

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HETLIOZ 20 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 20 mg de tasimeltéon.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 183,25 mg de lactose (anhydre) et 0,03 mg de Jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Gélule bleu foncé opaque (dimensions 19,4 x 6,9 mm), portant l'inscription « VANDA 20 mg » imprimée à l'encre blanche.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

HETLIOZ est indiqué dans le traitement du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) chez les patients adultes souffrant de cécité totale.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### *Dose et durée*

La posologie recommandée est de 20 mg (1 gélule) de tasimeltéon par jour à administrer une heure avant le coucher, à la même heure tous les soirs.

HETLIOZ est destiné à une utilisation chronique.

##### *Personnes âgées*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Le tasimeltéon n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; la prudence est donc recommandée lors de la prescription de tasimeltéon chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du tasimeltéon chez les enfants et les adolescents de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Éviter de casser la gélule car la poudre a un goût désagréable.

Le tasimeltéon doit être pris sans nourriture. Si les patients prennent un repas copieux, il est recommandé d'attendre au moins 2 heures avant de prendre le tasimeltéon (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Après avoir pris du tasimeltéon, les patients doivent limiter leurs activités avant d'aller se coucher.

Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de tasimeltéon et de fluvoxamine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP1A2, en particulier ceux qui inhibent également d'autres enzymes impliquées dans la clairance de tasimeltéon, en raison d'une augmentation potentiellement importante de l'exposition au tasimeltéon et d'un risque accru d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de tasimeltéon et de rifampine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 en raison d'une diminution potentiellement importante de l'exposition au tasimeltéon associée à une efficacité réduite (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent être informés que l'initiation du traitement par le tasimeltéon doit se faire sans tenir compte de la phase circadienne. Les médecins doivent évaluer la réponse des patients au tasimeltéon 3 mois après le début du traitement en se basant sur un entretien clinique afin d'évaluer l'état général du patient et en accordant une attention particulière aux troubles du sommeil-éveil.

### Excipients

Les gélules d'HETLIOZ contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les gélules d'HETLIOZ contiennent un colorant azoïque, le Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Effets potentiels d'autres médicaments sur le tasimeltéon

CYP1A2 et CYP3A4 sont des enzymes identifiées comme jouant un rôle dans le métabolisme du tasimeltéon, avec une contribution mineure des CYP2C9/2C19. Il a été démontré que les médicaments qui inhibent les CYP1A2 et CYP3A4 modifient le métabolisme du tasimeltéon *in vivo*.

#### *Inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple la fluvoxamine, la ciprofloxacine et l'énoxacine)*

Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de tasimeltéon et de fluvoxamine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP1A2 tels que la ciprofloxacine et l'énoxacine en raison d'une augmentation potentiellement importante de l'exposition au tasimeltéon et d'un risque accru d'effets indésirables : les valeurs d'AUC<sub>0-inf</sub> et de C<sub>max</sub> du tasimeltéon ont augmenté d'un facteur 7 et d'un facteur 2, respectivement, lorsqu'il a été co-administré avec la fluvoxamine 50 mg (après 6 jours de traitement par 50 mg de fluvoxamine par jour). Cela est considéré comme étant encore plus important pour les inhibiteurs puissants du CYP1A2 qui inhibent également d'autres enzymes impliquées dans la clairance du tasimeltéon (par exemple fluvoxamine et ciprofloxacine).

#### *Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole)*

L'exposition au tasimeltéon a été augmentée d'environ 50 % lorsqu'il est co-administré avec le kétoconazole 400 mg (après 5 jours de traitement par 400 mg de kétoconazole par jour). La pertinence clinique de ce facteur unique n'est pas claire, mais en cas d'augmentation de l'exposition au tasimeltéon, il convient de faire preuve de prudence et de surveiller le patient.

#### *Inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampine)*

L'administration concomitante de tasimeltéon et de rifampine ou d'autres inducteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison d'une diminution potentiellement importante de l'exposition au tasimeltéon associée à une efficacité réduite : l'exposition au tasimeltéon diminue d'environ 90 % lorsqu'il est co-administré avec la rifampine 600 mg (après 11 jours de traitement par 600 mg de rifampine par jour).

