

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HETLIOZ, hårde kapsler, 20 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 20 mg tasimelteon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 183,25 mg lactose (som vandfri) og 0,03 mg Orange Yellow S (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Mørkeblå, uigennemsigtige, hårde kapsler (størrelse 19,4 mm x 6,9 mm), mærket "VANDA 20 mg" med hvid trykfarve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

HETLIOZ er indiceret til behandling af Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (Non-24) hos totalt blinde voksne.

4.2. Dosering og administration

Dosering

Dosis og tidsplan

Den anbefalede dosis er 20 mg (1 kapsel) tasimelteon dagligt, der tages én time før sengetid på samme klokkeslæt hver aften.

HETLIOZ er til kronisk anvendelse.

Ældre

Der behøves ingen dosisjustering for personer over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ikke dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt med en dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Tasimelton er ikke undersøgt hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse C); forsigtighed anbefales derfor ved ordination af tasimelton til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

HETLIOZs sikkerhed og virkning hos børn og unge fra 0 til 18 år er ikke fastlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. De hårde kapsler skal synkes hele. Undgå brud, da pulveret har en ubehagelig smag.

Tasimelton bør tages uden mad. Hvis patienten spiser et fedtholdigt måltid, anbefales det at vente mindst 2 timer, før tasimelton tages (se pkt. 5.2).

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter at have taget tasimelton bør patienten ikke foretage sig andet end at gøre sig klar til at gå i seng.

Forsigtighed bør udvises ved administration af tasimelton i kombination med fluvoxamin eller andre stærke CYP1A2-hæmmere, især dem, der også hæmmer andre enzymer, som er involveret i clearance af tasimelton, på grund af potentielt stærkt øget eksponering for tasimelton og øget risiko for bivirkninger (jf. pkt. 4.5).

Forsigtighed bør udvises ved administration af tasimelton i kombination med rifampicin eller andre CYP3A4-induktorer på grund af den potentielt store mindske af eksponeringen for tasimelton med nedsat virkning (se pkt. 4.5).

Patienten bør instrueres i at påbegynde tasimelton-behandling uden hensyntagen til døgnrytmen. Læger skal evaluere patientens respons på tasimelton 3 måneder efter behandlingsstart ved hjælp af en klinisk samtale til at vurdere patientens generelle funktion med vægt på klager over søvn-/vågentilstand.

Hjælpestoffer

HETLIOZ, hårde kapsler, indeholder lactose. HETLIOZ bør ikke tages af patienter med de sjældne arvelige lidelser galaktoseintolerans, samlet laktasemangel (glukose-/galaktosemalabsorption).

HETLIOZ, hårde kapsler, indeholder azofarven Orange Yellow S (E110), der kan bevirke allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale for at påvirke virkningen af tasimelton

CYP1A2 og CYP3A4 er enzymer, der er påvist at spille en rolle i metabolismen af tasimelton, idet CYP2C9/C19 spiller en mindre rolle. Lægemidler, der hæmmer CYP1A2 og CYP3A4, er påvist at ændre metabolismen af tasimelton in vivo.

Stærke CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin)

Forsigtighed bør udvises ved administration af HETLIOZ i kombination med fluvoxamin eller andre stærke CYP1A2-hæmmere såsom ciprofloxacin og enoxacin på grund af den potentielt stærkt øgede eksponering for tasimelteon og øget risiko for bivirkninger: AUC_{0-inf} og C_{max} af tasimelteon øges med henholdsvis en faktor 7 og 2 ved koadministration med fluvoxamin, 50 mg (efter 6 dage med fluvoxamin 50 mg dagligt). Dette menes at være endnu mere relevant for stærke CYP1A2-hæmmere, der også hæmmer andre enzymer, som er involveret i clearance af tasimelteon (f.eks. fluvoxamin og ciprofloxacin).

Stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol)

Eksponeringen for tasimelteon blev øget med ca. 50 % ved koadministration med ketoconazol 400 mg (efter fem dage med ketoconazol 400 mg dagligt). Den kliniske relevans af denne enkeltfaktor er uklar, men med øget eksponering anbefales forsigtighed for at overvåge patienten.

Stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin)

Anvendelse af tasimelteon bør undgås i kombination med rifampicin og andre CYP3A4-induktorer på grund af potentielt stor mindske af eksponeringen for tasimelteon med nedsat virkning: Eksponeringen for tasimelteon blev mindsket med ca. 90 % ved koadministration med rifampicin 600 mg (efter 11 dage med rifampicin 600 mg dagligt).

Rygning (moderat CYP1A2-induktor)

Eksponeringen for tasimelteon var ca. 40 % lavere hos rygere end hos ikke-rygere (se pkt. 5.2). Patienten bør instrueres i at stoppe eller reducere rygning, mens der tages tasimelteon.

Betablokkere

Virningen af tasimelteon kan være nedsat ved koadministration af beta-adrenerge receptorantagonister. Overvågning af virningen anbefales, hvor lægen, hvis en patient ikke opnår effekt på betablokker, kan overveje, om en substitution af en anden ikke-betablokker med betablokkeren er berettiget eller seponere brugen af HetlioZ.

Potentiel virkning af alkohol på tasimelteon

I en undersøgelse med 28 raske forsøgspersoner blev en enkeltdosis af ethanol (0,6 g/kg for kvinder og 0,7 g/kg for mænd) koadministreret med en dosis på 20 mg tasimelteon. For visse psykomotoriske testparametre (intoksikation, vågenhed/døsighed, platformtest af balanceevne) var der tendens til større virkning af tasimelteon plus ethanol end af ethanol alene, men virkningerne blev ikke anset for væsentlige.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af tasimelteon hos gravide kvinder. I dyreforsøg medførte indgift af tasimelteon i drægtighedsperioden udviklingstoksicitet (embryo-føtal mortalitet, neuroadferdsmæssig funktionsnedsættelse og nedsat vækst og udvikling hos afkommet) ved doser over de kliniske doser. Som forsigtighedsregel må det foretrækkes at undgå anvendelse af tasimelteon under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om tasimelteon eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Risiko for brystbarnet kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med HETLIOZ skal ophøre/undlades, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet og den terapeutiske fordel for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af tasimelteon på menneskers fertilitet. Undersøgelser af reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet viste forlænget østruscyklus hos rotter ved høje doser tasimelteon, men uden virkning på parringsevnen hos hanrotter og med kun marginal virkning på fertiliteten af hunrotter.

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tasimelteon kan bevirke somnolens og kan derfor påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Efter at have taget tasimelteon bør patienten begrænse sin aktivitet til at gøre sig klar til at gå i seng og undgå at anvende maskiner, da tasimelteon kan forringe præstationerne ved aktiviteter, der kræver fuld årvågenhed.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (>3 %) i de kliniske forsøg var hovedpine (10,4 %), somnolens (8,6 %), kvalme (4,0 %) og svimmelhed (3,1 %). De hyppigst indberettede bivirkninger var hovedsagelig af lette til moderate og af forbigående art.

Bivirkninger, der medførte seponering, forekom hos 2,3 % af de patienter, der blev behandlet med tasimelteon. De hyppigste bivirkninger, der medførte seponering, var følgende: Somnolens (0,23 %), mareridt (0,23 %) og hovedpine (0,17 %).

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev indberettet hos voksne patienter ved behandling med tasimelteon og er udledt af kliniske forsøg med 1 772 patienter, der blev behandlet med tasimelteon. Følgende betegnelser og hyppigheder finder anvendelse efter MedDRA systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $\leq 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1\ 000$); meget sjælden ($\leq 1/10\ 000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Psykiske lidelser		Søvnforstyrrelser, søvnløshed, abnorme drømme	Mareridt
Nervesystemet	Hovedpine	Somnolens, svimmelhed	Dysgeusi
Øre og labyrint			Tinnitus
Mave-tarmkanalen		Dyspepsi, kvalme, mundtørhed	
Nyrer og urinveje			Pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed	Omtågethed
Undersøgelser		Alaninaminotransferase forhøjet	Aspartataminotransferase forhøjet, gammaglutamyltransferase forhøjet

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved hjælp af det nationale indberetningssystem, der er anført i [bilag V](#).

