

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

HETLIOZ 20 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimelteon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 183,25 mg Lactose und 0,03 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Dunkelblaue undurchsichtige Hartkapsel (Abmessungen 19,4 x 6,9 mm), die in weißer Tinte mit „Vanda 20 mg“ beschriftet ist.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1. Anwendungsgebiete**

HETLIOZ wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24)..

### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Dosis und Zeitpunkt der Anwendung*

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg (1 Kapsel) Tasimelteon pro Tag. Sie ist jeden Tag zur gleichen Zeit, eine Stunde vor dem Schlafengehen, einzunehmen.

HETLIOZ ist zur chronischen Anwendung vorgesehen.

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Tasimelton wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) untersucht; deshalb ist bei Verordnung von Tasimelton an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasimelton bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln nicht zerbrechen, da das Pulver einen unangenehmen Geschmack hat.

Tasimelton sollte ohne Nahrung eingenommen werden; falls Patienten eine fettreiche Mahlzeit eingenommen haben, wird empfohlen, mindestens 2 Stunden mit der Einnahme von Tasimelton zu warten (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3. Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nach der Einnahme von Tasimelton sollten die Patienten ihre Aktivitäten auf die Vorbereitung des Zubettgehens beschränken.

Wenn Tasimelton gemeinsam mit Fluvoxamin oder anderen starken CYP1A2-Inhibitoren angewendet wird, insbesondere solchen, die auch andere an der Clearance von Tasimelton beteiligte Enzyme hemmen, ist aufgrund einer möglicherweise erheblich höheren Tasimelton-Exposition und eines größeren Nebenwirkungsrisikos Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Tasimelton in Kombination mit Rifampin oder anderen CYP3A4 -Induktoren angewendet wird, da dies möglicherweise zu einer deutlich geringeren Tasimelton-Exposition und damit verminderter Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Tasimelton unabhängig von der zirkadianen Phase zu beginnen. Ärzte sollten das Ansprechen des Patienten auf Tasimelton 3 Monate nach Behandlungsbeginn im Rahmen eines klinischen Gesprächs evaluieren, um ihre Allgemeinfunktion mit Schwerpunkt auf Schlaf-Wach-Beschwerden zu bewerten.

### Sonstige Bestandteile

HETLIOZ Hartkapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

HETLIOZ Hartkapseln enthalten den Azofarbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Tasimelteon

Bei CYP1A2 und CYP3A4 handelt es sich um Enzyme, die an der Metabolisierung von Tasimelteon beteiligt sind, bei der CYP2C9/C19 eine geringere Rolle spielen. Arzneimittel, die CYP1A2 und CYP3A4 inhibieren, verändern nachweislich *in vivo* den Metabolismus von Tasimelteon.

##### *Starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin und Enoxacin)*

Bei gemeinsamer Anwendung von Tasimelteon mit Fluvoxamin oder anderen starken CYP1A2-Inhibitoren wie z. B. Ciprofloxacin und Enoxacin ist aufgrund einer möglicherweise erheblich höheren Tasimelteon-Exposition und eines größeren Nebenwirkungsrisikos Vorsicht geboten: die  $AUC_{0-inf}$ - und  $C_{max}$ -Werte von Tasimelteon erhöhten sich um den Faktor 7 bzw. 2, wenn gleichzeitig Fluvoxamin 50 mg (nach 6 Tagen Fluvoxamin 50 mg pro Tag) angewendet wurde. Dies gilt in noch stärkerem Maße für starke CYP1A2-Inhibitoren, die auch andere an der Clearance von Tasimelteon beteiligte Enzyme hemmen (z. B. Fluvoxamin und Ciprofloxacin).

##### *Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol)*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol 400 mg (nach 5 Tagen Ketoconazol 400 mg pro Tag) erhöhte sich die Tasimelteon-Exposition um etwa 50 %. Die klinische Bedeutung dieses Einzelfaktors ist nicht bekannt, bei erhöhter Exposition wird jedoch aus Vorsicht eine Überwachung des Patienten empfohlen.

##### *Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampin)*

Tasimelteon sollte nicht in Kombination mit Rifampin oder anderen CYP3A4-Induktoren angewendet werden, da dies möglicherweise zu einer stark verringerten Tasimelteon-Exposition und demzufolge verminderten Wirksamkeit führen kann: Die Exposition gegenüber Tasimelteon verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampin 600 mg (nach 11 Tagen Rifampin 600 mg pro Tag) um etwa 90 %.