#### *Tabagisme (inducteur modéré du CYP3A4)*

L'exposition au tasimeltéon a diminué d'environ 40 % chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs (voir rubrique 5.2). Il convient de conseiller au patient d'arrêter de fumer ou de diminuer sa consommation de tabac pendant le traitement par tasimeltéon.

#### *Bêta-bloquants*

L'efficacité du tasimeltéon peut être réduite par une administration concomitante d'agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques. Il est recommandé de vérifier l'efficacité du traitement. En cas d'absence d'efficacité chez un patient sous bêta-bloquant, le médecin peut envisager de passer à un médicament non bêta-bloquant ou d'arrêter le traitement par Hetlioz.

### Effet potentiel de l'alcool sur le tasimeltéon

Dans une étude menée chez 28 volontaires sains, une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg pour les femmes et 0,7 g/kg pour les hommes) a été co-administrée avec une dose de 20 mg de tasimeltéon. Certains tests psychomoteurs (intoxication, ébriété, vigilance/somnolence, test d'équilibre sur plateforme) ont montré une tendance à des effets plus importants de l'association tasimeltéon plus éthanol par rapport à l'éthanol seul, mais les effets n'ont pas été jugés significatifs.

## 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il n'existe que des données limitées sur l'utilisation du tasimeltéon chez la femme enceinte. Dans les études chez l'animal, l'administration de tasimeltéon en cas de gravidité a entraîné une toxicité sur le développement (mortalité embryofœtale, dysfonctionnement neurocomportemental, et ralentissement de la croissance et du développement des descendants) à des doses supérieures à celles

utilisées en clinique. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du tasimeltéon pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si le tasimeltéon/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le tasimeltéon en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du tasimeltéon sur la fertilité humaine. Des études de toxicité sur la reproduction et le développement ont montré un allongement des cycles œstraux chez les rats traités par de fortes doses de tasimeltéon, sans aucun effet sur la capacité d'accouplement ou la fertilité des mâles, et seulement un effet marginal sur la fertilité des femelles.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le tasimeltéon peut provoquer une somnolence et donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Après avoir pris du tasimeltéon, les patients doivent limiter leurs activités pour se préparer à aller se coucher et ne doivent pas utiliser de machines parce que le tasimeltéon peut compromettre la réalisation des activités qui nécessitent une vigilance mentale.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 3 %) rapportés pendant les essais cliniques étaient: maux de tête (10,4 %), somnolence (8,6 %), nausées (4,0 %), et vertiges (3,1 %). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été essentiellement de sévérité légère à modérée et transitoires.

Les effets indésirables ayant conduit à une interruption sont survenus chez 2,3 % des patients traités par le tasimeltéon. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption étaient: somnolence (0,23 %), cauchemars (0,23 %), et maux de tête (0,17 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients adultes traités par le tasimeltéon, issus d'essais menés chez 1772 patients traités par le tasimeltéon, sont les suivants. Les termes et les fréquences suivants sont appliqués et présentés par classe de système d'organes MedDRA: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1: Synthèse des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Trouble du sommeil, insomnie, rêves anormaux	Cauchemars
Affections du système nerveux	Maux de tête	Somnolence, vertiges	Dysgueusie

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, nausées, sécheresse de la bouche	
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Esprit embrouillé
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase	Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyl transférase

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique des effets d'un surdosage de tasimeltéon est limitée.

Dans le cadre de la gestion d'un surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien doivent être instaurées. Un lavage gastrique immédiat doit être effectué si approprié. Des solutés intraveineux doivent être administrés si nécessaire. La respiration, le pouls, la pression artérielle, et les autres signes vitaux doivent être surveillés, et des mesures générales de soutien doivent être mises en place.

Alors que l'hémodialyse s'est avérée efficace pour éliminer le tasimeltéon et la majorité des ses principaux métabolites chez les patients insuffisants rénaux, on ne sait pas si l'hémodialyse réduira efficacement l'exposition en cas de surdosage.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine, code ATC: N05CH03

#### Mécanisme d'action

Le tasimeltéon est un régulateur circadien qui resynchronise l'horloge biologique centrale située dans le noyau suprachiasmatique (NSC). Le tasimeltéon agit comme un double agoniste des récepteurs de la mélatonine (DARM) ayant une activité agoniste des récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. Ces récepteurs seraient impliqués dans le contrôle des rythmes circadiens.

