

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

HETLIOZ 20 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 20 mg de tasimelteom.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 183,25 mg de lactose (anidra) e 0,03 mg de Amarelo Alaranjado S (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula opaca azul-escuro (dimensões: 19,4 x 6,9 mm) marcada com “VANDA 20 mg” a tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O HETLIOZ está indicado no tratamento do distúrbio do ciclo sono-vigília em livre curso (Não 24 horas) em adultos totalmente cegos.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Dose e tempo

A dose recomendada é de 20 mg (1 cápsula) de tasimelteom por dia, tomado uma hora antes de deitar, à mesma hora, todas as noites.

O HETLIOZ destina-se a uma utilização crónica.

Idosos

Não está recomendado qualquer ajuste da dose em pessoas com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Não está recomendado qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Tasimelteom não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de *Child-Pugh*). Por conseguinte, recomenda-se precaução ao prescrever tasimelteom a doentes com insuficiência hepática grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia de tasimelteom em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Evitar a quebra destas, visto o pó ter um sabor desagradável.

Tasimelteom deve ser tomado sem alimentos; caso os doentes tenham ingerido uma refeição com elevado teor lipídico, recomenda-se que aguardem pelo menos 2 horas antes da toma de tasimelteom (ver secção 5.2).

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após a toma de tasimelteom, os doentes devem limitar a sua atividade física aos preparativos antes de dormir.

Recomenda-se precaução ao administrar tasimelteom em associação com a fluvoxamina ou outros inibidores potentes da CYP1A2, especialmente aqueles que também inibem outras enzimas envolvidas na depuração de tasimelteom, devido a um aumento potencialmente significativo da exposição ao tasimelteom e ao risco mais elevado de reações adversas (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução ao administrar tasimelteom em associação com a rifampina ou outros indutores da CYP3A4 devido a uma diminuição potencialmente significativa da exposição ao tasimelteom, com a consequente redução de eficácia (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser instruídos no sentido de iniciar o tratamento com tasimelteom independentemente da fase circadiana. O médico deve avaliar a resposta do paciente a tasimelteom 3 meses após início do tratamento através de uma entrevista clínica de forma a determinar o funcionamento global do referido doente, com especial atenção às queixas relacionadas com o ciclo sono/vigília.

Excipientes

HETLIOZ cápsulas contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O HETLIOZ cápsulas contém o agente corante azo Amarelo Alaranjado S (E110), o qual pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetar o tasimelteom

A CYP1A2 e a CYP3A4 são enzimas que foram identificadas como desempenhando um papel importante no metabolismo do tasimelteom, enquanto CYP2C9/19 desempenham um pequeno papel. Foi demonstrado que os medicamentos que inibem a CYP1A2 e a CYP3A4 alteram o metabolismo do tasimelteom *in vivo*.

Inibidores potentes da CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina e enoxacina)

Recomenda-se precaução ao administrar o tasimelteom em associação com a fluvoxamina ou outros inibidores potentes da CYP1A2, como a ciprofloxacina e a enoxacina, devido a um aumento potencialmente significativo da exposição ao tasimelteom e ao risco mais elevado de reações adversas: a AUC_{0-inf} e a C_{max} do

tasimelteom aumentaram 7 vezes e 2 vezes, respetivamente, quando o medicamento foi administrado de forma concomitante com fluvoxamina 50 mg (após 6 dias de fluvoxamina 50 mg/dia). Isto é considerado ainda mais importante no caso de inibidores potentes da CYP1A2 que também inibam outras enzimas envolvidas na depuração de tasimelteom (por exemplo, fluvoxamina e ciprofloxacina).

Inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol)

A exposição ao tasimelteom aumentou cerca de 50 % quando administrado de forma concomitante com cetoconazol 400 mg (após 5 dias de cetoconazol 400 mg/dia). A relevância clínica deste fator é desconhecida, mas recomenda-se precaução na monitorização do doente devido ao aumento da exposição.

Indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampina)

Deve evitar-se a utilização do tasimelteom em associação com a rifampina ou outros indutores da CYP3A4 devido a uma diminuição potencialmente significativa da exposição ao tasimelteom, com a consequente redução de eficácia: a exposição ao tasimelteom diminuiu cerca de 90 % quando administrado de forma concomitante com rifampina 600 mg (após 11 dias de rifampina 600 mg/dia).

