

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hetlioz 20 mg, kovat kapselit

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tasimelteonia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen kova kapseli sisältää 183,25 mg laktoosia (vedetöntä) ja 0,03 mg paraoranssi S:ää (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Tummansininen läpikuultamaton kova kapseli, jossa on merkintä ”VANDA 20 mg” valkoisella musteella. Kapselin koko on ”koko I” (mitat 19,4 x 6,9 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hetlioz on tarkoitettu unen vuorokausivaihteluhäiriöistä kärsivien täysin sokeiden aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja ajoitus

Hetliozin suositeltu annostus on 20 mg (yksi kapseli) päivässä, ja annos otetaan tuntia ennen nukkumaanmenoa samaan aikaan joka ilta.

Hetlioz otetaan ilman ruokaa. Hyvin rasvaisen aterian syönnin jälkeen on suositeltavaa odottaa vähintään kaksi tuntia ennen Hetliozin ottamista (ks. kohta 5.2.).

Potilaita neuvotaan aloittamaan Hetlioz-hoito vuorokausirytmistä riippumatta. Lääkärien pitää arvioida potilaan hoitovaste tasimelteonille kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Haastattelussa on arvioitava potilaan yleistä toimintakykyä, ja erityisesti uni-valverytmiin liittyviin ongelmiin.

Hetlioz on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). Hetlioziä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C). Sen vuoksi Hetlioziin määräämisessä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on syytä olla varovainen.

Pediatriset potilaat

Tasimelteonin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Kovat kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hetlioziin ottamisen jälkeen potilaiden on alettava valmistautua menemään nukkumaan.

Kun Hetlioziä käytetään yhdessä fluvoksamiinin tai muiden voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kanssa, erityisesti niiden kanssa, jotka myös estävät muita Hetlioziin puhdistumaan osallistuvia entsyymejä, on syytä varovaisuuteen, koska tasimelteonille altistuminen saattaa lisääntyä merkittävästi, jolloin myös haittavaikutusten riski on suurempi (ks. kohta 4.5).

Varovaisuuteen on syytä myös, kun Hetlioziä käytetään yhdessä rifampisiinin tai muiden CYP3A4:n indusoiden kanssa, koska tasimelteonille altistuminen saattaa pienentyä merkittävästi ja lääkkeen teho saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Kovat Hetliozi-kapselit sisältävät laktoosia. Sellaisten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Kovat Hetliozi-kapselit sisältävät atsoväriainetta nimeltä paraoranssi S (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset tasimelteoniin:

CYP1A2 ja CYP3A4 ovat entsyymejä, joiden on todettu vaikuttavan tasimelteonin metaboliaan, jossa CYP2C9/C19 on myös osoittanut pientä vaikutusta. CYP1A2:ta ja CYP3A4:ää estävien lääkevalmisteiden on osoitettu muuttavan tasimelteonin metaboliaa *in vivo*.

Voimakkaat CYP1A2:n estäjät (esimerkiksi fluvoksamiini, siprofloksasiini ja enoksasiini)

Kun tasimelteonia käytetään yhdessä fluvoksamiinin tai muiden voimakkaiden CYP1A2:n estäjien (kuten siprofloksasiinin ja enoksasiinin) kanssa, on syytä varovaisuuteen. Tasimelteonille altistuminen saattaa lisääntyä merkittävästi, jolloin myös haittavaikutusten riski on suurempi: tasimelteonin AUC_{0-inf}-arvo seitsenkertaistui ja C_{max}-arvo kaksinkertaistui, kun yhtä aikaa sen kanssa käytettiin 50 mg:n annosta

fluvoksamiinia (sen jälkeen, kun fluvoksamiinia oli käytetty 50 mg päivässä kuuden päivän ajan). Tämän katsotaan olevan vieläkin merkittävämpää voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kohdalla, jotka estävät myös muita entsyymejä, jotka osallistuvat Hetliozin puhdistumaan (esim. fluvoksamiini ja siprofloksasiini).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esimerkiksi ketokonatsoli)

Tasimelteonille altistuminen lisääntyi noin 50 %:lla, kun sen kanssa käytettiin 400 mg:n annosta ketokonatsolia (sen jälkeen, kun ketokonatsolia oli käytetty 400 mg päivässä viiden päivän ajan).

Voimakkaat CYP3A4:n indusoijat (esimerkiksi rifampisiini)

Tasimelteonin käyttöä yhdessä rifampisiinin tai muiden CYP3A4:n indusoijien kanssa on vältettävä, koska tasimelteonille altistuminen saattaa vähentyä merkittävästi, jolloin lääkkeen teho heikkenee: Tasimelteonille altistuminen väheni noin 90 %:a, kun sen kanssa käytettiin 600 mg:n annosta rifampisiinia (sen jälkeen, kun rifampisiinia oli käytetty 600 mg päivässä 11 päivän ajan).

