

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

HETLIOZ 20 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebba fiha 20 mg ta' tasimelton.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 183.25 mg ta' lattosju (bħala anidru) u 0.03 mg ta' Orangjo Isfar S (E110).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebba

Kapsula iebba, blu skura, opaka (dimensjonijiet 19.4 mm x 6.9 mm) immarkata b' 'VANDA 20 mg' b'inka bajda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

HETLIOZ huwa indikat għall-kura ta' Disturb Irqad-Qawmien Mhux għal 24 siegħa (Non-24) fl-adulti kompletament għomja.

4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Doża u ħin

Id-doża rakkomandata hija 20 mg (1 kapsula) tasimelton kuljum li tittiehed siegħa qabel il-ħin tal-irqad, fl-istess ħin kull lejl.

HETLIOZ huwa intiż għal użu kroniku.

Anzjani

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża għal individwi ikbar mill-età ta' 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Tasimelton ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi Ċ); għalhekk hija rakkomandata attenzjoni meta tasimelton jiġi preskritt lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tasimelton fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ. Evita li tkissirhom għax it-trab għandu togħma hażina.

Tasimelton għandu jittiehed fuq stonku vojta; jekk il-pazjenti jieklu ikla b'kontenut għoli ta' xaħam, hu rakkomandat li tistenna mill-inqas sagħtejn qabel tiegħu tasimelton (ara sezzjoni 5.2).

4.3. Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Wara li jieħdu tasimelton, il-pazjenti għandhom jillimitaw l-attività tagħhom sabiex jippreparaw biex imorru jorqdu.

Għandha tingħata attenzjoni meta jingħata tasimelton flimkien ma' fluvoxamine jew ma' inibituri CYP1A2 oħrajn b'saħħithom, partikolarment dawk li jinibixxu wkoll enzimi oħra involuti fit-tneħħija ta' tasimelton minhabba żieda potenzjalment kbira fl-esponiment għal tasimelton u riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tingħata attenzjoni meta jingħata tasimelton flimkien ma' rifampin jew indutturi CYP3A4 oħrajn minhabba tnaqqis potenzjalment kbir fl-esponiment ta' tasimelton b'effikaċja mnaqqsa (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibdwu il-kura b'tasimelton mingħajr ma jagħtu kas tal-fażi ċirkadjana. It-tobba għandhom jevalwaw ir-rispons tal-pazjent għal tasimelton 3 xhur wara l-bidu tal-kura bl-użu ta' intervista ma' kliniċista biex tiġi evalwata l-funzjoni globali tagħhom b'enfasi fuq ilmenti ta' rqad-qawmien.

Eċċipjenti

HETLIOZ kapsuli ibsin fihom il-lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali..

HETLIOZ kapsuli ibsin fihom l-aġent kolorant azo Oranġjo Isfar S (E110), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw tasimelteon

CYP1A2 u CYP3A4 huma enzimi identifikati li għandhom rwol fil-metabolizmu ta' tasimelteon, bi rwol minuri għal CYP2C9/C19. Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP1A2 u CYP3A4 intwerew li jibdlu l-metabolizmu ta' tasimelteon *in vivo*.

Inibituri CYP1A2 b'saħħithom (eż. fluvoxamine, ciprofloxacin u enoxacin)

Għandha tinghata attenzjoni meta jinghata tasimelteon flimkien ma' fluvoxamine jew ma' inibituri CYP1A2 oħrajn b'saħħithom minhabba żieda potenzjalment kbira fl-esponiment għal tasimelteon u riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi: l-AUC_{0-inf} u C_{max} ta' tasimelteon żdied b'7 darbiet u darbtejn rispettivament, meta mogħti fl-istess hin ma' fluvoxamine 50 mg (wara 6 ijiem ta' fluvoxamine 50 mg kuljum). Dan jittqies saħansitra aktar importanti għal inibituri CYP1A2 b'saħħithom li jinibixxu wkoll enzimi oħra involuti fit-tneħħija ta' tasimelteon (eż. fluvoxamine u ciprofloxacin).

Inibituri tas-CYP3A4 b'saħħithom (eż. ketoconazole)

L-esponiment ta' tasimelteon żdied b'bejn wieħed u ieħor 50% meta mogħti flimkien ma' 400 mg ta' ketoconazole (wara 5 ijiem ta' 400 mg ketoconazole kuljum). Ir-rilevanza klinika ta' dan il-fattur uniku mhijiex ċara, iżda b'żieda fl-esponiment hi rrakkomandata l-kawtela għall-monitoraġġ tal-pazjent.

Indutturi tas-CYP3A4 b'saħħithom (eż. rifampin)

L-użu ta' tasimelteon għandu jiġi evitat flimkien ma' rifampin jew indutturi tas-CYP3A4 oħrajn b'saħħithom minhabba tnaqqis potenzjalment kbir fl-esponiment ta' tasimelteon b'effikaċja mnaqqsa: l-esponiment ta' tasimelteon tnaqqas b'bejn wieħed u ieħor 90% meta mogħtijha flimkien ma' 600 mg ta' rifampin (wara 11-il jum ta' 600 mg rifampin kuljum).

