

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HETLIOZ 20 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tasimel-  
teon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-  
kung: Jede Hartkapsel enthält 183,25 mg  
Lactose und 0,03 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Dunkelblaue undurchsichtige Hartkapsel  
(Abmessungen 19,4 × 6,9 mm), die in wei-  
ßer 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 je-  
den 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 Ab-  
schnitt 5.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung  
wird keine Dosisanpassung empfohlen (sie-  
he Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Le-  
berfunktionsstörung ist keine Dosisanpas-  
sung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).  
Tasimelteon wurde nicht an Patienten mit  
schwerer Leberfunktionsstörung (Child-  
Pugh-Grad C) untersucht; deshalb ist bei  
Verordnung von Tasimelteon an Patienten  
mit schwerer Leberfunktionsstörung Vor-  
sicht geboten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasi-  
melteon 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 Gan-  
zen zu schlucken. Die Kapseln nicht zer-  
brechen, da das Pulver einen unangeneh-  
men Geschmack hat.

Tasimelteon sollte ohne Nahrung einge-  
nommen werden; falls Patienten eine fett-  
reiche Mahlzeit eingenommen haben, wird  
empfohlen, mindestens 2 Stunden mit der

Einnahme von Tasimelteon 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 Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach der Einnahme von Tasimelteon soll-  
ten die Patienten ihre Aktivitäten auf die  
Vorbereitung des Zubettgehens beschrän-  
ken.

Wenn Tasimelteon gemeinsam mit Fluvoxa-  
min oder anderen starken CYP1A2-Inhibi-  
toren angewendet wird, insbesondere sol-  
chen, die auch andere an der Clearance  
von Tasimelteon beteiligte Enzyme hem-  
men, ist aufgrund einer möglicherweise er-  
heblich höheren Tasimelteon-Exposition  
und eines größeren Nebenwirkungsrisikos  
Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

#### Sonstige Bestandteile

HETLIOZ Hartkapseln enthalten Lactose.  
Patienten mit der seltenen hereditären Ga-  
lactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder  
Glucose-Galactose-Malabsorption sollten  
dieses Arzneimittel nicht einnehmen.  
HETLIOZ Hartkapseln enthalten den Azo-  
farbstoff Gelborange S (E110), der allergi-  
sche Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel erhält 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. Arznei-  
mittel, die CYP1A2 und CYP3A4 inhibieren,  
verändern nachweislich *in vivo* den Meta-  
bolismus von Tasimelteon.

#### Starke CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxa- min, Ciprofloxacin und Enoxacin)

Bei gemeinsamer Anwendung von Tasi-  
melteon mit Fluvoxamin oder anderen starken  
CYP1A2-Inhibitoren wie z. B. Ciprofloxacin  
und Enoxacin ist aufgrund einer möglicher-  
weise erheblich höheren Tasimelteon-Ex-  
position und eines größeren Nebenwir-

kungsrisikos Vorsicht geboten: die AUC<sub>0-inf</sub>  
und C<sub>max</sub>-Werte von Tasimelteon erhöhten  
sich um den Faktor 7 bzw. 2, wenn gleich-  
zeitig 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 HETLIOZ beteiligte En-  
zyme hemmen (z. B. Fluvoxamin und Cipro-  
floxacin).

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoco-  
nazol 400 mg (nach 5 Tagen Ketoconazol  
400 mg pro Tag) erhöhte sich die Tasi-  
melteon-Exposition um etwa 50 %. Die klini-  
sche 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-Indukto-  
ren angewendet werden, da dies mög-  
licherweise zu einer stark verringerten Tasi-  
melteon-Exposition und demzufolge ver-  
minderten Wirksamkeit führen kann: Die  
Exposition gegenüber Tasimelteon verrin-  
gerte sich bei gleichzeitiger Anwendung  
von Rifampin 600 mg (nach 11 Tagen Ri-  
fampin 600 mg pro Tag) um etwa 90 %.

#### Rauchen (mäßiger CYP1A2-Induktor)

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

#### Betablocker

Die Wirksamkeit von Tasimelteon kann bei  
Patienten, die gleichzeitig betaadrenerge  
Rezeptorantagonisten anwenden, vermin-  
dert sein. Die Überwachung der Wirksam-  
keit wird empfohlen. Wenn die Wirksamkeit  
bei einem Patienten, der Betablocker ein-  
nimmt, 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) an-  
gewendet. Bei einigen psychomotorischen  
Tests (Intoxikation, Trunkenheit, Aufmerksam-  
keit/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 Tasi-  
melteon bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien führte die Verabreichung von höheren als den klinisch verwendeten Dosen an Tasimelteon während der Trächtigkeit zu Entwicklungstoxizität (embryofatale 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

temorganklasse aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe unten stehende Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 Studien evaluiert.

**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

trollierten, 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**

Bewertung	Schwellenwert für das Ansprechen
<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 Tagebuchzeichnungen 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 Wirksamkeitseindpunkte 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 auf Seite 4).

#### 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 be-

wertet. 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*.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

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 nüchternen 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 Konzentra-

**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</math> 3)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS <math>\geq</math> 3<sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq</math> 2<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</math> 45 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

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

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

tionen 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 kli-

nisch 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/1,73 m<sup>2</sup>), 8 Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR  $<$  15 ml/min/1,73 m<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 K17  
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 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt