

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETLIOZ 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține tasimelteon 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză (sub formă anhidră) 183,25 mg și galben - amurg (E110) 0,03 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule opace, de culoare albastru închis (dimensiuni 19,4 mm x 6,9 mm), inscripționate cu „VANDA 20 mg” cu cerneală albă..

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

HETLIOZ este indicat pentru tratamentul tulburărilor ritmului nictemeral non-24 de ore (Non-24) la adulții nevăzători care nu percep nici lumina.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza și momentul administrării

Doza recomandată este de 20 mg (1 capsulă) de tasimelteon pe zi, luată cu o oră înainte de culcare, la aceeași oră în fiecare seară.

HETLIOZ este destinat utilizării de lungă durată.

Vârșnici

Pentru persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani nu se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Tasimelteonul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh); prin urmare, se recomandă precauție la prescrierea tasimelteonului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tasimelteonului la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi. Sfărâmarea capsulei trebuie evitată, deoarece pulberea are un gust neplăcut.

Tasimelteon trebuie luat fără alimente; dacă pacienții consumă o masă bogată în lipide, se recomandă să aștepte cel puțin 2 ore înainte să ia tasimelteon (vezi pct. 5.2).

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale de utilizare

După ce au luat tasimelteon, pacienții trebuie să își limiteze activitatea în vederea pregătirii pentru culcare.

Se recomandă prudență la administrarea tasimelteonului concomitent cu fluvoxamină sau alți inhibitori puternici ai CYP1A2, în special cei care inhibă și alte enzime implicate în clearance-ul tasimelteonului, din cauza unei creșteri potențial importante a expunerii la tasimelteon și a unui risc sporit de reacții adverse (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la administrarea tasimelteonului concomitent cu rifampină sau alți inductori ai CYP3A4, din cauza unei scăderi potențial importante a expunerii la tasimelteon, asociată cu scăderea eficacității (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie instruiți să înceapă tratamentul cu tasimelteon fără a ține cont de ritmul circadian. Medicii trebuie să evalueze răspunsul pacientului la tasimelteon la 3 luni după începerea tratamentului, utilizând un interviu efectuat de către un clinician, pentru a evalua funcționarea globală, cu accent pe simptomele subiective privind tulburările de ritm nictemeral.

Excipienți

HETLIOZ capsule conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

HETLIOZ capsule conține colorantul azoic galben - amurg (E110), care poate cauza reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a modifica expunerea la tasimelteon

CYP1A2 și CYP3A4 sunt enzime despre care s-a stabilit că joacă un rol în metabolizarea tasimelteonului, cu o participare minoră a CYP2C9/C19. S-a dovedit că medicamentele care inhibă CYP1A2 și CYP3A4 modifică metabolizarea *in vivo* a tasimelteonului.

Inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu, fluvoxamină, ciprofloxacina și enoxacină)

Se recomandă prudență la administrarea tasimelteonului în asociere cu fluvoxamină sau alți inhibitori puternici ai CYP1A2, cum sunt ciprofloxacina și enoxacină, din cauza unei creșteri potențial importante a expunerii la tasimelteon și a unui risc sporit de reacții adverse: ASC_{0-inf} și C_{max} pentru tasimelteon au crescut de 7 ori și, respectiv, de 2 ori când a fost administrat concomitent cu fluvoxamină 50 mg (după 6 zile de tratament cu fluvoxamină 50 mg pe zi). Acest lucru este considerat chiar mai important pentru inhibitorii puternici ai CYP1A2 care inhibă și alte enzime implicate în clearance-ul tasimelteonului (de exemplu, fluvoxamină și ciprofloxacina).

Inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol)

Expunerea la tasimelton a crescut cu aproximativ 50% atunci când a fost administrat concomitent cu ketoconazol 400 mg (după 5 zile de tratament cu ketoconazol 400 mg pe zi). Relevanța clinică a acestui factor singur nu este clară, însă în caz de expunere crescută se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului.

Inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampină)

Trebuie evitată utilizarea tasimeltonului concomitent cu rifampină sau alți inductori ai CYP3A4, din cauza unei scăderi potențial importante a expunerii la tasimelton asociate cu scăderea eficacității: expunerea la tasimelton a scăzut cu aproximativ 90% atunci când a fost administrat concomitent cu rifampină 600 mg (după 11 zile de tratament cu rifampină 600 mg pe zi).

