ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HETLIOZ 20 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 20 mg de tasimelteón.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 183,25 mg de lactosa (anhidra) y 0,03 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas duras, opacas, de color azul oscuro (dimensiones 19,4 x 6,9 mm), con la marca “VANDA 20 mg” en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

HETLIOZ está indicado en el tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas («no-24») en adultos completamente ciegos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis y momento de la administración

La dosis recomendada de tasimelteón es de 20 mg (1 cápsula) al día tomada 1 hora antes de acostarse, a la misma hora cada noche.

HETLIOZ está destinado a un uso prolongado.

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de la dosis en personas mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Tasimelteón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C); por lo tanto, se recomienda precaución al prescribir tasimelteón a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tasimelteón en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas duras se tienen que tragar enteras. Evite romperlas, ya que el polvo tiene un sabor desagradable.

Tasimelteón debe tomarse sin comida; si los pacientes ingieren una comida con un alto contenido en grasas, es recomendable esperar al menos 2 horas antes de tomar tasimelteón (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Después de tomar tasimelteón, los pacientes deben limitar su actividad a prepararse para acostarse.

Se deben extremar las precauciones cuando se administra tasimelteón en combinación con fluvoxamina u otros inhibidores potentes de la CYP1A2, particularmente aquellos que además inhiben otras enzimas involucradas en el aclaramiento de tasimelteón, debido al riesgo de un aumento significativo de la exposición a tasimelteón y a un mayor riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Se deben extremar las precauciones cuando se administra tasimelteón en combinación con rifampicina u otros inductores de la CYP3A4, debido al riesgo de una disminución significativa de la exposición a tasimelteón con la consiguiente pérdida de eficacia (ver sección 4.5).

Debe indicarse a los pacientes que inicien el tratamiento con tasimelteón sin tener en cuenta la fase circadiana. Los médicos deberán evaluar la respuesta del paciente a tasimelteón 3 meses después del inicio del tratamiento mediante una entrevista clínica para evaluar su funcionamiento global, prestando especial atención a los síntomas del sueño y la vigilia.

Excipientes

HETLIOZ cápsulas duras contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

HETLIOZ cápsulas duras contiene el colorante azoico amarillo anaranjado S (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a tasimelteón

Se sabe que las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 intervienen en el metabolismo de tasimelteón, con un papel menor para CYP2C9/C19. Se ha demostrado que los medicamentos que inhiben la CYP1A2 y la CYP3A4 alteran el metabolismo de tasimelteón *in vivo*.

Inhibidores potentes de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino y enoxacino)

Se deben extremar las precauciones al administrar tasimelteón en combinación con fluvoxamina u otros inhibidores potentes de la CYP1A2 como ciprofloxacino y enoxacino, debido al riesgo de un aumento significativo de la exposición a tasimelteón y a un mayor riesgo de reacciones adversas: el AUC_{0-inf} y la C_{máx} de tasimelteón aumentaron 7 veces y 2 veces, respectivamente, cuando se coadministró con fluvoxamina 50 mg (al cabo de 6 días de 50 mg diarios de fluvoxamina). Esto se considera incluso más importante para los inhibidores potentes de la CYP1A2 que además inhiben otras enzimas involucradas en el aclaramiento de tasimelteón (por ejemplo, fluvoxamina y ciprofloxacino).

Inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol)

La exposición a tasimelteón aumentó aproximadamente un 50 % cuando se administró de forma conjunta con ketoconazol 400 mg (después de 5 días de 400 mg diarios de ketoconazol). No está clara la importancia clínica de este único factor, pero con una mayor exposición se recomienda actuar con precaución y controlar al paciente.

Inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina)

Se debe evitar el uso de tasimelteón en combinación con rifampicina u otros inductores de la CYP3A4, debido al riesgo de una disminución significativa de la exposición a tasimelteón, con la consiguiente disminución de la eficacia: la exposición a tasimelteón disminuyó aproximadamente un 90 % cuando se administró de forma conjunta con rifampicina 600 mg (al cabo de 11 días de 600 mg diarios de rifampicina).

