την κατάκλιση. Προσπαθήστε να παίρνετε το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε βράδυ. Λόγω των εξατομικευμένων διαφορών στους ρυθμούς του οργανισμού κάθε ατόμου, η βελτίωση των συμπτωμάτων μπορεί να γίνει αντιληπτή μετά από εβδομάδες ή και μήνες. Για τον λόγο αυτό ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παίρνετε το HETLIOZ για χρονικό διάστημα έως 3 μηνών πριν ελέγξει εάν το φάρμακο είναι αποτελεσματικό για εσάς.

Λήψη του HETLIOZ

- Πάρτε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο.
- Είναι καλύτερο να παίρνετε το HETLIOZ με άδειο στομάχι, καθώς το φαγητό μπορεί να μειώσει την ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από τον οργανισμό σας. Εάν καταναλώσετε γεύμα πλούσιο σε λιπαρά περίπου την ώρα που θα έπρεπε να λάβετε το φάρμακο, είναι καλύτερα να περιμένετε 2 ώρες πριν λάβετε το HETLIOZ.
- Για να ανοίξετε τη φιάλη, πιέστε το πάμα προς τα κάτω και στρέψτε το αντίθετα προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση HETLIOZ από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη δόση HETLIOZ από τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο νοσοκομείο για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το HETLIOZ

- Παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το HETLIOZ

Μην διακόπτετε τη λήψη του HETLIOZ χωρίς να συνηγορηθείτε με τον γιατρό σας.

- Εάν δεν λαμβάνετε το HETLIOZ κάθε βράδυ, οι ρυθμοί του οργανισμού σας θα εκτροχιαστούν και πάλι από τον συνηθισμένο 24ωρο κύκλο ημέρας-νύχτας. Αυτό σημαίνει ότι τα συμπτώματα θα επανέλθουν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο.

Πολύ συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- κεφαλαλγία

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα

- αλλαγές στις συνήθειες ύπνου
- δυσκολία στον ύπνο
- ζάλη
- ξηροστομία
- κόπωση
- δυσπεψία
- αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι
- αποτελέσματα εξετάσεων αίματος που δείχνουν αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατος (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- μη φυσιολογικά όνειρα
- υπνηλία

Όχι συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 100 άτομα

- μη φυσιολογική γεύση ή αλλοιώσεις στη γεύση
- αποτελέσματα εξετάσεων αίματος που δείχνουν αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατος (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράση)
- συχνοουρία κατά τη διάρκεια της ημέρας
- εφιάλτες
- βούισμα στα αυτιά
- αίσθημα «θολότητας» στο κεφάλι

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το HETLIOZ

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά από τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το HETLIOZ

- Η δραστική ουσία είναι η τασιμελετόνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τασιμελετόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρη λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο και στεατικό μαγνήσιο.
- Το σκληρό κέλυφος του καψακίου αποτελείται από ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου, λαμπρό κυανό FCF, ερυθροσίνη και κίτρινο πορτοκαλί S (E 110).
- Η λευκή μελάνη εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του νατρίου, ποβιδόνη και διοξείδιο του τιτανίου.

Εμφάνιση του HETLIOZ και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια HETLIOZ είναι αδιαφανή, σκούρου μπλε χρώματος με τυπωμένη την ένδειξη «VANDA 20 mg» με λευκό χρώμα. Κάθε φιάλη έχει ανθεκτικό για τα παιδιά βιδωτό πώμα και περιέχει 30 σκληρά καψάκια.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

AcertiPharma B.V.
Boschstraat
4811 GC Breda
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Βόρεια Ιρλανδία)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.