

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

HETLIOZ 20 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tasimelteoni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 183,25 mg af laktósa (vatnsfríum) og 0,03 mg af Orange Yellow S (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Dökkblátt, matt, hart hylki (stærð 19,4 x 6,9 mm) merkt 'VANDA 20 mg' með hvítu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

HETLIOZ er ætlað til meðferðar á svefntruflunum af völdum dægursveifluröskunar (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (Non-24)) hjá alblindum, fullorðnum einstaklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð og tímasetning

Ráðlagður skammtur er 20 mg (1 hylki) af tasimelteoni á dag, sem tekið er einni klukkustund fyrir háttatíma, á sama tíma á hverju kvöldi.

HETLIOZ er ætlað til langtímameðferðar.

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá einstaklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2). Tasimelteon hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því skal gæta varúðar þegar tasimelteoni er ávísað til sjúklinga með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tasimelteons hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Hörð hylki á að gleypa heil. Forðist að brjóta hylkin þar sem það er óbragð af duftinu.

Tasimelton á að taka á fastandi maga. Ef sjúklingar hafa borðað fituríka máltíð er ráðlagt að þeir bíði í að minnsta kosti 2 klst áður en tasimelton er tekið (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftir að tasimelton er tekið ættu sjúklingar að takmarka athafnir sínar við undirbúning fyrir svefn.

Gæta skal varúðar þegar tasimelton er notað samhliða flúvoxamíni eða öðrum öflugum CYP1A2 hemlum, einkum þeim sem hamla einnig öðrum ensímum sem taka þátt í úthreinsum tasimeltons vegna hættu á mikilli aukningu útsetningar fyrir tasimeltoni og aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun tasimeltons samhliða rifampíni eða öðrum CYP3A4 örvum vegna hættu á mikilli minnkun útsetningar fyrir tasimeltoni ásamt minnkaðri verkun (sjá kafla 4.5).

Ráðleggja skal sjúklingum að hefja tasimelton meðferð án tillits til stöðu dægursveiflu. Læknar skulu meta svörun sjúklings við tasimeltoni þremur mánuðum eftir að meðferð hefst með viðtali sem miðar að því að meta heildarvirkni sjúklings með áherslu á vandamál vegna svefns og vöku.

Hjálparefni

HETLIOZ hörð hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa- galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir, arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

HETLIOZ hörð hylki innihalda azo-litarefnið Orange Yellow S (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmol af natríum (23 mg) í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á tasimelton

CYP1A2 og CYP3A4 eru ensím sem sýnt hefur verið fram á að gegni hlutverki við umbrot tasimeltons og CYP2C9/C19 gegnir minniháttar hlutverki. Sýnt hefur verið fram á að lyf sem hindra CYP1A2 og CYP3A4 breyta umbrotum tasimeltons *in vivo*.

Öflugir CYP1A2 hemlar (t.d. flúvoxamín, ciprofloxacín og enoxasín)

Gæta skal varúðar þegar tasimelton er notað samhliða flúvoxamíni eða öðrum öflugum CYP1A2 hemlum á borð við ciprofloxacín og enoxasín vegna mögulegrar mikillar aukningar á útsetningu fyrir tasimeltoni og aukinni hættu á aukaverkunum: AUC₀-inf fyrir tasimelton jókst 7-falt og C_{max} jókst 2-falt þegar það var notað samhliða 50 mg af flúvoxamíni (eftir 50 mg af flúvoxamíni á dag í 6 daga). Þetta er talið jafnvel enn mikilvægara með öfluga CYP1A2 hemla sem hamla einnig öðrum ensímum sem taka þátt í úthreinsun tasimeltons (t.d. flúvoxamín og ciprofloxacín).

Öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ketókónazól)

Útsetning fyrir tasimelteoni jókst um u.þ.b. 50% þegar það var notað samhliða 400 mg af ketókónazóli (eftir 400 mg af ketókónazóli á dag í 5 daga). Klínískt mikilvægi þessa staka þáttar er óljóst, en með aukinni útsetningu er mælt með að gæta varúðar við eftirlit með sjúklingnum.