Tabaco (inductor moderado de la CYP1A2)

La exposición a tasimelteón disminuyó aproximadamente un 40 % en los fumadores en comparación con los no fumadores (ver sección 5.2). Se debe indicar al paciente que deje de fumar o reduzca el consumo de tabaco mientras tome tasimelteón.

Betabloqueantes

La eficacia de tasimelteón se puede reducir en pacientes a los que se administra de forma concomitante antagonistas de los receptores adrenérgicos beta. Se recomienda controlar la eficacia si esta no se consigue en un paciente que está tomando un medicamento betabloqueante; el médico podrá considerar si está justificado cambiar a un medicamento no betabloqueante o suspender el uso de Hetlioz.

Posible efecto del alcohol sobre tasimelteón

En un estudio con 28 voluntarios sanos, se administró una dosis única de etanol (0,6 g/kg a mujeres y 0,7 g/kg a hombres) junto con una dosis de 20 mg de tasimelteón. En los resultados de algunas pruebas psicomotoras (intoxicación, embriaguez, vigilia/somnolencia, equilibrio) se observó una tendencia al aumento de los efectos con tasimelteón más etanol respecto al etanol solo, aunque tales efectos no se consideraron significativos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de tasimelteón en mujeres embarazadas. En los estudios realizados en animales, la administración de tasimelteón durante la gestación produce toxicidad (mortalidad embriofetal, trastornos neuroconductuales y retraso del crecimiento en la progenie) en dosis superiores a las

utilizadas clínicamente. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tasimelteón durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tasimelteón o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Así pues, no puede descartarse un cierto riesgo para el lactante. La decisión de continuar o suspender la lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con tasimelteón se debe adoptar teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de tasimelteón en la fertilidad humana. Los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo indican una prolongación del ciclo estral en ratas tratadas con dosis alta de tasimelteón, sin efectos sobre los resultados del apareamiento o la fertilidad masculina y solo con un ligero efecto sobre la fertilidad femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tasimelteón puede provocar somnolencia, por lo que puede tener influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Después de tomar tasimelteón, los pacientes deben limitar su actividad a fin de prepararse para acostarse y no deben utilizar máquinas, ya que tasimelteón puede afectar a la eficacia de aquellas actividades que requieran una actividad mental completa.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 3 %) en los ensayos clínicos fueron cefalea (10,4 %), somnolencia (8,6 %), náuseas (4,0 %) y mareo (3,1 %). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron de intensidad leve o moderada y de carácter transitorio.

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a suspender el tratamiento en el 2,3 % de los pacientes tratados con tasimelteón. Las reacciones adversas que con más frecuencia condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: somnolencia (0,23 %), pesadillas (0,23 %) y cefalea (0,17 %).

Tabla de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos con 1 772 pacientes adultos tratados con tasimelteón se notificaron las siguientes reacciones adversas. Se utilizaron los términos y frecuencias siguientes y se presentaron según la clasificación de órganos del sistema MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas al medicamento

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño, insomnio, sueños anómalos	Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia, mareo	Disgeusia

Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, náuseas, boca seca	
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Confusión
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina aminotransferasa	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gammaglutamil transferasa

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica sobre los efectos de una sobredosis de tasimelteón es limitada.

Como en cualquier caso de sobredosis, se aplicará tratamiento sintomático y de soporte, junto con un lavado gástrico inmediato, si es conveniente. Cuando sea necesario, se administrarán líquidos por vía intravenosa. Se deben monitorizar la respiración, el pulso, la presión arterial y otras constantes vitales pertinentes, y se aplicarán medidas generales de apoyo.