Tabagismo (indutor moderado da CYP1A2)

A exposição ao tasimelteom diminuiu cerca de 40 % nos fumadores, em comparação com os não fumadores (ver secção 5.2). O paciente deve ser instruído no sentido de interromper ou reduzir o consumo de tabaco durante a toma de tasimelteom.

Bloqueadores beta

A eficácia do tasimelteom pode sofrer uma redução em doentes aos quais é feita a administração concomitante de antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos. Recomenda-se monitorização da eficácia caso esta não seja atingida em doentes tratados concomitantemente com bloqueadores beta, e o médico deve avaliar a necessidade de substituição do bloqueador beta por um medicamento não-bloqueador beta, ou se a toma de Hetlioz deve ser descontinuada.

Potencial efeito do álcool no tasimelteom

Num estudo com 28 voluntários saudáveis, uma dose única de etanol (0,6 g/kg nas mulheres e 0,7 g/kg nos homens) foi administrada concomitantemente com uma dose de 20 mg de tasimelteom. Em alguns valores obtidos no teste psicomotor (intoxicação, embriaguez, estado de alerta/sonolência, teste de estabilidade em plataforma), observou-se uma tendência para efeitos mais significativos do tasimelteom associado ao etanol versus etanol isoladamente, embora os efeitos não tenham sido considerados significativos.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tasimelteom em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Em estudos com animais, a administração de tasimelteom durante a gravidez resultou em toxicidade sobre o desenvolvimento (mortalidade embriofetal, redução da função neurocomportamental e diminuição do crescimento e desenvolvimento da descendência) em doses superiores às utilizadas a nível clínico. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de tasimelteom durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se tasimelteom/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para as crianças amamentadas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com tasimelteom tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tasimelteom na fertilidade humana. Os estudos de toxicidade na reprodução e no desenvolvimento demonstraram que os ciclos estrais foram prolongados em ratos tratados com doses altas de tasimelteom, sem qualquer efeito no desempenho de acasalamento ou na fertilidade dos machos e com apenas um efeito marginal na fertilidade das fêmeas.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tasimelteom pode causar sonolência e, portanto, pode influenciar a condução de veículos e a utilização de máquinas. Após a toma do tasimelteom, os doentes devem limitar a sua atividade física aos preparativos antes de dormir e não devem utilizar máquinas, porque o tasimelteom pode afetar o desempenho de atividades que exijam um estado de alerta mental completo.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 3 %) durante os ensaios clínicos foram dor de cabeça (10,4 %), sonolência (8,6 %), náuseas (4,0 %) e tonturas (3,1 %). As reações adversas notificadas com mais frequência foram essencialmente ligeiras a moderadas e de natureza transitória.

As reações adversas que levaram a uma descontinuação ocorreram em 2,3 % dos doentes tratados com o tasimelteom. As reações adversas mais frequentes que levaram a uma descontinuação foram sonolência (0,23 %), pesadelos (0,23 %) e cefaleias (0,17 %).

Lista tabelada de reações adversas

São apresentadas de seguida as reações adversas notificadas em doentes adultos tratados com o tasimelteom com base em ensaios clínicos envolvendo 1772 doentes tratados com o tasimelteom. Os seguintes termos e frequências são aplicados e apresentados por Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); Muito raras ($< 1/10\,000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Resumo das reações adversas medicamentosas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		Distúrbios do sono, insónias, sonhos estranhos	Pesadelos
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Sonolência, tonturas	Disguesia
Afeções do ouvido e do labirinto			Zumbidos
Doenças gastrointestinais		Dispepsia, náuseas, boca seca	
Doenças renais e urinárias			Polaciúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Sensação nebulosa na cabeça

Exames complementares de diagnóstico		Aumento dos níveis de alanina aminotransferase	Aumento dos níveis de aspartato aminotransferase, aumento dos níveis de gama-glutamyl transferase
--------------------------------------	--	--	---

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9. Sobredosagem

É limitada a experiência clínica referente aos efeitos de uma sobredosagem do tasimelteom.