Öflugir CYP3A4 örvar (t.d. rifampín)

Varast skal notkun tasimelteons samhliða rifampíni eða öðrum CYP3A4 örvum vegna hættu á mikilli minnkun á útsetningu fyrir tasimelteoni ásamt minnkaðri verkun: útsetning fyrir tasimelteoni minnkaði um u.þ.b. 90% þegar það var notað samhliða 600 mg af rifampíni (eftir 600 mg af rifampíni á dag í 11 daga).

Reykingar (meðalörvun á CYP1A2)

Útsetning fyrir tasimelteoni minnkaði um u.þ.b. 40% hjá reykingafólki samanborið við þá sem ekki reyktu (sjá kafla 5.2). Ráðleggja skal sjúklingi að hætta eða draga úr reykingum meðan hann tekur tasimelteon.

Betablokkar

Verkun tasimelteons kann að minnka hjá sjúklingum sem nota betablokka samtímis. Mælt er með eftirliti með verkun þar sem ef árangur næst ekki hjá sjúklingi sem tekur beta-blokka, getur lækningurinn íhugað hvort skipta þurfi í annað lyf sem ekki er betablokki eða hætta notkun Hetlioz.

Möguleg áhrif alkóhóls á tasimelteon

Í rannsókn á 28 heilbrigðum sjálfboðaliðum var stakur skammtur af etanóli (0,6 g/kg fyrir konur og 0,7 g/kg fyrir karla) gefinn samhliða 20 mg skammti af tasimelteoni. Í sumum mælikvörðum á skynhreifigetu (ölvíma, ölvun, árvekni/syfja, jafnvægispróf), var tilhneiging til meiri áhrifa tasimelteons og etanóls samanborið við etanól eingöngu, en áhrifin töldust ekki marktæk.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tasimelteons á meðgöngu. Í dýrarannsóknum olli notkun tasimelteons á meðgöngu eitruverkun á þroskun (fósturdauði, skert taugaatferli og minnkaður vöxtur og þroski afkvæma) við skammta sem voru stærri en klínískir skammtar. Til öryggis ætti að forðast notkun tasimelteons á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tasimelteon/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva meðferð með tasimelteoni.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif tasimelteons á frjósemi manna. Rannsóknir á eitruverkun á æxlun og þroska sýndu að tíðahringur lengdist hjá rottum við stóra skammta af tasimelteoni, án áhrifa á mökunargetu eða frjósemi karldýra og aðeins með litlum áhrifum á frjósemi kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tasimelteon getur valdið svefnhöfga og getur því haft áhrif á akstur og notkun véla. Eftir inntöku tasimelteons ættu sjúklingar að takmarka athafnir sínar við undirbúning fyrir svefn en ekki nota vélar þar sem tasimelteon getur takmarkað getu til athafna sem krefjast árvekni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggissniði

Algengustu aukaverkanir (>3%) í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur (10,4%), svefnhöfgi (8,6%), ógleði (4,0%) og sundl (3,1%). Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru einkum vægar til miðlungs alvarlegar og skammvinnar.

Aukaverkanir sem leiddu til meðferðarrofs komu fram hjá 2,3% sjúklinga sem fengu tasimelton. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til meðferðarrofs voru: svefnhöfgi (0,23%), martraðir (0,23%) og höfuðverkur (0,17%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru þær aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu tasimelton, byggt á rannsóknum á 1772 sjúklingum sem fengu tasimelton. Flokkun og tíðni er í samræmi við MedDRA flokkun eftir líffærum: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Samantekt á aukaverkunum

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál		Svefntruflanir, svefnleysi, óeðlilegir draumar	Martraðir
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefnhöfgi, sundl	Bragðtruflun
Eyru og völungarhús			Eyrnasuð
Meltingarfæri		Meltingartruflanir, ógleði, munnþurrkur	
Nýru og þvaggfæri			Aukin þvagliátatíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta	Þökukennnd hugsun
Rannsóknarniðurstöður		Aukning á alanín amínótransferasa	Aukning á aspartat amínótransferasa, aukning á gamma-glútamýl transferasa

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandi milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð klínísk reynsla er af áhrifum ofskömmunar tasimelteons.

Líkt og á við um meðferð á allri ofskömmun skal beita almennri einkenameðferð og stuðningsmeðferð, auk þess að beita umsvifalaust magaskolun, ef við á. Gefa skal vökva í æð eftir þörfum. Vakta skal öndun, hjartslátt, blóðþrýsting og önnur viðeigandi lífsmörk og beita almennri stuðningsmeðferð.