Aunque la hemodiálisis resultó eficaz para eliminar tasimelteón y la mayor parte de sus metabolitos en pacientes con insuficiencia renal, se desconoce si será eficaz para reducir la exposición al fármaco en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, agonistas del receptor de melatonina, código ATC: N05CH03

Mecanismo de acción

Tasimelteón es un regulador del ciclo circadiano que ajusta el reloj endógeno central en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Tasimelteón actúa como un agonista doble del receptor de melatonina (ADRM) con actividad agonista selectiva en los receptores MT₁ y MT₂. Se cree que dichos receptores están implicados en el control de los ritmos circadianos.

El reloj endógeno central regula los ritmos circadianos hormonales, entre ellos, los de la melatonina y el cortisol, y alinea/sincroniza los procesos fisiológicos del ciclo sueño-vigilia y la homeostasis metabólica y cardiovascular.

Efectos farmacodinámicos

Tasimelteón actúa como un ADRM en los receptores MT₁ y MT₂. La afinidad de tasimelteón es mayor para el receptor MT₂ que para el receptor MT₁. Los metabolitos más abundantes de tasimelteón tienen menos de una décima parte de la afinidad de unión de la molécula original, tanto para el receptor MT₁ como para el MT₂.

Ni tasimelteón ni sus metabolitos más abundantes presentan afinidad apreciable para más de 160 del resto de receptores farmacológicamente relevantes. Esto incluye el complejo receptor de GABA, el sitio de unión a los hipnóticos sedantes y los receptores que se unen a neuropéptidos, citocinas, serotonina, noradrenalina, acetilcolina y opiáceos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tasimelteón en el tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas («no-24») se evaluó en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos (SET y RESET) en pacientes completamente ciegos con «no-24».

En el SET, se aleatorizó a 84 pacientes con «no-24» (mediana de edad, 54 años) a recibir tasimelteón 20 mg o placebo, 1 hora antes de acostarse, a la misma hora cada noche, durante un máximo de 6 meses.

RESET fue un ensayo aleatorizado de retirada en el que participaron 20 pacientes con «no-24» (mediana de edad, 55 años) y que se diseñó para evaluar el mantenimiento de la eficacia de tasimelteón después de 12 semanas. Se trató a los pacientes durante 12 semanas, aproximadamente, con tasimelteón 20 mg, 1 hora antes de acostarse, a la misma hora cada noche. Se aleatorizó a los pacientes cuyo pico máximo calculado de producción de melatonina (acrofase de melatonina) se producía aproximadamente a la misma hora cada día (en contraste con el retraso diario esperado) durante la fase de inclusión a recibir placebo o a continuar el tratamiento diario con tasimelteón 20 mg durante 8 semanas.

Los estudios SET y RESET evaluaron el encarrilamiento ("entrainment") del reloj endógeno central, determinado mediante la aMT6s y el cortisol. Ambos estudios demostraron la capacidad de tasimelteón para encarrilar el reloj endógeno central en pacientes con «no-24» y el RESET demostró que es necesaria la administración diaria continua de una dosis de tasimelteón para mantener el encarrilamiento.

Encarrilamiento en el trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas

En el estudio SET, tasimelteón encarriló los ritmos circadianos en el mes 1 con una tasa significativamente más alta que placebo, según la determinación de la aMT6s y el cortisol (20 % frente a 2,6 % y 17,5 % frente a 2,6 %, respectivamente). Los análisis del encarrilamiento en el mes 7 en una subpoblación de pacientes demostraron que el 59 % de los pacientes tratados con tasimelteón habían presentado encarrilamiento en dicho mes, lo que indicaba que algunos pacientes pueden tardar semanas o meses en responder. El estudio RESET demostró el mantenimiento del encarrilamiento con el tratamiento con tasimelteón, comparado con la retirada mediante placebo (aMT6s: 90 % frente a 20 % y cortisol: 80 % frente a 20 %).

