

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HETLIOZ 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 20 mg tasimelteon.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje hård kapsel innehåller 183,25 mg laktos (vattenfri) och 0,03 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Mörkblå ogenomskinlig hård kapsel (storlek 19,4 x 6,9 mm) märkt med 'VANDA 20 mg' med vitt tryck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

HETLIOZ är indicerat för behandling av sömnstörningen Non-24 (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder) hos helt blinda vuxna.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Dos och doseringstid

Den rekommenderade dosen är 20 mg (1 kapsel) tasimelteon dagligen en timme före sänggåendet, vid samma tidpunkt varje kväll.

HETLIOZ är avsett för långtidsbehandling.

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för personer över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Tasimelteon har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Därför rekommenderas försiktighet vid förskrivning av tasimelteon till patients med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tasimelteon för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas. Kapslarna bör sväljas hela. Undvik att öppna kapslarna eftersom pulvret har en obehaglig smak.

Tasimelteon ska tas utan mat. Om patienter äter en måltid med hög fetthalt rekommenderas det att man väntar minst 2 timmar innan de tar tasimelteon (se avsnitt 5.2).

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Efter att ha tagit tasimelteon, ska patienterna begränsa sin aktivitet till att förbereda sig för sänggåendet.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av tasimelteon i kombination med fluvoxamin eller andra starka CYP1A2-hämmare, särskilt de som också hämmar andra enzymer involverade i clearance av tasimelteon på grund av risk för en kraftig ökning av exponeringen för tasimelteon med större risk för biverkningar som följd (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid administrering av tasimelteon i kombination med rifampicin eller andra starka CYP3A4-inducerare på grund av risk för en kraftig minskning av exponeringen för tasimelteon med minskad effekt som följd (se avsnitt 4.5).

Patienter ska uppmanas att påbörja behandlingen med tasimelteon oberoende av dygnsrytm. Läkare ska bedöma patientens behandlingssvar på tasimelteon 3 månader efter behandlingens början med användning av en genom en serie frågor till patienten för att bedöma hans/hennes övergripande funktion med fokus på sömn-vakenhetscykeln.

Hjälpämnena

HETLIOZ hårda kapslar innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos, ska inte använda detta läkemedel.

HETLIOZ hårda kapslar innehåller azofärgämnet para-orange (E110) som kan utlösa allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än (23 mg) 1 mmol natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka tasimelteon

CYP1A2 och CYP3A4 är enzymer som har visats ha betydelse för metabolismen av tasimelteon, med en mindre betydelse för CYP2C9/C19. Läkemedel som hämmar CYP1A2 och CYP3A4 har visats förändra metabolismen av tasimelteon *in vivo*.

Starka CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin och enoxacin)

Försiktighet ska iaktas vid administrering av tasimelteon i kombination med fluvoxamin eller andra starka CYP1A2-hämmare såsom ciprofloxacin och enoxacin eftersom det finns risk för en kraftig ökning av exponeringen för tasimelteon med större risk för biverkningar som följd: AUC_{0-inf} och C_{max} för tasimelteon ökade 7 respektive 2 gånger vid samtidigt administrering med fluvoxamin 50 mg (efter 6 dagar med

fluvoxamin 50 mg per dag). Detta bedöms vara ännu viktigare för starka CYP1A2-hämmare som också hämmar andra enzymer involverade i clearance av tasimelteon (t.ex. fluvoxamin och ciprofloxacin).

Starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol)

Tasimelteonexponeringen ökade med ca 50 % vid samadministrering med ketokonazol 400 mg (efter 5 dagar med ketokonazol 400 mg dagligen). Den kliniska relevansen av denna enskilda faktor är oklar, men med ökad exponering rekommenderas försiktighet för övervakning av patienten.

Starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin)

Användning av tasimelteon bör undvikas i kombination med rifampin eller andra starka CYP3A4-inducerare på grund av risken för en kraftig minskning av exponeringen för tasimelteon med minskad effekt som följd: exponeringen för tasimelteon minskade med ca 90 % vid samadministrering med rifampin 600 mg (efter 11 dagar med rifampin 600 mg dagligen).

Rökning (medelstark CYP1A2-inducerare)

Tasimelteonexponeringen minskade med ca 40 % hos rökare jämfört med hos icke-rökare (se avsnitt 5.2). Patienten ska uppmanas att sluta röka eller trappa ner på rökandet när han/hon tar tasimelteon.