4.9. Overdosering

Der foreligger kun begrænsede kliniske erfaringer med virkningerne af en overdosis af tasimelteon.

Som ved enhver anden overdosis anvendes generelle symptomatiske og støttende foranstaltninger samt øjeblikkelig maveskyllning, når dette er hensigtsmæssigt. Intravenøs væske gives efter behov. Respiration, puls, blodtryk og andre relevante vitale tegn overvåges, og der iværksættes generel støttende behandling.

Hæmodialyse var effektiv til at fjerne tasimelteon og størstedelen af dets hovedmetabolitter hos patienter med nyrefunktionsnedsættelse, men det vides ikke, om hæmodialyse effektivt nedsætter eksponeringen ved overdosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, melatoninreceptoragonister, ATC-kode: N05CH03:

Virkningsmekanisme

Tasimelteon er en cirkadiansk regulator, der styrer det biologiske ur i nucleus suprachiasmaticus.

Tasimelteon er en dobbelt melatoninreceptoragonist med selektiv virkning på MT₁- og MT₂-receptorer.

Disse receptorer menes at være involveret i reguleringen af døgnrytmen.

Det biologiske ur regulerer døgnrytmen af hormoner, herunder melatonin og kortisol, og synkroniserer de fysiologiske processer søvn-vågencyklus og metabolisk og kardiovaskulær homøostase.

Farmakodynamiske virkninger

Tasimelteon virker som en dobbelt melatoninreceptoragonist på MT₁- og MT₂-receptorer. Tasimelteon har større affinitet for MT₂- end for MT₁-receptoren. De fremherskende metabolitter af tasimelteon har under en tiendedel af modermolekylets bindingsaffinitet både til MT₁- og MT₂-receptorerne.

Hverken tasimelteon eller dets fremherskende metabolitter har nævneværdig affinitet til mere end 160 andre farmakologisk relevante receptorer. Dette gælder således GABA-receptorkomplekset, bindingsstedet for sedative hypnotika samt receptorer, der binder neuropeptider, cytokiner, serotonin, noradrenalin, acetylkolin og opiater.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effektiviteten af tasimelteon til behandling af Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (Non-24) blev fastslået i SET og RESET, der var to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterforsøg med parallelle grupper hos totalt blinde patienter med Non-24.

SET omfattede 84 patienter med Non-24 (medianalder 54 år), som blev randomiseret til tasimelteon 20 mg eller placebo, indgivet en time før sengetid på samme klokkeslæt hver aften i indtil seks måneder.

RESET var et randomiseret seponeringsforsøg hos 20 patienter med Non-24 (medianalder 55 år) til vurdering af opretholdelsen af virkningen af tasimelteon efter 12 uger. Patienterne blev i ca. 12 uger

behandlet med tasimelteon 20 mg én time før sengetid på samme klokkeslæt hver aften. De patienter, hos hvem den maksimale melatonin-koncentration (melatonin-akrofase) blev beregnet til at indtræde på omtrent samme klokkeslæt (modsat den forventede daglige forsinkelse) i indkøringsfasen, blev randomiseret til placebo eller fortsat daglig behandling med tasimelteon 20 mg i 8 uger.

SET og RESET vurderede reguleringen af kroppens biologiske ur, målt ved aMT6s og kortisol. Begge forsøg viste, at tasimelteon er i stand til at regulere det biologiske ur hos patienter med Non-24. Desuden viste RESET, at opretholdelse af denne regulering kræver vedholdende daglig dosering af tasimelteon.

Regulering ved Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder

I SET regulerede tasimelteon døgnrytmen i måned 1 væsentligt mere end placebo, målt ved aMT6s og kortisol (henholdsvis 20 % sammenholdt med 2,6 %, og 17,5 % sammenholdt med 2,6 %). Hos en undergruppe af patienter viste analyser af døgnrytmereguleringen i måned 7, at 59 % af dem, der blev behandlet med tasimelteon, var blevet reguleret i løbet af måned 7. Dette viser, at det for nogle patienter kan tage uger eller måneder, før de responderer på behandlingen. RESET viste, at døgnrytmereguleringen blev opretholdt ved seponering af tasimelteon sammenholdt med seponering af placebo (aMT6s: 90 % sammenholdt med 20 %, og kortisol: 80 % sammenholdt med 20 %).