Respuesta clínica en el trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas

En los estudios SET y RESET se determinó la eficacia de tasimelteón en el tratamiento de los síntomas clínicos, incluido el ciclo circadiano de sueño-vigilia y el funcionamiento clínico global en pacientes con «no-24» (Tabla 33). En el SET se utilizó una escala compuesta de 4 mediciones de la duración y el desarrollo cronológico del sueño nocturno y diurno y el funcionamiento global para evaluar la respuesta clínica. Para considerar que un paciente presentaba respuesta clínica, era necesario el encarrilamiento más una puntuación ≥ 3 en dicha escala, denominada Escala de respuesta clínica no-24 (N24CRS). Los componentes de la escala se indican en la Tabla 2 2.

Tabla 2: Escala de respuesta clínica no-24

Evaluación	Umbral de respuesta
Sueño nocturno en el 25 % de las noches más sintomáticas	Aumento $\geq$ 45 minutos de la duración media del sueño nocturno
Sueño diurno en el 25 % de los días más sintomáticos	Disminución $\geq$ 45 minutos de la duración media del sueño nocturno
Desarrollo cronológico de sueño	Aumento $\geq$ 30 minutos y una desviación estándar $\leq$ 2 horas durante la fase con doble enmascaramiento
Impresión clínica global del cambio (ICG-C)	$\leq$ 2,0 en la media del día 112 y el día 183, en comparación con el valor basal

Respuesta clínica de las determinaciones de duración sueño-vigilia y desarrollo cronológico

Los estudios SET y RESET evaluaron la duración y el desarrollo cronológico del sueño nocturno y las cabezadas diurnas mediante los diarios registrados por los pacientes. En el estudio SET, los pacientes llevaron un registro una media de 88 días durante la **selección** y de 133 días durante la aleatorización. En el estudio RESET, los pacientes llevaron un diario una media de 57 días durante la fase de inclusión y de 59 días durante la fase de retirada aleatorizada.

Dado que los síntomas de alteración del sueño nocturno y de somnolencia diurna son cíclicos en pacientes con «no-24», y que la intensidad varía según el estado de alineación del ritmo circadiano con el día de 24 horas de cada paciente en particular (menos intensos cuando están completamente alineados y más intensos cuando se apartan 12 horas de la alineación), los criterios de valoración de la eficacia para el tiempo total de sueño nocturno y la duración de las cabezadas diurnas se basaron en el 25 % de las noches con el menor tiempo de sueño nocturno y el 25 % de los días con el mayor tiempo de cabezadas diurnas. En el estudio SET, los pacientes del grupo de tasimelteón tenían, en el momento basal, una media de 195 minutos de sueño nocturno y de 137 minutos de cabezadas diurnas en el 25 % de las noches y días más sintomáticos, respectivamente. Se evaluó el desarrollo cronológico medio del sueño en relación al periodo individual deseado para un sueño consolidado durante al menos un periodo circadiano. El tratamiento con tasimelteón mejoró significativamente, comparado con placebo, todos estos criterios de valoración en los estudios SET y RESET (ver [Tabla 33](#)).

Tabla 3: Efectos del tratamiento con tasimelteón 20 mg sobre la respuesta clínica en el «no-24»

	Tasimelteón 20 mg	Placebo	% de diferencia	Valor de p
Estudio SET				
Respuesta clínica (Encarrilamiento + N24CRS $\geq$ 3)⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS $\geq$ 3⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS $\geq$ 2⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Sueño nocturno en el 25 % de las noches más sintomáticas (minutos)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055

Sueño diurno en el 25 % de los días más sintomáticos (minutos)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
≥ 45 min de mejora en el sueño nocturno y diurno (%)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Desarrollo cronológico de sueño (minutos)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Estudio RESET				
Sueño nocturno en el 25 % de las noches más sintomáticas (minutos)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Sueño diurno en el 25 % de los días más sintomáticos (minutos)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Desarrollo cronológico de sueño (minutos)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

(1) Los números más altos indican mejora

(2) Análisis de sensibilidad

(3) El valor de p se basó en el análisis del modelo de covarianza; las unidades corresponden a la media de MC en minutos