L'horloge biologique centrale régule les rythmes circadiens des hormones, notamment la mélatonine et le cortisol et met en phase/synchronise les processus physiologiques du cycle sommeil-veille et l'homéostasie métabolique et cardiovasculaire.

#### Effets pharmacodynamiques

Le tasimeltéon agit comme un DARM des récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>. Le tasimeltéon présente une meilleure affinité pour le récepteur MT<sub>2</sub> que pour le récepteur MT<sub>1</sub>. Les métabolites les plus abondants du tasimeltéon présentent une affinité de liaison inférieure à un dixième de celle de la molécule mère pour les récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>.

Le tasimeltéon et ses métabolites les plus abondants n'ont pas d'affinité significative vis-à-vis de plus de 160 autres récepteurs pharmacologiquement pertinents. Ceux-ci comprennent le complexe de récepteurs GABA, le site de liaison aux hypnotiques sédatifs, et les récepteurs qui lient les neuropeptides, les cytokines, la sérotonine, la noradrénaline, l'acétylcholine, et les opiacés.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du tasimeltéon dans le traitement du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) a été établie dans deux études multicentriques randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles (SET et RESET) chez des patients totalement aveugles atteints de ce trouble.

Dans l'étude SET, 84 patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) (âge médian de 54 ans) ont été randomisés et ont reçu le tasimeltéon 20 mg ou un placebo, une heure avant le coucher, tous les soirs à la même heure pendant une durée maximale de 6 mois.

L'étude RESET était un essai de sevrage randomisé réalisé chez 20 patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) (âge médian de 55 ans), conçu pour évaluer le maintien de l'efficacité du tasimeltéon après 12 semaines. Les patients ont été traités par le tasimeltéon 20 mg pendant environ 12 semaines une heure avant le coucher, tous les soirs à la même heure. Les patients ayant des temps calculés de pic de concentration de mélatonine (acrophases de mélatonine) survenant approximativement à la même heure chaque jour (en opposition à un retard de phase quotidien attendu) durant la phase de démarrage de l'essai ont été randomisés pour recevoir le placebo ou poursuivre leur traitement quotidien par le tasimeltéon 20 mg pendant 8 semaines.

Les études SET et RESET ont évalué l'entraînement de l'horloge biologique centrale d'après des mesures des concentrations d'aMT6s et de cortisol. Les deux études ont démontré la capacité du tasimeltéon à entraîner l'horloge biologique centrale chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) et l'étude RESET a démontré que l'administration continue d'une dose quotidienne de tasimeltéon est nécessaire pour maintenir l'entraînement.

### Entraînement chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h)

Dans l'étude SET, le tasimeltéon a présenté un taux d'entraînement des rythmes circadiens après 1 mois nettement supérieur à celui du placebo, d'après des mesures des concentrations d'aMT6s et de cortisol (20 % par rapport à 2,6 % et 17,5 % par rapport à 2,6 %, respectivement). Des analyses du taux d'entraînement au 7ème mois dans un sous-ensemble de patients ont démontré que 59 % des patients traités par le tasimeltéon ont présenté un entraînement après 7 mois, ce qui indique que la réponse au traitement peut prendre des semaines ou des mois chez certains patients. L'étude RESET a démontré que le traitement par le tasimeltéon maintient l'entraînement en comparaison avec un sevrage (prise de placebo) (aMT6s : 90 % par rapport à 20 % et cortisol : 80 % par rapport à 20 %).

### Réponse clinique chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h)

L'efficacité du tasimeltéon dans le traitement des symptômes cliniques, notamment relatifs au cycle circadien sommeil-éveil et à l'état clinique global chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil (non-24 h) a été établie dans les études SET et RESET (Tableau 3). Une échelle composée de 4 mesures de la durée de sommeil nocturne et diurne et de l'état global a été utilisée pour évaluer la réponse clinique dans l'étude SET. Un entraînement plus un score  $\geq 3$  sur cette échelle, appelée échelle d'évaluation de la réponse clinique du

trouble du sommeil-éveil (non-24 h) (N24CRS) était requis pour que le patient soit classé comme ayant une réponse clinique. Les composantes de cette échelle figurent dans le Tableau 2.