Fumatul (inductor moderat al CYP1A2)

Expunerea la tasimelton a scăzut cu aproximativ 40% la fumători, în comparație cu nefumătorii (vezi pct. 5.2). Pacientul trebuie instruit să renunțe la fumat sau să reducă numărul de țigări în timp ce ia tasimelton.

Beta-blocante

Eficacitatea tasimeltonului poate fi redusă la pacienții cărora li se administrează concomitent antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici. Se recomandă monitorizarea eficacității și, în cazul în care se observă lipsa eficacității la un pacient tratat cu beta-blocante, medicul poate lua în considerare înlocuirea unui beta-blocant cu un alt medicament, non-beta-blocant, în cazul în care o consideră justificată, sau întreruperea administrării Hetlioz.

Influența potențială a alcoolului asupra expunerii la tasimelton

Într-un studiu care a inclus 28 de voluntari sănătoși, a fost administrată o doză unică de etanol (0,6 g/kg pentru femei și 0,7 g/kg pentru bărbați) concomitent cu o doză de 20 mg de tasimelton. În unele măsurători ale testelor psihomotorii (intoxicație, stare de ebrietate, stare de vigilență/somnolență, testul platformei de echilibru), a existat o tendință de creștere a efectelor tasimeltonului în cazul utilizării concomitente cu alcoolul etilic, față de cele înregistrate numai cu alcool etilic, însă efectele nu au fost considerate semnificative.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tasimeltonului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. În studiile la animale, administrarea tasimeltonului în timpul gestației a determinat toxicitate asupra dezvoltării (mortalitate embriofetală, afectare neuro-comportamentală și creștere și dezvoltare fizică scăzute la pui) la doze mai mari decât cele utilizate în practica clinică. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tasimeltonului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tasimeltonul/metaboliții acestuia se excretează în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la care poate fi expus copilul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu tasimelton, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele tasimeltonului asupra fertilității la om. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării au demonstrat că ciclurile estrale s-au prelungit la șobolanii tratați cu doze mari de tasimelton, fără niciun efect asupra capacității de împerechere sau fertilității la mascul și doar cu un efect marginal asupra fertilității la femele.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tasimelteonul poate cauza somnolență, prin urmare poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După utilizarea de tasimelteon, pacienții trebuie să își limiteze activitatea în vederea pregătirii pentru culcare și nu trebuie să folosească utilaje, deoarece tasimelteonul poate afecta efectuarea activităților care necesită concentrare mintală totală.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 3%) în timpul studiilor clinice au fost cefalee (10,4%), somnolență (8,6%), greață (4,0%) și amețală (3,1%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost, în general, ușoare până la moderate ca severitate și cu caracter tranzitoriu.

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au survenit la 2,3% dintre pacienții tratați cu tasimelteon. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost: somnolența (0,23%), coșmarurile (0,23%) și cefaleea (0,17%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse sunt cele raportate la pacienții adulți tratați cu tasimelteon și au provenit din studiile realizate la 1 772 de pacienți tratați cu tasimelteon. Următorii termeni și următoarele frecvențe se aplică în cadrul clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Rezumatul reacțiilor adverse la medicament

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice		Tulburări de somn, insomnie, vise anormale	Coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Somnolență, amețală	Disgeuzie
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus
Tulburări gastrointestinale		Dispepsie, greață, xerostomie	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Stare confuzională
Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei	Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei, concentrații plasmatiche crescute ale gamma-glutamil transferazei

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

Există experiență clinică limitată în ceea ce privește efectele unui supradozaj cu tasimelton.

Similar abordării terapeutice a oricărui supradozaj, trebuie aplicate măsurile standard de susținere a funcțiilor vitale, împreună cu lavaj gastric imediat, după caz. Soluțiile cu administrare intravenoasă se vor administra după cum este necesari. Trebuie monitorizate respirația, pulsul, tensiunea arterială și alte semne vitale adecvate și trebuie aplicate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

Cu toate că hemodializa a fost eficientă în eliminarea tasimeltonului și a celor mai mulți dintre metaboliții acestuia la pacienții cu insuficiență renală, nu se știe dacă hemodializa va reduce efectiv expunerea în caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, agoniști ai receptorilor melatoninei, codul ATC: N05CH03

Mecanism de acțiune

Tasimelton este un regulator circadian, care reinițializează ceasul biologic al organismului localizat în nucleul suprachiasmatic (NSC). Tasimelton acționează ca un dublu agonist al receptorilor melatoninei, cu activitate de agonist selectiv la nivelul receptorilor MT₁ și MT₂. Se consideră că acești receptori sunt implicați în controlul ritmurilor circadiene.