Þó tasimelton og helstu umbrotsefni þess hafi skilist vel út með blóðskilun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ekki þekkt hvort blóðskilun dragi á skilvirkan hátt úr útsetningu ef um ofskömmun er að ræða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psycholeptics), melatónín-viðtakaörvar, ATC-flokkur: N05CH03

Verkunarháttur

Tasimelton er dægursveifflugangstillir sem endurstillir líkamsklukkuna í undirstúku heilans (suprachiasmatic nucleus - SCN). Tasimelton verkar sem tvöfaldur melatónínviðtakaörvi (Dual Melatonin Receptor Agonist - DMRA) og örvar sértækt MT₁ og MT₂ viðtakana. Talið er að þessir viðtakar komi að stjórnun dægursveiflu.

Líkamsklukkan stjórnar dægursveiflu hormóna, þ.m.t. melatóníns og kortisóls og samstillir lífeðlisfræðilega ferla svefnis og vöku og samvægi efnaskipta og hjarta- og æðakerfis.

Lyfhrif

Tasimelton verkar sem DMRA á MT₁ og MT₂ viðtakana. Tasimelton hefur meiri sækni í MT₂ viðtakann en MT₁ viðtakann. Algengustu niðurbrotsefni tasimeltons hafa innan við tíunda hluta bindisækni móðursameindarinnar í bæði MT₁ og MT₂ viðtakana.

Tasimelton og algengustu niðurbrotsefni þess hafa enga teljandi sækni í yfir 160 aðra lyfjafræðilega mikilvæga viðtaka. Þeirra á meðal eru GABA viðtakaflókin, bindiset fyrir svefnlyf og róandi lyf og viðtakar sem binda taugapeptíð, cýtókín, serótónín, noradrenalín, asetýlkólín og ópiöt.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun tasimeltons við meðhöndlun á svefntruflunum af völdum dægursveifluröskunar í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra, samhlíða samanburðarrannsóknnum við lyfleysu (SET og RESET) hjá alblindum sjúklingum með dægursveifluröskun.

Í SET var 84 sjúklingum með dægursveifluröskun (miðgildi aldurs var 54 ár) slembiraðað til að fá 20 mg af tasimeltoni eða lyfleysu, einni klukkustund fyrir háttatíma, á sama tíma á hverju kvöldi í allt að 6 mánuði.

RESET var slembiröðuð fráhrarfsrannsókn hjá 20 sjúklingum með dægursveifluröskun (miðgildi aldurs var 55 ár), sem var hönnuð til að meta viðhald verkunar tasimeltons eftir 12 vikur. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í u.þ.b. 12 vikur með 20 mg af tasimeltoni einni klukkustund fyrir háttatíma, á sama tíma á hverju kvöldi. Sjúklingum, þar sem reiknaður tími hámarksstyrks melatóníns (melatonin acrophase) var nokkurn veginn á sama tíma dagsins (öfugt við vænta, daglega seinkun) á upphafstíma, var slembiraðað til að fá lyfleysu eða halda áfram daglegri meðferð með 20 mg af tasimeltoni í 8 vikur.

SET og RESET mátu samstillingu líkamsklukkunnar með mælingum á aMT_{6s} og kortisóli. Báðar rannsóknir sýndu fram á getu tasimeltons til að samstillja líkamsklukkuna hjá sjúklingum með dægursveifluröskun og RESET sýndi fram á að stöðug, dagleg notkun tasimeltons er nauðsynleg til að viðhalda samstillingu.

Samstilling hjá sjúklingum með svefntruflanir af völdum dægursveifluröskunar

Í SET var samstilling dægursveiflu eftir 1 mánuð marktækt betri hjá þeim sem fengu tasimelton en hjá lyfleysuhópnum samkvæmt mælingum á aMT_{6s} og kortisóli (aMT_{6s}: 20% með tasimeltoni og 2,6% með lyfleysu og kortisól: 17,5% með tasimeltoni og 2,6% með lyfleysu). Greining á samstillingu eftir 7 mánuði hjá undirhópi sjúklinga sýndi að 59% þeirra sem fengu tasimelton voru samstilltir eftir 7 mánuði sem bendir til að svörun við meðferð taki vikur eða mánuði hjá sumum sjúklingum. RESET sýndi fram á viðvarandi samstillingu hjá þeim sem fengu tasimelton samanborið við lyfleysufráhvarf (aMT_{6s}: 90% með tasimeltoni og 20% fyrir lyfleysufráhvarf og kortisól: 80% með tasimeltoni og 20% fyrir lyfleysufráhvarf).