Tal como sucede na gestão de qualquer caso de sobredosagem, devem ser tomadas medidas gerais sintomáticas e de suporte, juntamente com uma lavagem gástrica imediata, quando adequado. Devem ser administrados líquidos intravenosos conforme necessário. A respiração, a pulsação, a pressão arterial e outros sinais vitais adequados devem ser monitorizados, além da aplicação de medidas gerais de suporte.

Embora a hemodiálise tenha sido eficaz na depuração do tasimelteom e na maioria dos seus metabolitos principais em doentes com insuficiência renal, não se sabe se a hemodiálise reduzirá efetivamente a exposição no caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, agonistas do recetor da melatonina, código ATC: N05CH03:

Mecanismo de ação

O tasimelteom é um regulador circadiano que reinicializa o relógio biológico principal no núcleo supraquiasmático (NSQ). O tasimelteom funciona como um agonista duplo do recetor da melatonina (ADRM) com atividade agonista seletiva nos recetores MT₁ e MT₂. Acredita-se que estes recetores estão envolvidos no controlo dos ritmos circadianos.

O relógio biológico principal regula os ritmos circadianos das hormonas, incluindo a melatonina e o cortisol, e alinha/sincroniza os processos fisiológicos do ciclo sono-vigília e a homeostasia metabólica e cardiovascular.

Efeitos farmacodinâmicos

O tasimelteom funciona como um ADRM nos recetores MT₁ e MT₂. O tasimelteom exibe uma maior afinidade para o recetor MT₂ em comparação com a afinidade para o recetor MT₁. Os metabolitos mais abundantes do tasimelteom apresentam menos de um décimo da afinidade de ligação da molécula inicial para os recetores tanto MT₁ como MT₂.

O tasimelteom e os seus metabolitos mais abundantes não têm afinidade considerável para mais de 160 outros recetores farmacologicamente relevantes. Estes incluem o complexo recetor GABA, o local de ligação para os hipnóticos sedativos e os recetores que ligam neuropeptídeos, citocinas, serotonina, noradrenalina, acetilcolina e opiáceos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tasimelteom no tratamento do distúrbio do ciclo sono-vigília em livre curso (Não 24 horas) foi determinada em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos e com grupos paralelos (SET e RESET) em doentes totalmente cegos com ciclo Não 24 horas.

No estudo SET, 84 doentes com ciclo Não 24 horas (média de idades de 54 anos) foram distribuídos aleatoriamente para receber tasimelteom 20 mg ou placebo, uma hora antes de deitar, à mesma hora todas as noites, por um período máximo de 6 meses.

O estudo RESET consistiu num ensaio aleatorizado de retirada em 20 doentes com ciclo Não 24 horas (média de idades de 55 anos) que foi concebido para avaliar a manutenção da eficácia do tasimelteom ao fim de 12 semanas. Os doentes foram tratados durante cerca de 12 semanas com tasimelteom 20 mg, uma hora antes de deitar, à mesma hora todas as noites. Os doentes nos quais o tempo calculado de nível de pico de melatonina (acrofase da melatonina) ocorreu aproximadamente à mesma hora todos os dias (ao contrário do atraso diário previsto) durante a fase introdutória foram distribuídos aleatoriamente para receber o placebo ou continuar o tratamento diário com tasimelteom 20 mg durante 8 semanas.

Os estudos SET e RESET avaliaram a sincronização do relógio biológico principal, conforme medido por aMT6s e cortisol. Ambos demonstraram a capacidade do tasimelteom para sincronizar o relógio biológico principal em doentes com ciclo Não 24 horas, e o estudo RESET demonstrou que a administração diária continuada do tasimelteom é necessária para manter a sincronização.

Sincronização no distúrbio do ciclo sono-vigília em livre curso

No estudo SET, o tasimelteom sincronizou os ritmos circadianos no mês 1 a uma velocidade significativamente superior à do placebo, conforme medido por aMT6s e cortisol (20 % vs. 2,6 % e 17,5 % vs. 2,6 %, respetivamente). As análises da sincronização no mês 7 num subconjunto de doentes demonstraram que 59 % dos doentes tratados com o tasimelteom tinham os ritmos sincronizados no mês 7, o que indica que, em alguns doentes, a resposta ao tratamento pode demorar semanas ou meses. O estudo RESET demonstrou a manutenção da sincronização com o tratamento com o tasimelteom, em comparação com o placebo (aMT6s: 90 % vs. 20 % e cortisol: 80 % vs. 20 %).