Tupakointi (keskivahva CYP1A2:n indusoija)

Tupakoijilla tasimelteonille altistuminen väheni noin 40 % verrattuna tupakoimattomiin (ks. kohta 5.2). Tällaista altistumisen vähenemistä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Beetasalpaajat

Tasimelteonin teho saattaa vähentyä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti beeta-adrenergisen reseptorin antagonisteja.

Alkoholin mahdollinen vaikutus tasimelteoniin

Tutkimuksessa, johon osallistui 28 tervettä vapaaehtoista, 20 mg:n tasimelteoniannoksen kanssa annettiin kerta-annos etanolia (naisille 0,6 g/kg ja miehille 0,7 g/kg) yhtä aikaa. Joissakin psykomotorisissa testeissä (humalataila, humaltuneisuus, valppaus/uneliaisuus, tasapainotesti) todettiin suuntaus, jonka mukaan tasimelteonin ja etanolin yhteisvaikutukset olisivat suuremmat pelkän etanolin vaikutuksiin verrattuna. Vaikutuksia ei kuitenkaan pidetty merkitsevinä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tasimelteonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja, tai niitä on vain vähän. Eläinkokeissa tiineyden aikana annettu tasimelteoni aiheutti kehitystoksisuutta (alkio- ja sikiökuolleisuutta, neurobehavoraalaisia häiriöitä sekä jälkeläisten kasvun ja kehityksen viivästymistä) kliinisessä käytännössä käytettäviä annoksia suuremmilla annoksilla. Varotoimenpiteenä tasimelteonin käyttöä on syytä välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tasimelteoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tasimelteonihoito tai pidättäydytäänkö siitä ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja tasimelteonin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole. Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimukset osoittivat, että suuria tasimelteoniannoksia saaneiden rottien estruskierto piteni. Paritteluun tai urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, ja vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen oli hyvin pieni.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tasimelteoni saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tasimelteonin ottamisen jälkeen potilaiden pitää lopettaa muut toimet ja alkaa valmistautua nukkumaanmenoon. He eivät saa käyttää koneita, koska tasimelteoni voi heikentää tarkkaavaisuutta edellyttävien tehtävien tekemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset (>3 %) olivat päänsärky (10,4 %), uneliaisuus (8,6 %), pahoinvointi (4,0 %) ja huimaus (3,1 %). Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä.

Sellaisia haittavaikutuksia, joiden vuoksi hoito piti keskeyttää, ilmeni 2,3 %:lla tasimelteonia saaneista potilaista. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden vuoksi hoito piti keskeyttää, olivat uneliaisuus (0,23 %), painajaiset (0,23 %) ja päänsärky (0,17 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Jäljempänä on lueteltu ne haittavaikutukset, joita ilmoitettiin ilmenneen tasimelteonitutkimuksiin osallistuneilla 1 772 aikuispotilaalla. Seuraavassa esitetyt käsitteet ja yleisyydet ovat MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaisia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yhteenveto lääkkeen haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt		Unihäiriöt, unettomuus, epätavalliset unet	Painajaiset
Hermosto	Päänsärky	Uneliaisuus, huimaus	Makuhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus
Ruoansulatuselimistö		Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, kuiva suu	
Munuaiset ja virtsatiet			Pollakisuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Sumea tunne päässä
Tutkimukset		Suurentunut alaniiniamiinotransferaasipitoisuus	Suurentunut aspartaattiamiinotransferaasipitoisuus, suurentunut gammaglutamyli-transferaasipitoisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tasimelteonin yliannostuksen vaikutuksista on vain vähän kliinistä kokemusta.

Yliannostusta on hoidettava kuten muitakin yliannostuksia yleisin oireenmukaisin ja tukihoitotoimin. Tarvittaessa on tehtävä välitön mahahuuhdeltu. Suonensisäistä nesteytystä on annettava tarvittaessa. Hengitystä, pulssia, verenpainetta ja muita asianmukaisia vitaalitoimintoja on seurattava, ja yleisiä tukihoitotoimia on käytettävä.

Vaikka hemodialyysi puhdisti tasimelteonia ja valtaosaa sen tärkeimmistä metaboliiteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verestä tehokkaasti, ei tiedetä, vähentääkö hemodialyysi altistusta tehokkaasti yliannostuksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, melatoniinireseptorin agonistit, ATC-koodi: N05CH03

Vaikutusmekanismi

Tasimelteoni on vuorokausirytmiiä säätelevä lääke, joka nollaa suprakiasmaattisessa tumakkeessa sijaitsevan elimistön kellon. Tasimelteoni vaikuttaa melatoniinireseptorin kaksivaikutteisena agonistina, ja sillä on selektiivinen agonistinen vaikutus MT_1 - ja MT_2 -reseptoreihin. Näiden reseptorien oletetaan osallistuvan vuorokausirytmien säätelyyn.