Klínísk svörun hjá sjúklingum með svefntruflanir af völdum dægursveifluröskunar

Verkun tasimelteons við meðferð á klínískum einkennum, þ.m.t. dægursveiflulotu og klínískri, almennri virkni hjá sjúklingum með dægursveifluröskun var staðfest í SET og RESET (tafla 3). Samsettur kvarði með 4 mælingum á lengd og tímasetningu nætursvefns og dagsvefns og almennri virkni var notaður til að meta klíníska svörun í SET. Til að flokkast sem klínísk svörun varð að koma fram samstilling auk ≥ 3 stiga á þessum kvarða, sem kallaðist Klínískur svörunarkvarði fyrir dægursveifluröskun (Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS)). Einingar kvarðans má finna í töflu 2.

Tafla 2: Kvarði klínískrar svörunar fyrir dægursveifluröskun

Mat	Greinimark svörunar
Nætursvefn á 25% náttu með mest einkenni	≥45 mínútna aukning á meðallengd nætursvefns
Dagsvefn á 25% daga með mest einkenni	≥45 mínútna minnkun á meðallengd dagsvefns
Tímasetning svefns	≥30 mínútna aukning og staðalfrávik ≤2 klukkustundir í tvíblindaða fasanum
CGI-C	≤2,0 frá meðaltali dags 112 og dags 183 samborið við upphafsgildi

Klínísk svörun í mælingum á lengd og tímasetningu svefns og vöku

SET og RESET mátu lengd og tímasetningu nætursvefns og dúra að degi til samkvæmt dagbókum sjúklinga. Í SET rannsókninni héldu sjúklingar dagbækur í að meðaltali 88 daga við skimun og 133 daga eftir slembiröðun. Í RESET rannsókninni héldu sjúklingar dagbækur í að meðaltali 57 daga á innleiðingarfasa og 59 daga í slembiröðuðum fráhrarfasa.

Þar sem einkenni röskunar á nætursvefni og syfju að degi til eru lotubundin hjá sjúklingum með dægursveifluröskun, þar sem alvarleiki þeirra er breytilegur eftir því hversu mikil frávik dægursveiflu hvers sjúklings eru frá 24 klukkustunda sólarhring (vægust þegar frávik er ekkert, alvarlegust þegar frávik er 12 klukkustundir), eru endapunktur verkunar fyrir heildarnætursvefn og lengd dúra að degi til byggðir á 25% náttu með stystan nætursvefn og 25% með lengstu dúra að degi til. Í SET fengu sjúklingar sem fengu tasimelteon í upphafi að meðaltali 195 mínútur í nætursvefn á 25% náttu þar sem einkenni voru mest og 137 mínútur í dúra að degi til á 25% daga þar sem einkenni voru mest. Mat var lagt á hlutfallslega meðaltímalengd svefns miðað við æskilegan heildarsvefntíma einstaklings yfir a.m.k. eina dægurlotu. Meðferð með tasimelteoni leiddi til marktæks bata, samanborið við lyfleysu, fyrir alla þessa endapunkta í SET og RESET (sjá töflu 3).

Tafla 3: Áhrif meðferðar með 20 mg af tasimelteoni á klíníska svörun hjá sjúklingum með dægursveifluröskun (Non-24)

	Tasimelteon 20 mg	Lyfleysa	% munur	p-gildi
SET rannsókn				
Klínísk svörun (samstilling + 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
Nætursvefn á 25% náttu með mest einkenni (mínútur) ⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Dagsvefn á 25% daga með mest einkenni (mínútur) ^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
≥ 45 mín bæting í svefni bæði að nóttu og degi (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Tímasetning svefns (mínútur) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
RESET rannsókn				
Nætursvefn á 25% náttu með mest einkenni (mínútur) ⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Dagsvefn á 25% daga með mest einkenni (mínútur) ^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266

