

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HETLIOZ 20 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 20 mg tasimelteon.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 183,25 mg lactose (watervrij) en 0,03 mg oranjegeel S (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

Ondoorzichtige, donkerblauwe, harde capsule met een grootte van 19,4 mm bij 6,9 mm, waarop met witte inkt "VANDA 20 mg" is gedrukt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

HETLIOZ is geïndiceerd voor de behandeling van niet-24-uurs slaap-waakstoornis (Non-24) bij volwassenen die volledig blind zijn.

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Dosering en tijdstip van inname*

De aanbevolen dosis is 20 mg (1 capsule) tasimelteon per dag, ingenomen één uur voor het slapengaan, telkens op hetzelfde tijdstip.

HETLIOZ is bedoeld voor chronisch gebruik.

##### *Ouderen*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij personen ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

##### *Nierinsufficiëntie*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Tasimelteon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C); voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer tasimelteon wordt voorgeschreven aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tasimelteon bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik. Harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Breek de capsule niet open, omdat het poeder een onaangename smaak heeft.

Tasimelteon dient zonder voedsel te worden ingenomen; bij gebruik van een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt aanbevolen om minimaal 2 uur te wachten voordat tasimelteon wordt ingenomen (zie rubriek 5.2).

#### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als patiënten tasimelteon ingenomen hebben, dienen ze hun activiteiten te beperken tot het zich klaarmaken om te gaan slapen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer tasimelteon toegediend wordt in combinatie met fluvoxamine of andere sterke CYP1A2-remmers, vooral diegene die ook een remmend effect hebben op andere enzymen die betrokken zijn bij de klaring van tasimelteon vanwege een potentieel sterke toename van de blootstelling aan tasimelteon en een groter risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer tasimelteon toegediend wordt in combinatie met rifampin of andere CYP3A4-inductoren vanwege een potentieel sterke afname van de blootstelling aan tasimelteon met een verminderde werkzaamheid als gevolg (zie rubriek 4.5).

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om met de behandeling met tasimelteon te beginnen zonder te letten op het punt waarin ze zich met betrekking tot het slaap-waakritme bevinden. Artsen dienen de respons van de patiënt op tasimelteon 3 maanden na de start van de behandeling te evalueren, waarbij ze in een gesprek met de patiënt diens algehele functioneren beoordelen met speciale aandacht voor klachten betreffende het slaap-waakritme.

#### Hulpstoffen

HETLIOZ harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

HETLIOZ harde capsules bevatten de azokleurstof oranjegeel S (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Potentieel van andere geneesmiddelen om blootstelling aan tasimelteon te beïnvloeden

De enzymen CYP1A2 en CYP3A4 spelen een belangrijke rol bij het metabolisme van tasimelteon, terwijl CYP2C9/C19 een kleine rol spelen. Er is aangetoond dat geneesmiddelen die CYP1A2 en CYP3A4 remmen, het metabolisme van tasimelteon *in vivo* wijzigen.

##### *Sterke CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacin en enoxacin)*

Voorzichtigheid is geboden wanneer tasimelteon toegediend wordt in combinatie met fluvoxamine of andere sterke CYP1A2-remmers zoals ciprofloxacin en enoxacin vanwege een potentieel sterke toename van de blootstelling aan tasimelteon en een groter risico op bijwerkingen: de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  van tasimelteon steeg respectievelijk met een factor 7 en 2 wanneer het gelijktijdig met fluvoxamine 50 mg werd toegediend (na

zes dagen fluvoxamine 50 mg per dag). Dit wordt nog belangrijker geacht voor sterke CYP1A2-remmers die ook een remmend effect hebben op andere enzymen die betrokken zijn bij de klaring van tasimelteon (bijv. fluvoxamine en ciprofloxacin).

#### *Sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol)*

De blootstelling aan tasimelteon steeg met ongeveer 50% wanneer het gelijktijdig met ketoconazol 400 mg werd toegediend (na vijf dagen ketoconazol 400 mg per dag). Het klinische belang van deze enkele factor is onduidelijk, maar voorzichtigheid is geboden en zodoende de patiënt bij verhoogde blootstelling te controleren.