Ceasul biologic al organismului reglează ritmurile circadiene ale hormonilor, incluzând melatonina și cortizolul, și alinază/sincronizează procesele fiziologice ale ciclului somn-veghe și homeostazia metabolică și cardiovasculară.

Efecte farmacodinamice

Tasimelton acționează ca un dublu agonist al receptorilor melatoninei la nivelul receptorilor MT₁ și MT₂. Tasimelton manifestă o afinitate mai crescută pentru receptorul MT₂, în comparație cu receptorul MT₁. Cei mai importanți metaboliți ai tasimeltonului au o afinitate de legare de zece ori mai mică decât a moleculei de bază pentru ambii receptori MT₁ și MT₂.

Tasimelton și metaboliții săi cei mai importanți nu prezintă o afinitate apreciabilă pentru mai mult de 160 de alți receptori relevanți din punct de vedere farmacologic. Aceștia includ complexul receptor GABA, situsul de legare pentru sedativele hipnotice, și receptorii care leagă neuropeptidele, citokinele, serotonina, noradrenalina, acetilcolina și opioidele.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tasimeltonului în tratamentul tulburărilor ritmului nictemeral non-24 de ore (Non-24) a fost stabilită în două studii multicentrice, randomizate, cu dublă mascare, controlate cu placebo, cu două grupuri paralele (SET și RESET) efectuate la pacienți nevăzători care nu percep lumina, diagnosticați cu Non-24.

În studiul SET, 84 de pacienți diagnosticați cu Non-24 (vârsta mediană 54 de ani) au fost randomizați pentru a li se administra tasimelton 20 mg sau placebo, cu o oră înainte de culcare, la aceeași oră în fiecare seară, timp de până la 6 luni.

RESET a fost un studiu randomizat de retragere care a inclus 20 de pacienți diagnosticați cu Non-24 (vârsta mediană 55 de ani), proiectat să evalueze menținerea eficacității tasimeltonului după 12 săptămâni. Pacienții au fost tratați timp de aproximativ 12 săptămâni cu tasimelton 20 mg, doza fiind administrată cu o oră înainte de culcare, la aceeași oră în fiecare seară. Pacienții la care s-au înregistrat concentrații plasmatice maxime calculate ale melatoninei (acrofaza melatoninei) aproximativ la aceeași oră a zilei (prin contrast cu întârzierea zilnică preconizată) au fost randomizați în timpul fazei de preselectie pentru a li se administra placebo sau pentru a continua tratamentul zilnic cu tasimelton 20 mg timp de 8 săptămâni.

Studiile SET și RESET au evaluat sincronizarea ceasului biologic al organismului pe baza evaluărilor valorilor aMT6s și cortizolului. Ambele studii au demonstrat capacitatea tasimeltonului de a sincroniza ceasul biologic al organismului la pacienții diagnosticați cu Non-24, iar RESET a demonstrat că pentru a menține sincronizarea este necesar ca doza de tasimelton să fie administrată zilnic și continuu.

Sincronizarea în tulburările ritmului nictemeral non-24 de ore

În studiul SET, tasimeltonul a sincronizat ritmurile circadiene în luna 1 într-o proporție semnificativ mai mare decât placebo, luându-se în considerare variațiile valorilor aMT6s și cortizolului (20% față de 2,6% și, respectiv, 17,5% față de 2,6%). Analizele sincronizării în luna 7 la un subgrup de pacienți au demonstrat că la 59% dintre pacienții tratați cu tasimelton s-a realizat sincronizarea în luna 7, ceea ce a indicat că, pentru ca unii pacienți să răspundă la tratament, pot fi necesare săptămâni sau luni de terapie. Studiul RESET a demonstrat menținerea sincronizării în asociere cu tratamentul cu tasimelton, în comparație cu retragerea placebo (aMT6s: 90% față de 20% și cortizol: 80% față de 20%).