Tímasetning svefnis (mínútur)^{(1), (3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108
---	-------	--------	-------	--------

⁽¹⁾ Hærrí tölur tákna bata

⁽²⁾ Næmisgreining

⁽³⁾ P-gildi var byggt á greiningu á samdreifnilíkani, einingar eru minnstu ferveik (LS) meðal mínútna

⁽⁴⁾ Lægri tölur tákna bata

⁽⁵⁾ Greining gerð eftirá (post-hoc)

Svörun í mælingum á klínískri, almennri virkni (Clinical Global Functioning)

Sjúklingar sem fengu tasimelteon fengu á heildina bata í klínískri, almennri virkni (CGI-C = 2,6) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, sem sýndu engan bata (CGI-C = 3,4) samanborið við alvarleika dægursveifluröskunar í upphafi (LS meðaltals munar = -0,8; p=0,0093) (tafla 4). Verkun tasimelteons við að bæta klíníska, almenna virkni var metin í SET. Clinical Global Impression of Change (CGI-C) er mat á almennri félagslegri, starfs- og heilsutengdri virkni sjúklings með 7-þrepa kvarða þar sem miðgildið er *engin breyting* (4), sem rannsakendur nota til að gefa bata sjúklings frá upphafsgildi einkunn á grundvelli einkenna almennrar virkni. Einkunnirnar voru: 1 = mjög mikill bati; 2 = mikill bati; 3 = lítill bati; 4 = engin breyting; 5 = lítill versnun; 6 = mikil versnun; eða 7 = mjög mikil versnun.

Tafla 4: Clinical Global Functioning hjá Non-24 sjúklingum

	Tasimelteon 20 mg	Lyfleysa	p-gildi
CGI-C (LS meðaltal)	2,6	3,4	0,0093

Sjá upplýsingar um öryggi í kafla 4.8.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á HETLIOZ hjá einum eða fleiri undirhópum alblindra barna með dægursveifluröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tasimelteons eru línuleg með skömmtum frá 3 til 300 mg (0,15- til 15-faldur ráðlagður dagskammtur). Lyfjahvörf tasimelteons og umbrotsefna þess breyttust ekki við endurtekna dagskammta.

Frásög

Hámarksþéttni (T_{max}) tasimelteons náðist u.þ.b. 0,5 klst. eftir inntöku á fastandi maga. Meðaltal algilds aðgengis tasimelteons eftir inntöku er 38%.

Þegar tasimelteon var tekið með fituríkri máltíð var C_{max} þess 44% lægra en þegar það var tekið á fastandi maga og miðgildi T_{max} var seinkað um u.þ.b. 1,75 klst. Því ætti að taka tasimelteon á fastandi maga. Ef sjúklingar hafa borðað fituríka máltíð er ráðlagt að bíða í að minnsta kosti 2 klst áður en tasimelteon er tekið.

Dreifing

Dreifingarrúmmál um munn við jafnvægi tasimelteons hjá ungum, heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 59 - 126 L. Við meðferðarstyrk eru u.þ.b. 88,6 - 90,1% tasimelteons bundin við prótein.

Umbrot

Tasimelteon umbrotnar í miklum mæli. Umbrot tasimelteons felast að mestu í oxun á fleiri en einum stað og oxandi afalkýlingu sem veldur því að díhýdrófúranhringurinn opnast og við frekari oxun myndast

karboxýlsýra. CYP1A2 (35,4%) og CYP3A4 (24,3%) eru ensím sem sýnt hefur verið fram á að gegni hlutverki við umbrot tasimelteons. CYP2C9 (18,8%) og CYP2C19 (15,1%) taka einnig þátt í umbroti tasimelteons. Fjölbrigðni þessara ensíma virðast ekki hafa áhruf á úthreinsun tasimelteons.

Helsta umbrotsferlið í fasa II er tenging fenóls og glúkúroníðs.

Helstu umbrotsefni höfðu virkni við melatónín viðtaka sem var 13-föld eða minni í samanburði við tasimelton.

Brotthvarf

Eftir inntöku geislamerkts tasimelteons skildust 80% af heildar geislavirkninni út með þvagi og u.þ.b. 4% með saur, sem þýddi meðalheimtur sem námu 84%. Innan við 1% af skammtinum skildist út með þvagi sem móðurefni.