Betablockerare

Tasimelteons effekt kan minska hos patienter som samtidigt tar hämmare av betaadrenerga receptorer. Övervakning av effektivitet rekommenderas i de fall då en patient som tar betablockerande läkemedel inte uppnår effekt, läkaren kan överväga antingen en ersättning med ett annat icke-betablockerande läkemedel därför att betablockerare är berättigat eller utsätta användningen av Hetlioz.

Potentiell effekt av alkohol på tasimelteon

I en studie med 28 friska frivilliga samadministrerades en dos etanol (0,6 g/kg för kvinnor och 0,7 g/kg för män) med en dos på 20 mg tasimelteon. I vissa psykomotoriska tester (berusning, vakenhet/sömnighet, balansplattformstest) fanns en trend mot större effekter av tasimelteon plus etanol än av enbart etanol, men effekterna bedömdes inte vara signifikanta.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av tasimelteon hos gravida kvinnor. I djurstudier ledde administrering av tasimelteon under dräktighet till utvecklingstoxicitet (embryofetal mortalitet, neurologiska beteendestörningar samt försämrad tillväxt och utveckling hos avkomman) vid högre doser än de som används kliniskt. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av tasimelteon helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om tasimelteon/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det kan inte uteslutas att en risk föreligger för barn som ammas. Det är nödvändigt att besluta om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med tasimelteon ska avbrytas/avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekterna av tasimelteon på fertiliteten. Reproduktions- och utvecklingsstudier visade att östruscyklerna förlängdes hos råttor som behandlades med höga doser tasimelteon, utan effekt på parningsbeteendet eller hannarnas fertilitet och endast marginell effekt på honornas fertilitet.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tasimelton kan orsaka sömnhet och kan därför ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Efter att ha tagit tasimelton bör patienterna begränsa sina aktiviteter till förberedelser inför sänggåendet och inte använda maskiner eftersom tasimelton kan försämra förmågan att utföra aktiviteter som kräver fullständig vakenhet.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (>3 %) under kliniska prövningar var huvudvärk (10,4 %), sömnhet (8,6 %), illamående (4,0 %) och yrsel (3,1 %). De vanligaste rapporterade biverkningarna var oftast lindriga till medelsvåra och övergående.

Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 2,3 % av de patienter som behandlades med tasimelton. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen avbröts var: sömnhet (0,23 %), mardrömmar (0,23 %) och huvudvärk (0,17 %).

Tabell över biverkningar

Följande är biverkningar som rapporterades hos vuxna patienter som behandlades med tasimelton. Data kommer från prövningar där 1772 patienter behandlades med tasimelton. Följande terminologi och frekvenser används och redovisas efter MedDRA-klassificeringen av organsystem: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Sammanfattning av läkemedelsbiverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar		Sömnstörning, insomni, onormala drömmar	Mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Sömnhet, yrsel	Dysgeusi
Öron- och balansorgan			Tinnitus
Magtarmkanalen		Dyspepsi, illamående, muntorrhet	
Njurar och urinvägar			Pollakiuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Känsla av att vara dimmig i huvudet
Undersökningar		Förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9. Överdoser

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av effekterna av en överdos av tasimelton.

Liksom vid hantering av alla överdoseringar ska allmänna symtomlindrande och stödjande åtgärder användas, tillsammans med omedelbar magsköljning vid behov. Intravenösa vätskor bör ges efter behov. Andning, puls, blodtryck och andra relevanta vitaltecken bör övervakas, och allmänna stödjande åtgärder användas.

Hemodialys gav effektiv clearance av tasimelton och de flesta av dess huvudsakliga metaboliter hos patienter med nedsatt njurfunktion, men det är inte känt om hemodialys minskar exponeringen vid en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, melatoninreceptoragonister, ATC-kod: N05CH03

Verkningsmekanism

Tasimelton reglerar dygnsrytmen genom att ställa om kroppens biologiska klocka i dygnsrytmkärnan eller suprachiasmatiska kärnan (SCN). Tasimelton verkar som en dubbel melatoninreceptoragonist (DMRA) med selektiv agonistverkan på MT₁- och MT₂-receptorerna. Dessa receptorer antas vara involverade i regleringen av dygnsrytmen.

Kroppens biologiska klocka reglerar dygnsrytmerna bland annat för hormonerna melatonin och kortisol, synkroniserar de fysiologiska processerna under sömn-vakenhetscykeln samt reglerar metabolisk och kardiovaskulär homeostas.