Elimistön kello säätelee esimerkiksi melatoniinin ja kortisolin kaltaisten hormonien vuorokausirytmiiä ja tahdistaa/synkronisoi uni-valverytmiin liittyviä fysiologisia prosesseja sekä metabolista ja kardiovaskulaarista homeostaasia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tasimelteoni vaikuttaa kaksivaikutteisena melatoniinireseptorin antagonistina MT_1 - ja MT_2 -reseptoreissa. Tasimelteonin affiniteetti MT_2 -reseptoriin on suurempi kuin MT_1 -reseptoriin. Tasimelteonin metaboliiteista valtaosan sitoutumisaffiniteetti on alle kymmenesosa sekä MT_1 - että MT_2 -reseptorien kanta-aineen affiniteetista.

Tasimelteonilla ja sen yleisimmillä metaboliiteilla ei ole merkittävää affiniteettia yli 160 muuhun farmakologisesti merkitykselliseen reseptoriin. Tähän sisältyvät GABA:n reseptorikompleksi, sedatiivisten unilääkkeiden sitoutumiskohdat sekä reseptorit, jotka sitovat neuropeptidejä, sytokiinejä, serotoniinia, noradrenaliinia, asetyylikoliinia ja opiaatteja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tasimelteonin teho unen vuorokausivaihteluhäiriön hoidossa vahvistettiin kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SET ja RESET), joihin osallistui täysin sokeita unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivää potilaista.

SET-ryhmässä 84 unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivää potilasta (mediaani-ikä 54 vuotta) satunnaistettiin saamaan joko 20 mg tasimelteonia tai lumelääkettä tuntia ennen nukkumaanmenoa samaan aikaan joka ilta enintään kuuden kuukauden ajan.

RESET oli satunnaistettu vieroitustutkimus, johon osallistui 20 unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivää potilasta (mediaani-ikä 55 vuotta). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida tasimelteonin tehon säilymistä 12 viikon kuluttua. Potilaita hoidettiin noin 12 viikon ajan 20 mg:n tasimelteoniannoksella, joka otettiin tuntia ennen nukkumaanmenoa samaan aikaan joka ilta. Potilaat, joiden melatoniinin laskettu huippupitoisuus (melatoniinin akrofaasi) ilmeni suurin piirtein samaan aikaan päivästä (vastoin odotuksenmukaista päivittäistä viivettä) lääkityksen aloitusvaiheessa, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai jatkamaan tasimelteonihoitoa (20 mg) kahdeksan viikon ajan.

SET- ja RESET-tutkimuksissa arvioitiin elimistön kellon tahdistamista, jota mitattiin aMT6- ja kortisoliarvojen perusteella. Molemmat tutkimukset osoittivat, että tasimelteoni pystyy tahdistamaan unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivien potilaiden elimistön kelloa, ja RESET-tutkimus osoitti, että tasimelteonin päivittäisen käytön jatkaminen on tarpeen vaikutuksen ylläpitämiseksi.

Tahdistaminen unen vuorokausivaihteluhäiriössä

SET-tutkimuksessa tasimelteoni tahdisti vuorokausirytmää ensimmäisen kuukauden aikana huomattavasti enemmän kuin lumelääke aMT6- ja kortisoliarvojen perusteella (20 % vs. 2,6 % ja 17,5 % vs. 2,6 %). Kuukautena 7 yhdessä potilasalaryhmässä tehdyt analyysit osoittivat, että 59 % tasimelteonilla hoidetuista potilaista kello oli tahdistunut kuukauteen 7 mennessä. Tämä osoittaa, että joillakin potilailla hoitovasteen kehittyminen voi kestää viikkoja tai kuukausia. RESET-tutkimus osoitti, että tasimelteonihoidolla aikaansaatu tahdistus säilyi lumelääkkeen lopettamiseen verrattuna (aMT6-arvot: 90 % vs. 20 %; kortisoliarvot: 80 % vs. 20 %).