##### *Rauchen (mäßiger CYP1A2-Induktor)*

Die Tasimelteon-Exposition nahm bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um etwa 40 % ab (siehe Abschnitt 5.2). Der Patient sollte angewiesen werden, während der Einnahme von Tasimelteon das Rauchen zu unterlassen oder zu reduzieren.

##### *Betablocker*

Die Wirksamkeit von Tasimelteon kann bei Patienten, die gleichzeitig betaadrenerge Rezeptorantagonisten anwenden, vermindert sein. Die Überwachung der Wirksamkeit wird empfohlen. Wenn die Wirksamkeit bei einem Patienten, der Betablocker einnimmt, nicht erreicht wird, kann der Arzt die Substitution des Betablockers durch ein anderes,-Arzneimittel (das kein Betablocker ist) in Betracht ziehen oder die Anwendung von Hetlioz abbrechen.

##### Mögliche Auswirkungen von Alkohol auf Tasimelteon

In einer Studie an 28 gesunden Probanden wurde gleichzeitig mit einer 20-mg-Dosis Tasimelteon eine Einzeldosis Ethanol (0,6 g/kg bei Frauen und 0,7 g/kg bei Männern) angewendet. Bei einigen psychomotorischen Tests (Intoxikation, Trunkenheit, Aufmerksamkeit/Schläfrigkeit, Gleichgewichtstest) zeigte sich ein Trend zu stärkeren Wirkungen von Tasimelteon plus Ethanol gegenüber Ethanol allein; diese Wirkungen wurden aber als nicht signifikant erachtet.

## **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tasimelteon bei Schwangeren vor.

. In tiereperimentellen Studien führte die Verabreichung von höheren als den klinisch verwendeten Dosen an Tasimelteon während der Trächtigkeit zu Entwicklungstoxizität (embryofötale Mortalität, neurologische Verhaltensstörungen sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen der Nachkommen).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tasimelteon während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tasimelteon / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tasimelteon verzichtet werden soll / die Behandlung mit Tasimelteon zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Tasimelteon auf die menschliche Fertilität vor. Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten, dass bei Ratten, die mit hohen Dosen Tasimelteon behandelt worden waren, die östrischen Zyklen verlängert waren, aber keine Auswirkungen auf die Paarungsaktivität oder männliche Fertilität und nur geringe Auswirkungen auf die weibliche Fertilität auftraten.

## **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tasimelteon kann Schläfrigkeit verursachen und kann daher einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Einnahme von Tasimelteon sollten Patienten ihre Aktivität auf die Vorbereitung des Zubettgehens beschränken und keine Maschinen bedienen, da Tasimelteon Aktivitäten, die eine uneingeschränkte Aufmerksamkeit erfordern, einschränken kann.

## **4.8. Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (>3 %) während der klinischen Studien waren Kopfschmerzen (10,4 %), Schläfrigkeit (8,6 %), Übelkeit (4,0 %) und Schwindel (3,1 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren in der Regel im Schweregrad leicht bis mäßig und traten nur vorübergehend auf.

Bei 2,3 % der mit Tasimelteon behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zu einem Abbruch der Behandlung führten. Die häufigsten zu einem Abbruch führenden Nebenwirkungen waren: Schläfrigkeit (0,23 %), Alpträume (0,23 %) und Kopfschmerzen (0,17 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen stammen von Studien an 1772 erwachsenen Patienten, die mit Tasimelteon behandelt wurden. Die folgenden Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $s < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume	Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schläfrigkeit und Schwindel	Dysguesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie, Übelkeit, Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Benebeltes Gefühl im Kopf
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht	Aspartataminotransferase erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9. Überdosierung**

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zu den Auswirkungen einer Tasimelteon-Überdosierung.

Wie bei Handhabung jeder Überdosierung sollten allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen und gegebenenfalls eine sofortige Magenspülung durchgeführt werden. Nach Bedarf können Flüssigkeiten intravenös angewendet werden. Atmung, Puls, Blutdruck und weitere Vitalzeichen müssen kontrolliert und allgemein unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Während bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Hämodialyse zur Entfernung von Tasimelteon und der meisten seiner Hauptmetabolite wirksam war, ist nicht bekannt, ob auch im Fall einer Überdosierung eine Hämodialyse die Exposition wirksam vermindert.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Melatonin-Rezeptor-Agonisten,  
ATC-Code: N05CH03

## Wirkmechanismus

Tasimelteon reguliert den zirkadianen Rhythmus, indem er die innere Uhr, den Haupttaktgeber im suprachiasmatischen Kern (SCN), einstellt. Tasimelteon fungiert als dualer Melatonin-Rezeptor-Agonist (DMRA) mit selektiver agonistischer Aktivität an MT<sub>1</sub>- sowie MT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Von diesen Rezeptoren wird angenommen, dass sie an der Kontrolle des zirkadianen Rhythmus beteiligt sind.