Meðaltal helmingunartíma útskilnaðar tasimelteons er $1,3 \pm 0,4$ klukkustundir. Meðaltal helmingunartíma \pm staðfráviks endanlegs útskilnaðar helstu umbrotsefna er á bilinu $1,3 \pm 0,5$ til $3,7 \pm 2,2$.

Endurtekinn skammtur tasimelteons einu sinni á dag veldur ekki breytingu á lyfjahvörfum eða marktækri uppsöfnun á tasimeltoni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá öldruðum jókst útsetning fyrir tasimeltoni u.þ.b. tvöfalt í samanburði við aðra fullorðna einstaklinga. Vegna heildarbreytileika milli einstaklinga var þessi aukning ekki klínískt marktæk og ekki er mælt með aðlögun skammta.

Kyn

Meðaltal útsetningar fyrir tasimeltoni var u.þ.b. 1,6-falt hærra hjá konum en körlum. Vegna heildarbreytileika milli einstaklinga var þessi aukning ekki klínískt marktæk og ekki er mælt með aðlögun skammta.

Kynþáttur

Kynþáttur hefur ekki áhrif á sýnilegan útskilnað tasimelteons.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf 20 mg skammts af tasimeltoni voru borin saman hjá 8 einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 5 og ≤ 6 stig), 8 einstaklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 7 og ≤ 9 stig) og 13 heilbrigðum, þöruðum einstaklingum til viðmiðunar. Útsetning fyrir tasimeltoni jókst innan við tvöfalt hjá einstaklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Tasimelton hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því skal gæta varúðar þegar HETLIOZ er ávísað til sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf 20 mg skammts af tasimeltoni voru borin saman hjá 8 einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≤ 29 ml/mín/1,73m²), 8 einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) (GFR < 15 ml/mín/1,73m²) sem þurftu blóðskilun og 16 heilbrigðum, þöruðum einstaklingum til viðmiðunar. Ekki voru nein greinileg tengsl milli úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) og virkni nýrna, hvorki samkvæmt áætlaðri kreatínínúthreinsun eða eGFR. Einstaklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi höfðu 30% lægri CL/F úthreinsun en paraðir viðmiðunareinstaklingar en þegar breytileiki var tekinn með í reikninginn var munurinn ekki marktækur. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Reykingafólk (reykingar eru vægur CYP1A2 örvi)

Útsetning fyrir tasimeltoni minnkaði um u.þ.b. 40% hjá reykingafólki samanborið við þá sem ekki reyktu (sjá kafla 4.5). Ráðleggja skal sjúklingi að hætta eða draga úr reykingum meðan hann tekur tasimelton.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíniska notkun.

Eiturverkun a æxlun

Hjá þunguðum rottum sem fengu tasimelton meðan á líffæramyndun stóð, komu ekki fram nein áhrif á fósturþroska. Hjá þunguðum kaninum sem fengu tasimelton meðan á líffæramyndun stóð, kom fram fósturdauði og eiturverkun á fóstur (minnkuð fósturþyngd og seinkuð beingerð) við stærsta skammtinn sem prófaður var (200 mg/kg/dag).

Hjá rottum sem fengu tasimelton um munn meðan á líffæramyndun og brjóstgjöf stóð kom fram viðvarandi minnkun líkamsþyngdar, seinkaður kynþroski og líkamlegur þroski og skert taugaatferli hjá afkvæmum við stærsta skammtinn sem prófaður var og minnkuð líkamsþyngd hjá afkvæmum við miðskammtinn sem prófaður var. Mörk um engin merkjanleg áhrif (50 mg/kg/dag) eru u.þ.b. 25 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn, miðað við mg/m².