Farmakodynamisk effekt

Tasimelton fungerar som en DMRA vid MT₁- och MT₂-receptorerna. Tasimelton visar större affinitet för MT₂-receptorn än för MT₁-receptorn. De rikligast förekommande metaboliterna av tasimelton har längre än en tiondel av modermolekylens affinitet för både MT₁- och MT₂-receptorerna.

Tasimelton och dess huvudsakliga metaboliter har ingen mätbar affinitet för över 160 andra farmakologiskt relevanta receptorer. Det inkluderar bland annat GABA-receptorkomplexet, bindningsstället för sederande hypnotika samt receptorer som binder neuropeptider, cytokiner, serotonin, noradrenalin, acetylkolin och opiater.

Klinisk effekt och säkerhet

Tasimeltons effekt vid behandling av Non-24 (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder) fastställdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade multicenterstudier med parallella grupper (SET och RESET) med totalt blinda patienter med Non-24.

I SET randomiserades 84 patienter med Non-24 (medianålder 54 år) till att få tasimelton 20 mg eller placebo en timme före sänggåendet vid samma klockslag i upp till 6 månader.

RESET var en randomiserad utsättningsstudie på 20 patienter med Non-24 (medianålder 55 år) vars design var avsedd att utvärdera effekten av tasimelton efter 12 veckor. Patienterna behandlades i ca 12 veckor med

tasimelteon 20 mg en timme före sänggåendet, vid samma klockslag varje kväll. Patienter hos vilka den beräknade tidpunkten för den högsta melatoninnivån (melatoninakrofasen) inträffade vid ungefär samma tid på dagen (i stället för med den förväntade dagliga förskjutningen) under inkörningsfasen randomiserades till att få placebo eller fortsatt daglig behandling med tasimelteon 20 mg i 8 veckor.

I SET och RESET bedömdes omställningen av kroppens biologiska klocka genom mätningar av aMT6 och kortisol. Båda studierna visade att tasimelteon kunde ställa om den biologiska klockan hos patienter med Non-24, och RESET visade att fortsatt daglig dosering med tasimelteon krävs för att bibehålla omställningen.

Omställning av dygnsrytmen vid Non-24 (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder)

I SET gav tasimelteon en signifikant högre frekvens vid månad 1 av omställning av dygnsrytmen än placebo, mätt som aMT6 och kortisol (20 % jämfört med 2,6 % respektive 17,5 % jämfört med 2,6 %). Analyser av omställningen vid månad 7 i en undergrupp patienter visade en omställning vid månad 7 hos 59 % av de patienter som behandlades med tasimelteon vilket tyder på att det kan ta veckor till månader innan vissa patienter svarar på behandlingen. RESET visade att omställningen bibehölls med tasimelteonbehandling jämfört med vid utsättning med placebo (aMT6: 90 % jämfört med 20 % och kortisol: 80 % jämfört med 20 %).

Kliniskt svar vid Non-24 (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder)

Tasimelteons effekt på kliniska symtom, inklusive dygnsrytmen med sömn och vakenhet samt klinisk allmän funktion hos patienter med Non-24 fastställdes i SET och RESET (Tabell 3). En sammansatt skala med 4 mått på varaktighet och tidsperiod för sömn nattetid och dagtid samt global funktion användes för bedömning av det kliniska svaret i SET. Omställning plus minst 3 poäng på denna skala, som kallas N24CRS (Non-24 Clinical Response Scale), krävdes för en klassificering som kliniskt svar. Skalans komponenter visas i Tabell 2.

Tabell 2: Non-24-skala för kliniskt svar

Bedömning	Svarsgräns
Sömn nattetid på de 25 % av nätterna då mest symtom förekom	≥ 45 minuters ökning av den genomsnittliga varaktigheten för sömn nattetid
Sömn dagtid på de 25 % av dagarna då mest symtom förekom	≥ 45 minuters minskning av den genomsnittliga varaktigheten för sömn dagtid
Tidsperiod för sömnen	≥ 30 minuters ökning och en standarddeviation ≤ 2 timmar under den dubbelmaskerade fasen
CGI-C	$\leq 2,0$ från genomsnittet för dag 112 och dag 183 jämfört med utgångsvärdet

Klinisk respons uttryckt som tid med sömn-vakenhet och tidsperioder

I SET och RESET bedömdes varaktigheten och tidsperioderna för sömn nattetid och under tupplurar dagtid utifrån dagböcker som fördes av patienterna. Under SET registrerades patientdagböcker för i genomsnitt

88 dagar under screening och 133 dagar under randomisering. Under RESET registrerades patientdagböcker för i genomsnitt 57 dagar under inkörningsfasen och 59 dagar under den randomiserade utsättningsfasen.