Resposta clínica no distúrbio do ciclo sono-vigília em livre curso

A eficácia do tasimelteom no tratamento dos sintomas clínicos, incluindo o ciclo circadiano sono-vigília e o funcionamento clínico global em doentes com ciclo Não 24 horas, foi determinada nos estudos SET e RESET ([Tabela 3](#)). Utilizou-se uma escala composta por 4 medidas de duração e tempo do sono noturno e diurno e funcionamento global para avaliar a resposta clínica no estudo SET. Para um doente ser classificado como respondedor clínico, era necessário apresentar sincronização e uma pontuação ≥ 3 nesta escala, a chamada Escala de resposta clínica Não 24 horas (*N24CRS - Non-24 Clinical Response Scale*). Os componentes da escala podem ser encontrados na [Tabela 2](#).

Tabela 2: Escala de resposta clínica Não 24 horas

Avaliação	Limiar da resposta
-----------	--------------------

Sono noturno em 25 % das noites mais sintomáticas	≥ 45 minutos de aumento da duração média do sono noturno
Sono diurno em 25 % dos dias mais sintomáticos	≥ 45 minutos de diminuição da duração média do sono diurno
Duração do sono	≥ 30 minutos de aumento e um desvio-padrão ≤ 2 horas durante a fase em dupla ocultação
CGI-C	$\leq 2,0$ da média do Dia 112 e Dia 183 em comparação com o nível basal

Resposta clínica nos valores de quantidade e tempo de sono-vigília

Os estudos SET e RESET avaliaram a duração e o tempo do sono noturno e das sesta diurnas através de registos diários dos doentes. Durante o SET, os registos diários dos doentes foram preenchidos durante uma média de 88 dias durante a despistagem e 133 dias durante a aleatorização. Durante o RESET, os registos diários dos doentes foram preenchidos durante uma média de 57 dias durante a fase introdutória e 59 dias durante a fase de aleatorização-retirada.

Na medida em que os sintomas da perturbação do sono noturno e da sonolência diária são cíclicos nos doentes com ciclo Não 24 horas, com variação da gravidade de acordo com o estado de sincronização do ritmo circadiano de cada doente com o dia de 24 horas (menos grave quanto totalmente sincronizado, mais grave quando com uma falta de sincronização de 12 horas), os parâmetros de avaliação final da eficácia em termos de tempo total de sono noturno e duração da sesta diurna basearam-se nos 25 % de noites com menos sono noturno e nos 25 % de dias com mais tempo de sesta diurna. No estudo SET, os doentes no grupo do tasimelteom apresentaram, no nível basal, uma média de 195 minutos de sono noturno e de 137 minutos de tempo de sesta diurna nos 25 % de dias e noites mais sintomáticos, respetivamente. Avaliou-se a duração média do sono relativamente ao período de sono consolidado desejado num indivíduo durante, pelo menos, um período circadiano. O tratamento com o tasimelteom resultou numa melhoria significativa, em comparação com o placebo, no caso de todos estes parâmetros de avaliação final nos grupos SET e RESET (ver [Tabela 3](#)).

Tabela 3: Efeitos do tratamento com tasimelteom 20 mg na resposta clínica no ciclo Não 24 horas

	Tasimelteom 20 mg	Placebo	% Diferença	Valor p
Estudo SET				
Resposta clínica (Sincronização + N24CRS ≥ 3)⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS ≥ 3⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS ≥ 2⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Sono noturno em 25 % das noites mais sintomáticas (minutos)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Sono diurno em 25 % dos dias mais sintomáticos (minutos)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050

≥ Melhoria de 45 min. no sono tanto noturno como diurno (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Duração do sono (minutos) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Estudo RESET				
Sono noturno em 25 % das noites mais sintomáticas (minutos) ⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Sono diurno em 25 % dos dias mais sintomáticos (minutos) ^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Duração do sono (minutos) ^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Números mais altos indicam melhoria