(4) Los números más bajos indican mejora

(5) Análisis $\{i>a\}$ posteriori

Mediciones del funcionamiento clínico global

Los pacientes tratados con tasimelteón experimentaron una mejoría general en el funcionamiento clínico global (ICG-C = 2,6) respecto a los pacientes tratados con placebo, que no mejoraron su estado (ICG-C = 3,4) en comparación con la intensidad del «no-24» en el momento basal (diferencia en la media de MC = -0,8; p = 0,0093) (Tabla 44). En el estudio SET se evaluó la eficacia de tasimelteón para mejorar el funcionamiento clínico global. La ICG-C es un reflejo del desempeño general de las funciones del paciente, desde el punto de vista social, laboral y sanitario, y se evaluó mediante una escala de 7 puntos centrada en *sin cambios* (4), que los investigadores utilizaron para clasificar la mejoría de los síntomas y las funciones generales de los pacientes desde el momento basal. La clasificación fue: 1 = *muchísimo mejor*; 2 = *mucho mejor*; 3 = *algo mejor*; 4 = *sin cambios*; 5 = *algo peor*; 6 = *mucho peor*; 7 = *muchísimo peor*.

Tabla 4: Mediciones del funcionamiento clínico global en pacientes con «no-24»

	Tasimelteón 20 mg	Placebo	Valor de p
ICG-C (media de MC)	2,6	3,4	0,0093

Ver sección 4.8 para consultar la información sobre seguridad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con HETLIOZ en uno o más grupos de la población pediátrica de pacientes completamente ciegos con «no-24». Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tasimelteón es lineal en un intervalo posológico de 3 a 300 mg (0,15 a 15 veces la dosis diaria recomendada). La farmacocinética de tasimelteón y sus metabolitos no cambia con la administración de dosis repetidas.

Absorción

La concentración máxima de tasimelteón se alcanzó aproximadamente 0,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media de tasimelteón es del 38 %.

Cuando se administró con alimentos ricos en grasas, la $C_{m\acute{a}x}$ de tasimelteón fue un 44 % inferior a cuando se administró en ayunas y la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó aproximadamente 1,75 horas. Por tanto, tasimelteón se debe tomar sin alimentos; si el paciente ha tomado alimentos ricos en grasas, se recomienda esperar al menos 2 horas antes de la administración de tasimelteón.

Distribución

El volumen aparente de distribución en el estado estacionario tras la administración oral de tasimelteón en sujetos jóvenes sanos es aproximadamente de 59 - 126 litros. A concentraciones terapéuticas, tasimelteón se une a las proteínas en un 88,6 % a 90,1 %.

Biotransformación

Tasimelteón se metaboliza ampliamente. El metabolismo de tasimelteón consiste fundamentalmente en oxidación en múltiples puntos y desalquilación oxidativa que induce la apertura del anillo de dihidrofurano y posterior oxidación que origina un ácido carboxílico. Se sabe que las enzimas CYP1A2 (35,4%) y CYP3A4 (24,3%) intervienen en el metabolismo de tasimelteón. Las enzimas CYP2C9 (18,8%) y CYP2C19 (15,1%) también contribuyen al metabolismo de tasimelteón. El aclaramiento de tasimelteón no parece verse afectado por polimorfismos en estas enzimas.

La glucuronidación fenólica es la principal vía metabólica de fase II.

Los principales metabolitos tienen 13 veces menos actividad que tasimelteón sobre los receptores de melatonina.

Eliminación

Tras la administración oral de tasimelteón radiomarcado, el 80 % de la radiactividad total se excretó en la orina, y aproximadamente un 4 % en las heces, lo que supuso una recuperación total del 84 %. Menos del 1 % de la dosis se excretó en la orina como compuesto original.

La semivida de eliminación media observada para tasimelteón es de $1,3 \pm 0,4$ horas. La semivida de eliminación terminal media $\pm$ la desviación estándar de los principales metabolitos oscila entre $1,3 \pm 0,5$ y $3,7 \pm 2,2$.