Răspunsul clinic în tulburările ritmului nictemeral non-24 de ore

Eficacitatea tasimeltonului în tratamentul simptomelor clinice, inclusiv al ciclului circadian somn-veghe și al funcționării clinice globale la pacienții diagnosticați cu Non-24, a fost stabilită în studiile SET și RESET (Tabelul 3). Pentru evaluarea răspunsului clinic, în studiul SET a fost utilizată o scală compusă, formată din 4 determinări ale duratei și sincronizării somnului din timpul nopții și din timpul zilei și funcționarea globală. Pentru a fi clasificați ca pacienți cu răspuns clinic a fost necesară sincronizarea și un scor ≥ 3 pe această scală, numită scala răspunsului clinic Non-24 (Clinical Response Scale - N24CRS). Componentele acestei scale sunt disponibile în Tabelul 2.

Tabelul 2: Scala răspunsului clinic Non-24

Evaluare	Prag de răspuns
Somnul în timpul nopții în 25% dintre cele mai simptomatice nopți	creștere ≥ 45 de minute a duratei medii a somnului în timpul nopții
Somnul în timpul zilei în 25% dintre cele mai simptomatice zile	scădere ≥ 45 de minute a duratei medii a somnului în timpul zilei
Sincronizarea somnului	creștere ≥ 30 de minute și o abatere standard ≤ 2 ore în timpul fazei dublu mascate
CGI-C	$\leq 2,0$ față de media din ziua 112 și ziua 183 în comparație cu valoarea de referință

Răspunsul clinic în măsurarea duratei și sincronizării perioadelor somn-veghe

Studiile SET și RESET au evaluat durata și sincronizarea somnului în timpul nopții și perioadelor scurte de somn din timpul zilei prin intermediul jurnalelor completate de pacienți. În cursul studiului SET, jurnalele pacienților au fost înregistrate pentru o medie de 88 de zile în timpul selecției și pentru 133 de zile în timpul randomizării. Pe parcursul studiului RESET, jurnalele pacienților au fost înregistrate pentru o medie de 57 de zile în timpul fazei de preselecție și pentru 59 de zile în timpul fazei randomizate de retragere.

Deoarece simptomele de întrerupere a somnului în timpul nopții și somnolența în timpul zilei sunt ciclice la pacienții diagnosticați cu Non-24, cu o severitate care variază în funcție de starea de aliniere a ritmului circadian al pacientului la durata zilei de 24 de ore (cea mai puțin severă la alinierea completă, cea mai severă când abaterea este mai mare de 12 ore), criteriile finale de evaluare a eficacității pentru perioada totală de somn în timpul nopții și durata perioadelor scurte de somn din timpul zilei s-au bazat pe 25% dintre nopțile cu cea mai redusă perioadă de somn în timpul nopții și pe 25% dintre zilele cu cea mai lungă durată a perioadelor scurte de somn în timpul zilei. În studiul SET, pacienții din grupul tratat cu tasimelteon au avut, la momentul inițial, o medie de 195 de minute de somn în timpul nopții și 137 de minute de perioade scurte de somn în timpul zilei în 25% din cele mai simptomatice nopți și, respectiv, zile. A fost evaluată sincronizarea medie a somnului, raportată la perioada dorită de o persoană pentru somnul neîntrerupt în decursul a cel puțin unei perioade circadiene. Tratamentul cu tasimelteon a determinat o ameliorare semnificativă, în comparație cu placebo, a tuturor acestor criterii finale de evaluare din studiile SET și RESET (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Efectele tratamentului cu tasimelteon 20 mg asupra răspunsului clinic în Non-24

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	Diferență %	Valoare p
Studiul SET				
Răspuns clinic (sincronizare + 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
Somnul în timpul nopții în 25% dintre cele mai simptomatice nopți (minute) ⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Somnul în timpul zilei în 25% dintre cele mai simptomatice zile (minute) ^{(3), (4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
Ameliorare cu ≥ 45 min a somnului în timpul nopții și în timpul zilei (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Sincronizarea somnului (minute) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Studiul RESET				
Somnul în timpul nopții în 25% dintre cele mai simptomatice nopți (minute) ⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Somnul în timpul zilei în 25% dintre cele mai simptomatice zile (minute) ^{(3), (4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Sincronizarea somnului (minute) ^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Valorile mai mari indică ameliorare