Die innere Uhr im Körper reguliert die zirkadianen Rhythmen von Hormonen wie Melatonin und Cortisol und justiert/synchronisiert die physiologischen Prozesse des Schlaf-Wach-Zyklus und die metabolische und kardiovaskuläre Homeostase.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Tasimelteon fungiert als DMRA an MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Tasimelteon bindet mit höherer Affinität an den MT<sub>2</sub>- als den MT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Hauptmetaboliten von Tasimelteon zeigen weniger als ein Zehntel der Bindungsaffinität ihres Muttermoleküls gegenüber den MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren.

Tasimelteon und seine Hauptmetabolite zeigen keine nennenswerte Affinität gegenüber mehr als 160 weiteren pharmakologisch relevanten Rezeptoren. Dazu zählen der GABA-Rezeptorkomplex, die Bindungsstelle für sedative Hypnotika und Rezeptoren, die Neuropeptide, Zytokine, Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und Opiate binden.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tasimelteon zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudien (SET und RESET) bei völlig blinden Patienten mit Non-24 nachgewiesen.

In SET erhielten 84 Non-24-Patienten (medianes Alter 54 Jahre) bis zu 6 Monate lang jeden Abend zur gleichen Zeit eine Stunde vor dem Schlafengehen randomisiert entweder Tasimelteon 20 mg oder ein Placebo.

Die randomisierte Absetzstudie RESET, an der 20 Patienten mit Non-24 (medianes Alter 55 Jahre) teilnahmen, war dazu vorgesehen, die Aufrechterhaltung der Wirkung von Tasimelteon nach 12 Wochen bewerten zu können. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von etwa 12 Wochen jeden Abend immer zur gleichen Zeit eine Stunde vor dem Schlafengehen 20 mg Tasimelteon. Patienten, bei denen während der Einleitungsphase (Run-In-Phase) die berechnete Zeit des Melatoninhöchstwerts (Melatonin-Akrophase) zu etwa der gleichen Tageszeit auftrat (im Gegensatz zur erwarteten täglichen Verzögerung), erhielten 8 Wochen lang randomisiert täglich entweder ein Placebo oder weiterhin Tasimelteon 20 mg.

SET und RESET beurteilten das Einstellen der inneren Uhr anhand der Messung von aMT6s und Cortisol. Beide Studien zeigten, dass Tasimelteon die innere Uhr bei Non-24-Patienten einstellen kann; RESET zeigte, dass für die Aufrechterhaltung der Synchronisation die tägliche Dosis Tasimelteon dauerhaft erforderlich ist.

## Synchronisation (Entrainment) beim Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24)

In SET stellte Tasimelteon den zirkadianen Rhythmus in Monat 1 signifikant häufiger ein als das Placebo; dies erwiesen Messungen von aMT6s und Cortisol (20 % vs. 2,6 % und 17,5 % vs. 2,6 %). Analysen zur Einstellung der inneren Uhr im Monat 7 bei einer Patientenuntergruppe zeigten, dass 59 % der mit Tasimelteon behandelten Patienten bis Monat 7 synchronisiert waren, was darauf hinweist, dass das Ansprechen auf die Behandlung bei manchen Patienten Wochen oder Monate dauern kann. RESET zeigte die Aufrechterhaltung der Synchronisation bei Behandlung mit Tasimelteon im Vergleich zu dessen Absetzen (Placebo-Gabe) (aMT6s: 90 % vs. 20 % und Cortisol: 80 % vs. 20 %).