Dosis únicas diarias repetidas de tasimelteón no modifican los parámetros farmacocinéticos ni causan acumulación significativa del fármaco.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la exposición a tasimelteón aumenta aproximadamente dos veces en comparación con los pacientes de no edad avanzada. Debido a la variabilidad interindividual global de tasimelteón, este aumento no es clínicamente significativo y no se recomiendan ajustes de la dosis.

Sexo

La exposición global media a tasimelteón fue aproximadamente 1,6 veces superior en las mujeres que en los hombres. Debido a la variabilidad interindividual global de tasimelteón, este incremento no es clínicamente significativo y no se recomiendan ajustes de la dosis.

Procedencia étnica

La procedencia étnica no afecta a la eliminación aparente de tasimelteón.

Insuficiencia hepática

Se comparó el perfil farmacocinético de una dosis de 20 mg de tasimelteón entre 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh ≥ 5 e ≤ 6 puntos), 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh ≥ 7 e ≤ 9 puntos) y 13 controles equiparables sanos. La exposición a tasimelteón aumentó menos de 2 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por tanto, no se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Tasimelteón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C); por lo tanto, se recomienda precaución al prescribir HETLIOZ a tales pacientes.

Insuficiencia renal

Se comparó el perfil farmacocinético de una dosis de 20 mg de tasimelteón en 8 pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≤ 29 ml/min/1,73m²), 8 pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) (TFG < 15 ml/min/1,73m²) sometidos a hemodiálisis y 16 controles equiparables sanos. No se encontró una relación aparente entre el CL/F de tasimelteón y la función renal, medida bien por el aclaramiento de creatinina estimado o bien por la TFGe. Los pacientes con insuficiencia renal grave presentaron un CL/F un 30 % menor que los controles equiparables; sin embargo, cuando se tuvo en cuenta la variabilidad, la diferencia no fue significativa. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Fumadores (el tabaco es un inductor moderado de la CYP1A2)

La exposición a tasimelteón disminuyó aproximadamente un 40 % en los fumadores en comparación con los no fumadores (ver sección 4.5). Deberá indicarse al paciente que deje de fumar o reduzca el consumo de tabaco mientras tome tasimelteón.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron efectos en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Toxicidad para la función reproductora

En ratas gestantes a las que se administró tasimelteón durante la fase de organogénesis, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal. En conejas gestantes a las que se administró tasimelteón durante la fase de organogénesis, se observó mortalidad embrionaria y toxicidad embriofetal (reducción del peso corporal fetal y retraso de la osificación) a la dosis más alta probada (200 mg/kg/día).

La administración oral de tasimelteón a ratas durante la organogénesis y la lactancia produjo una reducción persistente del peso corporal, retraso de la madurez sexual y el desarrollo físico y trastornos neuroconductuales en la progenie, a las dosis máximas probadas, así como reducción del peso corporal de la progenie a las dosis medias. La dosis sin efecto observado (50 mg/kg/día) es unas 25 veces la dosis recomendada para los seres humanos, en una equivalencia de mg/m².

Carcinogénesis

No se observaron indicios de potencial carcinogénico en ratones; la dosis máxima probada fue de unas 75 veces la dosis recomendada para los seres humanos, de 20 mg/día, en una equivalencia de mg/m². En ratas, la incidencia de tumores hepáticos fue mayor en machos (adenoma y carcinoma) y hembras (adenoma) a dosis de 100 y 250 mg/kg/día; la incidencia de tumores del útero (adenocarcinoma endometrial) y de útero y cuello uterino (carcinoma de células escamosas) aumentó a dosis de 250 mg/kg/día. No se observó un aumento de los tumores a la dosis más baja en ratas, que es aproximadamente 10 veces la dosis recomendada para los seres humanos, en una equivalencia de mg/m².