**Tableau 2: Échelle d'évaluation de la réponse clinique du trouble du sommeil-éveil du type hypernycthémeral (non-24 h)**

Évaluation	Seuil de réponse
Sommeil nocturne sur les 25 % de nuits les plus symptomatiques	augmentation $\geq$ 45 minutes de la durée moyenne de sommeil nocturne
Sommeil diurne sur les 25 % de jours les plus symptomatiques	diminution $\geq$ 45 minutes de la durée moyenne de sommeil diurne
Durée de sommeil	augmentation $\geq$ 30 minutes et écart-type $\leq$ 2 heures pendant la phase en double-aveugle
CGI-C	$\leq$ 2,0 par rapport à la moyenne du 112ème jour et du 183ème jour par comparaison avec le 1er jour

### Réponse clinique en termes de mesures de la quantité et de la durée du sommeil-éveil

Les études SET et RESET ont évalué la durée du sommeil nocturne et des siestes diurnes sur la base de registres de patients. Dans l'étude SET, les registres de patients ont été enregistrés pendant en moyenne 88 jours durant le dépistage et 133 jours durant la phase de randomisation de l'essai. Dans l'étude RESET, les registres de patients ont été enregistrés pendant en moyenne 57 jours durant la phase de démarrage et 59 jours durant la phase de sevrage randomisé.

Compte tenu du fait que les symptômes de perturbation du sommeil nocturne et de somnolence diurne sont cycliques chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypernycthémeral (non-24 h), la gravité variant selon l'état de synchronisation du rythme circadien de chaque patient avec la journée de 24 heures (gravité moindre lorsqu'il est totalement en phase, gravité la plus élevée lorsqu'il est décalé de 12 heures), les paramètres d'efficacité de la durée totale de sommeil nocturne et de la durée des siestes diurnes ont été basés sur les 25 % de nuits présentant le moins de sommeil nocturne, et sur les 25 % de jours présentant le plus de siestes diurnes. Dans l'étude SET, les patients du groupe traités par le tasimeltéon avaient, initialement, 195 minutes en moyenne de sommeil nocturne et 137 minutes de sieste diurne sur les 25 % de nuits et de jours les plus symptomatiques, respectivement. La durée moyenne de sommeil par rapport à la période souhaitée de sommeil d'un individu sur au moins un cycle circadien a été évaluée. Le traitement par le tasimeltéon a conduit à une amélioration significative, en comparaison avec un placebo, pour tous ces paramètres dans les études SET et RESET (voir Tableau 3).

**Tableau 3: Effets d'un traitement par le tasimeltéon 20 mg sur la réponse clinique chez les patients atteints du trouble sommeil-éveil de type hypernycthémeral (non-24 h)**

	Tasimeltéon 20 mg	Placebo	Différence (%)	Valeur de p
<b>Étude SET</b>				
Réponse clinique (entraînement + N24CRS $\geq$ 3) <sup>(1)</sup>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028

<b>N24CRS <math>\geq 3</math><sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq 2</math><sup>(2)</sup></b>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Sommeil nocturne sur les 25 % de nuits les plus symptomatiques (minutes)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Sommeil diurne sur les 25 % de jours les plus symptomatiques (minutes)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b>Amélioration <math>\geq 45</math> min du sommeil nocturne et diurne (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Durée de sommeil (minutes)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Étude RESET</b>				
<b>Sommeil nocturne sur les 25 % de nuits les plus symptomatiques (minutes)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Sommeil diurne sur les 25 % de jours les plus symptomatiques (minutes)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Durée de sommeil (minutes)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Les nombres les plus élevés indiquent une amélioration

<sup>(2)</sup> Analyse de la sensibilité

<sup>(3)</sup> La valeur de p était basée sur l'analyse du modèle de covariance, les unités sont des moyennes des moindres carrés (MC) en minutes