### Klinisches Ansprechen beim Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24)

Die Wirksamkeit von Tasimelteon bei der Behandlung der klinischen Symptome einschließlich des zirkadianen Schlaf-Wach-Zyklus und der klinischen Gesamtfunktion bei Patienten mit Non-24 wurde in SET und RESET nachgewiesen (Tabelle 3). Zur Bewertung des klinischen Ansprechens in der SET-Studie wurde eine aus 4 Parametern zusammengesetzte Skala zur Dauer und zeitlichen Abstimmung des Schlafs zu Tages- und Nachtzeiten sowie der Gesamtfunktion herangezogen. Um als klinischer Responder klassifiziert zu werden, war auf dieser Skala ( der Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS) für das Ansprechen) eine Synchronisation plus ein Wert  $\geq 3$  erforderlich. Die einzelnen Parameter der Skala sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Non-24-Skala für das klinische Ansprechen**

<b>Bewertung</b>	<b>Schwellenwert für das Ansprechen</b>
<b>Nächtlicher Schlaf in 25 % der charakteristischsten Nächte</b>	$\geq 45$ -minütige Zunahme der durchschnittlichen nächtlichen Schlafdauer
<b>Tageszeitlicher Schlaf an 25 % der charakteristischsten Tage</b>	$\geq 45$ -minütige Abnahme der durchschnittlichen tageszeitlichen Schlafdauer
<b>Zeitpunkt des Schlafs</b>	$\geq 30$ -minütige Zunahme und eine Standardabweichung $\leq 2$ Stunden während der Doppelblindphase
<b>CGI-C</b>	$\leq 2,0$ vom Mittelwert von Tag 112 und Tag 183 verglichen mit dem Ausgangswert (Baseline)

### Klinisches Ansprechen anhand von Schlaf-Wach-Zeiten und Zeitpunktmessungen

SET und RESET beurteilen Dauer und Zeitpunkt des nächtlichen Schlafs und der Nickerchen am Tag mittels Tagebuchaufzeichnungen der Patienten. Bei der SET-Studie wurde von den Patienten im Schnitt 88 Tage lang während der Screeningphase und 133 Tage lang während der randomisierten Phase Tagebuch geführt. Bei der RESET-Studie führten die Patienten im Schnitt 57 Tage während der Einleitungsphase und 59 Tage während der randomisierten Absetzphase Tagebuch.

Da die Symptome der nächtlichen Unterbrechung des Schlafs und der Schläfrigkeit tagsüber bei Non-24-Patienten periodisch auftreten, und zwar mit einem Schweregrad, der mit dem Status der Anpassung des zirkadianen Rhythmus des individuellen Patienten mit dem 24-Stunden-Tag (minimalster Schweregrad bei völliger Übereinstimmung, ausgeprägtester Schweregrad bei Versatz um 12 Stunden) variiert, basierten die Wirksamkeitsendpunkte für die nächtliche Schlafenszeit insgesamt und die Dauer der Nickerchen bei Tag auf 25 % der Nächte mit der geringsten Schlafenszeit und 25 % der Tage mit den längsten Nickerchen tagsüber. In SET hatten die Patienten in der Tasimelteon-Gruppe zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Baseline) an 25 % der charakteristischsten Nächte und Tage im Schnitt 195 Minuten nächtlichen Schlaf und 137 Minuten Nickerchen-Schlaf am Tag. Bewertet wurde die mittlere zeitliche Abstimmung des Schlafs relativ zur gewünschten Periode des festen Schlafs eines Patienten über mindestens eine zirkadiane Periode. Die Behandlung mit Tasimelteon führte im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Verbesserung, und zwar in Bezug auf alle diese in SET und RESET erfassten Endpunkte (siehe Tabelle 3).



**Tabelle 3: Auswirkungen der Behandlung mit Tasimelteon 20 mg auf das klinische Ansprechen bei Non-24**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	% Differenz	p-Wert
<b>SET-Studie</b>				
<b>Klinisches Ansprechen (Synchronisation + N24CRS <math>\geq 3</math>)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS <math>\geq 3</math><sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq 2</math><sup>(2)</sup></b>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Nächtlicher Schlaf in 25 % der charakteristischsten Nächte (Minuten)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Schlafdauer tagsüber an 25 % der charakteristischsten Tage (Minuten)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b><math>\geq 45</math> min Verbesserung sowohl beim Schlaf nachts als auch tagsüber (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Zeitpunkt des Schlafs (Minuten)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>RESET-Studie</b>				
<b>Nächtlicher Schlaf in 25 % der charakteristischsten Nächte (Minuten)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Schlafdauer tagsüber an 25 % der charakteristischsten Tage (Minuten)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Zeitpunkt des Schlafs (Minuten)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Höhere Zahlen zeigen Verbesserung an

<sup>(2)</sup> Sensitivitätsanalyse

<sup>(3)</sup> Der p-Wert basiert auf der Kovarianzanalyse, Einheiten sind Mittelwerte (Minuten; Methode der kleinsten Fehlerquadrate)