Tipjip (induttur tas-CYP1A2 moderat)

L-esponiment ta' tasimelteon tnaqqas b'bejn wieħed u ieħor 40% f'persuni li jpejpu meta mqabbel ma' persuni li ma jpejpu (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjent għandu jinghata struzzjonijiet biex jieqaf ipejpep jew inaqqas it-tipjip waqt li jkun qed jieħu tasimelteon.

Imblokkaturi beta

L-effikaċja ta' tasimelteon tista' titnaqqas f'pazjenti b'amministrazzjoni konkomitanti ta' antagonisti tar-riċetturi beta adrenerġiċi. Hu rrakkomandat monitoraġġ tal-effikaċja fejn, jekk pazjent li qed jiġi kkurat b'imblokkatur beta ma jiksibx l-effikaċja, it-tabib jista' jikkunsidra hemmx b'żonn ta' sostituzzjoni b'mediċina oħra li mhix imblokkatur beta għall-imblokkatur beta jew jekk hemmx b'żonn jitwaqqaf l-użu ta' Hetlioz.

Effett potenzjali tal-alkohol fuq tasimelteon

Fi studju ta 28 voluntiera b'saħħithom, doża waħda ta' etanol (0.6 g/kg għan-nisa u 0.7 g/kg għall-irġiel) ngħatat flimkien ma' doża ta' 20 mg ta' tasimelteon. Fuq xi kejl ta' testijiet psikomotorji (intossikazzjoni, sakra, vigilanza/ hedla, test tal-pjattaforma tal-bilanċ), kien hemm tendenza lejn effetti akbar ta' tasimelteon flimkien mal-etanol meta mqabbel ma' etanol waħdu, iżda l-effetti ma tqisux sinifikanti.

4.6. Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data biżżejjed jew hemm tagħrif limitat mill-użu ta' tasimelteon f'nisa tqal. Fl-istudji fl-annimali, l-għoti ta' tasimelteon waqt it-tqala rriżulta f'tossicità taż-żvilupp (mortalità embrijufetali, indeboliment newrokomportattiv, u tkabbir u żvilupp imnaqqas fil-frieħ) f'doži ikbar minn daww klinikament użati. Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li l-użu ta' tasimelteon waqt it-tqala jiġi evitat.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk tasimelton/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew għandhiex titwaqqaf it-terapija b'tasimelton b'kunsiderazzjoni għall-benefiċċji tat-treddigh għall-wild u l-benefiċċji tat-terapija għall-mara

Fertilità

Ma hemm ebda dejta fuq l-effetti ta' tasimelton fuq il-fertilità fil-bnedmin. Studji fuq it-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp urew li ċ-ċikli estrużi twalu fil-firien ikkurati b'dożi għoljin ta' tasimelton, b'ebda effett fuq il-funzjonament tat-tgħammir jew fertilità fl-irġiel, u effett marginali biss fuq il-fertilità tan-nisa.

4.7. Effetti fuq il-hila ta' sewqan i thaddim ta' magni.

Tasimelton jista' jikkawża nġhas, u għalhekk jista' jkollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wara li jieħdu tasimelton, il-pazjenti għandhom jillimitaw l-attività tagħhom għall-preparazzjoni biex imorru jorqdu u ma għandhomx iħaddmu magni minħabba li tasimelton jista' jfjixkel il-funzjonament ta' attivitajiet li jehtiegu vigilanza mentali totali.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar komuni (>3%) waqt il-provi kliniċi kienu wġigh ta' ras (10.4%), nġhas (8.6%), dardir (4.0%), u sturdament (3.1%). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-iktar frekwenti kienu l-biċċa l-kbira ħfief sa moderati fis-severità u ta' natura temporanja.

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif seħħew fi 2.3% tal-pazjenti kkurati b'tasimelton. Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti li wasslu għal twaqqif kienu: nġhas (0.23%), ħolm ikraħ (0.23%), u wġigh ta' ras (0.17%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Li ġejjin huma reazzjonijiet avversi li ġew rrapportati f'pazjenti adulti kkurati b'tasimelton, derivati minn provi tal-pazjenti f'1772 pazjenti kkurati b'tasimelton. It-termini u l-frekwenzi li ġejjin huma applikati u ppreżentati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi tal-MedDRA: Komuni ħafna (>1/10), Komuni (>1/100 sa <1/10), Mhux komuni (>1/1,000 sa <1/100), Rari (>1/10,000 sa <1/1,000), Rari ħafna (<1/10,000). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji ppreżentati l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1: Sommarju tar-Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċini

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi		Disturb fl-irqad, insomnija, ħolm mhux normali	Ħolm ikraħ
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Nġhas, sturdament	Disġewżja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirinta			Tinnite

Disturbi gastro-intestinali		Dispepsja, dardir, ħalq xott	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka			Pollakjurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Għeja kbira	Thoss rasek imċajpra
Investigazzjonijiet		Żieda f'alanine aminotransferase	Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-gamma-glutamyl transferase

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

4.9. Doża eċċessiva

Hemm esperjenza klinika limitata bl-effetti ta' doża eċċessiva ta' tasimelton.