<sup>(4)</sup> Les nombres les plus faibles indiquent une amélioration

<sup>(5)</sup> Analyse post-hoc

#### Réponse en termes de mesures de l'état clinique global

Les patients traités par le tasimeltéon ont présenté une amélioration générale de l'état clinique global (CGI-C = 2,6) tandis que les patients sous placebo n'ont montré aucune amélioration (CGI-C = 3,4) par rapport à la gravité initiale du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h) (différence moyenne MC = -0,8; p = 0,0093) (Tableau 4). L'efficacité du tasimeltéon pour améliorer l'état clinique global a été évaluée dans l'étude SET. L'impression clinique globale de changement (CGI-C) reflète l'état général social, professionnel et physique du patient et est évaluée sur une échelle à 7 niveaux, centrée sur «*Aucun changement (4)*», que les examinateurs utilisent pour classer l'amélioration des symptômes relatifs à l'état global du patient par rapport à son état initial. Elle comporte les niveaux: 1 = très nette amélioration; 2 = nette amélioration; 3 = amélioration minime; 4 = aucun changement; 5 = aggravation minime; 6 = nette aggravation; et 7 = très nette aggravation.

**Tableau 4: État clinique global chez les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h)**

	<b>Tasimeltéon 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>CGI-C (moyenne MC)</b>	2,6	3,4	0,0093

Voir rubrique 4.8 pour des informations sur la sécurité.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec HETLIOZ dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique totalement aveugle atteinte du

trouble du sommeil-éveil de type hypertychéméral (non-24 h). Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tasimeltéon est linéaire dans un intervalle de dose compris entre 3 et 300 mg (0,15 à 15 fois la dose quotidienne recommandée). La pharmacocinétique du tasimeltéon et de ses métabolites n'a pas été modifiée lors d'administrations répétées quotidiennes.

### Absorption

La concentration maximale ( $T_{max}$ ) du tasimeltéon a été atteinte approximativement 0,5 heure après administration orale à jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne du tasimeltéon est de 38 %.

Lorsqu'il est administré avec un repas riche en matières grasses, la valeur  $C_{max}$  du tasimeltéon est 44 % inférieure à celle obtenue lorsqu'il est administré à jeun, et le  $T_{max}$  médian est retardé d'environ 1,75 heure. Par conséquent, le tasimeltéon doit être pris en dehors des repas; après un repas riche en matières grasses, il est recommandé d'attendre au moins 2 heures avant de prendre le tasimeltéon.

### Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre du tasimeltéon chez les sujets sains jeunes est approximativement de 59 à 126 l. Aux concentrations thérapeutiques, le tasimeltéon est lié aux protéines à environ 88,6 à 90,1 %.

### Biotransformation

Le tasimeltéon est largement métabolisé. Le métabolisme du tasimeltéon consiste principalement en une oxydation en plusieurs sites et en une désalkylation oxydative conduisant à l'ouverture du cycle dihydrofurane suivie d'une oxydation supplémentaire pour donner un acide carboxylique. CYP1A2 (35,4%) et CYP3A4 (24,3%) sont des enzymes identifiées pour jouer un rôle dans le métabolisme du tasimeltéon. Le CYP2C9 (18,8 %) et le CYP2C19 (15,1 %) contribuent également au métabolisme du tasimeltéon. Les polymorphismes de ces enzymes ne semblent pas avoir d'effet sur la clairance du tasimeltéon. La glucuronidation phénolique est la principale voie métabolique de phase II.

L'activité des principaux métabolites au niveau des récepteurs de la mélatonine était au maximum 13 fois celle du tasimeltéon.

### Élimination

Après administration orale de tasimeltéon radiomarqué, 80 % de la radioactivité totale était excrétée dans l'urine et approximativement 4 % dans les selles, conduisant à une récupération moyenne de 84 %. Moins de 1 % de la dose excrétée dans l'urine correspondait à la molécule mère.

La demi-vie d'élimination moyenne observée pour le tasimeltéon est de  $1,3 \pm 0,4$  heure. La demi-vie d'élimination terminale moyenne  $\pm$  l'écart-type des principaux métabolites est comprise entre  $1,3 \pm 0,5$  et  $3,7 \pm 2,2$ .