Krabbameinsmyndun

Engin merki um krabbameinsmyndandi áhrif komu fram hjá músum; stærsti skammturinn sem var prófaður var 75 sinnum stærri, miðað við mg/m² en ráðlagður skammtur fyrir menn sem nemur 20 mg/dag. Hjá rottum varð aukning á æxlum í lifur hjá karldýrum (kirtilæxlum og krabbameinsæxlum) og kvendýrum (kirtilæxlum) við 100 og 250 mg/kg/dag; tíðni æxla í legi (kirtilkrabbamein í legslímu) og legi og leghálsi (flöguþekjukrabbamein) jókst við 250 mg/kg/dag. Engin aukning varð á æxlum hjá rottum við minnstu skammta sem prófaðir voru, en þeir voru u.þ.b. 10 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn, miðað við mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkiskjarni

Laktósi, vatnsfrír
Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Kísill, kvoðukenndur vatnsfrír
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð
Brilliant Blue FCF
Erytrósín
Orange Yellow S (E110)

Hvít prentblek

Shellak
Própýlenglýkól
Natríumhýdroxíð
Póvídón
Títantvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Eftir að glasið er fyrst opnað: 30 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Plastglas (HDPE) sem inniheldur 30 hörð hylki, með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og innsigli úr pólýprópýlenkvoðu. Hvert glas inniheldur einnig 1,5 g hylki af kísilþurrkefni og pólýestertróð.
Pakkastærð: 30 hörð hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1008/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. júlí 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. júlí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nizozemska
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS MEÐ 30 HYLKJUM

1. HEITI LYFS

HETLIOZ 20 mg hörð hylki tasimelton

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tasimeltoni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og Orange Yellow S (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 30 daga frá opnun.

Opnunardagsetning:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og lokið glasinu vandlega til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1008/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

HETLIOZ
20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI FYRIR GLAS MEÐ 30 HYLKJUM

1. HEITI LYFS

HETLIOZ 20 mg hörð hylki tasimelton

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tasimeltoni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og Orange Yellow S (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1008/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

HETLIOZ
20 mg

17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

HETLIOZ 20 mg hörð hylki

tasimelteon

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um HETLIOZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota HETLIOZ
3. Hvernig nota á HETLIOZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á HETLIOZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um HETLIOZ og við hverju það er notað

HETLIOZ inniheldur virka efnið tasimelteon. Þessi gerð lyfja kallast „melatónín örvi“ og stjórnar dægursveiflum líkamans.

Það er notað til meðferðar á svefntruflunum af völdum dægursveifluröskunar (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (Non-24)) hjá alblindu, fullorðnu fólki.

Verkunarmáti HETLIOZ

Hjá sjáandi fólki hjálpa breytingar á ljósmagni milli dags og nætur við að stilla af dægursveiflum líkamans, svo sem að gera fólk syfjað á kvöldin og virkt á daginn. Líkaminn stjórnar þessum sveiflum með ýmsum ferlum, þ.m.t. aukingu og minnkun á framleiðslu hormónsins melatóníns.

Sjúklingar með dægursveifluröskun (Non-24), sem eru alblindir, sjá ekki ljós svo dægursveiflur þeirra falla ekki að 24 klukkustunda sólarhringnum, sem veldur því að þeir verða stundum syfjaðir á daginn og geta ekki sofið á nóttunni. Virka efnið í HETLIOZ, tasimelteon, virkar eins og klukka fyrir dægursveiflum líkamans og endurstillir þær á hverjum degi. Það stillir dægursveiflurnar á 24 klukkustunda sólarhring og bætir þannig svefnmynstrið. Þar sem líkamsklukkan er breytileg milli einstaklinga getur tekið vikur eða allt að 3 mánuði þar til fer að draga úr einkennum.

2. Áður en byrjað er að nota HETLIOZ

Ekki má nota HETLIOZ

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir tasimelteoni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir inntöku HETLIOZ skal undirbúa svefn og aðeins sinna þeim athöfnum sem hefðbundnar eru áður en gengið er til náða.

Börn og unglingar

Börn yngri en 18 ára eiga ekki að taka HETLIOZ. Það er vegna þess að HETLIOZ hefur ekki verið rannsakað hjá fólki undir 18 ára og áhrif þess eru óþekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða HETLIOZ

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á m.a. við um:

- lyf sem vitað er að minnki virkni ensíms sem kallast „CYP1A2“. Dæmi um þau er flúvoxamín, sem notað er til meðferðar á þunglyndi og þráhyggju- og árattusýki (OCD).
- lyf sem vitað er að minnki virkni ensíms sem kallast „CYP3A4“. Dæmi um þau er ketókónazól, sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar.
- lyf sem vitað er að auki virkni ensíms sem kallast „CYP3A4“. Dæmi um þau er rífampisín, sem notað er til að meðhöndla berkla.
- lyf sem vitað er að minnki virkni ensíms sem kallast „CYP2C19“. Dæmi um þau er ómeprazól, sem notað er við brjóstsviða og vélindabakflæði.
- lyf sem kallast betablokkar, sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra hjartakvilla. Dæmi um þau eru atenólól, metóprólól og própanólól.