#### *Sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampin)*

Het gebruik van tasimelteon in combinatie met rifampin of andere CYP3A4-inductoren moet worden vermeden vanwege een potentieel sterke afname van de blootstelling aan tasimelteon met verminderde werkzaamheid als gevolg: de blootstelling aan tasimelteon daalde met ongeveer 90% wanneer het gelijktijdig toegediend werd met rifampin 600 mg (na elf dagen rifampin 600 mg per dag).

#### *Roken (matige CYP1A2-inductor)*

De blootstelling aan tasimelteon daalde bij rokers met ongeveer 40% ten opzichte van niet-rokers (zie rubriek 5.2). De patiënt dient te worden geïnstrueerd om tijdens het gebruik van tasimelteon te stoppen met roken of anderszins minder te roken.

#### *Bètablokkers*

De werkzaamheid van tasimelteon neemt mogelijk af bij patiënten die gelijktijdig een bèta-adrenerge receptorantagonist toegediend krijgen. Het wordt aanbevolen om op werkzaamheid te controleren, waarbij de arts in gevallen waarin er bij een patiënt die met een bètablokker wordt behandeld geen werkzaamheid wordt vastgesteld, kan bekijken of de bètablokker door een niet-bètablokker kan worden vervangen of het gebruik van tasimelteon kan worden beëindigd.

#### Mogelijke effect van alcohol op tasimelteon

In een onderzoek bij 28 gezonde vrijwilligers werd gelijktijdig met een dosis van 20 mg tasimelteon een enkelvoudige dosis ethanol (0,6 g/kg voor vrouwen en 0,7 g/kg voor mannen) toegediend. Bij sommige psychomotorische proefmetingen (intoxicatie, dronkenschap, alertheid/sufheid, proef op evenwichtsplatform) was er een trend naar een sterker effect van tasimelteon plus ethanol tegenover alleen ethanol, maar het effect werd niet significant geacht.

## **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tasimelteon bij zwangere vrouwen. Bij onderzoek met dieren resulteerde de toediening van tasimelteon tijdens de zwangerschap in ontwikkelingstoxiciteit (embryofoetale mortaliteit, gedragsneurologische stoornissen en afgenomen groei en ontwikkeling van jongen) bij doses hoger dan de klinische doses. Uit voorzorg verdient het de voorkeur het gebruik van tasimelteon te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of tasimelteon/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tasimelteon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van tasimelteon op de vruchtbaarheid van de mens. Uit onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bleek dat oestruscycli verlengd werden bij ratten die met hoge doses tasimelteon behandeld werden, zonder effect op de paringsprestatie of de mannelijke vruchtbaarheid en met slechts een marginaal effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tasimelteon kan slaperigheid veroorzaken en kan daarom van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten tasimelteon ingenomen hebben, dienen ze hun activiteiten te beperken tot het zich klaarmaken om te gaan slapen en mogen ze geen machines bedienen omdat tasimelteon van invloed kan zijn op de uitvoering van handelingen die volledige geestelijke alertheid vereisen.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen (>3%) tijdens klinische studies waren hoofdpijn (10,4%), slaperigheid (8,6%), misselijkheid (4,0%) en duizeligheid (3,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen waren meestal licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard.

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling traden op bij 2,3% van de patiënten die met tasimelteon behandeld werden. De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting leidden, waren slaperigheid (0,23%), nachtmerries (0,23%) en hoofdpijn (0,17%).

##### Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij volwassen patiënten die met tasimelteon behandeld werden, afgeleid van onderzoeken met 1.772 patiënten die met tasimelteon behandeld werden. De volgende termen en frequenties worden toegepast en gepresenteerd volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Samenvatting van de bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Psychische stoornissen		Slaapstoornis, slapeloosheid, ongewone dromen	Nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slaperigheid en duizeligheid	Dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus
Maag-darmstelselaandoeningen		Dyspepsie, misselijkheid, droge mond	
Nier- en urinewegaandoeningen			Frequente urinelozing
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Mistig gevoel in het hoofd
Onderzoeken		Verhoogd alanine-aminotransferase	Verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde gamma-glutamyltransferase

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9. Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met het effect van een overdosis tasimeltoon.