Bl-istess mod tal-ġestjoni ta' kwalunkwe doża eċċessiva, għandhom jintużaw miżuri simptomatiċi u ta' appoġġ ġenerali, flimkien ma' tlaħliħ gastriku minnufih, meta jkun xieraq. Fluwidi għal ġol-vini għandhom jingħataw kif meħtieġ. Respirazzjoni, polz, pressjoni tad-demm, u sinjali vitali oħrajn xierqa għandhom jiġu ssorveljati, u għandhom jintużaw miżuri ta' appoġġ.

Filwaqt li l-emodijalisi kienet effettiva fit-tneħħija ta' tasimelton u l-maġġoranza tal-metaboliti ewlenin tiegħu f'pazjenti b'indeboliment renali, mhuwiex magħruf jekk l-emodijalisi hux sejra tnaqqas b'mod effettiv l-esponiment f'każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikolettici, agonisti tar-riċettur tal-melatonina, kodiċi ATC: N05CH03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tasimelton huwa regolatur ċirkadian li jibda mill-ġdid l-arloġġ ewleni tal-ġisem fin-nukleu suprakjażmatiku (SCN - suprachiasmatic nucleus). Tasimelton jaġixxi bħala Dual Melatonin Receptor Agonist (DMRA) b'attività agonista selettiva fir-riċetturi MT₁ u MT₂. Dawn ir-riċetturi huma maħsubin li huma involuti fil-kontroll tar-ritmi ċirkadiani.

L-arloġġ ewleni tal-ġisem jirregola r-ritmi ċirkadiani tal-ormoni inklużi l-melatonina u l-kortisol u jallinja/jissinkronizza l-proċessi fiżjoloġiċi taċ-ċiklu tal-irqad-qawmien u l-omeostażi metabolika u kardjovaskulari.

Effetti farmakodinamici

Tasimelton jaġixxi bħala DMRA fir-riċetturi MT₁ u MT₂. Tasimelton juri affinità ikbar għall-MT₂ meta mqabbel mar-riċettur MT₁. Il-metaboliti tal-aċidu koliku l-iktar abbondanti għandhom inqas minn wieħed minn għaxra tal-affinità ta' rbit tal-molekula originali kemm għar-riċettur MT₁ kif ukoll għall-MT₂.

Tasimelton u l-metaboliti l-iktar abbondanti tiegħu m'għandhom ebda affinità apprezzabbli għal iktar minn 160 riċettur farmakoloġiku rilevanti ieħor. Dan jinkludi l-kumpless tar-riċetturi tal-GABA, is-sit tal-irbit għal ipnotiċi sedattivi, u riċetturi li jorbtu newropeptidi, ċitokini, serotoninina, noradrenalina, aċetilkolina, u opjati.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tasimelton fil-kura ta' Disturb Irqad-Qawmien Mhux għal 24 Siegħa (Non-24) giet stabbilita f'żewġ studji randomizzati, double-masked, ikkontrollati bi placebo, multiċentriċi, bi gruppi paralleli (SET u RESET) f'pazjenti kompletament għomja b'Non-24.

F'SET, 84 pazjent b'Non-24 (età medja ta' 54 sena) ġew randomizzati biex jirċievu 20 mg ta' tasimelton jew placebo, siegħa qabel il-hin tal-irqad, fl-istess hin kull lejl sa sitt xhur.

RESET kien prova ta' rtirar randomizzat f'20 pazjent b'Non-24 (età medja ta' 55 sena) li tfassal biex jevalwa l-manteniment tal-effikaċja ta' tasimelton wara 12-il ġimgħa. Il-pazjenti ġew ikkurati għal bejn wieħed u ieħor 12-il ġimgħa b'20 mg ta' tasimelton siegħa qabel il-hin tal-irqad, fl-istess hin kull lejl. Pazjenti li fihom il-hin ikkalkulat tal-massimu fil-livell tal-melatonina (acrophase tal-melatonina) seħħ bejn wieħed u ieħor fl-istess hin tal-ġurnata (b'kuntrast mad-dewmien ta' kuljum mistenni) matul il-fażi preklinika ġew randomizzati biex jirċievu placebo jew kura ta' kuljum kontinwa b'20 mg ta' tasimelton għal 8 ġimgħat.

SET u RESET evalwaw ir-regolament tal-arloġġ ewlieni tal-ġisem kif imkejjel minn aMT6s u kortisol. Iż-żewġ studji wrew l-abilità ta' tasimelton li jirregola l-arloġġ ewlieni tal-ġisem f'pazjenti b'Non-24 u RESET wera li dożaġġ ta' tasimelton ta' kuljum kontinwat huwa neċessarju biex tinżamm ir-regolazzjoni.