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula dura

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula dura

Gelatina
Dióxido de titanio
Azul brillante FCF
Eritrosina
Amarillo anaranjado S (E 110)

Tinta de impresión blanca

Goma laca

Propilenglicol
Hidróxido de sodio
Povidona
Dióxido de titanio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

Después de abrir por primera vez el frasco: 30 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original y mantener el frasco completamente cerrado para proteger el producto de la humedad y la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) que contiene 30 cápsulas duras, con tapón de polipropileno a prueba de niños que contiene un cierre de inducción de resina de polipropileno. Cada frasco contiene además un pequeño recipiente con 1,5 g de gel de sílice (desecante) y material de relleno de poliéster. Un frasco de HDPE en cada caja de cartón.

Tamaño del envase: 30 cápsulas duras.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1008/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 de julio de 2015

Fecha de la última renovación: 3 de julio de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN PARA UN FRASCO DE 30 UNIDADES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HETLIOZ 20 mg cápsulas duras
tasimelteón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de tasimelteón.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo anaranjado S (E110).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar en los 30 días siguientes tras la primera apertura del envase.

Fecha de la apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el frasco completamente cerrado para proteger el producto de la humedad y la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1008/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA PARA UN FRASCO DE 30 UNIDADES**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HETLIOZ 20 mg cápsulas duras
tasimelteón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de tasimelteón.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo anaranjado S (E110).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el frasco completamente cerrado para proteger el producto de la humedad y la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1008/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

HETLIOZ

20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

HETLIOZ 20 mg cápsulas duras tasimelteón

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que quizá deba tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es HETLIOZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HETLIOZ
3. Cómo tomar HETLIOZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HETLIOZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es HETLIOZ y para qué se utiliza

HETLIOZ contiene el principio activo tasimelteón. Pertenece a un tipo de medicamentos denominados antagonistas de la melatonina y actúa como un regulador de los ritmos diarios del organismo.

Se utiliza para tratar el trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas («no-24») en adultos completamente ciegos.

Cómo funciona HETLIOZ

En las personas que ven, el cambio de los niveles de luz entre el día y la noche ayuda a sincronizar los ritmos internos del organismo, lo que incluye sentir sueño por la noche y encontrarse activo durante el día. El organismo controla estos ritmos a través de muchas vías, como, por ejemplo, aumentando y disminuyendo la producción de la hormona melatonina.

Los pacientes con «no-24» que son completamente ciegos no pueden ver la luz, por lo tanto, sus ritmos corporales no se sincronizan con el mundo de 24 horas, lo cual provoca periodos en los que se sienten somnolientos durante el día y son incapaces de dormir por la noche. El principio activo de HETLIOZ, el tasimelteón, es capaz de actuar como un cronometrador para los ritmos corporales y reajustarlos cada día. Sincroniza los ritmos corporales con el ciclo día-noche normal de 24 horas, lo que mejora los patrones de sueño. Debido a las diferencias en los ritmos corporales entre las distintas personas, pueden pasar semanas (hasta 3 meses) hasta que se note una mejoría de los síntomas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar HETLIOZ

No tome HETLIOZ

Si es alérgico al tasimelteón o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Después de tomar HETLIOZ, debe estar preparado para acostarse y solo debe realizar aquellas actividades que normalmente realiza antes de irse a la cama.

Niños y adolescentes

No se debe administrar HETLIOZ a los menores de 18 años. Esto se debe a que HETLIOZ no se ha estudiado en este grupo de edad y se desconocen sus efectos.

Toma de HETLIOZ con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye:

- medicamentos que se sabe reducen la actividad de la enzima CYP1A2. Un ejemplo es la fluvoxamina, utilizada para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo.
- medicamentos que se sabe reducen la actividad de la enzima CYP3A4. Un ejemplo es el ketoconazol, utilizado para tratar las infecciones por hongos.
- medicamentos que se sabe aumentan la actividad de la enzima CYP3A4. Un ejemplo es la rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis.
- medicamentos que se sabe reducen la actividad de la enzima CYP2C19. Un ejemplo es el omeprazol, utilizado para tratar el ardor de estómago y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- medicamentos betabloqueantes, utilizados para tratar la presión arterial elevada y otros problemas de corazón. Algunos ejemplos son el atenolol, el metoprolol y el propranolol.