Klinisk respons ved Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder

SET og RESET viste, at tasimelteon er effektivt til behandling af kliniske symptomer, herunder søvn-vågen døgnrytme og global klinisk funktion, hos patienter med Non-24 ([Tabel 3](#)). Til vurdering af klinisk respons blev der i SET anvendt en skala sammensat af fire målinger af søvnvarighed og søvntidspunkt om natten og i dagtimerne samt global funktion. Patienterne blev klassificeret som kliniske respondere, når de blev reguleret og fik en score ≥ 3 på denne skala, der blev benævnt Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS). Skalaens komponenter er angivet i [Tabel 2](#).

Tabel 2: Skala for klinisk respons ved Non-24

Vurdering	Responstærskel
Nattesøvn i de 25 % mest symptomprægede nætter	>45 minutters forøgelse af gennemsnitlig søvnvarighed om natten
Søvn i dagtimerne på de 25 % mest symptomprægede dage	>45 minutters forøgelse af gennemsnitlig søvnvarighed om natten
Tidspunkt for søvn	Forøgelse >30 minutter og standardafvigelse <2 timer i den dobbeltblinde fase
Global klinisk vurdering af ændring (CGI-C)	<2,0 fra gennemsnittet for dag 112 og dag 183 i forhold til baseline

Klinisk respons målt på varighed og tidspunkt af søvn-vågen tilstand

SET og RESET fastlagde varighed og tidspunkt for søvn om natten og lur i dagtimerne via dagbog ført af patienten. I SET blev patientdagbøgerne gennemsnitligt ført i 88 døgn under screeningen og 133 døgn under randomiseringen. I RESET blev patientdagbøgerne i gennemsnit ført i 57 døgn i indkøringsfasen og 59 døgn i den randomiserede seponeringsfase.

Patienter med Non-24 har cykliske symptomer bestående af afbrudt søvn om natten og søvnighed om dagen. Symptomernes sværhedsgrad afhænger af, hvor godt den enkelte patients døgnrytme er reguleret i forhold til døgnets 24 timer (laveste sværhed ved fuld regulering, højeste sværhed ved 12 timers forskydning). Endepunkterne for virkning (total søvntid om natten og varighed af lur i dagtimerne) blev derfor baseret på de 25 % nætter med mindst nattesøvn og de 25 % dage med længst tid med lur i dagtimerne. I SET havde patienterne i tasimelteon-gruppen ved baseline i gennemsnit henholdsvis 195 minutters nattesøvn og 137 minutters lur i dagtimerne på de 25 % mest symptomprægede nætter og dage. Det gennemsnitlige søvntidspunkt blev bestemt i forhold til patientens ønskede periode med samlet søvn i løbet af mindst én cirkadiansk periode. Tasimelteon forbedrede væsentligt alle disse endepunkter i forhold til placebo i SET og RESET (jf. [Tabel 3](#)).

Tabel 3: Klinisk respons på behandling med 20 mg tasimelteon ved Non-24

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	% forskel	P-værdi
SET-undersøgelsen				
Klinisk respons (regulering + 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
Nattesøvn i de 25 % mest symptomprægede nætter (minutter)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Søvntid om dagen på de 25 % mest symptomprægede dage (minutter)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
> 45 minutters bedring i både nattesøvn og søvn om dagen (%)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Tidspunkt for søvn (minutter)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
RESET-undersøgelsen				
Nattesøvn i de 25 % mest symptomprægede nætter (minutter)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Søvntid om dagen på de 25 % mest symptomprægede dage (minutter)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Tidspunkt for søvn (minutter)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾Højere tal svarer til forbedring