Regolazzjoni f'Disturb Irqad-Qawmien Mhux għal 24 Siegħa

F'SET, fl-1 xahar tasimelton irregola r-ritmi ċirkadjani b'rata oġhla b'mod sinifikanti mill-placebo kif imkejjel minn aMT6s u kortisol (20% vs. 2.6 % u 17.5% vs 2.6% rispettivamente). Analizi tar-regolazzjoni fis-7 xahar f'sottogrupp ta' pazjenti wriet li 59% tal-pazjenti kkurati b'tasimelton marru għall-aħjar sas-7 xahar u dan jindika li r-rispons għall-kura jista' jiehu ġimgħat jew xhur sakemm xi pazjenti jaġhtu rispons. RESET wera l-manteniment tar-regolazzjoni bil-kura b'tasimelton meta mqabbel mal-placebo tal-irtirar (aMT6s: 90% vs. 20% u kortisol: 80% vs. 20%).

Rispons Klinikali f'Disturb Irqad-Qawmien Mhux għal 24 Siegħa

L-effikaċja ta' tasimelton fil-kura ta' sintomi kliniċi, inkluz iċ-ċiklu ċirkadjani ta' irqad-qawmien u l-funzjonament globali kliniku f'pazjenti b'Non-24 ġie stabbilit f'SET u RESET ([Tabella 3](#)). Intużat skala komposta ta' 4 qisien tat-tul u hin tal-irqad matul il-lejl u matul il-ġurnata u funzjonament globali biex jiġi evalwat ir-rispons kliniku f'SET Regolazzjoni plus punteġġ ≥ 3 fuq din l-iskala, imsejha Skala ta' Rispons Klinikali f'Non-24 (N24CRS) kienet meħtieġa biex tiġi kklassifikata bħala risponsidur kliniku. Il-komponenti tal-iskala jistgħu jinstabu f'[Tabella 2](#).

Tabella 2: Skala Non-24 tar-Rispons Klinikali

Evalwazzjoni	Livell massimu ta' Rispons
--------------	----------------------------

Hin ta' rqaq matul il-lejl f'25% tal-iljieli l-iktar sintomatiċi	$\geq$ zieda ta' 45 minuta fil-medja tat-tul ta' rqaq matul il-lejl
Hin ta rqaq matul il-ġurnata f'25% tal-ġranet l-iktar sintomatiċi.	$\geq$ nuqqas ta' 45 minuta fil-medja tat-tul ta' rqaq matul il-jum
Hin tal-irqaq	$\geq$ zieda ta' 30 minuta u devjazzjoni standard ta' $\leq$ sagħtejn waqt il-fażi double-masked
CGI-C	$\leq$ 2.0 mill-medja ta' Jum 112 u Jum 183 meta mqabbel mal-linja bażi

Rispons kliniku fl-ammont ta' rqaq-qawmien u l-kejl tal-hinijiet

SET u RESET evalwaw it-tul u l-hin tal-irqaq matul il-lejl u matul il-ġurnata permezz tad-djarji miżmuma mill-pazjenti. Matul SET, id-djarji tal-pazjenti nżammu għal medja ta' 88 jum waqt l-iskrinjar u għal 133 jum waqt ir-randomizzazzjoni. Waqt RESET, id-djarji tal-pazjenti nżammu għal medja ta' 57 jum matul il-fażi preklinika u għal 59 jum matul il-fażi ta' rtirar randomizzata.

Minhabba li s-sintomi ta' disturbi fil-hin tal-irqaq ta' matul il-lejl u ngħas ta' matul il-ġurnata huma ċikliċi f'pazjenti b'Non-24, b'severità li tvarja skont l-istat ta' alinjament tar-ritmu ċirkadjan tal-pazjent individwu b'ġurnata ta' 24 siegħa (l-inqas sever meta alinjat kompletament, l-iktar sever meta 12-il siegħa barra mill-alinjament), punti fil-mira tal-effikaċja għall-hin totali tal-irqaq matul il-lejl u t-tul tal-irqaq matul il-ġurnata kienu bbażati fuq il-25% tal-iljieli bl-inqas hin ta' rqaq, u 25% tal-ġranet bl-iktar hin ta' rqaq. F'SET, il-pazjenti fil-grupp ta' tasimelton kellhom, fil-linja bażi, medja ta' 195 minuta ta' hin ta' rqaq matul il-lejl u 137 minuta ta' hin ta' rqaq matul il-ġurnata f'25% tal-iljieli u ġranet l-iktar sintomatiċi, rispettivament. Gie evalwat il-hin medju tal-irqaq relattiv mal-perjodu mixtieq mill-individwu għal irqaq ikkonsolidat matul tal-inqas perjodu ċirkadjan wiehed. Il-kura b'tasimelton irriżultat f'titjib sinifikanti, meta mqabbel mal-placebo, għal dawn il-punti ta' mira kollha f'SET u RESET (ara [Tabella 3](#)).