Eftersom symtomen på sömnstörning nattetid och sömnhet dagtid är cykliska hos patienter med Non-24, med en svårighetsgrad som varierar beroende på hur väl den enskilda patientens dygnsrytm är anpassad till 24-timmarsdygnet (lägst svårighetsgrad vid fullständig överensstämmelse, högst svårighetsgrad vid 12 timmars förskjutning) baserades effektmåten för total sömntid nattetid och varaktighet för tupplurar dagtid på de 25 % av nätterna med minst sömn nattetid och de 25 % av dagarna med mest sömn under tupplurar dagtid. I SET hade patienterna i tasimelteongruppen vid baseline i genomsnitt 195 minuter sömn nattetid och 137 minuter sömn under tupplurar dagtid på de 25 % nätterna respektive dagarna med mest symptom. Den genomsnittliga sömntiden i förhållande till den period med sammanhängande sömn personen vill ha under minst en dygnsrytmsperiod bedömdes. Behandling med tasimelteon gav en signifikant förbättring jämfört med placebo för alla dessa effektmått, både i SET och RESET (se tabell 3).

Tabell 3: Effekt av behandling med tasimelteon 20 mg på kliniskt svar vid Non-24

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	% skillnad	p-värde
SET-studien				
Kliniskt svar (omställning + 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
Sömn nattetid på de 25 % av nätterna då mest symptom förekom (minuter)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Sömn dagtid på de 25 % av dagarna då mest symptom förekom (minuter)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
≥ 45 min förbättring av sömnen både nattetid och dagtid (%)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Period för sömnen (minuter)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
RESET-studien				
Sömn nattetid på de 25 % av nätterna då mest symptom förekom (minuter)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Sömn dagtid på de 25 % av dagarna då mest symptom förekom (minuter)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Period för sömnen (minuter)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Högre värden anger förbättring

⁽²⁾ Känslighetsanalys

⁽³⁾ P-värdet baserades på analys av kovariansmodell, enheterna är LS-medelminuter

⁽⁴⁾ Längre värden anger förbättring

⁽⁵⁾ Post hoc-analys

Svar uttryckt som förändring av globala kliniska funktionsmått

Patienter som behandlades med tasimelteon upplevde en allmän förbättring av den globala kliniska funktionen (CGI-C = 2,6) jämfört med patienter som fick placebo, som inte uppvisade någon förbättrad status (CGI-C = 3,4) jämfört med svårighetsgraden för Non-24 vid baseline (skillnad i LS-medelvärde = -0,8, p=0,0093) (Tabell 4). Tasimelteon effekt mätt som förbättring av global klinisk funktion bedömdes i SET. CGI-C (Clinical Global Impression of Change) ger ett mått på patientens allmänna sociala, arbetsmässiga och hälsomässiga funktion enligt en 7-gradig skala med *Ingen förändring* (4) som mittvärde. Prövarna

använde denna skala för att bedöma patienternas förbättring från baseline av symtomen som rör global funktion. Den bedömdes som: 1 = väldigt mycket bättre (*very much improved*), 2 = mycket bättre (*much improved*), 3 = minimalt bättre (*minimally improved*), 4 = ingen förändring (*no change*), 5 = minimalt sämre (*minimally worse*), 6 = mycket sämre (*much worse*), eller 7 = väldigt mycket sämre (*very much worse*).

Tabell 4: Global klinisk funktion hos Non-24-patienter

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

Se avsnitt 4.8 för information om säkerhet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för HETLIOZ för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för helt blinda med Non-24 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tasimelton är linjär över doser från 3 till 300 mg (0,15 till 15 gånger den rekommenderade dagsdosen). Farmakokinetiken för tasimelton och dess metaboliter förändrades inte med upprepad daglig dosering.

Absorption

Den högsta koncentrationen (T_{max}) av tasimelton förelåg ca 0,5 timmar efter administrering i fastande. Medelvärde för den absoluta orala tillgängligheten av tasimelton är 38 %.