⁽²⁾Følsomhedsanalyse

⁽³⁾P-værdien var baseret på kovariansanalyse; enhederne er mindste kvadraters gennemsnit, minutter

⁽⁴⁾Lavere tal svarer til forbedring

⁽⁵⁾Post hoc-analyse

Respons bestemt på parametre for global klinisk funktion

De patienter, der blev behandlet med tasimelteon, opnåede en samlet bedring i global klinisk funktion (CGI-C = 2,6), mens de placebobehandlede patienters status var ingen bedring (CGI-C = 3,4) fra baseline-sværhed af Non-24 (forskell i mindste kvadraters gennemsnit = -0,8; p=0,0093) ([Tabel 4](#)). I SET vurderedes effektiviteten af tasimelteon til bedring af den globale kliniske funktion. Den globale kliniske vurdering af ændring (CGI-C) afspejler patientens sociale, erhvervsmæssige og helbredsmæssige funktion. Den vurderes på en 7-punkts skala, der er centreret om No Change (4) og af investigatorene blev anvendt til at vurdere bedringen fra baseline i symptomer vedrørende global funktion. Der var følgende skalatrin: 1 = meget stærkt forbedret; 2 = stærkt forbedret; 3 = minimalt forbedret; 4 = ingen ændring; 5 = minimalt forværret; 6 = stærkt forværret; eller 7 = meget stærkt forværret.

Tabel 4: Global klinisk funktion hos patienter med Non-24

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	p-værdi
CGI-C (global klinisk vurdering af ændring) (mindste kvadraters gennemsnit)	2.6	3.4	0.0093

Jf. pkt. 4.8 vedrørende sikkerhedsoplysninger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med HETLIOZ i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population, som er totalt blinde og har Non-24. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af tasimelteon er lineær i dosisområdet 3 til 300 mg (0,15 til 15 gange den anbefalede daglige dosis). Farmakokinetikken af tasimelteon og dets metabolitter ændredes ikke ved gentagen daglig dosering.

Absorption

Maksimal-koncentrationen (T_{max}) af tasimelteon indtrådte ca. 0,5 timer efter fastende oral indgift. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed af tasimelteon er 38 %.

Ved indgift sammen med et fedtrigt måltid var C_{max} af tasimelteon 44 % lavere end ved fastende indgift, og den mediane T_{max} blev forsinket med ca. 1,75 timer. Tasimelteon bør derfor ikke tages sammen med et måltid. Hvis patienten indtager et fedtrigt måltid, anbefales det at vente mindst 2 timer før indgift af tasimelteon.

Fordeling

Det tilsyneladende steady state fordelingsvolumen ved oral indgift af tasimelteon til unge raske forsøgspersoner er ca. 59-126 l. Ved terapeutiske koncentrationer er tasimelteon ca. 88,6-90,1 % proteinbundet.

Biotransformation

Tasimelteon metaboliseres vidtgående. Tasimelteon metaboliseres hovedsagelig ved oxidation flere steder i molekylet og oxidativ dealkylering, der medfører åbning af dihydrofuran-ringen efterfulgt af yderligere oxidation, der resulterer i en carboxylsyre. CYP1A2 (35,4%) og CYP3A4 (24,3%) er enzymer, der er påvist at spille en rolle i metaboliseringen af tasimelteon. CYP2C9 (18,8 %) og CYP2C19 (15,1 %) bidrager også til tasimelteons metabolisme. Tasimelteon-clearance synes ikke påvirket af polymorfismer i disse enzymer.

Phenol-glukuronidering er den vigtigste fase II-metaboliseringsvej.

Aktiviteten af hovedmetabolitterne ved melatoninreceptorerne var mindst 13 gange lavere end af tasimelteon.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket tasimelteon blev 80 % af den totale radioaktivitet udskilt i urinen og ca. 4 % cent i fæces, svarende til en gennemsnitlig genfinding på 84 %.

Under 1 % af dosis blev udskilt i urinen som moderstoffet.

Plasmaeliminationshalveringstiden af tasimelteon er $1,3 \pm 0,4$ timer. Den terminale gennemsnitlige eliminationshalveringstid \pm standardafvigelse for hovedmetabolitterne spænder fra $1,3 \pm 0,5$ til $3,7 \pm 2,2$.