Kliininen vaste unen vuorokausivaihteluhäiriössä

Tasimelteonin teho kliinisten oireiden hoidossa, mukaan luettuina unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivien potilaiden vuorokauden uni-valverytmi ja kliininen yleinen toimintakyky, todettiin SET- ja RESET-tutkimuksissa (taulukko 3). SET-tutkimuksessa kliinisen vasteen arvioinnissa käytettiin yhdistelmäasteikkoa, jossa käytettävät neljä mittaria olivat yöaikaisen ja päiväaikaisen unen kesto ja ajoitus sekä yleinen toimintakyky. Jotta potilas olisi luokiteltu kliinisesti hoitoon vastanneeksi, hänen piti saada elimistön kellon tahdistumisen lisäksi tällä asteikolla (Non-24 Clinical Response Scale, N24CRS) pistemääräksi ≥ 3 . Asteikon eri osat on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Kliininen vaste unen vuorokausivaihteluhäiriöiden hoitoon tarkoitetulle lääkkeelle

Arviointi	Vasteraja
Yöaikainen uni 25 prosentissa symptomaattisimmista öistä	yöaikaisen unen keston piteneminen keskimäärin ≥ 45 minuuttia
Päiväaikainen uni 25 prosentissa symptomaattisimmista öistä	päiväaikaisen unen keston lyheneminen keskimäärin ≥ 45 minuuttia
Unen ajoitus	≥ 30 minuutin lisääntyminen ja keskihajonta ≤ 2 tuntia kaksoissokkoutetussa vaiheessa
CGI-C	$\leq 2,0$ päivän 112 ja päivän 183 keskiarvosta lähtöarvoon verrattuna

Kliininen vaste unen ja valveen määrän ja ajoittumisen osalta

SET- ja RESET-tutkimuksissa arvioitiin yöaikaisen unen kestoa ja ajoitusta sekä päivätorkkuja potilaiden laatimien päiväkirjojen avulla. SET-tutkimuksessa päiväkirjoja pidettiin keskimäärin 88 päivänä seurannan aikana ja 133 päivänä satunnaistamisvaiheen aikana. RESET-tutkimuksessa potilaat pitivät päiväkirjaa keskimäärin 57 päivänä lääkityksen aloitusvaiheen aikana ja 59 päivänä satunnaistamis-lopettamisvaiheen aikana.

Koska yöaikaisten unihäiriöiden ja päivällä ilmenevän uneliaisuuden oireet ovat unen vuorokausivaihteluhäiriötä sairastavilla potilailla sykliset ja koska niiden vaikeusaste vaihtelee sen mukaan,

miten kunkin potilaan vuorokausirytmii sopii 24 tunnin vuorokauteen (oireet olivat vähiten vakavat niillä potilailla, joilla rytmien yhdenmukaisuus oli täydellistä, ja vakavimmat niillä, joilla rytmeissä oli 12 tunnin ero), tehon päätetapahtumat yöaikaisen kokonaisnukkumisajan ja päivätorkkujen keston osalta perustuivat 25 prosenttiin öistä, jolloin yöaikainen uni oli vähäisintä, ja 25 prosenttiin päivistä, jolloin päivätorkut olivat pisimmät. SET-tutkimuksessa tasimelteoniryhmän yöaikaisen unen pituus oli lähtötilanteessa keskimäärin 195 minuuttia ja päivätorkkujen pituus oli keskimäärin 137 minuuttia 25 prosentissa symptomaattisimmista öistä ja päivistä. Tutkimuksessa arvioitiin unen keskimääräinen ajoittumista suhteessa potilaan toivomaan yhtenäiseen unijaksoon vähintään yhden vuorokauden aikana. Tasimelteonihoito paransi kaikkia näitä SET- ja RESET-tutkimusten päätetapahtumia huomattavasti lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Tasimelteoni 20 mg -hoidon vaikutukset unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivien potilaiden kliiniseen vasteeseen

	Tasimelteoni 20 mg	Lumelääk e	Prosentuaa linen ero	p-arvo
SET-tutkimus				
Kliininen vaste (tahdistus + 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
Yöaikainen uni 25 prosentissa symptomaattisimmista öistä (minuuttia)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Nukkumisaika päivällä 25 prosentissa symptomaattisimmista päivistä (minuuttia)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
≥ 45 minuutin parannus sekä yö- että päiväajan unessa (%)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Nukkumisen ajoittuminen (minuuttia)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
RESET-tutkimus				
Yöaikainen uni 25 prosentissa symptomaattisimmista öistä (minuuttia)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Nukkumisaika päivällä 25 prosentissa symptomaattisimmista päivistä (minuuttia)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Nukkumisen ajoittuminen (minuuttia)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Suuremmat luvut tarkoittavat parannusta

⁽²⁾ Herkkyysanalyysi

⁽³⁾ P-arvo perustui kovarianssimallin analyysiin, yksiköt ovat LS-keskiarvominuutteja