Vid administrering med en måltid med hög fetthalt var C_{max} för tasimelton 44 % lägre än vid administrering i fastande, och medianvärdet för T_{max} fördröjdes med ca 1,75 timmar. Tasimelton ska tas utan föda. Efter en måltid med hög fetthalt bör patienten vänta minst 2 timmar med att ta tasimelton.

Distribution

Vid oral administrering är den skenbara distributionsvolymen vid jämvikt för tasimelton hos unga friska individer ca 59–126 liter. Vid terapeutiska koncentrationer är tasimelton till ca 88,6–90,1 % bundet till proteiner.

Metabolism

Tasimelton metaboliseras i hög grad. Metaboliseringen av tasimelton sker huvudsakligen genom oxidation på flera ställen och oxidativ dealkylering som leder till att dihydrofuranringen öppnas, följt av vidare oxidation med en karboxylsyra som produkt. CYP1A2 (35,4%) och CYP3A4 (24,3%) är enzymer som har visats ha betydelse för metabolismen av tasimelton. CYP2C9 (18,8 %) och CYP2C19 (15,1 %) bidrar också till metabolismen av tasimelton. Clearance av tasimelton tycks inte påverkas av polymorfismer i dessa enzymer.

Fenolglukuronidering är den huvudsakliga metaboliska fas II-reaktionsvägen.

De huvudsakliga metaboliterna hade minst 13 gånger lägre aktivitet vid melatoninreceptor än tasimelton.

Eliminering

Efter oral administrering av radioaktivt märkt tasimelteon, utsöndrades 80 % av den totala radioaktiviteten i urinen och ca 4 % i avföringen, vilket gav en genomsnittlig återvinning på 84 %. Mindre än 1 % av dosen som utsöndrades i urinen förelåg som moderföreningen.

Medelvärdet för den observerade halveringstiden för tasimelteon är $1,3 \pm 0,4$ timmar. Medelvärdet för den terminala halveringstiden \pm standarddeviation för de huvudsakliga metaboliterna varierar mellan $1,3 \pm 0,5$ och $3,7 \pm 2,2$.

Upprepad daglig dosering med tasimelteon leder inte till några förändringar av de farmakokinetiska parametrarna eller någon signifikant ackumulering av tasimelteon.

Speciella populationer

Äldre

Hos äldre ökade tasimelteonexponeringen ca två gånger jämfört med hos övriga vuxna. På grund av den allmänna variabiliteten för tasimelteon mellan individer är denna ökning inte kliniskt relevant och ingen dosjustering rekommenderas.

Kön

Medelvärdet för tasimelteonexponeringen var ca 1,6 gånger högre hos kvinnor än hos män. På grund av den allmänna variabiliteten för tasimelteon mellan individer är denna ökning inte kliniskt relevant och ingen dosjustering rekommenderas.

Etnisk härkomst

Etnisk härkomst påverkar inte skenbar clearance för tasimelteon.

Nedsatt leverfunktion

Den farmakokinetiska profilen för tasimelteondosen 20 mg jämfördes mellan 8 individer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh ≥ 5 och ≤ 6 poäng), 8 individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh ≥ 7 och ≤ 9 poäng) och 13 friska matchade kontroller. Tasimelteonexponeringen ökade mindre än två gånger hos individer med måttligt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Tasimelteon har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Därför rekommenderas försiktighet vid förskrivning av HETLIOZ till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Den farmakokinetiska profilen för tasimelteondosen 20 mg jämfördes mellan 8 individer med kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), 8 individer med njursjukdom i slutskedet (ESRD) (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) som var beroende av hemodialys och 16 friska matchade kontroller. Det fanns inget uppenbart samband mellan tasimelteon CL/F och njurfunktion, mätt antingen som uppskattad kreatininclearance eller eGFR. Individerna med kraftigt nedsatt njurfunktion hade 30 % lägre CL/F-clearance än matchade kontroller, men med hänsyn till variabiliteten var skillnaden inte signifikant. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Rökare (rökning är en medelstark CYP1A2-inducerare)

Tasimelteonexponeringen minskade med ca 40 % hos rökare jämfört med hos icke-rökare (se avsnitt 4.5). Patienten ska uppmanas att sluta röka eller trappa ner på rökandet när han/hon tar tasimelteon.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponering avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Reproduktionstoxikologi

Vid administrering av tasimelteon till dräktiga råttor under organogenesperioden observerades inga effekter på den embryofetala utvecklingen. Vid administrering av tasimelteon till dräktiga kaniner under organogenesperioden observerades embryoletalitet och embryofetal toxicitet (lägre fostervikt och fördröjd ossifiering) vid den högsta testade dosen (200 mg/kg/dag).