Ef eitthvað af þessu á við þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita til læknisins eða lyfjafræðings áður en HETLIOZ er notað.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Til öryggis ætti að forðast notkun tasimelteons á meðgöngu. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með HETLIOZ stendur skaltu tafarlaust leita ráða hjá læknum, þar sem ekki er ráðlagt að taka HETLIOZ á meðgöngu eða þegar þú hefur barn á brjósti.

HETLIOZ inniheldur laktósa

HETLIOZ inniheldur laktósa. Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við lækninn áður en lyfið er notað.

HETLIOZ inniheldur Orange Yellow S (E110)

Látið lækninn vita ef um er að ræða ofnæmi fyrir Orange Yellow S (E110). HETLIOZ inniheldur Orange Yellow S (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

HETLIOZ inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmol af natríum (23 mg) í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á HETLIOZ

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er eitt hylki á hverju kvöldi, tekið einni klukkustund áður en farið er að sofa. Reyna skal að taka lyfið á sama tíma á hverju kvöldi. Þar sem líkamsklukkan er breytileg milli einstaklinga getur tekið vikur eða mánuði þar til fer að draga úr einkennum. Því kann læknirinn að biðja þig að taka HETLIOZ í allt að 3 mánuði áður en athugað er hvort lyfið gagnist þér.

Inntaka HETLIOZ

- Takið lyfið inn um munn.
- Gleypið hylkið heilt.
- Best er að taka HETLIOZ á fastandi maga þar sem matur getur dregið úr upptöku lyfsins í líkamann. Ef fiturík máltíð er borðuð skömmu áður en lyfið er venjulega tekið er best að bíða í 2 klukkustundir áður en HETLIOZ er tekið inn.
- Glasið er opnað með því að ýta lokinu niður og snúa því rangsælis.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef óvart er tekinn stærri skammtur af HETLIOZ en lækningin hefur ráðlagt skal strax leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi. Hafið glasið tiltækt svo auðveldara sé að lýsa hvað tekið var inn.

Ef gleymist að taka HETLIOZ

- Sleppa skal þeim skammti sem gleymdist. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt.

Ef hætt er að nota HETLIOZ

Ekki skal hætta að taka HETLIOZ án þess að ræða við lækningu.

- Ef HETLIOZ er ekki tekið á hverju kvöldi raskast dægursveifla líkamans og hefðbundinn 24 klst hringur svefnis og vöku á ný. Það merkir að einkennin koma aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir kunna að koma fram við notkun lyfsins.

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breytingar á svefnmynstri
- erfiðleikar við svefn
- svimi
- munnþurrkur
- þreyta
- meltingartruflanir
- ógleði
- blóðrannsóknir sem sýna breytingar á starfsemi lifrar (alanín amínótransferasi)
- óeðlilegir draumar
- syfja

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- óeðlilegt eða breytt bragðskyn
- blóðrannsóknir sem sýna breytingar á starfsemi lifrar (aspartat amínótransferasi og gamma-glútamýl transferasi)
- aukning á þvaglátum að degi til
- martraðir
- hringing í eyrum
- þokukennd hugsun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á HETLIOZ

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni eftir EXP.

- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
- Geymið í upprunalegum umbúðum og hafið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka og ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar HETLIOZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tasimelteon. Hvert hart hylki inniheldur 20 mg af tasimelteoni.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrír laktósi, örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat.
- Húð hörðu hylkisskeljarinnar inniheldur gelatín, títantvíoxíð, Brilliant Blue FCF, erýtrósín og Orange Yellow S (E110).
- Hvíta prentblekið inniheldur lakk, própýlenglýkól, natríumhýdroxíð, povidón og títantvíoxíð.

Lýsing á útliti HETLIOZ og pakkningastærðir

HETLIOZ hörð hylki eru mött dökkblá með hvítu áletruninni „VANDA 20 mg“. Hvert glas er með barnaöryggisloki og inniheldur 30 hörð hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nizozemska
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Bretland (Norður Írland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.