⁽⁴⁾ Pienemmät luvut tarkoittavat parannusta

⁽⁵⁾ Jälkikäteen tehty analyysi

Vaste kliinistä yleistä toimintakykyä koskevien mittareiden perusteella

Tasimelteonilla hoidettujen potilaiden kliininen yleinen toimintakyky parani kokonaisuudessaan (CGI-C = 2,6) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joiden tilanne ei näyttänyt parantuneen (CGI-C = 3,4), kun tilannetta verrattiin unen vuorokausivaihteluhäiriön vakavuuteen lähtötilanteessa (keskimääräinen LS-ero = -0,8; p=0,0093) (taulukko 4). SET-tutkimuksessa arvioitiin tasimelteonin tehoa kliinisen yleisen toimintakyvyn parantamisessa. CGI-C-asteikko (Clinical Global Impression of Change) kuvastaa potilaan yleistä sosiaalista, ammatillista ja terveydellistä toimintakykyä, jota arvioidaan seitsenportaisella asteikolla. Keskellä oleva arvo on *ei muutosta* (4), jota tutkijat käyttävät arvioidessaan potilaan tilan paranemista lähtötilanteesta yleiseen toimintakykyyn liittyvien oireiden perusteella. Arviointiasteikko on seuraava: 1

= parantunut hyvin paljon; 2 = parantunut paljon; 3 = parantunut hyvin vähän; 4 = ei muutosta; 5 = huonontunut hyvin vähän; 6 = huonontunut paljon tai 7 = huonontunut hyvin paljon.

Taulukko 4: Unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivien potilaiden kliininen yleinen toimintakyky

	Tasimelteoni 20 mg	Lumelääke	p-arvo
CGI-C (LS-keskiarvo)	2,6	3,4	0,0093

Katso turvallisuuteen liittyvät tiedot kohdasta 4.8.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Hetlioizin käytöstä yhdessä tai useammassa täysin sokeiden pediatristen potilaiden alaryhmässä unen vuorokausivaihteluhäiriön hoidossa (katso lisätietoa käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Tasimelteonin farmakokinetiikka on lineaarinen, kun annokset ovat 3–300 mg (0,15–15 kertaa suositeltu päivittäisannos). Tasimelteonin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka ei muuttunut toistetun päivittaisen annostelun yhteydessä.

Imeytyminen

Tasimelteonin huippupitoisuus (T_{max}) saavutettiin noin 0,5 tuntia sen jälkeen, kun lääke oli otettu suun kautta tyhjään mahaan. Suun kautta otetun tasimelteonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 38 %.

Kun tasimelteonia otettiin runsasrasvaisen aterian kanssa, sen C_{max} oli 44 % pienempi kuin tyhjään mahaan otettuna, ja mediaani T_{max} viivästyi noin 1,75 tuntia. Tämän vuoksi tasimelteoni pitää ottaa ilman ruokaa. Rasvaisen aterian syönnin jälkeen on suositeltavaa odottaa vähintään kaksi tuntia ennen tasimelteonin ottamista.

Jakautuminen

Suun kautta otetun tasimelteonin vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus nuorilla terveillä henkilöillä on noin 59–126 litraa. Terapeuttisina pitoisuuksina noin 88,6–90,1% tasimelteonista sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Tasimelteoni metaboloituu laajasti. Tasimelteonin metabolia koostuu pääasiassa hapettumisesta useissa paikoissa ja hapettavasta dealkylaatiosta, jonka vuoksi dihydrofuraanirengas avautuu. Hapettumisen jatkuessa syntyy karboksyylihappoa. CYP1A2 (35,4%) ja CYP3A4 (24,3%) ovat entsyymejä, joiden on todettu vaikuttavan tasimelteonin metaboliaan. CYP2C9 (18,8 %) ja CYP2C19 (15,1 %) osallistuvat myös tasimelteonin metaboliaan. Näiden entsyymien polymorfia ei näytä vaikuttavan tasimelteonin puhdistumaan.

Vaiheen II pääasiallinen metaboliareitti on fenoliglukuronidaatio.

Pääasiallisten metaboliittien aktiivisuus melatoniinireseptoreissa oli korkeintaan 13-kertainen tasimelteoniin verrattuna.

Eliminaatio

Kun radioleimattua tasimelteonia oli annettu suun kautta, 80 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja noin neljä % ulosteeseen, jolloin kokonaispoistuma oli 84 prosenttia. Alle yksi % annoksesta erittyi virtsaan kanta-aineena.

Tasimelteonin havaittu keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on $1,3 \pm 0,4$ tuntia. Keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika \pm pääasiallisten metaboliittien keskihajonta vaihtelee välillä $1,3 \pm 0,5 - 3,7 \pm 2,2$.

Tasimelteonin toistuva päivittäinen annostus ei aiheuta muutoksia farmakokineettisissä parametreissa eikä tasimelteonin merkittävää kertymistä.