⁽²⁾ Analiză de sensibilitate

⁽³⁾ Valoarea p s-a bazat pe modelul analizei covarianței, unitățile sunt media celor mai mici pătrate ale minutelor

⁽⁴⁾ Valorile mai mici indică ameliorare

⁽⁵⁾ Analiză *post-hoc*

Răspunsul în măsurările funcționării clinice globale

Pacienții tratați cu tasimelton au prezentat o ameliorare generală a funcționării clinice globale (CGI-C = 2,6) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo care nu au prezentat nicio ameliorare (CGI-C = 3,4) raportat la severitatea Non-24 la momentul inițial (diferența medie LS = -0,8; p=0,0093) (Tabelul 4). Eficacitatea tasimeltonului în ameliorarea funcționării clinice globale a fost evaluată în studiul SET. Impresia clinică globală a schimbării (CGI-C) este o reflectare a funcționării generale sociale, ocupaționale și a sănătății pacientului și se evaluează pe o scală cu 7 puncte, având la mijlocul axei *Fără modificări* (4), utilizată de investigatori pentru a evalua ameliorarea simptomatologiei pacienților față de momentul inițial, din punct de vedere al simptomelor funcționării globale. Aceasta a fost evaluată ca: 1 = foarte mult ameliorat; 2 = mult ameliorat; 3 = ameliorare minimă; 4 = fără modificări; 5 = agravare minimă; 6 = mult agravat; sau 7 = foarte mult agravat.

Tabelul 4: Funcționarea clinică globală la pacienții cu Non-24

	Tasimelton 20 mg	Placebo	Valoare p
CGI-C (media LS)	2,6	3,4	0,0093

Pentru informații privind siguranța, vezi pct. 4.8.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu HETLIOZ la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți nevăzători care nu percep lumina diagnosticați cu Non-24. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tasimeltonului este liniară la doze cuprinse în intervalul 3 - 300 mg (0,15 - 15 ori doza zilnică recomandată). Farmacocinetica tasimeltonului și a metaboliților săi nu se modifică la administrarea repetată a dozei zilnice.

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de tasimelton s-a obținut după aproximativ 0,5 ore de la administrarea orală în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie orală absolută a tasimeltonului este de 38%.

Când a fost administrat împreună cu o masă bogată în lipide, C_{max} pentru tasimelton a fost cu 44% mai scăzută decât atunci când a fost administrat în condiții de repaus alimentar, iar T_{max} median a fost întârziat cu aproximativ 1,75 ore. Prin urmare, tasimeltonul trebuie administrat fără alimente; dacă pacienții consumă o masă bogată în lipide, se recomandă să aștepte cel puțin 2 ore înainte să utilizeze tasimelton.

Distribuție

După administrarea orală, volumul aparent de distribuție la starea de echilibru al tasimeltonului la subiecți tineri sănătoși este de aproximativ 59-126 l. La concentrații terapeutice, tasimeltonul se leagă în proporție de 88,6-90,1% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Tasimelteonul este metabolizat extensiv. Metabolizarea tasimelteonului constă, în principal, în oxidarea la nivelul mai multor situsuri și în dezalchilare, ceea ce duce la deschiderea inelului dihidrofuran, urmată de continuarea oxidării, rezultând un acid carboxilic. CYP1A2 (35,4%) și CYP3A4 (24,3%) sunt enzime despre care s-a stabilit că joacă un rol în metabolizarea tasimelteonului. CYP2C9 (18,8%) și CYP2C19 (15,1%) contribuie, de asemenea, la metabolizarea tasimelteonului. Clearance-ul tasimelteonului nu pare a fi afectat de polimorfismele acestor enzime.

Glucuroconjugarea fenolică reprezintă principala cale metabolică a fazei a II-a.

Metaboliții principali au o acțiune de 13 ori mai redusă la nivelul receptorilor melatoninei în comparație cu tasimelteonul.

Eliminare

După administrarea orală a tasimelteonului marcat radioactiv, 80% din radioactivitatea totală a fost excretată în urină și aproximativ 4% în materiile fecale, ceea ce a dus la o recuperare medie de 84%. Sub 1% din doză a fost excretată în urină sub forma substanței active de bază.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare observat pentru tasimelteon este de $1,3 \pm 0,4$ ore. Timpul mediu de înjumătățire terminal prin eliminare \pm abaterea standard a principalilor metaboliți variază între $1,3 \pm 0,5$ și $3,7 \pm 2,2$.