⁽²⁾ Análise de sensibilidade

⁽³⁾ O valor p baseou-se na análise do modelo de covariância, as unidades são minutos médios de mínimos quadrados (LS - *least square*)

⁽⁴⁾ Números mais baixos indicam melhoria

⁽⁵⁾ Análise *post-hoc*

Resposta a nível dos valores de funcionamento clínico global

Os doentes tratados com o tasimelteom apresentaram uma melhoria geral do funcionamento clínico global (CGI-C= 2,6) em comparação com os doentes tratados com o placebo, que não apresentaram qualquer melhoria (CGI-C= 3,4) em comparação com a gravidade do ciclo Não 24 horas no nível basal (diferença na média LS= -0,8; p=0,0093) (Tabela 4). A eficácia do tasimelteom para melhorar o funcionamento clínico global foi avaliada no SET. A CGI-C (Clinical Global Impression of Change - Impressão clínica global da alteração) constitui um reflexo do funcionamento geral social, profissional e de saúde do doente e é avaliada numa escala de 7 pontos, centrada em *No Change* (4) (Sem alteração), que os investigadores utilizaram para classificar a melhoria dos doentes desde o nível basal em termos dos sintomas de funcionamento global. Foi classificada como: 1 = melhoria muito substancial; 2 = melhoria substancial; 3 = melhoria mínima; 4 = sem alteração; 5 = agravamento mínimo; 6 = agravamento substancial ou 7 = agravamento muito substancial.

Tabela 4: Funcionamento clínico global em doentes com ciclo Não 24 horas

	Tasimelteom 20 mg	Placebo	Valor p
CGI-C (média LS)	2,6	3,4	0,0093

Consulte a secção 4.8 para obter informações de segurança.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com HETLIOZ em um ou mais subgrupos da população pediátrica totalmente cegos que sofrem de ciclo Não 24 horas. Consulte a secção 4.2 para obter informações sobre o uso pediátrico.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do tasimelteom é linear ao longo de doses entre 3 e 300 mg (0,15 a 15 vezes a posologia diária recomendada). A farmacocinética do tasimelteom e dos respetivos metabolitos não sofreu qualquer alteração com a posologia diária repetida.

Absorção

A concentração de pico (T_{max}) do tasimelteom ocorreu cerca de 0,5 horas após a administração oral em jejum. A biodisponibilidade oral média absoluta do tasimelteom é de 38 %.

Quando administrado com uma refeição com elevado teor lipídico, a C_{max} do tasimelteom foi 44 % mais baixa do que quando administrado em jejum, e a T_{max} mediana ocorreu cerca de 1,75 horas depois. Por conseguinte, o tasimelteom deve ser tomado sem alimentos; caso os doentes tenham ingerido uma refeição com elevado teor lipídico, recomenda-se que aguardem pelo menos 2 horas antes da toma do tasimelteom.

Distribuição

O volume aparente de distribuição oral no estado estacionário do tasimelteom em sujeitos jovens saudáveis é de cerca de 59 - 126 l. Em concentrações terapêuticas, o tasimelteom apresenta-se ligado às proteínas em cerca de 88,6 a 90,1 %.

Biotransformação

O tasimelteom é extensivamente metabolizado. O metabolismo do tasimelteom consiste essencialmente na oxidação em vários locais e na desalquilação oxidativa, o que resulta na abertura do anel de diidrofurano, seguida de uma oxidação adicional para gerar um ácido carboxílico. A CYP1A2 (35,4%) e a CYP3A4 (24,3%) são enzimas que foram identificadas como desempenhando um papel importante no metabolismo do tasimelteom. A CYP2C9 (18,8%) e a CYP2C19 (15,1%) também contribuem para o metabolismo do tasimelteom. A depuração do tasimelteom não parece ser afetada por polimorfismos nestas enzimas.

A glucuronidação fenólica é a principal via metabólica de fase II.

Os metabolitos principais apresentaram uma atividade 13 vezes ou inferior nos recetores da melatonina, em comparação com o tasimelteom.

Eliminação

Após a administração oral do tasimelteom radiomarcado, 80 % da radioatividade total foram excretados na urina e cerca de 4 % nas fezes, o que resulta numa recuperação média de 84 %. Menos de 1 % da dose foi excretado na urina como composto precursor.