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden altistus tasimelteonille noin kaksinkertaistui verrattuna nuorempiin aikuisiin. Tasimelteonin yleisen yksilöiden välisen vaihtelun vuoksi tämä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää, eikä annoksen muuttamista suositella.

Sukupuoli

Keskimääräinen kokonaisaltistuminen tasimelteonille oli naisilla noin 1,6 kertaa suurempaa kuin miehillä. Tasimelteonin yleisen yksilöiden välisen vaihtelun vuoksi tämä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää, eikä annoksen muuttamista suositella.

Rotu

Rotu ei vaikuta tasimelteonin näennäispuhdistumaan.

Maksan vajaatoiminta

Tasimelteonin 20 mg:n annoksen farmakokineettistä profiilia verrattiin kahdeksan lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla ≥ 5 ja ≤ 6 pistettä) sairastavan henkilön, kahdeksan keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla ≥ 7 ja ≤ 9 pistettä) sairastavan henkilön ja 13 terveen verrokkihenkilön välillä. Tasimelteonille altistuminen miltei kaksinkertaistui keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näin ollen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Tasimelteonia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C). Sen vuoksi Hetliozin määräämisessä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on syytä olla varovainen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tasimelteonin 20 mg:n annoksen farmakokineettistä profiilia verrattiin kahdeksan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen glomerulusten suodattumisnopeus [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73m²) sairastavan henkilön, kahdeksan hemodialyysissa käyvän loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) (GFR < 15 ml/min/1,73m²) sairastavan henkilön sekä 16 terveen verrokkihenkilön välillä. Tasimelteonin näennäisen puhdistuman (CL/F) ja munuaisten toiminnan välillä ei ollut selvää suhdetta, kun sitä mitattiin joko laskennallisella kreatiniinipuhdistumalla tai eGFR:llä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla näennäinen puhdistuma oli 30 % pienempi kuin verrokkihenkilöillä, mutta kun vaihtelu otetaan huomioon, ero ei ollut merkitsevä. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tupakoijat (tupakointi on keskivahva CYP1A2:n indusoija)

Tupakoijilla tasimelteonille altistuminen väheni noin 40 % verrattuna tupakoimattomiin (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Lisääntymistoksikologia

Kun tiineille rotille annettiin tasimelteonia organogeneesin aikana, alkion tai sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ilmennyt. Kun tiineille kaneille annettiin tasimelteonia organogeneesin aikana, alkiokuolleisuutta sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvaa myrkyllisyyttä (sikiön pienentynyt paino ja viivästynyt luutuminen) havaittiin suurimman testatun annoksen (200 mg/kg/päivä) yhteydessä.

Kun rotille annettiin tasimelteonia suun kautta organogeneesin ja imetyksen aikana, se aiheutti pysyvää painonlaskua, sukupuolisen kypsymisen ja fyysisen kehittymisen viivästymistä, jälkeläisten neurobehavoraalaisia häiriöitä (suurimmalla testatulla annoksella) ja jälkeläisten painon laskua keskimmaisella testatulla annoksella. Annos, jolla ei ollut vaikutusta (50 mg/kg/päivä) on noin 25 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu annos kaavan mg/m^2 -perusteella.

Karsinogeneesi

Hiirollä ei havaittu näyttöä karsinogeenisesta potentiaalista; suurin testattu annos on noin 75 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu annos (20 mg/päivä) kaavan mg/m^2 -perusteella. Rotilla maksakasvainten ilmeneminen lisääntyi uroksilla (adenooma ja karsinooma) ja naarailla (adenooma) annoksilla 100 ja 250 mg/kg/päivä. Kohdun kasvainten (kohdun limakalvon adenokarsinooma) sekä kohdun ja kohdunkaulan kasvainten (levyepiteelisyöpä) ilmeneminen lisääntyi annoksella 250 mg/kg/päivä. Rotilla kasvaimet eivät lisääntyneet pienimmällä testatulla annoksella, joka on noin 10 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu annos kaavan mg/m^2 perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovan kapselin ydin

Vedetön laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön pii
Magnesiumstearaatti

Kovan kapselin kuori

Gelatiini
Titaanidioksidi
Briljanttisininen FCF
Erytrosiini
Paraoranssi S (E110)

Valkoinen painomuste

Sellakka
Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Povidoni K17
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovelleta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Pullon ensimmäisen avaamiskerran jälkeen: 30 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja suojaa pullo kosteudelta ja valolta pitämällä se tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, joka sisältää 30 kovaa kapselia; pullossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja polypropeenihartsii-induktiosinetti. Jokaisessa pullossa on myös silikageeliä sisältävä 1,5 g:n kuivausainesäiliö ja polyesteritäyte. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden HDPE-pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Französische Str. 12, c/o Satellite Office
10117 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1008/001