Gentagen dosering med tasimelteon én gang dagligt medfører ingen ændringer i farmakokinetiske parametre eller nævneværdig akkumulering af tasimelteon.

Særlige populationer

Ældre

Hos ældre var eksponeringen for tasimelteon ca. dobbelt så høj som hos ikke-ældre voksne. På grund af den generelle interindividuelle variabilitet af tasimelteon er denne forskel ikke klinisk betydningsfuld, og der anbefales ingen dosisjustering.

Køn

Den gennemsnitlige samlede eksponering for tasimelteon var ca. 1,6 gange højere for kvinder end for mænd. På grund af den generelle interindividuelle variabilitet af tasimelteon er denne forskel ikke klinisk betydningsfuld, og der anbefales ingen dosisjustering.

Race

Race har ingen betydning for den tilsyneladende clearance af tasimelteon.

Nedsat leverfunktion

Den farmakokinetiske profil af en 20 mg dosis af tasimelteon blev sammenlignet for 8 personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score ≥ 5 og ≤ 6 point), 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score ≥ 7 og ≤ 9 point) og 13 raske matchede kontrolpersoner. Eksponeringen for tasimelteon var mindre end dobbelt så stor hos personer med moderat nedsat leverfunktion. Der behøves derfor ikke dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Tasimelteon er ikke undersøgt hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse C). Forsigtighed anbefales derfor ved ordination af HETLIOZ til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Den farmakokinetiske profil af en 20 mg dosis af tasimelteon blev sammenlignet mellem 8 personer med svært nedsat nyrefunktion (beregnet glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), 8 personer med hæmodialysekrævende terminal nyresygdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) og 16 matchede raske kontrolpersoner. Der var ingen åbenbar sammenhæng mellem CL/F af tasimelteon og nyrefunktionen målt enten som den beregnede kreatininclearance eller eGFR. Hos personer med svært nedsat nyrefunktion var clearance (CL/F) 30 % lavere end hos matchede kontrolpersoner. I betragtning af variabiliteten var forskellen dog ikke betydningsfuld. Der behøves ingen dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion.

Rygere (rygning er en moderat CYP1A2-induktor)

Eksponeringen for tasimelteon var ca. 40 % lavere hos rygere end hos ikke-rygere (jf. pkt. 4,5). Patienten skal instrueres i at stoppe eller reducere rygning mens der tages tasimelteon.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I de prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Reproduktionstoksikologi:

Indgift af tasimelteon hos drægtige rotter i organogeneseperioden medførte ingen virkning af den embryoføtale udvikling. Ved indgift af tasimelteon til drægtige kaniner i organogeneseperioden iagttoges embryoletalitet og embryoføtal toksicitet (nedsat føtal kropsvægt og forsinket ossifikation) ved den højeste testede dosis (200 mg/kg/dag).

Oral administration af tasimelteon til rotter i hele organogenese- og laktationsperioden medførte vedholdende reduktion i kropsvægt, forsinket kønsmodning og fysisk udvikling og neuroadfærdsmæssig funktionsnedsættelse hos afkommet ved den højeste dosis og nedsat kropsvægt af afkommet ved den mellemste dosis. Dosis uden effekt (50 mg/kg/dag) er ca. 25 gange den anbefalede dosis til mennesker på mg/m²-basis.

Karcinogenese

Hos mus fandtes ingen evidens for karcinogent potentiale; den højeste testede dosis er ca. 75 gange den anbefalede dosis til mennesker (20 mg dagligt) på mg/m²-basis. Hos rotter var der øget forekomst af levertumorer hos hanner (adenomer og karcinomer) og hunner (adenomer) ved 100 og 250 mg/kg/dag. Ved 250 mg/kg/dag var der øget forekomst af tumorer i uterus (endometrieadenokarcinom) og uterus og cervix (pladecellekarcinom). Der var ikke øget forekomst af tumorer hos rotter ved den laveste testede dosis, som er ca. 10 gange den anbefalede humane dosis på mg/m²-basis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Kernen i hårde kapsler