Tabella 3: L-effetti ta' Kura bi 20 mg ta' Tasimelton fuq ir-Rispons Kliniku f'Non-24

	Tasimelton 20 mg	Placebo	% Differenza	valur-p
Studju SET				
Rispons kliniku (Regolazzjoni + 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
Hin ta' rqaq matul il-lejl f'25% tal-iljieli l-iktar sintomatiċi (minuti)⁽³⁾	56.80	17.08	39.71	0.0055
Hin ta' rqaq matul il-ġurnata f'25% tal-ġranet l-iktar sintomatiċi (minuti)^{(3),(4)}	-46.48	-17.87	-28.61	0.0050
$\geq$Titjib ta' 45 min kemm fl-irqaq ta' matul il-lejl kif ukoll ta' matul il-ġurnata (%)⁽⁵⁾	31.6	8.8	22.8	0.0177
Hin tal-irqaq (minuti)^{(1),(3)}	35.00	14.48	20.52	0.0123
Studju RESET				

Hin ta' rqaq matul il-lejl f'25% tal-iljieli l-iktar sintomatiċi (minuti)⁽³⁾	-6.74	-73.74	67.00	0.0233
Hin ta' rqaq matul il-ġurnata f'25% tal-ġranet l-iktar sintomatiċi (minuti)^{(3),(4)}	-9.31	49.95	-59.25	0.0266
Hin tal-irqad (minuti)^{(1),(3)}	19.99	-16.05	36.04	0.0108

⁽¹⁾ Numri oġġla jindikaw titjib

⁽²⁾ Analizi tas-Sensittività

⁽³⁾ Il-valur-p kien ibbażat fuq l-analizi ta' mudell ta' kovarjanza, l-unitajiet huma minuti medji LS

⁽⁴⁾ Numri iżgħar jindikaw titjib

⁽⁵⁾ Analizi post-hoc

Rispons fil-Kejl tal-Funzjonament Klinikali Globali

Pazjenti kkurati b'tasimelton esperjenzaw titjib ġenerali fil-funzjonament klinikali globali (CGI-C = 2.6) meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bi placebo li ma wrew ebda stat ta' titjib (CGI-C = 3.4) meta mqabbel mas-severità tal-linja bażi ta' Non-24 (differenza medja tal-LS = -0.8; p=0.0093) ([Tabella 4](#)). L-effikaċja ta' tasimelton biex itejjeb il-funzjonament klinikali globali giet evalwata f' SET. L-Impressjoni Klinikali Globali tal-Bidla (CGI-C) hija riflessjoni tal-funzjonament soċjali, okkupazzjonali, u tas-saħħa ġenerali u tiġi evalwata fuq skala b'7 punti, ċentrati fuq *Ebda Bidla* (4), li l-investigaturi jużaw biex jikklassifikaw it-titjib tal-pazjent mill-linja bażi fis-sintomi ta' funzjonament globali. Giet ikklassifikata b'hekk: 1 = imtejba hafna; 2 = imtejba sew; 3 = imtejba ftit; 4 = ebda bidla; 5 = ftit aghar; 6 = aghar; jew 7 = hafna aghar.

Tabella 4: Funzjonament Klinik Globali f'Pazjenti Non-24

	Tasimelton 20 mg	Placebo	valur-p
CGI-C (LS medju)	2.6	3.4	0.0093

Ara sezzjoni 4.8 għal informazzjoni dwar is-sigurtà.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'HETLIOZ f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika li huma totalment għomja b'Non-24. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' tasimelton huma lineari fuq dożi li jvarjaw minn 3 sa 300 mg (0.15 sa 15-il darba id-dożaġġ ta' kuljum rakkomandat). Il-farmakokinetiċi ta' tasimelton u l-metaboliti tiegħu ma nbidlux b'dożaġġ ripetut ta' kuljum.

Assorbiment

Il-koncentrazzjoni massima (T_{max}) ta' tasimelton intlaqet bejn wieħed u ieħor 0.5 siegħa wara amministrazzjoni orali sajma. Il-bijodisponibilità orali assoluta medja ta' tasimelton hija 38%.

Meta mogħti ma ikla xahmija, is- C_{max} ta' tasimelton kien 44% inqas minn meta mogħti fi stat sajjem, u t- T_{max} medju twaħħar b'bejn wieħed u ieħor 1.75 sigħat. Għalhekk, tasimelton għandu jittiehed mingħajr ikel; jekk il-pazjenti jieklu ikla xahmija, huwa rakkomandat li jistennu tal-inqas sa għetj qabel jiekdu tasimelton.

Distribuzzjoni

Il-volum orali apparenti ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' tasimelton f'suġġetti żgħażaġh b'saħħithom huwa bejn wieħed u ieħor 59 - 126 L. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi, tasimelton huwa bejn wieħed u ieħor 88.6 – 90.1% marbut mal-proteini.

Bijotrasformazzjoni

Tasimelton jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Il-metabolizmu ta' tasimelton jikkonsisti primarjament minn ossidazzjoni f'diversi postijiet u dealkalizazzjoni ossidattiva li jirriżultaw fil-ftuħ taċ-ċirku tad-dihydrofuran segwit minn iktar ossidazzjoni biex jagħti aċidu karbossiliku. CYP1A2 (35,4%) u CYP3A4 (24,3%) huma enzimi identifikati li għandhom rwol fil-metabolizmu ta' tasimelton. CYP2C9 (18.8%) u CYP2C19 (15.1%) ukoll jikkontribwixxu għall-metabolizmu ta' tasimelton. It-tneħħija ta' tasimelton ma tidhirx li tiġi affettwata mill-polimorfizmi f'dawn l-enzimi.

Glukuridazzjoni fenolka hija r-rotta metabolika ewlenija fil-fażi II.