A semivida média de eliminação observada no caso do tasimelteom é de $1,3 \pm 0,4$ horas. A semivida média de eliminação terminal $\pm$ desvio-padrão dos metabolitos principais varia entre $1,3 \pm 0,5$ e $3,7 \pm 2,2$.

A posologia diária de toma única repetida com o tasimelteom não resulta em alterações dos parâmetros farmacocinéticos ou acumulação significativa de tasimelteom.

Populações especiais

Idosos

Em sujeitos de teste idosos, a exposição ao tasimelteom foi cerca de duas vezes superior, em comparação com adultos não idosos. Devido à variabilidade global interparticipantes do tasimelteom, este aumento não é clinicamente significativo e o ajuste da dose não é recomendado.

Sexo

A exposição média global do tasimelteom foi cerca de 1,6 vezes mais elevada no sexo feminino do que no sexo masculino. Devido à variabilidade global interparticipantes do tasimelteom, este aumento não é clinicamente significativo e o ajuste da dose não é recomendado.

Raça

A raça não afeta a depuração aparente do tasimelteom.

Insuficiência hepática

Foi comparado o perfil farmacocinético de uma dose de 20 mg de tasimelteom entre 8 participantes com insuficiência hepática ligeira (Pontuação de *Child-Pugh* ≥ 5 e ≤ 6 pontos), 8 participantes com insuficiência hepática moderada (Pontuação de *Child-Pugh* ≥ 7 e ≤ 9 pontos) e 13 controlos saudáveis correspondentes. A exposição ao tasimelteom aumentou menos de duas vezes nos participantes com insuficiência hepática moderada. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. O tasimelteom não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de *Child-Pugh*). Por conseguinte, recomenda-se precaução ao prescrever o HETLIOZ a doentes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Foi comparado o perfil farmacocinético de uma dose de 20 mg de tasimelteom entre 8 participantes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), 8 participantes com doença renal em fase terminal (ESRD - *End Stage Renal Disease*) (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) com necessidade de hemodiálise e 16 controlos saudáveis correspondentes. Não se observou qualquer relação visível entre a CL/F de tasimelteom e a função renal, conforme medido pela depuração estimada da creatinina ou TFGe. Os sujeitos com insuficiência renal grave apresentaram uma depuração CL/F 30 % mais baixa do que os controlos correspondentes; contudo, quando a variabilidade é tomada em linha de conta, a diferença não foi significativa. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência renal.

Fumadores (o tabagismo é um indutor moderado da CYP1A2)

A exposição ao tasimelteom diminuiu cerca de 40 % nos fumadores, em comparação com os não fumadores (ver secção 4.5). O doente deve ser instruído no sentido de interromper ou reduzir o consumo de tabaco durante a toma de tasimelteom.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Toxicidade reprodutiva

Em ratos prenhes que receberam o tasimelteom durante o período da organogénese, não se observaram efeitos no desenvolvimento embriofetal. Em coelhos prenhes que receberam o tasimelteom durante o período da organogénese, observaram-se embriofetalidade e toxicidade embriofetal (peso corporal fetal reduzido e ossificação retardada) na dose mais alta testada (200 mg/kg/dia).

A administração oral do tasimelteom a ratos ao longo da organogénese e da lactação resultou em reduções persistentes do peso corporal, atraso da maturação sexual e do desenvolvimento físico, redução da função neurocomportamental dos descendentes na dose mais alta testada e peso corporal reduzido dos descendentes na dose média testada. A dose sem efeito (50 mg/kg/dia) é cerca de 25 vezes a dose recomendada em seres humanos (RHD) numa base de mg/m².

Carcinogénese

Não se observou qualquer evidência de potencial carcinogénico em ratinhos; a dose mais alta testada é cerca de 75 vezes a RHD de 20 mg/dia, numa base de mg/m². Em ratos, a incidência de tumores hepáticos aumentou nos machos (adenoma e carcinoma) e nas fêmeas (adenoma) com 100 e 250 mg/kg/dia; a incidência de tumores do útero (adenocarcinoma do endométrio) e do útero e do colo do útero (carcinoma de células escamosas) aumentou com 250 mg/kg/dia. Não se observou qualquer aumento dos tumores na dose

mais baixa testada em ratos, que corresponde a cerca de 10 vezes a dose recomendada em seres humanos, numa base de mg/m².