Lactose, vandfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Skallen af hårde kapsler

Gelatine
Titaniumdioxid
Brilliant Blue FCF
Erythrosin
Orange Yellow S (E110)

Hvid trykfarve

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titaniumdioxid

6.2. Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3. Opbevaringstid

4 år

Efter anbrud af flasken: 30 dage

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

HD-polyethylen (HDPE) flaske indeholdende 30 hårde kapsler med børnesikret låg af polypropylen og induktionsforsegling med polypropylenharpiks. Hver flaske indeholder en cylinder med 1,5 g silicagel tørremiddel og polyesterfyld.

Pakningsstørrelse: 30 hårde kapsler.

6.6. Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1008/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. juli 2015

Dato for seneste fornyelse: 3. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Xtandi findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER

Receptpligtigt lægemiddel

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- - på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL 30-STYKS FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HETLIOZ, hårde kapsler, 20 mg
tasimelton

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg tasimelton.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Orange Yellow S (E110).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel
30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes senest 30 dage efter anbrud.

Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1008/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

HETLIOZ
20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL FLASKE MED 30 KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HETLIOZ, hårde kapsler, 20 mg
tasimelteon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 20 mg tasimelteon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Orange Yellow S (E110).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel
30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage, som holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1008/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

HETLIOZ
20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

HETLIOZ, hårde kapsler, 20 mg Tasimelton

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage HETLIOZ
3. Sådan skal du tage HETLIOZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

HETLIOZ indeholder det aktive stof tasimelton. Denne type lægemiddel kaldes en “melatoninagonist” og virker som en regulator af kroppens døgnrytme.

Det anvendes til behandling af søvnforstyrrelsen Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (Non-24) hos voksne, der er totalt blinde.

Sådan virker HETLIOZ

Hos seende personer bevirker ændringen fra dagslys til nat, at kroppens indre døgnrytme bliver synkroniseret, så man er søvnig om natten og aktiv om dagen. Kroppen regulerer disse rytmer ad en lang række veje, herunder gennem tiltagende og aftagende produktion af hormonet melatonin.

Fuldstændig blinde patienter med Non-24 kan ikke se lys. Derfor kommer deres kropsrytme ud af trit med 24-timers verdenen, så de i perioder er søvnige om dagen og søvnløse om natten. Det aktive stof i HETLIOZ, tasimelton, kan virke som en tidstager for kroppens rytmer og regulere dem hvert døgn. Det retter kroppens rytmer ind efter den normale 24-timers dag-og-nat cyklus og giver derved et bedre søvn mønster. Der er forskelle i kropsrytme hos forskellige personer, og det kan således tage flere uger eller op til 3 måneder, før der mærkes bedring i symptomerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage HETLIOZ

Tag ikke HETLIOZ:

hvis du er allergisk over for tasimelton eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Når du har taget HETLIOZ, skal du gøre dig klar til at gå i seng og kun gøre, hvad du plejer at gøre, før du går i seng.

Børn og unge

Giv ikke HETLIOZ til børn under 18 år. Dette skyldes, at HETLIOZ ikke er testet hos personer under 18 år, og virkningerne kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med HETLIOZ

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Dette gælder således:

- lægemidler, der nedsætter aktiviteten af enzymet CYP1A2. Et eksempel er fluvoxamin, der anvendes mod depression og mod tvangstanker og tvangshandlinger (obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD)),
- lægemidler, der nedsætter aktiviteten af enzymet CYP3A4. Et eksempel er ketoconazol, der anvendes til behandling af svampeinfektioner,
- lægemidler, der øger aktiviteten af enzymet CYP3A4. Et eksempel er rifampicin, der anvendes til behandling af tuberkulose,
- lægemidler, der nedsætter aktiviteten af enzymet CYP2C19. Et eksempel er omeprazol, der anvendes til behandling af halsbrand og tilbageløb af maveindholdet (gastroesophagealt refluxsygdom),
- lægemidler af typen betablokkere, der anvendes mod højt blodtryk og andre hjerteproblemer. Som eksempel kan nævnes atenolol, metoprolol og propranolol.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter passer på dig (eller du ikke er sikker), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager HETLIOZ.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har en formodning om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Som en forsigtighedsregel foretrækkes det at undgå brug af tasimelteon under graviditet. Hvis du bliver gravid, mens du tager HETLIOZ, skal du straks kontakte lægen, da det anbefales ikke at bruge HETLIOZ, når man er gravid eller ammer.