<sup>(4)</sup> Niedrigere Zahlen zeigen Verbesserung an

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

#### Ansprechen auf klinische Gesamtfunktionsmessungen

Mit Tasimelteon behandelte Patienten zeigten eine allgemeine Verbesserung ihrer klinischen Gesamtfunktion (CGI-C = 2,6) gegenüber den mit einem Placebo behandelten Patienten, die keine Besserung (CGI-C = 3,4) in Bezug auf den Non-24- Schweregrad zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Baseline) zeigten (mittlere Differenz nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate = -0,8; p=0,0093) (Tabelle 4). Die Wirksamkeit von Tasimelteon in Bezug auf die Verbesserung der klinischen Gesamtfunktion wurde in der SET-Studie bewertet. Der klinische Gesamteindruck der Veränderungen (CGI-C) reflektiert eine generelle soziale, berufliche und gesundheitliche Funktionalität des Patienten und wird anhand einer 7-Punkte-Skala – zentriert auf den Wert *Keine Veränderung* (4) – bewertet, die die Prüfarzte anwendeten, um die Symptomverbesserungen des Patienten in Bezug auf die Gesamtfunktionalität gegenüber der Baseline einzustufen. Die Stufen der Skala haben folgende Bedeutung: 1 = *sehr starke Verbesserung*; 2 = *starke Verbesserung*; 3 = *minimale Verbesserung*; 4 = *keine Veränderung*; 5 = *minimale Verschlechterung*; 6 = *starke Verschlechterung*; und 7 = *sehr starke Verschlechterung*.

**Tabelle 4: Klinische Gesamtbewertung (CGF) von Non-24-Patienten**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	p-Wert
CGI-C (Mittelwert, kl. Fehlerqu.)	2,6	3,4	0,0093

Informationen zur Sicherheit siehe Abschnitt 4.8.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HETLIOZ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in völlig Blinden mit Non-24 gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Tasimelteon ist bei Dosierungen von 3 bis 300 mg (dies entspricht einem Faktor 0,15 bis 15 der empfohlenen Tagesdosis) linear. Die Pharmakokinetik von Tasimelteon und seiner Metabolite ändert sich bei wiederholter täglicher Anwendung nicht.

#### Resorption

Die maximale Konzentration ( $T_{max}$ ) von Tasimelteon wird etwa 0,5 Stunden nach oraler Einnahme auf nüchternen Magen erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Tasimelteon beträgt 38 %.

Bei Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit war der  $C_{max}$ -Wert von Tasimelteon 44 % niedriger als bei nüchterner Einnahme und der mediane  $T_{max}$ -Wert um etwa 1,75 Stunden verzögert. Daher sollte Tasimelteon ohne Nahrung eingenommen werden; falls Patienten eine fettreiche Mahlzeit eingenommen haben, wird empfohlen, mindestens 2 Stunden mit der Einnahme von Tasimelteon zu warten.

#### Verteilung

Das scheinbare orale Verteilungsvolumen von Tasimelteon im Fließgleichgewicht beträgt bei jungen gesunden Personen etwa 59 - 126 l. Bei therapeutischen Konzentrationen sind etwa 88,6 – 90,1 % Tasimelteon an Proteine gebunden.

#### Biotransformation

Tasimelteon wird weitgehend metabolisiert. Die Metabolisierung von Tasimelteon besteht hauptsächlich aus Oxidationen an mehreren Stellen und der oxidativen Dealkylierung, die zu einer Öffnung des Dihydrofuranrings führt und nach weiterer Oxidation zu einer Carboxylsäure. Bei CYP1A2 (35,4%) und CYP3A4 (24,3%) handelt es sich um Enzyme, die an der Metabolisierung von Tasimelteon beteiligt sind. CYP2C9 (18,8 %) und CYP2C19 (15,1 %) sind ebenfalls an der Metabolisierung von Tasimelteon beteiligt. Die Clearance von Tasimelteon scheint durch Polymorphismen in diesen Enzymen nicht beeinträchtigt zu werden.

Hauptweg des Phase II-Metabolismus ist eine phenolische Glucuronidierung.

Die Hauptmetabolite hatten eine im Vergleich zu Tasimelteon um den Faktor 13 geringere Aktivität an Melatoninrezeptoren.

## Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Tasimelteon wurden 80 % der Gesamtradioaktivität über den Urin ausgeschieden und etwa 4 % über den Stuhl, was einer mittleren Wiederfindung von 84 % entspricht. Weniger als 1 % der Dosis wurde in Form der Muttersubstanz über den Urin ausgeschieden.