Metaboliti ewlenin kellhom attività 13-il darba jew inqas fir-riċetturi tal-melatonina meta mqabbel ma' tasimelton

Eliminazzjoni

Wara amministrazzjoni orali ta' tasimelton radjutikkettat, 80% tar-radjazzjoni totali giet imnehhija fl-awrina u bejn wiehded u iehor 4% fl-ippurgar, u dan jirrizulta f'irkupru medju ta' 84%. Inqas minn 1% tad-doża gie eliminat fl-awrina bhala s-sustanza originali.

L-eliminazzjoni osservata tal-medja tal-half-life ghal tasimelton huwa 1.3 ± 0.4 sigħat. L-eliminazzjoni terminali medja tal-half-life $\pm$ devjazzjoni standard tal-firxiet ewlenin tal-metaboliti minn 1.3 ± 0.5 sa 3.7 ± 2.2 .

Dożaġġ ripetut ta' darba kuljum b'tasimelton ma jirrizultax f'bidliet fil-parametri farmakokinetiċi jew f'akkumulazzjoni sinifikanti ta' tasimelton.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'suġġetti anzjani, l-esponiment ta' tasimelton żdiedet b'bejn wiehded u iehor darbtejn meta mqabbel ma' adulti mhux anzjani. Minhabba varjabilità ġenerali bejn is-suġġetti ta' tasimelton, din iż-żieda mhijiex klinikament sinifikanti u aġġustament tad-doża mhuwiex rakkomandat.

Sess

L-esponiment medja globali ta' tasimelton kienet bejn wiehded u iehor 1.6 darba iktar fis-suġġetti nisa milli fis-suġġetti rġiel. Minhabba varjabilità ġenerali bejn is-suġġetti ta' tasimelton, din iż-żieda mhijiex klinikament sinifikanti u aġġustament tad-doża mhuwiex rakkomandat.

Razza

Ir-razza ma taffettwax l-eliminazzjoni apparenti ta' tasimelton

Indeboliment tal-fwied

Il-profil farmakokinetiku ta' doża ta' 20 mg ta' tasimelton tqabbel fost 8 suġġetti b'indeboliment tal-fwied hafif (Punteġġ Child-Pugh ≥ 5 u ≤ 6 punti), 8 suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat (Punteġġ Child-Pugh ≥ 7 u ≤ 9 punti), u 13-il kontroll b'saħħithom imqabblin. L-esponiment ta' tasimelton żdiedet b'inqas mid-doppju f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat. Tasimelton ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C); għalhekk huwa rakkomandat li tinghata attenzjoni meta jiġi preskritt HETLIOZ lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.

Indeboliment tal-kliwi

Il-profil farmakokinetiku ta' doża ta' 20 mg ta' tasimelton gie mqabbel fost 8 suġġetti b'indeboliment renali sever (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari $[eGFR] \leq 29$ mL/min/1.73m²), 8 suġġetti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) ($GFR < 15$ mL/min/1.73m²) li jeħtieġu emodjalisi, u 16-il kontroll b'saħħithom imqabblin. Ma kien hemm ebda relazzjoni apparenti bejn is-CL/F ta' tasimelton u l-funzjoni renali, kif imkejje mit-tnehhija tal-kreatinina stmata jew eGFR. Suġġetti b'indeboliment renali sever kellhom tnehhija CL/F iktar baxxa bi 30% mill-kontrolli mqabbla; madankollu, meta tiġi kkunsidrata l-varjabilità, id-differenza ma kinitx sinifikanti. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi.

Persuni li jpejpu (it-tipjip huwa induttur tas-CYP1A2 moderat)

L-esponiment ta' tasimelton tnaqqset b'bejn wiehded u iehor 40% f'persuni li jpejpu, meta mqabbel ma' persuni li ma jpejpu (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjent għandu jinghata struzzjoni biex jieqaf ipejje jew inaqqas it-tipjip waqt li jkun qed jiehu tasimelton.

5.3. Data ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Data mhux klinika bbażata fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti fi studji mhux kliniċi kienu osservati biss f'esponimenti li kienu kkunsidrati li kienu oġġla b'mod suffiċjenti mill-esponiment massimu uman, li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

Tossiċità riproduttiva

Fil-firien tqal li ngħataw tasimeltheon waqt il-perjodu ta' organoġenesi, ma kien hemm ebda effett fuq l-iżvilupp embrijufetali. Fil-fniek tqal li ngħataw tasimeltheon waqt il-perjodu ta' organoġenesi, embrijuletalità u tossiċità embrijufetali (tnaqqis fil-piż tal-ġisem fetali u ossifikazzjoni mwahħra) ġew osservati fl-oġġla doża ttestjata (200 mg/kg/gurnata).

Amministrazzjoni orali ta' tasimeltheon lill-firien matul l-organogēnesi u treddiġh irriżultat fi tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem, maturazzjoni sesswali u żvilupp fiżiku mwahħra, indeboliment newrokomportattiv fi frieħ fl-oġġla doża ttestjata, u tnaqqis fil-piż tal-ġisem fil-frieħ ittestjati b'nofs id-doża. Id-doża ta' ebda effett (50 mg/kg/gurnata) hija bejn wieħed u ieħor 25 darba l-RHD fuq bażi ta' mg/m².