La répétition de l'administration de tasimeltéon une fois par jour n'entraîne pas de modification des paramètres pharmacocinétiques ou d'accumulation significative de tasimeltéon.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Chez les sujets âgés, l'exposition au tasimeltéon a été multipliée approximativement par deux comparativement aux adultes non âgés. Du fait de la variabilité globale interindividuelle du tasimeltéon, cette augmentation n'est pas cliniquement significative et une adaptation posologique n'est pas recommandée.

#### *Genre*

L'exposition totale moyenne au tasimeltéon était approximativement 1,6 fois supérieure chez les sujets féminins par rapport aux sujets mâles. Du fait de la variabilité globale interindividuelle du tasimeltéon, cette augmentation n'est pas cliniquement significative et une adaptation posologique n'est pas recommandée.

#### *Race*

La race n'a pas d'incidence sur la clairance apparente du tasimeltéon.

#### *Insuffisance hépatique*

Le profil pharmacocinétique d'une dose de 20 mg de tasimeltéon a été comparé entre 8 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh  $\geq 5$  et  $\leq 6$ ), 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh  $\geq 7$  et  $\leq 9$ ), et 13 témoins sains appariés. L'exposition au tasimeltéon a été multipliée au maximum par deux chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tasimeltéon n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); la prudence est donc recommandée lors de la prescription d'HETLIOZ chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Insuffisance rénale*

Le profil pharmacocinétique d'une dose de 20 mg de tasimeltéon a été comparé entre 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 8 sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) (DFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nécessitant une hémodialyse, et 16 témoins sains appariés. Il n'est apparu aucune relation apparente entre la clairance CL/F du tasimeltéon et la fonction rénale, d'après des mesures de la clairance de la créatinine estimée ou du DFGe. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la clairance CL/F était inférieure de 30% à celle des témoins appariés. Cependant, en tenant compte de la variabilité, la différence n'était pas significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Fumeurs (le tabagisme est un inducteur modéré du CYP1A2)*

L'exposition au tasimeltéon a diminué d'environ 40 % chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs (voir rubrique 4.5). Il convient de conseiller au patient d'arrêter de fumer ou de diminuer sa consommation de tabac pendant le traitement par tasimeltéon.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement..

Dans les études non cliniques, des effets ont été uniquement observés chez l'animal pour des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, avec peu de valeur pour l'utilisation en clinique.

#### Toxicologie reproductive

Chez des rates gravides auxquelles du tasimeltéon a été administré au cours de la période d'organogénèse, il n'y avait pas d'effet sur le développement embryofœtal. Chez des lapines gravides auxquelles du tasimeltéon a été administré au cours de la période d'organogénèse, une létalité embryonnaire et une toxicité embryofœtale (réduction du poids corporel fœtal et retard de l'ossification) ont été observées à la plus forte dose étudiée (200 mg/kg/jour).

Une administration orale de tasimeltéon à des rates tout au long de l'organogénèse et de la lactation a conduit à des réductions persistantes du poids corporel, un retard de la maturation sexuelle et du développement physique et à un dysfonctionnement neurocomportemental des descendants à la plus forte dose étudiée, et à une réduction du poids corporel des descendants à une dose intermédiaire. La dose sans effet (50 mg/kg/jour) est approximativement 25 fois la dose recommandée chez l'homme (DRH) sur une base en mg/m<sup>2</sup>.

### Cancérogenèse

Aucune preuve d'un potentiel cancérigène n'a été observée chez la souris ; la plus forte dose étudiée est approximativement 75 fois la DRH de 20 mg/jour, sur une base en mg/m<sup>2</sup>. Chez les rats, l'incidence de tumeurs hépatiques a été augmentée chez les mâles (adénome et carcinome) et chez les femelles (adénome) à 100 et 250 mg/kg/jour ; l'incidence de tumeurs de l'utérus (adénocarcinome endométrial) et de l'utérus et du col de l'utérus (carcinome des cellules squameuses) a été augmentée à 250 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucune augmentation du nombre de tumeurs à la plus faible dose étudiée chez les rats, qui est approximativement 10 fois la dose recommandée chez l'homme sur une base en mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau de la gélule

Lactose anhydre  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane  
Bleu brillant FCF  
Érythrosine  
Jaune orangé S (E 110)