Administrarea repetată a dozei zilnice de tasimelteon nu determină modificări ale parametrilor farmacocinetici sau o acumulare semnificativă a tasimelteonului.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La subiecții vârstnici, expunerea la tasimelteon a crescut de aproximativ două ori, în comparație cu adulții tineri. Datorită variabilității generale interindividuale a tasimelteonului, această creștere nu este semnificativă din punct de vedere clinic și nu se recomandă ajustarea dozei.

Sex

Expunerea totală medie la tasimelteon a fost de aproximativ 1,6 ori mai mare la subiecții femeii decât la bărbați. Datorită variabilității generale interindividuale a tasimelteonului, această creștere nu este semnificativă din punct de vedere clinic și nu se recomandă ajustarea dozei.

Rasă

Rasa nu influențează clearance-ul aparent al tasimelteonului.

Insuficiență hepatică

Profilul farmacocinetic al unei doze de 20 mg de tasimelteon a fost comparat la 8 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≥ 5 și ≤ 6 puncte), 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh ≥ 7 și ≤ 9 puncte) și 13 subiecți sănătoși din grupul de control. Expunerea la tasimelteon a crescut de mai puțin de două ori la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tasimelteon nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh), prin urmare se recomandă precauție la prescrierea HETLIOZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al unei doze de 20 mg de tasimelteon a fost comparat la 8 subiecți cu insuficiență renală severă [rata estimată de filtrare glomerulară (RFG_e) ≤ 29 ml/min/1,73 m²], 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (RFG < 15 ml/min/1,73 m²) care necesitau dializă și 16 subiecți sănătoși din grupul de control. Nu a existat nicio relație vizibilă între Cl/F tasimelteonului și funcția renală, pe baza

evaluărilor valorilor clearance-ului creatininei sau RFG. Subiecții cu insuficiență renală severă au avut un clearance Cl/F cu 30% mai mic decât subiecții din grupul de control; cu toate acestea, atunci când se ține cont de variabilitate, diferența nu a fost semnificativă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Fumători (fumatul este un inductor moderat al CYP1A2)

Expunerea la tasimelteon a scăzut cu aproximativ 40% la fumători, în comparație cu nefumătorii (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie instruit să renunțe la fumat sau să reducă numărul de țigări în timp ce ia tasimelteon.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

La femelele gestante de șobolan cărora li s-a administrat tasimelteon în timpul perioadei de organogeneză nu au existat efecte asupra dezvoltării embriofetale. La femelele gestante de iepure cărora li s-a administrat tasimelteon în timpul perioadei de organogeneză, au fost observate embrioletalitate și toxicitate embriofetală (greutate corporală redusă a fătului și întârzierea osificării) la cea mai mare doză testată (200 mg/kg și zi).

Administrarea orală a tasimelteonului la șobolani în timpul organogenezei și lactației a dus la scăderi persistente ale greutateii corporale, întârziere a maturizării sexuale și dezvoltării fizice, afectare neuro-comportamentală a puilor la cea mai mare doză testată și scăderea greutateii corporale a puilor la doza medie testată. Doza fără efect (50 mg/kg și zi) este de aproximativ 25 de ori mai mare decât doza recomandată la om, exprimată în mg/m².

Carcinogeneză

Nu au fost observate dovezi de potențial cancerigen la șoareci; doza cea mai mare testată este de aproximativ 75 de ori mai mare decât doza recomandată la om de 20 mg pe zi, exprimată în mg/m². La șobolani, incidența tumorilor hepatice a crescut la masculi (adenom și carcinom) și la femele (adenom) la doze de 100 și 250 mg/kg și zi; incidența tumorilor uterului (adenocarcinom endometrial) și incidența tumorilor uterului și cervixului (carcinom cu celule scuamoase) au crescut la doza de 250 mg/kg și zi. Nu a existat o creștere a incidenței tumorilor la doza cea mai mică testată la șobolani, care este de aproximativ 10 ori mai mare comparativ cu doza recomandată la om, exprimată în mg/m².