Die beobachtete mittlere Halbwertszeit für die Elimination von Tasimelteon beträgt  $1,3 \pm 0,4$  Stunden. Die mittlere Halbwertszeit  $\pm$  Standardabweichung für die terminale Eliminierung der Hauptmetabolite bewegte sich zwischen  $1,3 \pm 0,5$  und  $3,7 \pm 2,2$ .

Eine wiederholte einmal tägliche Anwendung von Tasimelteon führt weder zu Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter noch zu einer signifikanten Anreicherung von Tasimelteon.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten erhöhte sich die Tasimelteon-Exposition im Vergleich zu den Erwachsenen, die jünger waren, um den Faktor 2. Aufgrund der Gesamtvariabilität von Tasimelteon zwischen einzelnen Patienten ist diese Zunahme klinisch nicht von Bedeutung und keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Geschlecht*

Die mittlere Tasimelteon-Gesamtexposition war bei Frauen etwa um den Faktor 1,6 höher als bei Männern. Aufgrund der Gesamtvariabilität von Tasimelteon zwischen einzelnen Patienten ist diese Zunahme klinisch nicht von Bedeutung und keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die ethnische Zugehörigkeit hat keinen erkennbaren Einfluss auf die Clearance von Tasimelteon.

### *Leberfunktionsstörung*

Das pharmakokinetische Profil einer 20-mg-Dosis von Tasimelteon wurde zwischen 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\geq 5$  und  $\leq 6$  Punkte), 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\geq 7$  und  $\leq 9$  Punkte) sowie einer angepassten Kontrollgruppe aus 13 gesunden Personen verglichen. Die Tasimelteon-Exposition war bei den Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung um weniger als den Faktor 2 erhöht. Daher ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tasimelteon wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) untersucht; deshalb ist bei Verschreibung von HETLIOZ an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten.

### *Nierenfunktionsstörung*

Das pharmakokinetische Profil einer 20-mg-Dosis von Tasimelteon wurde zwischen 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 8 Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), die eine Hämodialyse benötigen, und einer Kontrollgruppe aus 16 gesunden Personen verglichen. Laut Messung der geschätzten Creatinin-Clearance oder der eGFR gab es keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen der CL/F-Clearance von Tasimelteon und der Nierenfunktion. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung hatten eine um 30 % niedrigere CL/F-Clearance als die angepasste Kontrollgruppe; allerdings war die Differenz bei Einbeziehung der Variabilität nicht signifikant. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Raucher (Rauchen ist ein mäßiger CYP1A2-Induktor)*

Die Tasimelteon-Exposition nahm bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um etwa 40 % ab (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient sollte angewiesen werden, während der Einnahme von Tasimelteon das Rauchen zu unterlassen oder zu reduzieren.

### 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

#### Reproduktionstoxikologie

Bei trächtigen Ratten, denen während der Organogenese Tasimelteon verabreicht worden war, zeigten sich keine Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung. Bei trächtigen Kaninchen, denen während der Organogenese Tasimelteon verabreicht worden war, wurden bei der höchsten untersuchten Dosis (200 mg/kg/Tag) Embryoletalität und embryofötale Toxizität (vermindertes Körpergewicht des Fötus und verzögerte Ossifikation) beobachtet.

Die orale Verabreichung von Tasimelteon an Ratten über die gesamte Dauer der Organogenese und Laktation führte zu dauerhaften Abnahmen im Körpergewicht, verzögerter sexueller Reifung und körperlicher Entwicklung, neurologischen Verhaltensstörungen des Nachwuchses bei der höchsten untersuchten Dosis und vermindertem Körpergewicht des Nachwuchses bei der mittleren untersuchten Dosis. Die wirkungslose Dosis (50 mg/kg/Tag) ist etwa um den Faktor 25 höher als die für den Menschen empfohlene Dosis (RHD) auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis.