#### Encre d'impression blanche

Gomme laque  
Propylène glycol  
Hydroxyde de sodium  
Povidone Dioxyde de titane

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

Après première ouverture du flacon: 30 jours

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 gélules, muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant un scellé par induction en résine de polypropylène. Chaque flacon contient également une cartouche de 1,5 g de déshydratant de gel de silice et un arrimage en polyester. Conditionnement : 30 gélules.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Pays-Bas

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1008/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 3 juillet 2015  
Date du dernier renouvellement : 3 juillet 2020

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DU FLACON DE 30 UNITÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HETLIOZ 20 mg gélules  
tasimeltéon

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 20 mg de tasimeltéon.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et du Jaune orangé S (E110).  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

30 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le déshydratant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 30 jours après première ouverture.

Date d'ouverture :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1008/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

HETLIOZ  
20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE 30 UNITÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HETLIOZ 20 mg gélules  
tasimeltéon

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 20 mg de tasimeltéon.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et du Jaune orangé S (E110).  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

30 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1008/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

HETLIOZ  
20 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice: information du patient

### HETLIOZ 20 mg gélules tasimeltéon

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce qu'HETLIOZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre HETLIOZ
3. Comment prendre HETLIOZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver HETLIOZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'HETLIOZ et dans quel cas est-il utilisé?**

HETLIOZ contient le principe actif tasimeltéon. Ce type de médicament est appelé «agoniste des récepteurs de la mélatonine» qui agit comme régulateur des rythmes biologiques quotidiens.

Il est utilisé dans le traitement du trouble du sommeil-éveil de type hypernycthéral (non-24 h) chez les patients adultes souffrant de cécité totale.

#### **Comment agit HETLIOZ**

Chez les personnes voyantes, le changement de luminosité entre le jour et la nuit aide à synchroniser les rythmes biologiques internes, notamment à avoir sommeil la nuit et être actif pendant la journée.

L'organisme contrôle ces rythmes par de nombreuses voies comprenant des augmentations et des diminutions de la production de l'hormone mélatonine.

Les patients atteints du trouble du sommeil-éveil de type hypernycthéral (non-24 h), qui sont totalement aveugles ne peuvent pas voir la lumière. Ainsi, leurs rythmes biologiques ne sont pas en phase avec le cycle de 24 heures, ce qui conduit à des périodes de somnolence pendant la journée et à une incapacité de dormir la nuit. Le principe actif d'HETLIOZ, le tasimeltéon, est capable d'agir comme régulateur des rythmes biologiques et les resynchronise chaque jour. Il met les rythmes biologiques en phase avec le cycle jour/nuit habituel de 24 heures et améliore ainsi le sommeil. En raison des différences individuelles entre les rythmes biologiques de chaque individu, le délai avant qu'une amélioration des symptômes ne soit notée peut aller de quelques semaines à plus de trois mois.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre HETLIOZ?**

##### **Ne prenez jamais HETLIOZ:**

- si vous êtes allergique au tasimeltéon ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Après avoir pris HETLIOZ, vous devez vous tenir prêt à aller vous coucher et ne pratiquer que des activités que vous feriez normalement avant d'aller vous coucher.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas administrer HETLIOZ aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, HETLIOZ n'a pas été étudié chez les personnes âgées de moins de 18 ans et ses effets ne sont pas connus.

### **Autres médicaments et HETLIOZ**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut :

- Les médicaments connus pour réduire l'activité d'une enzyme appelée «CYP1A2». Un exemple est la fluvoxamine, qui est utilisée dans le traitement de la dépression et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC).
- Les médicaments connus pour réduire l'activité d'une enzyme appelée «CYP3A4». Un exemple est le kétoconazole, qui est utilisé dans le traitement des infections fongiques.
- Les médicaments connus pour augmenter l'activité d'une enzyme appelée «CYP3A4». Un exemple est la rifampicine, qui est utilisée dans le traitement de la tuberculose (TB).
- Les médicaments connus pour réduire l'activité d'une enzyme appelée «CYP2C19». Un exemple est l'oméprazole, qui est utilisé dans le traitement des brûlures d'estomac et du reflux gastro-œsophagien (RGO).
- Les médicaments appelés «bêta-bloquants» utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et d'autres problèmes cardiaques. Des exemples comprennent l'aténolol, le métoprolol et le propranolol.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre HETLIOZ.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser du tasimeltéon pendant la grossesse. Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par HETLIOZ, consultez immédiatement votre médecin. Il n'est pas recommandé de prendre HETLIOZ si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### **HETLIOZ contient du lactose.**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **HETLIOZ contient du Jaune orangé S (E110).**