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan
Albastru brilliant FCF
Eritrozină
Galben - amurg (E110)

Cerneala de inscripționare albă

Shellac
Propilenglicol
Hidroxid de sodiu
Povidonă
Dioxid de titan

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a flaconului: 30 de zile

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) care conține 30 de capsule, cu sistem de închidere securizat din polipropilenă pentru copii, prevăzut cu sigiliu de protecție din polipropilenă. Fiecare flacon conține și un recipient cu 1,5 g desicant din silicagel și un capac perforat de protecție din poliester.
Mărimi de ambalaj: 30 de capsule.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1008/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 iulie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON CU 30 DE CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETLIOZ 20 mg capsule
tasimelton

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tasimelton 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben - amurg (E110).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 30 de zile de la prima deschidere.

Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1008/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON CU 30 DE CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETLIOZ 20 mg capsule tari
tasimelteon

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tasimelteon 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben - amurg (E110).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule
30 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1008/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

HETLIOZ 20 mg capsule tari Tasimelton

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este HETLIOZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați HETLIOZ
3. Cum să luați HETLIOZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HETLIOZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este HETLIOZ și pentru ce se utilizează

HETLIOZ conține substanța activă tasimelton. Acest tip de medicament este numit „agonist al melatoninei” care acționează ca un regulator al ritmurilor zilnice ale organismului.

Se utilizează pentru tratarea tulburărilor ritmului nictemeral non-24 de ore (Non-24) la adulții nevăzători care nu percep lumina.

Cum acționează HETLIOZ

La persoanele care văd, modificarea nivelurilor luminii între zi și noapte ajută la sincronizarea ritmurilor interne ale organismului, incluzând senzația de somn noaptea și senzația de a fi activ în timpul zilei. Organismul controlează aceste ritmuri prin mai multe căi, inclusiv prin creșteri și scăderi ale producerii hormonului melatonină.

Pacienții diagnosticați cu Non-24 sunt complet orbi, nu pot percepe lumina și, astfel, ritmurile organismelor lor se dereglează față de ciclul zi-noapte universal al zilei de 24 de ore, ceea ce are ca rezultat perioade de somnolență în timpul zilei și incapacitatea de a dormi noaptea. Substanța activă din HETLIOZ, tasimeltonul, are capacitatea să acționeze ca un ceasornic pentru ritmurile organismului și să le reinițializeze în fiecare zi. Aceasta aliniază ritmurile organismului la ciclul normal de 24 de ore, zi și noapte, îmbunătățind astfel programul de somn. Din cauza diferențelor individuale ale ritmurilor organismului fiecărei persoane, ar putea dura câteva săptămâni sau până la 3 luni până la sesizarea unei ameliorări a simptomelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați HETLIOZ

Nu luați HETLIOZ:

Dacă sunteți alergic la tasimelton sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

După ce ați luat HETLIOZ, trebuie să fiți pregătit să mergeți la culcare și să efectuați numai activitățile pe care le-ați face în mod obișnuit înainte de a merge la culcare.

Copii și adolescenți

Nu administrați HETLIOZ copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru derivă din faptul că HETLIOZ nu a fost testat la persoane cu vârsta sub 18 ani, iar efectele nu sunt cunoscute.

HETLIOZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ:

- medicamente despre care se știe că reduc activitatea unei enzime numite „CYP1A2”. Un exemplu este fluvoxamina, care se utilizează pentru tratarea depresiei și a tulburării obsesiv-compulsive.
- medicamente despre care se știe că reduc activitatea unei enzime numite „CYP3A4”. Un exemplu este ketoconazolul, care se utilizează pentru tratarea infecțiilor fungice.
- medicamente despre care se știe că intensifică activitatea unei enzime numite „CYP3A4”. Un exemplu este rifampicina, care se utilizează pentru tratarea tuberculozei (TBC).
- medicamente despre care se știe că reduc activitatea unei enzime numite „CYP2C19”. Un exemplu este omeprazolul, care se utilizează pentru tratarea arsurilor la stomac și a bolii de reflux gastroesofagian (BRGE).
- medicamente numite „beta-blocante” utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari și a altor probleme ale inimii. Câteva exemple de astfel de medicamente includ atenololul, metoprololul și propanololul.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua HETLIOZ.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Ca măsură de precauție, este de preferat să evitați utilizarea tasimelteonului în timpul sarcinii. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu HETLIOZ, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece se recomandă să nu luați HETLIOZ în timpul sarcinii sau al alăptării.