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

FDC International Limited
Unit 6, Fulcrum 1, Solent Way, Solent Business Park, Whiteley, Fareham,
Hampshire, PO15 7FE United Kingdom

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa)

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

30 KAPSELIA SISÄLTÄVÄN PULLON PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hetlioz 20 mg, kovat kapselit
tasimelteoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tasimelteonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssi S:ää (E110).
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 30 päivän kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja suojaa pullo kosteudelta ja valolta pitämällä se tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Französische Str. 12, c/o Satellite Office
10117 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1008/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HETLIOZ
20 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

30 KAPSELIA SISÄLTÄVÄN PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hetlioz 20 mg, kovat kapselit
tasimelteoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tasimelteonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssi S:ää (E110).
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja suojaa pullo kosteudelta ja valolta pitämällä se tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1008/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HETLIOZ
20 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Hetlioz 20 mg, kovat kapselit Tasimelteoni

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Hetlioz on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hetliozia
3. Miten Hetliozia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hetliozin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Hetlioz on ja mihin sitä käytetään

Hetliozin vaikuttava aine on tasimelteoni. Tämäntyyppistä lääkettä kutsutaan melatoniiniagonistiksi, ja se vaikuttaa säätelemällä elimistön päivittäisiä rytmejä.

Sitä käytetään täysin sokeiden aikuisten unen vuorokausivaihteluhäiriön hoitoon.

Miten Hetlioz vaikuttaa

Näkeville ihmisillä valon määrän vaihtelu päivällä ja yöllä auttaa tahdistamaan elimistön sisäisiä rytmejä, jolloin ihminen tuntee itsensä uniseksi yöllä ja virkeäksi päivällä. Elimistö säätelee näitä rytmejä monin eri tavoin, esimerkiksi lisäämällä ja vähentämällä melatoniinihormonin tuotantoa.

Sokeat unen vuorokausivaihteluhäiriöstä kärsivät potilaat eivät aisti valoa, joten elimistön rytmit eivät noudata 24 tunnin jaksoja. Siksi näillä potilailla on jaksoja, jolloin he tuntevat itsensä uniseksi päivällä mutta eivät pysty nukkumaan yöllä. Hetliozin vaikuttava aine, tasimelteoni, pystyy toimimaan eräänlaisena elimistön rytmien ajanottajana, ja se nolaa rytmit joka päivä. Se tahdistaa elimistön rytmit tavalliseen 24 tunnin mittaiseen päivän ja yön jaksoon ja parantaa siten nukkumista. Koska ihmisten elimistön rytmeissä on yksilöllisiä eroja, voi kestää viikkoja tai jopa kolme kuukautta, ennen kuin oireissa havaitaan paranemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Hetliozia

Älä ota Hetliozia, jos

jos olet allerginen tasimelteonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle ainesosalle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Hetliozin ottamisen jälkeen valmistaudu menemään nukkumaan ja tekemään vain ne toimet, jotka teet normaalistikin ennen nukkumaanmenoa.

Lapset ja nuoret

Hetliozia ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Tämä johtuu siitä, ettei Hetliozia ole tutkittu alle 18-vuotiailla henkilöillä, eikä sen vaikutuksia siksi tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Hetlioz

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tähän sisältyvät

- lääkkeet, jotka vähentävät CYP1A2-nimisen entsyymin toimintaa. Tällainen lääke on esimerkiksi fluvoksamiini, jota käytetään masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon.
- lääkkeet, jotka vähentävät CYP3A4-nimisen entsyymin toimintaa. Tällainen lääke on esimerkiksi ketokonatsoli, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.
- lääkkeet, jotka lisäävät CYP3A4-nimisen entsyymin toimintaa. Tällainen lääke on esimerkiksi rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon.
- lääkkeet, jotka vähentävät CYP2C19-nimisen entsyymin toimintaa. Tällainen lääke on esimerkiksi omepratsoli, jota käytetään närästyksen ja refluksitaudin hoitoon.
- beetasalpaajiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään korkean verenpaineen ja muiden sydänongelmien hoitoon. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi atenololi, metoprololi ja propranololi.

Jos jokin edellä mainituista lääkkeistä koskee sinua (tai jos et ole varma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Hetliozin käyttämistä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Hetliozia käyttäessäsi, keskustele siitä lääkärisi kanssa heti, koska Hetliozin käyttöä raskauden tai imetyksen aikana ei suositella.