Oral administrering av tasimelteon till råttor under hela organogenesen och laktationsperioden gav kvarstående minskning av kroppsvikten, försenad könsmognad och fysisk utveckling samt neurologisk funktionsnedsättning hos avkomman vid den högsta testade dosen och minskad kroppsvikt hos avkomman vid den mellandosa som testades. Ingen effekt-dosen (50 mg/kg/dag) är ca 25 gånger den rekommenderade dagliga dosen baserat på mg/m².

Karcinogenes

Inga belägg för karcinogen potential observerades hos möss. Den högsta testade dosen är ca 75 gånger den rekommenderade dagliga dosen på 20 mg/dag, baserat på mg/m². Hos råttor ökade incidensen av levertumörer hos hanråttor (adenom och karcinom) och honråttor (adenom) vid 100 och 250 mg/kg/dag. Incidensen av tumörer i uterus (endometrial adenokarcinom) och uterus och cervix (skivepitelcancer) ökade vid 250 mg/kg/dag. Ingen ökning av tumörer förelåg vid den lägsta dos som testades på råttor, dvs. ca 10 gånger den rekommenderade dosen för människa baserat på mg/m².

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna

Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kieseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid
Briljantblått FCF
Erytrosin
Para-orange (E110)

Vit tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

4 år

Hållbarhet i öppnad flaska: 30 dagar

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen och med flaskan väl försluten. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaska med 30 hårda kapslar med barnsäker polypropylenförslutning med induktionsförsegling av polypropylenharts. Varje flaska innehåller dessutom en 1,5 g behållare med kiselgeltorkmedel och stuvningsgods av polyester.

Förpackningsstorlek: 30 hårda kapslar.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1008/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 juli 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 3 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn på och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR

Receptbelagt läkemedel

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 30- FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HETLIOZ 20 mg hårda kapslar
tasimelteon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg tasimelteon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Används inom 30 dagar efter att förpackningen öppnats.

Datum då förpackningen öppnades:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen och med flaskan väl försluten. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1008/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

HETLIOZ
20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT FÖR 30-FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HETLIOZ 20 mg hårda kapslar
tasimelteon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg tasimelteon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen och med flaskan väl försluten. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1008/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

HETLIOZ
20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

HETLIOZ 20 mg hårda kapslar

Tasimelteon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad HETLIOZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar HETLIOZ
3. Hur du tar HETLIOZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HETLIOZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad HETLIOZ är och vad det används för

HETLIOZ innehåller den aktiva substansen tasimelteon. Denna typ av läkemedel kallas melatoninagonist och kan reglera kroppens dygnsrytm.

Det används för att behandla sömnstörningen Non-24 (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder) hos vuxna som är helt blinda.

Hur HETLIOZ verkar

Hos seende hjälper förändringen av ljusnivåerna mellan dag och natt till att synkronisera kroppens biologiska rytmer, bland annat så att man blir sömnig på kvällen och är aktiv på dagen. Kroppen reglerar dessa rytmer på många sätt, bland annat genom att öka och minska produktionen av hormonet melatonin.

Patienter med Non-24 som är helt blinda kan inte se ljus. Därför kan deras biologiska rytmer förskjutas i förhållande till 24-timmarsvärlden, vilket gör att de periodvis känner sig trötta på dagen och inte kan sova på natten. Den aktiva substansen i HETLIOZ, tasimelteon, kan reglera kroppens rytmer och ställa dem rätt varje dag. Tasimelteon anpassar de biologiska rytmerna till det vanliga 24-timmarsdygnet med dag och natt och ger på så sätt bättre sömnmönster. På grund av individuella skillnader mellan olika människors biologiska rytmer kan det ta veckor eller upp till 3 månader innan man märker någon förbättring av symtomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar HETLIOZ

Ta inte HETLIOZ

om du är allergisk mot tasimelteon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

När du har tagit HETLIOZ ska du förbereda dig för sänggåendet och bara göra sådant du normalt gör innan du lägger dig.

Barn och ungdomar

Ge inte HETLIOZ till barn under 18 år. Det beror på att HETLIOZ inte har testats på barn under 18 år och effekterna är inte kända.