Prévenez votre médecin si vous êtes allergique au Jaune orangé S (E110). HETLIOZ contient du Jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

### **HETLIOZ contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre HETLIOZ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle dose prendre**

La dose recommandée est d'une gélule tous les soirs, à prendre une heure avant le coucher. Essayez de prendre le médicament tous les soirs à la même heure. En raison des différences individuelles entre les

rythmes biologiques de chaque individu, il peut se passer des semaines ou des mois avant que vous notiez une amélioration de vos symptômes. Par conséquent, votre médecin pourra vous demander de prendre HETLIOZ pendant jusqu'à 3 mois avant de vérifier si le traitement fonctionne chez vous.

### **Prise d'HETLIOZ**

- Prendre le médicament par voie orale.
- Avalez la gélule entière.
- Il est préférable de prendre HETLIOZ quand l'estomac est vide car les aliments peuvent diminuer la quantité de médicament absorbée par l'organisme. Si vous prenez un repas riche en matières grasses aux alentours de l'heure à laquelle vous devriez normalement prendre le médicament, il est préférable d'attendre 2 heures avant de prendre HETLIOZ.
- Pour ouvrir le flacon, enfoncez le bouchon et faites-le tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

### **Si vous avez pris plus d'HETLIOZ que vous n'auriez dû**

Si vous prenez par accident une dose d'HETLIOZ supérieure à la dose recommandée, contactez votre médecin immédiatement ou l'hôpital le plus proche, pour conseil. Conservez le flacon avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

### **Si vous oubliez de prendre HETLIOZ**

- Ne prenez pas la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle le jour suivant. Ne prenez pas de dose double.

### **Si vous arrêtez de prendre HETLIOZ**

N'arrêtez pas de prendre HETLIOZ sans en parler à votre médecin.

- Si HETLIOZ n'est pas pris tous les soirs, les rythmes biologiques ne seront plus en phase avec le cycle jour/nuit habituel de 24 heures. Cela signifie que les symptômes réapparaîtront.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament:

**Très fréquent:** pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- maux de tête

**Fréquent:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- changement de rythme de sommeil
- difficulté d'endormissement
- vertiges
- sécheresse de la bouche
- fatigue
- indigestion
- envie de vomir
- anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique (alanine aminotransférase)
- rêves inhabituels
- somnolence

**Peu fréquent:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- anomalie ou altération du goût
- anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase et gamma-glutamyl transférase)
- augmentation des mictions diurnes

- cauchemars
- sifflements dans les oreilles
- esprit embrouillé

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver HETLIOZ**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- À conserver dans l'emballage extérieur d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient HETLIOZ**

- Le principe actif est le tasimeltéon. Chaque gélule contient 20 mg de tasimeltéon.
- Les autres composants sont le lactose anhydre, la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, la silice colloïdale anhydre et le stéarate de magnésium.
- L'enveloppe de la gélule est constituée de gélatine, de dioxyde de titane, de Bleu brillant FCF, d'érythrosine et de Jaune orangé S (E 110).
- L'encre d'impression blanche contient de la gomme laque, du propylène glycol, de l'hydroxyde de sodium, de la povidone et du dioxyde de titane.

### **Qu'est ce qu'HETLIOZ et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules d'HETLIOZ sont bleu foncé opaque et portent l'inscription «VANDA 20 mg» en blanc. Chaque flacon est muni d'un bouchon de sécurité enfant et contient 30 gélules.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Pays-Bas

### **Fabricant**

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**Belgique/België//Belgien**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tél/Tel: +49 (0) Suppl 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****Lietuva**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel. +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

**United Kingdom (Irlande du Nord)**

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.