#### Karzinogenese

Bei Mäusen wurden keine Anzeichen für karzinogenes Potenzial beobachtet; die höchste untersuchte Dosis ist auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis etwa um den Faktor 75 höher als die RHD von 20 mg/Tag. Bei Ratten war die Inzidenz für Lebertumore bei männlichen (Adenome und Karzinome) und weiblichen Tieren (Adenome) bei 100 und 250 mg/kg/Tag erhöht; die Inzidenz für Tumore im Uterus (endometrioides Adenokarzinom) sowie in Uterus und Zervix (Plattenepithelkarzinom) war bei 250 mg/kg/Tag erhöht. Es gab bei Ratten keine Zunahme an Tumoren bei der niedrigsten untersuchten Dosis, die auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis etwa um den Faktor 10 über der für Menschen empfohlenen Dosis liegt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid  
Brillantblau FCF  
Erythrosin  
Gelborange S (E110)

Weißer Drucktinte  
Schellack  
Propylenglycol  
Natriumhydroxid  
Povidon  
Titandioxid (E171)

## **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 30 Tage

## **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

.

## **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und einer Induktionsdichtung aus Polypropylenharz mit 30 Hartkapseln.

Jede Flasche enthält außerdem ein Behältnis mit 1,5 g Trockenmittel (Silicagel) und Füllmaterial aus Polyester.

Packungsgröße: 30 Hartkapseln.

## **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1008/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Juli 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. Juli 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND  
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR FLASCHE MIT 30 KAPSELN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

HETLIOZ 20 mg Hartkapseln  
Tasimelteon

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimelteon.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

30 Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

Datum des Anbruchs:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1008/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

HETLIOZ  
20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT FÜR FLASCHE MIT 30 KAPSELN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

HETLIOZ 20 mg Hartkapseln  
Tasimelton

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimelton.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Gelborange S (E110).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel  
  
30 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS****12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1008/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

HETLIOZ  
20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **HETLIOZ 20 mg Hartkapseln** Tasimelteon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist HETLIOZ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von HETLIOZ beachten?
3. Wie ist HETLIOZ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HETLIOZ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist HETLIOZ und wofür wird es angewendet?**

HETLIOZ enthält den Wirkstoff Tasimelteon. Dieses Arzneimittel gehört zur Gruppe der Melatonin-Agonisten, die die körperlichen Tagesrhythmen (Biorhythmen) regulieren.

Es wird angewendet zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig blinden Erwachsenen.

#### **Wie wirkt HETLIOZ?**

Bei normal Sehenden unterstützt die Änderung in der Lichtintensität zwischen Tag und Nacht die Synchronisation des internen Biorhythmus, der „inneren Uhr“, mit dem Tag-Nacht-Rhythmus: man fühlt sich nachts müde und ist tagsüber aktiv. Der Körper kontrolliert diese Rhythmen über verschiedene Reaktionswege, u. a. Zunahmen und Abnahmen in der Bildung des Hormons Melatonin.

Patienten mit Non-24-Störung, die völlig blind sind, können Licht nicht wahrnehmen, weshalb ihre Biorhythmen nicht mehr mit der 24-Stunden-Welt synchronisieren können, was dazu führt, dass es Zeitabschnitte gibt, in denen sie sich tagsüber müde fühlen und nachts nicht schlafen können. Der Wirkstoff in HETLIOZ, Tasimelteon, kann als Taktgeber für den Biorhythmus wirken und ihn jeden Tag neu justieren. Er synchronisiert die Biorhythmen mit dem 24-stündigen Tag-Nacht-Zyklus und verbessert so das Schlafmuster. Aufgrund der individuellen Unterschiede in den jeweiligen Biorhythmen kann es Wochen oder bis zu 3 Monate dauern, bis eine Symptomverbesserung wahrgenommen wird.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von HETLIOZ beachten?**

**HETLIOZ darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Tasimelteon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.



### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Nach der Einnahme von HETLIOZ sollten Sie sich bettfertig machen und nur noch solche Tätigkeiten ausführen, die Sie auch sonst vor dem Schlafengehen vornehmen würden.

### **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie HETLIOZ nicht Kindern unter 18 Jahren, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde und die Auswirkungen nicht bekannt sind.

### **Anwendung von HETLIOZ zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören:

- Arzneimittel, die die Aktivität eines Enzyms namens CYP1A2 reduzieren. Ein Beispiel hierfür ist Fluvoxamin, das zur Behandlung von Depressionen und Zwangsneurosen angewendet wird.
- Arzneimittel, die die Aktivität eines Enzyms namens CYP3A4 reduzieren. Ein Beispiel ist Ketoconazol, das der Behandlung von Pilzinfektionen dient.
- Arzneimittel, die die Aktivität eines Enzyms namens CYP3A4 steigern. Ein Beispiel ist Rifampicin, das zur Behandlung von Tuberkulose (TB) angewendet wird.
- Arzneimittel, die die Aktivität eines Enzyms namens CYP2C19 reduzieren. Ein Beispiel ist Omeprazol, das zur Behandlung von Sodbrennen und gastroösophagealem Reflux (GERD) angewendet wird.
- Arzneimittel aus der Gruppe der Betablocker, die zur Behandlung von Bluthochdruck und anderen Herzproblemen angewendet werden. Beispiele hierfür sind u. a. Atenolol, Metoprolol und Propranolol.