Andra läkemedel och HETLIOZ

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta omfattar

- läkemedel som är kända för att minska aktiviteten av enzymet CYP1A2. Ett exempel är fluvoxamin, som används för behandling av depression och tvångssyndrom (OCD).
- läkemedel som är kända för att minska aktiviteten av enzymet CYP3A4. Ett exempel är ketokonazol, som används för att behandla svampinfektioner.
- läkemedel som är kända för att minska aktiviteten av enzymet CYP3A4. Ett exempel är rifampicin, som används för att behandla tuberkulos (TBC).
- läkemedel som är kända för att minska aktiviteten av enzymet CYP2C19. Ett exempel är omeprazol, som används för att behandla halsbränna och refluxsjukdom (GERD).
- så kallade betablockerare, som används för att behandla högt blodtryck och andra hjärtsjukdomar. Några exempel är atenolol, metoprolol och propranolol.

Om något av ovanstående stämmer in på dig eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonalen innan du tar detta läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av tasimelteon under graviditet. Om du blir gravid medan du tar HETLIOZ ska du omedelbart tala om det för din läkare eftersom det rekommenderas att man inte tar HETLIOZ medan man är gravid eller ammar.

HETLIOZ innehåller laktos

Om du har fått veta av din läkare att du är överkänslig mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

HETLIOZ innehåller para-orange (E110)

Tala om för din läkare om du är allergisk mot para-orange (E110). HETLIOZ innehåller para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

HETLIOZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar HETLIOZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos är en kapsel varje kväll som tas en timme innan du går och lägger dig. Försök ta läkemedlet vid samma klockslag varje kväll. På grund av individuella skillnader mellan olika människors biologiska rytmer kan det ta veckor eller månader innan du märker någon förbättring av symtomen. Därför kan det hända att din läkare ber dig ta HETLIOZ i upp till 3 månader för att kunna avgöra om det fungerar för dig.

Hur du tar HETLIOZ

- Ta läkemedlet via munnen.
- Svälj kapseln hel.

- Det är bäst att ta HETLIOZ på tom mage eftersom mat kan minska mängden läkemedel som tas upp av kroppen. Om du äter en måltid med mycket fett nära den tid då du normalt tar läkemedlet är det bäst att du väntar 2 timmar innan du tar HETLIOZ.
- Du öppnar flaskan genom att trycka ner locket och vrida det moturs.

Om du har tagit för stor mängd av HETLIOZ

Om du av misstag har tagit mer HETLIOZ än din läkare har rekommenderat ska du genast kontakta läkaren eller sjukvården för rådgivning. Ha flaskan till hands så att du lätt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta HETLIOZ

- Hoppa över den dos du har missat. Ta nästa dos som vanligt nästa dag. Ta inte dubbel dos.

Om du slutar att ta HETLIOZ

Sluta inte att ta HETLIOZ utan att först ha talat med läkaren.

- Om HETLIOZ inte tas varje kväll hamnar kroppens rytmer ur fas med det vanliga 24-timmarsdygnet igen. Det innebär att symtomen kommer tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- huvudvärk

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- förändrade sömnmönster
- svårt att sova
- yrsel
- muntorrhet
- trötthet
- matsmältningsbesvär
- illamående
- resultat av blodprover som visar förändringar av leverfunktionen (alaninaminotransferas)
- ovanliga drömmar
- sömnighet

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- onormal eller förändrad upplevelse av smaker
- resultat av blodprover som visar förändringar av leverfunktionen (aspartataminotransferas och gammaglutamyltransferas)
- ökad urinering dagtid
- mardrömmar
- tinnitus (ringningar i öronen)
- känsla av dimmighet i huvudet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur HETLIOZ ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används inte efter det utgångsdatum som anges på flaskan och ytterkartongen. Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar
- Förvaras i originalförpackningen och med flaskan väl försluten. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tasimelteon. Varje hård kapsel innehåller 20 mg tasimelteon.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kisel, kolladial vattenfri och magnesiumstearat.
- Den hårda kapselns skal består av gelatin, titandioxid, briljantblått FCF, erytrosin och para-orange (E110).
- Den vita tryckfärgen innehåller shellack, propylenglykol, natriumhydroxid, povidon och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

HETLIOZ hårda kapslar är ogenomskinliga, mörkblå och märkta med "VANDA 20 mg" i vitt tryck. Varje flaska har ett barnsäkert lock och innehåller 30 hårda kapslar.

INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

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

Italien

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

Κύπρος

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

Latvija

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
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 (Norra Irland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.