HETLIOZ conține lactoză

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

HETLIOZ conține galben - amurg (E110)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii la galben - amurg (E110). HETLIOZ conține galben - amurg (E110), care poate determina reacții alergice.

HETLIOZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați HETLIOZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este de o capsulă în fiecare seară, luată cu o oră înainte de culcare. Încercați să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare seară. Din cauza diferențelor individuale ale ritmurilor organismului fiecărei persoane, ar putea dura câteva săptămâni sau luni până să sesizați o ameliorare a simptomelor. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă poate cere să luați HETLIOZ timp de până la 3 luni, înainte de a verifica dacă funcționează pentru dumneavoastră.

Administrarea HETLIOZ

- Luați medicamentul pe cale orală.
- Înghițiți capsula întreagă.
- Cel mai bine este să luați HETLIOZ pe stomacul gol, întrucât alimentele pot reduce cantitatea de medicament care este absorbită în organismul dumneavoastră. În cazul în care consumați o masă bogată în grăsimi în jurul orei la care ar trebui să luați în mod obișnuit medicamentul, se recomandă să așteptați 2 ore înainte de a lua HETLIOZ.
- Pentru a deschide flaconul, apăsați pe capac și rotiți-l în sensul invers acelor de ceasornic.

Dacă luați mai mult HETLIOZ decât trebuie

Dacă ați luat în mod accidental mai mult HETLIOZ decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, contactați imediat medicul sau cel mai apropiat spital pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră flaconul, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

Dacă uitați să luați HETLIOZ

- Săriți peste doza uitată. Luați următoarea doză la ora obișnuită, în ziua următoare. Nu luați o doză dublă.

Dacă încetați să luați HETLIOZ

Nu încetați să luați HETLIOZ fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

- Dacă HETLIOZ nu este luat în fiecare noapte, ritmurile organismului își vor pierde din nou corelația cu ciclul zi-noapte obișnuit al zilei de 24 de ore. Aceasta înseamnă că simptomele vor reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- dureri de cap

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- modificare a ritmului somnului
- dificultăți la adormire
- amețeli
- senzație de uscăciune la nivelul gurii
- oboseală
- indigestie
- senzație de rău la nivelul stomacului
- analize de sânge care indică modificări în modul de funcționare a ficatului (alanin-aminotransferaza)
- vise neobișnuite
- somnolență

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

- gust anormal sau modificare a gustului
- analize de sânge care indică modificări în modul de funcționare a ficatului (aspartat-aminotransferază și gamma-glutamyl transferaza)
- creștere a numărului de urinări în timpul zilei
- coșmaruri
- țiuit în urechi
- senzație de minte tulbură

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează HETLIOZ

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
- Păstrați medicamentul în ambalajul original și țineți flaconul bine închis, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține HETLIOZ

- Substanța activă este tasimelton. Fiecare capsulă conține tasimelton 20 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză anhidră, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu.
- Îvelișul capsulei conține gelatină, dioxid de titan, albastru briliant FCF, eritrozină și galben - amurg (E110).
- Cerneala albă de inscripționare conține Shellac, propilenglicol, hidroxid de sodiu, povidonă și dioxid de titan.

Cum arată HETLIOZ și conținutul ambalajului

Capsulele de HETLIOZ sunt opace, de culoare albastru închis, inscripționate cu „VANDA 20 mg” cu cerneala de culoarea albă. Fiecare flacon are un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii și conține 30 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Olanda

Fabricantul

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Lietuva

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel. +49 (0)89 3803772-0

България

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Тел: +49 (0)89 3803772-0

Česká republika

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Danmark

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Deutschland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Eesti

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ελλάδα

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

España

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

France

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél: +49 (0)89 3803772-0

Hrvatska

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ireland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ísland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Sími: +49 (0)89 3803772-0

Italia

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Κύπρος

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

Latvija

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
+49 (0)89 3803772-0

Luxembourg/Luxemburg

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Magyarország

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Malta

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Nederland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Norge

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Österreich

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Polska

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Portugal

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

România

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenija

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenská republika

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Suomi/Finland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Puh/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Sverige

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

United Kingdom

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.