Karċinoġenesi

Ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku ma ġiet osservata fil-ġrieden; l-oġġla doża ttestjata hija bejn wieħed u ieħor 75 darba l-RHD ta' 20 mg/gurnata, fuq bażi ta' mg/m². Fil-firien, l-inċidenza ta' tumuri tal-fwied ġiet miżjuda fl-irġiel (adenoma u karċinoma) u fin-nisa (adenoma) b'100 u 250 mg/kg/gurnata; l-inċidenza ta' tumuri tal-utru (adenokarċinoma endometrijali) u utru u ċerviċi (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) żiedu b'250 mg/kg/gurnata. Ma kien ebda żieda f'tumuri bl-iktar doża baxxa ttestjata fil-firien, li hija bejn wieħed u ieħor 10 darbiet iktar mid-doża rakkomandata fil-bnedmin fuq bażi ta' mg/m².

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-kapsula iebsa

Lactose anhydrous
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula iebsa

Gelatina
Titanium dioxide
Brilliant Blue FCF
Erythrosine
Orange Yellow S (E 110)

Linka bajda tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Povidone
Titanium dioxide

6.2. Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Wara l-ewwel ftuħ tal-flixxun: 30 jum

6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-kontenitur oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-poliethylene ta' densità għolja (HDPE) li fih 30 kapsula iebsa b'għeluq tal-polipropilene reżistenti għat-tfal li fih sigilli ta' induzzjoni tar-reżina tal-polipropilene. Kull flixxun fih ukoll kaxxetta ta' 1.5 g ta' dessikant ġel silika u frak tal-polijester.

Daqs tal-pakkett: 30 kapsula iebsa.

6.6. Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1008/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 3 ta' Lulju 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 3 ta' Lulju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott.

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Niderlande
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHAL FLIXKUN TA' GHADD TA' 30

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

HETLIOZ 20 mg kapsuli ibsin
tasimelton

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta' tasimelton.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattsosju u Orange Yellow S (E110).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża fi żmien 30 gurnata mill-ewwel ftuħ.

Data tal-ftuħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-kontenitur oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
--

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/1008/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ PRIMARJU

TIKKETTA GHAL FLIXKUN TA' GHADD TA' 30

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

HETLIOZ 20 mg kapsuli ibsin
tasimelton

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta' tasimelton.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju u Orange Yellow S (E110).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-kontenitur oriġinali u żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1008/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

HETLIOZ 20 mg kapsuli ibsin tasimelton

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum HETLIOZ u għal xiex jintuża?
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu HETLIOZ
3. Kif għandek tiehu HETLIOZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen HETLIOZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum HETLIOZ u għal xiex jintuża

HETLIOZ fih is-sustanza attiva tasimelton. Din it-tip ta' medicina hija msejha “agonista tal-melatonina” li tagħixxi bħala regolatur tar-ritmi ta' kuljum tal-ġisem.

Tintuża għall-kura ta' Disturb Irqad-Qawmien Mhux għal 24 Siegħa (Non-24) f'adulti li huma kompletament għomja.

Kif jahdem HETLIOZ

F'nies li jaraw, il-bidla fil-livelli tad-dawl bejn il-jum u l-lejl jgħin jissinkronizza r-ritmi interni tal-ġisem, inklużi li jhossuhom bi nġhas bil-lejl u jkunu attivi matul il-ġurnata. Il-ġisem jikkontrolla dawn ir-ritmi permezz ta' diversi metodi inklużi żidiet u tnaqqis fil-produzzjoni tal-ormon melanina.

Pazjenti b'Non-24 li huma kompletament għomja ma jistgħux jaraw id-dawl, għalhekk ir-ritmi tal-ġisem tagħhom joħorġu mill-alinjament bid-dinja t'24 siegħa, li jwassal għal perjodi fejn iħossuhom bi nġhas matul il-ġurnata u ma jkunux jistgħu jorqdu matul il-lejl. Is-sustanza attiva f'HETLIOZ, tasimelton, kapaċi jaġixxi bħala detentur taż-żmien għar-ritmi tal-ġisem u jibdihom mill-ġdid kuljum. Jallinja r-ritmi tal-ġisem biċ-ċiklu jum u lejl t'24 siegħa normali u b'hekk itejjeb ix-xejriet ta' rقاد. Minhabba differenzi individwali fir-ritmi tal-ġisem ta' kull persuna jistgħu jgħaddu ġimgħat jew sa 3 xhur qabel jiġi nnotat titjib fis-sintomi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu HETLIOZ

Tihux HETLIOZ jekk

Inti allergiku għal tasimelton jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Wara li tiehu HETLIOZ, għandek tlesti biex tmur torqod u tagħmel biss attivitajiet li normalment tagħmel qabel tmur torqod.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix HETLIOZ lil tfal taħt l-età ta' 18-il sena. Dan minhabba li HETLIOZ ma ġiex ittestjat f'nies taħt l-età ta' 18-il sena u l-effetti mhumix magħrufin.