Si cualquiera de lo anteriormente expuesto se aplica a usted (o si no está seguro) consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar HETLIOZ.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tasimelteón durante el embarazo. Si se queda embarazada mientras está tomando HETLIOZ, consulte a su médico inmediatamente, ya que no se recomienda el uso de este medicamento por mujeres embarazadas o que estén dando el pecho.

HETLIOZ contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

HETLIOZ contiene amarillo anaranjado S (E110)

Consulte a su médico si es alérgico al amarillo anaranjado S (E110). HETLIOZ contiene amarillo anaranjado S (E110), que puede provocar reacciones alérgicas.

HETLIOZ contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar HETLIOZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

La dosis recomendada es de 1 cápsula cada noche, tomada 1 hora antes de acostarse. Procure tomar el medicamento a la misma hora cada noche. Debido a las diferencias en los ritmos corporales entre las distintas personas, pueden pasar semanas o meses hasta que note una mejoría de los síntomas. Por

consiguiente, el médico podría pedirle que tomara HETLIOZ durante un periodo de hasta 3 meses antes de comprobar si le está haciendo efecto.

Cómo tomar HETLIOZ

- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague la cápsula entera.
- Es mejor tomar HETLIOZ con el estómago vacío, ya que los alimentos pueden reducir la cantidad del medicamento absorbido por el organismo. Si come alimentos ricos en grasa cerca de la hora en que normalmente toma el medicamento, es mejor que espere 2 horas antes de tomar HETLIOZ.
- Para abrir el frasco, apriete el tapón hacia abajo y gírelo en sentido contrario a las agujas del reloj.

Si toma más HETLIOZ del que debe

Si accidentalmente toma más HETLIOZ del que se le ha recomendado, avise a su médico enseguida o póngase en contacto con el hospital más cercano para solicitar consejo. Tenga el frasco a mano, de manera que pueda describir con facilidad lo que ha tomado.

Si olvidó tomar HETLIOZ

- Sátese la dosis olvidada. Tome la próxima dosis el día siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con HETLIOZ

No interrumpa el tratamiento con HETLIOZ sin hablar antes con su médico.

- Si no se toma HETLIOZ todas las noches, los ritmos corporales perderán de nuevo la sincronización con el ciclo día-noche normal de 24 horas. Esto significa que volverán los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden producirse los siguientes efectos adversos con este medicamento.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- cambio en el patrón de sueño
- dificultad para dormir
- mareo
- sequedad de boca
- cansancio
- indigestión
- malestar estomacal
- resultados de los análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado (alanina aminotransferasa)
- sueños inusuales
- somnolencia

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- anomalías o cambios en el sentido del gusto
- resultados de los análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado (aspartato aminotransferasa y gammaglutamil transferasa)
- aumento de la frecuencia urinaria diurna
- pesadillas
- pitidos en los oídos
- sensación de confusión

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de HETLIOZ

- Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Conservar en el envase original y mantener el frasco completamente cerrado para proteger el producto de la humedad y la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de HETLIOZ

- El principio activo es el tasimelteón. Cada cápsula dura contiene 20 mg de tasimelteón.
- Los demás componentes son lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- La cubierta de la cápsula dura esta compuesta de gelatina, dióxido de titanio, azul brillante FCF, eritrosina y amarillo anaranjado S (E 110).
- La tinta de impresión blanca contiene goma laca, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

HETLIOZ cápsulas duras, opacas, de color azul oscuro, con «VANDA 20 mg» impreso en blanco. El frasco está provisto de un tapón a prueba de niños y contiene 30 cápsulas duras.

Titular de la autorización de comercialización

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Česká republika

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

Danmark

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel.: +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

Reino Unido (Irlanda del Norte)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.