Wenn eine der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie HETLIOZ einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tasimelteon während der Schwangerschaft vermieden werden. Falls Sie während der Einnahme von HETLIOZ schwanger werden, suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, da die Einnahme von HETLIOZ während der Schwangerschaft oder solange Sie stillen nicht empfohlen wird.

### **HETLIOZ enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden..

### **HETLIOZ enthält Gelborange S (E110)**

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn sie allergisch gegen Gelborange S (E110) sind. HETLIOZ enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **HETLIOZ enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist HETLIOZ einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

Die empfohlene Dosis beträgt jeden Abend eine Kapsel, die eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden soll. Versuchen Sie, das Arzneimittel jeden Abend zur gleichen Zeit einzunehmen.

Aufgrund der individuellen Unterschiede in den jeweiligen Biorhythmen kann es Wochen oder Monate dauern, bis Sie eine Symptomverbesserung wahrnehmen. Daher wird Ihr Arzt Sie möglicherweise bitten, HETLIOZ bis zu 3 Monate einzunehmen, bevor er überprüft, ob Sie auf das Arzneimittel ansprechen.

#### **Einnahme von HETLIOZ**

- Das Arzneimittel ist zum Einnehmen.
- Schlucken Sie die Kapsel im Ganzen.
- Am besten wird HETLIOZ auf leeren Magen eingenommen, da Nahrung die Menge des Arzneimittels, die in Ihren Körper aufgenommen wird, vermindern kann. Falls Sie kurz vor der üblichen Einnahme des Arzneimittels eine fettreiche Mahlzeit eingenommen haben, sollten Sie mit der Einnahme von HETLIOZ am besten 2 Stunden warten.
- Drücken Sie zum Öffnen der Flasche die Verschlusskappe nach unten und drehen Sie den Verschluss gegen den Uhrzeigersinn.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von HETLIOZ eingenommen haben, als Sie sollten**

Falls Sie versehentlich mehr HETLIOZ als von Ihrem Arzt empfohlen eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus. Nehmen Sie die Flasche mit, damit Sie problemlos beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von HETLIOZ vergessen haben**

- Lassen Sie die versäumte Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von HETLIOZ abbrechen**

Beenden Sie die Einnahme von HETLIOZ nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

- Wenn HETLIOZ nicht jeden Abend eingenommen wird, verliert der Biorhythmus erneut die Synchronisation mit dem normalen 24-stündigen Tag-Nacht-Zyklus. Dies bedeutet, dass die Symptome zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann folgende Nebenwirkungen haben:

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Änderungen im Schlafmuster
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Mundtrockenheit
- Müdigkeit
- Verdauungsstörungen
- Übelkeitsgefühl im Magen
- Blutuntersuchungen, die Veränderungen im Leberstoffwechsel zeigen (Alaninaminotransferase)
- Ungewöhnliche Träume
- Schläfrigkeit

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Anormales oder Veränderungen im Geschmackempfinden
- Blutuntersuchungen, die Veränderungen im Leberstoffwechsel zeigen (Aspartataminotransferase und Gammaglutamyltransferase)
- Verstärkter Harndrang tagsüber

- Albträume
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Benommenes Gefühl im Kopf

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Deutschland  
 Website: <http://www.bfarm.de>

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist HETLIOZ aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was HETLIOZ enthält**

- Der Wirkstoff ist Tasimelteon. Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimelteon.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, Titandioxid, Brillantblau FCF, Erythrosin und Gelborange S (E110).
- Die weiße Drucktinte enthält Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon und Titandioxid (E171).

#### **Wie HETLIOZ aussieht und Inhalt der Packung**

HETLIOZ Hartkapseln sind undurchsichtig dunkelblau und in weißer Tinte mit „VANDA 20 mg“ beschriftet.

Jede Flasche hat eine kindergesicherte Verschlusskappe und enthält 30 Hartkapseln.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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.

**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.

Sími: +49 (0)30 800 98845

Tel: +49 (0)30 800 98845

**Italia**

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

**Vereinigtes Königreich (Nordirland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.