Mediċini oħrajn u HETLIOZ

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi:

- mediċini magħrufin li jnaqqsu l-attività ta' enzima msejha 'CYP1A2'. Eżempju fluvoxamine, li jintuża għall-kura ta' dipressjoni u ta' disturb ossessiv kompulsiv (OCD).
- mediċini magħrufin li jnaqqsu l-attività ta' enzima msejha 'CYP3A4'. Eżempju huwa ketoconazole, li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet fungali.
- mediċini magħrufin li jżidu l-attività ta' enzima msejha 'CYP3A4'. Eżempju rifampicin, li jintuża għall-kura ta' tuberkolożi (TB).
- mediċini magħrufin li jnaqqsu l-attività ta' enzima msejha 'CYP2C19'. Eżempju omeprazole, li jintuża għall-kura ta' ħruq ta' stonku u marda ta' rifluss gastroesofagali (GERD).
- mediċini msejhin "imblokkaturi beta" użati fil-kura ta' pressjoni għolja u problemi tal-qalb oħrajn. Xi eżempji jinkludu atenolol, metoprolol, u propranolol.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu HETLIOZ.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tieħu din il-mediċina. Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li tevita l-użu ta' tasimelton waqt it-tqala. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu HETLIOZ, kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel minhabba li mhuwix rakkomandat li tieħu HETLIOZ waqt li tkun tqila jew qed tredda'.

HETLIOZ fih il- lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali..

HETLIOZ fih Orange Yellow S (E110)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek allergija għal Oranġjo Isfar S (E110). HETLIOZ fih Oranġjo Isfar S (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

HETLIOZ fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu HETLIOZ

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija kapsula kull lejl, meħuda qabel ma tmur torqod. Ipprova hu l-mediċina fl-istess hin kull lejl. Minhabba f'differenzi individwali fir-ritmi tal-ġisem ta' kull persuna, jistgħu jgħaddu ġimgħat jew xhur qabel tinnota titjib fis-sintomi tiegħek. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tieħu HETLIOZ sa 3 xhur qabel jiċċekkja jekk hux qed jaħdem fuqek.

Meta tieħu HETLIOZ

- Hu l-mediċina mill-ħalq.
- Ibla l-kapsula shiha.
- L-aħjar huwa li tieħu HETLIOZ fuq stonku vojta minhabba li l-ikel jista' jnaqqas l-ammont ta' mediċina li jiġi assorbit f'ġismek. Jekk tiekol ikla xaħmija qrib tal-hin li normalment tieħu l-mediċina, aħjar tistenna saġhtejn qabel tieħu HETLIOZ.
- Biex tiftaħ il-flixkun, aghfas it-tapp l-isfel u dawru kontra l-arloġġ.

Jekk tiehu HETLIOZ aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu iktar HETLIOZ milli rrakkomandalek it-tabib, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel jew ikkuntattja l-eqreb spart għal parir. Żomm il-flixxun miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu HETLIOZ

- Aqbez id-doża li qbiżt. Hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu, fil-ġurnata ta' wara. Tihux doża doppja.

Jekk tieqaf tiehu HETLIOZ

Tiqafx tiehu HETLIOZ mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

- Jekk HETLIOZ ma jittehidx kull lejl, ir-ritmi tal-ġisem jergħu jtilfu l-allinjament maċ-ċiklu jum u lejl t'24 siegħa. Dan ifisser li s-sintomi jergħu jfegġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- uġiġħ ta' ras

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuna

- bidla fit-tendenza tal-irqad
- diffikultà fl-irqad
- sturdament
- ħalq xott
- għeja
- indigestjoni
- thossok ma tiflaħx bl-istonku
- testijiet tad-demmi li juru tibdil fil-mod ta' kif qiegħed jahdem il-fwied (alanine aminotransferase)
- ħolm mhux tas-soltu
- ngħas

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- bidla jew anormalità fit-tegħim
- testijiet tad-demmi li juru tibdil fil-mod ta' kif qiegħed jahdem il-fwied (aspartate aminotransferase u gamma-glutamyl transferase)
- żieda fl-awrina matul il-ġurnata
- ħolm ikrah
- tisfir fil-widnejn
- thoss rasek imċajpra

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen HETLIOZ

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

- Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- Aħżen fil-kontenitur oriġinali u żomm l-flixxun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih HETLIOZ

- Is-sustanza attiva hija tasimelton. Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta' tasimelton.
- Is-sustanzi l-oħrajn huma lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, silica, colloidal anhydrous, u magnesium stearate.
- Il-qoxra tal-kapsula iebsa tikkonsisti minn ġelatina, titanium dioxide, Brilliant Blue FCF, Erythrosine, u Orange Yellow S (E 110).
- L-inka bajda tal-istampar fiha shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone u titanium dioxide.

Kif jidher HETLIOZ u l-kontenut tal-pakkett

HETLIOZ kapsuli ibsin huma blu skur opaki stampati b' "VANDA 20 mg" bl-abjad. Kull flixxun għandu tapp reżistenti għat-tfal u fih 30 kapsula iebsa.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Niderlande
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (L-Irlanda ta 'Fuq)

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.