Hetlioz sisältää laktoosia

Hetlioz sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, käänny lääkärin puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Hetlioz sisältää paraoranssi S:ää (E110)

Kerro lääkärillesi, jos olet allerginen paraoranssi S:lle (E110). Hetlioz sisältää paraoranssi S:ää (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Hetliozia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon tätä lääkettä otetaan

Suositeltu annos on yksi kapseli joka ilta, ja se otetaan tuntia ennen nukkumaanmenoa. Yritä ottaa lääke samaan aikaan joka ilta. Koska ihmisten elimistön rytmeissä on yksilöllisiä eroja, voi kestää viikkoja tai kuukausia, ennen kuin havaitset parantumista oireissa. Siksi lääkärisi voi pyytää sinua käyttämään Hetliozia jopa kolme kuukautta ennen kuin tarkistetaan, onko sillä ollut vaikutusta.

Hetliozin ottaminen

- Ota lääke suun kautta.
- Nielaise kapseli kokonaisena.
- Hetlioz kannattaa ottaa tyhjiin mahaan, koska ruoka voi vähentää elimistösi imeytyvän lääkkeen määrää. Jos syöt rasvaisen aterian vähän ennen kuin yleensä otat lääkkeen, kannattaa odottaa kaksi tuntia ennen Hetliozin ottamista.
- Pulla avataan painamalla korkki alas ja kääntämällä sitä vastapäivään.

Jos otat enemmän Hetliozia kuin sinun pitäisi

Jos otat Hetliozia vahingossa enemmän kuin lääkärisi on suositellut, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan lisäohjeiden saamiseksi. Ota pullo mukaan, niin voit helposti näyttää, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Hetliozia

- Jätä unohtamasi annos väliin. Ota seuraava annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos lopetat Hetliozin käytön

Älä lopeta Hetliozin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

- Jos et ota Hetliozia joka ilta, elimistön rytmit lakkaavat taas olemasta samassa tahdissa normaalin 24 tunnin mittaisen päivä- ja yösyklin kanssa. Tämä tarkoittaa, että oireet palaavat.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tätä lääkettä käytettäessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- päänsärky

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- nukkumistottumusten muuttuminen
- nukkumisvaikeudet
- heitehuimaus
- suun kuivuminen
- väsymys
- ruoansulatushäiriöt
- mahakipu
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tulosten muuttuminen (alaniiniaminotransferaasi)
- epätavalliset unet
- uneliaisuus

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- epänormaali makuaiisti tai sen muuttuminen
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tulosten muuttuminen (aspartaattiaminotransferaasi ja gammaglutamyylitransferaasi)
- virtsanerityksen lisääntyminen päivällä
- painajaiset
- korvien soiminen
- sumea tunne päässä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hetliozin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Säilytä lääke alkuperäispakkauksessa ja suojaa pullo kosteudelta ja valolta pitämällä se tiiviisti suljettuna.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hetlioz sisältää

- Vaikuttava aine on tasimelteoni. Jokainen kova kapseli sisältää 20 mg tasimelteonia.
- Muut ainesosat ovat vedetön laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
- Kapselin kuori sisältää gelatiinia, titaanidioksidia, briljanttisininen FCF:ää, erytrosiiniä ja paraoranssi S:ää (E110).
- Valkoinen painomuste sisältää sellakkaa, propyleeniglykolia, natriumhydroksidia, povidoni K17:ää ja titaanidioksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kovat Hetlioz-kapselit ovat läpikuultamattomia ja tummansinisiä, ja niissä on valkoinen painatus ”VANDA 20 mg”. Jokaisessa pullossa on lapsiturvallinen korkki, ja se sisältää 30 kovaa kapselia. Pullo avataan painamalla korkki alas ja kääntämällä sitä vastapäivään.

Myyntiluvan haltija

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Französische Str. 12, c/o Satellite Office
 10117 Berlin
 Saksa

Valmistaja

FDC International Limited
 Unit 6, Fulcrum 1, Solent Way, Solent Business Park, Whiteley, Fareham,
 Hampshire, PO15 7FE United Kingdom

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Lietuva

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tel. +49 (0)89 3803772-0

България

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Тел: +49 (0)89 3803772-0

Luxembourg/Luxemburg

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Česká republika

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tel: +49 (0)89 3803772-0

Magyarország

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Danmark

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Malta

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
 Tel: +49 (0)89 3803772-0

Deutschland

Nederland

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Eesti

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ελλάδα

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

España

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

France

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tél: +49 (0)89 3803772-0

Hrvatska

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ireland

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ísland

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Sími: +49 (0)89 3803772-0

Italia

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Κύπρος

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

Latvija

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
+49 (0)89 3803772-0

*Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0*

Norge

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Österreich

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Polska

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Portugal

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

România

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenija

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenská republika

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Suomi/Finland

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Puh/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Sverige

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

United Kingdom

Vanda Pharmaceuticals Germany GmbH
Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Tämä pakkauseloste on hyväksytty viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.