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio
Azul Brilhante FCF
Eritrosina
Amarelo Alaranjado S (E110)

Tinta de impressão branca

Goma-laca
Propilenoglicol
Hidróxido de sódio
Povidona
Dióxido de titânio

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

4 anos

Após a primeira abertura do frasco: 30 dias

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar no recipiente de origem e manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade e da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 30 cápsulas com tampas de polipropileno com fecho de segurança para crianças contendo selos de indução em resina de polipropileno. Cada frasco também contém um reservatório com 1,5 g de dessecante sílica gel e esteira de poliéster.
Dimensões da embalagem: 30 cápsulas.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1008/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de julho de 2015

Data da última renovação: 3 de julho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e de quaisquer atualizações subsequentes, publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA FRASCO COM 30 CÁPSULAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

HETLIOZ 20 mg cápsulas
tasimelteom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 20 mg de tasimelteom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e Amarelo Alaranjado S (E110).
Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não ingerir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Utilizar no prazo de 30 dias após a primeira abertura.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem e manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1008/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO PARA FRASCO COM 30 CÁPSULAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

HETLIOZ 20 mg cápsulas
tasimelteom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 20 mg de tasimelteom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e Amarelo Alaranjado S (E110).
Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no recipiente de origem e manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade e da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1008/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

HETLIOZ
20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

HETLIOZ 20 mg cápsulas tasimelteom

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outras pessoas. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é HETLIOZ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar HETLIOZ
3. Como tomar HETLIOZ
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar HETLIOZ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é HETLIOZ e para que é utilizado

HETLIOZ contém a substância ativa tasimelteom. Este tipo de medicamento denomina-se “agonista da melatonina”, e funciona como regulador dos ritmos corporais diários.

É utilizado no tratamento do distúrbio do ciclo sono-vigília em livre curso (Não 24 horas) em adultos totalmente cegos.

Como funciona HETLIOZ

Nas pessoas que não são invisuais, a alteração dos níveis de luz entre o dia e a noite ajuda a sincronizar os ritmos corporais internos, incluindo a sensação de sonolência à noite e o ritmo ativo durante o dia. O organismo controla estes ritmos através de muitas vias, incluindo aumentos e reduções na produção da hormona melatonina.

Os doentes com ciclo Não 24 horas que são totalmente cegos não conseguem ver luz. Logo, os seus ritmos corporais ficam desalinhados do mundo de 24 horas, o que resulta em períodos de sono durante o dia e incapacidade para dormir à noite. A substância ativa de HETLIOZ, o tasimelteom, tem capacidade para manter a sincronização dos ritmos corporais, reiniciando-os todos os dias. Sincroniza os ritmos corporais com o dia habitual de 24 horas e o ciclo noturno, melhorando assim os padrões do sono. Devido às diferenças individuais nos ritmos corporais de cada pessoa, podem ser necessárias semanas ou até 3 meses para observar uma melhoria dos sintomas.

2. O que precisa de saber antes de tomar HETLIOZ

Não tome HETLIOZ:

Se tem alergia ao tasimelteom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Depois de tomar HETLIOZ, deve preparar-se para ir para a cama e realizar apenas as atividades que faz normalmente antes de se deitar.

Crianças e adolescentes

Não dê HETLIOZ a crianças com idade inferior a 18 anos. HETLIOZ não foi testado em indivíduos com idade inferior a 18 anos e os efeitos são desconhecidos.

Outros medicamentos e HETLIOZ

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem:

- medicamentos conhecidos por reduzirem a atividade de uma enzima chamada «CYP1A2». Um exemplo é a fluvoxamina, utilizada no tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva (POC).
- medicamentos conhecidos por reduzirem a atividade de uma enzima chamada «CYP3A4». Um exemplo é o cetoconazol, utilizado no tratamento das infeções fúngicas.
- medicamentos conhecidos por aumentarem a atividade de uma enzima chamada «CYP3A4». Um exemplo é a rifampicina, utilizada no tratamento da tuberculose (TB).
- medicamentos conhecidos por reduzirem a atividade de uma enzima chamada «CYP2C19». Um exemplo é o omeprazol, utilizado no tratamento da azia e da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE).
- medicamentos chamados «bloqueadores beta», utilizados no tratamento da tensão arterial alta e outros problemas cardíacos. Alguns exemplos incluem atenolol, metoprolol e propranolol.