HETLIOZ indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

HETLIOZ indeholder Orange Yellow S (E110)

Sig det til lægen, hvis du er allergisk over for Orange Yellow S (E110).

HETLIOZ indeholder Orange Yellow S (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

HETLIOZ indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage HETLIOZ

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvor meget skal du tage?

Den anbefalede dosis er én kapsel hver aften, som tages en time før sengetid. Prøv at tage lægemidlet på samme klokkeslæt hver aften. På grund af individuelle forskelle i kropsrytme kan det tage uger eller op til tre måneder, før du mærker bedring i dine symptomer. Derfor vil lægen måske bede dig tage HETLIOZ i op til tre måneder og vil først derefter kontrollere, om det virker på dig.

Sådan skal du tage HETLIOZ

- Tag lægemidlet gennem munden.
- Synk kapslen hel.

- Tag helst HETLIOZ på tom mave, da føde kan nedsætte den mængde af lægemidlet, der optages i kroppen. Hvis du spiser et fedtrigt måltid omkring det tidspunkt, hvor du plejer at tage lægemidlet, er det bedst at vente to timer med at tage HETLIOZ.
- For at åbne flasken skal du trykke låget ned og skrue modsat urretningen.

Hvis du har taget for meget HETLIOZ

Hvis du er kommet til at tage mere HETLIOZ end lægen har anbefalet, skal du straks kontakte lægen eller nærmeste akutmodtagelse for at få rådgivning. Tag flasken med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage HETLIOZ

- Overspring den glemte dosis. Tag næste dosis til sædvanlig tid næste dag. Du skal ikke tage en dobbelt dosis.

Hvis du holder op med at tage HETLIOZ

Du må ikke holde op med at tage HETLIOZ uden at have talt med lægen.

- Hvis du ikke tager HETLIOZ hver aften, vil din krop igen komme ud af trit med den normale 24-timers døgnrytme. Det vil få symptomerne til at komme igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Meget almindelig: forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine

Almindelig: forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)

- ændret søvn mønster
- søvnbesvær
- svimmelhed
- mundtørhed
- træthed
- fordøjelsesbesvær
- kvalme
- ændring i blodprøver, der viser hvordan leveren fungerer (alaninaminotransferase)
- usædvanlige drømme
- søvnighed

Ikke almindelig: forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)

- unormale eller ændrede smagsindtryk
- ændring i blodprøver, der viser hvordan leveren fungerer (aspartataminotransferase og gammaglutamyltransferase)
- hyppigere vandladning i dagtimerne
- mareridt
- ringen for ørerne
- omtågethed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om dette lægemiddels sikkerhed.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og på kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale emballage og flasken skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.
- Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

HETLIOZ indeholder:

- Aktivt stof: tasimelteon. Hver hård kapsel indeholder 20 mg tasimelteon.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfri laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, silica, vandfri kolloid og magnesiumstearat.
- Kapslens skal består af gelatine, titaniumdioxid, Brilliant Blue FCF, erytrocin og Orange Yellow S (E110).
- Den hvide trykfarve indeholder shellac, propylenglycol, natriumhydroxid, povidon og titaniumdioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

HETLIOZ, hårde kapsler, er uigennemsigtige mørkeblå kapsler påtrykt "VANDA 20 mg" med hvid farve. Hver flaske har børnesikret låg og indeholder 30 hårde kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf.: (+490) 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.
Tlf.: +49 0 30 800 98845

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Frankrig

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

Hrvatska

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

Irleand

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Det Forenede Kongerige (Nordirland)

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

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.