Se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de tomar HETLIOZ.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de tasimelteom durante a gravidez. Se engravidar durante a toma de HETLIOZ, consulte de imediato o seu médico, dado que não é recomendado tomar HETLIOZ durante a gravidez ou a amamentação.

HETLIOZ contém lactose

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

HETLIOZ contém Amarelo Alaranjado S (E110)

Informe o seu médico se tiver alergia ao Amarelo Alaranjado S (E110). HETLIOZ contém Amarelo Alaranjado S (E110), que pode causar reações alérgicas.

HETLIOZ contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar HETLIOZ

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada é de uma cápsula todas as noites, tomada uma hora antes de deitar. Tente tomar o medicamento à mesma hora todas as noites. Devido às diferenças individuais nos ritmos corporais de cada pessoa, podem ser necessárias semanas ou meses até observar uma melhoria dos sintomas. Por conseguinte, o seu médico pode pedir-lhe que tome HETLIOZ durante 3 meses antes de verificar se está a fazer efeito para si.

Como tomar HETLIOZ

- Tome o medicamento por via oral (pela boca).
- Engula a cápsula inteira.
- É mais aconselhável tomar HETLIOZ com o estômago vazio, pois os alimentos podem reduzir a quantidade de medicamento que é absorvida pelo organismo. Se comer uma refeição com um elevado teor de gorduras perto da hora a que costuma tomar o medicamento, deverá aguardar 2 horas antes de tomar HETLIOZ.
- Para abrir o frasco, empurre a tampa para baixo e rode no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

Se tomar mais HETLIOZ do que deveria

Se tomar acidentalmente mais HETLIOZ do que o seu médico recomendou, contacte-o de imediato ou dirija-se ao hospital mais próximo para obter aconselhamento. Mantenha o frasco consigo, para que possa descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar HETLIOZ

- Ignore a dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual, no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar.

Se parar de tomar HETLIOZ

Não pare de tomar HETLIOZ sem falar com o seu médico.

- Se HETLIOZ não for tomado todas as noites, os ritmos corporais deixarão novamente de estar sincronizados com o ciclo habitual de dia e noite de 24 horas. Ou seja, os sintomas voltarão a surgir.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- dor de cabeça

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- alterações no padrão de sono
- dificuldade em dormir
- tonturas
- boca seca
- cansaço
- indigestão
- náuseas (sensação de enjojo)
- análises sanguíneas com alterações no modo de funcionamento do fígado (alanina aminotransferase)
- sonhos invulgares
- sonolência

Pouco frequentes: podem afetar 1 em cada 100 pessoas

- paladar fora do normal ou com alterações
- análises sanguíneas com alterações no modo de funcionamento do fígado (aspartato aminotransferase e gama-glutamil transferase)
- aumento da micção durante o dia
- pesadelos
- zumbido nos ouvidos
- sensação nebulosa na cabeça

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar HETLIOZ

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após VAL.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
- Conservar no recipiente de origem e manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade e da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de HETLIOZ

- A substância ativa é o tasimelteom. Cada cápsula contém 20 mg de tasimelteom.
- Os outros componentes são lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.
- O revestimento da cápsula é composto por gelatina, dióxido de titânio, Azul Brilhante FCF, Eritrosina e Amarelo Alaranjado S (E 110).
- A tinta de impressão branca contém goma-laca, propilenoglicol, hidróxido de sódio, povidona e dióxido de titânio.

Qual o aspeto de HETLIOZ e conteúdo da embalagem

HETLIOZ cápsulas são opacas, azuis-escuras, impressas com «VANDA 20 mg» a branco. Cada frasco tem uma tampa com fecho de segurança para crianças e contém 30 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Países Baixos

Fabricante

AcertiPharma B.V.

Boschstraat 51

4811 GC Breda

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél/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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Irlanda do Norte)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.