Zoals bij de behandeling van iedere overdosis moeten algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen worden getroffen, waar gepast in combinatie met een onmiddellijke maagspoeling. Zo nodig moeten intraveneuze vloeistoffen worden toegediend. Ademhaling, polsfrequentie, bloeddruk en andere passende lichaamsfuncties moeten worden gemeten en er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden getroffen.

Hemodialyse was effectief in het klaren van tasimeltoon en het grootste deel van de belangrijkste metabolieten bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar het is onbekend of hemodialyse de blootstelling doeltreffend vermindert in geval van overdosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, melatoninereceptoragonisten, ATC-code: N05CH03

#### Werkingsmechanisme

Tasimeltoon is een circadiane regulator die de inwendige klok in de suprachiasmatische kern (SCN) aanpast. Tasimeltoon werkt als duale melatoninereceptoragonist (DMRA) met selectieve agonistische activiteit op de MT<sub>1</sub>- en MT<sub>2</sub>-receptoren. Men vermoedt dat deze receptoren betrokken zijn bij de aansturing van de circadiane ritmes.

De inwendige klok regelt de circadiane ritmes van hormonen waaronder melatonine en cortisol en de uitlijning/synchronisering van de fysiologische processen van de slaap-waakcyclus en de metabole en cardiovasculaire homeostase.

#### Farmacodynamische effecten

Tasimeltoon werkt als DMRA op de MT<sub>1</sub>- en MT<sub>2</sub>-receptoren. Tasimeltoon vertoont een grotere affiniteit voor de MT<sub>2</sub>-receptor dan voor de MT<sub>1</sub>-receptor. De meest voorkomende metabolieten van tasimeltoon hebben minder dan een tiende van de bindingsaffiniteit van de moedermolecule voor zowel de MT<sub>1</sub>- als de MT<sub>2</sub>-receptor.

Tasimeltoon en de meest voorkomende metabolieten ervan hebben geen noemenswaardige affiniteit voor meer dan 160 andere farmacologisch relevante receptoren. Dit geldt ook voor het GABA-receptorcomplex, de bindingsplaats voor sedatieve hypnotica, en receptoren die binden aan neuropeptiden, cytokinen, serotonine, noradrenaline, acetylcholine en opiaten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tasimeltoon bij de behandeling van niet-24-uurs slaap-waakstoornis (Non-24) werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische parallelgroepsonderzoeken (SET en RESET) bij volledig blinde patiënten met Non-24.

In SET werden 84 patiënten met Non-24 (mediane leeftijd 54 jaar) gerandomiseerd om gedurende maximaal zes maanden één uur voor het slapengaan, telkens op hetzelfde tijdstip, tasimeltoon 20 mg of placebo toegediend te krijgen.

RESET was een gerandomiseerd afbouwonderzoek met 20 patiënten met Non-24 (mediane leeftijd 55 jaar) dat was opgezet om de handhaving van de werkzaamheid van tasimeltoon na 12 weken te beoordelen. De patiënten kregen ongeveer 12 weken lang één uur voor het slapengaan, telkens op hetzelfde tijdstip, tasimeltoon 20 mg toegediend. Patiënten bij wie de berekende piekconcentratie melatonine (de acrofase van

melatonine) tijdens de aanloopfase telkens op ongeveer hetzelfde moment van de dag optrad (in tegenstelling tot de verwachte dagelijkse vertraging), werden gerandomiseerd om gedurende acht weken placebo toegediend te krijgen of door te gaan met de dagelijkse behandeling met tasimelteon 20 mg.

In SET en RESET werd de entrainment van de inwendige klok zoals gemeten met aMT6s en cortisol beoordeeld. Beide onderzoeken toonden aan dat tasimelteon entrainment van de inwendige klok tot stand kan brengen bij patiënten met Non-24, en RESET wees uit dat voortzetting van de dagelijkse behandeling met tasimelteon noodzakelijk is om de entrainment te handhaven.

#### Entrainment bij niet-24-uurs slaap-waakstoornis

In SET zorgde tasimelteon in maand 1 voor een significant hoger percentage entrainment van de circadiane ritmes dan placebo zoals gemeten met aMT6s en cortisol (respectievelijk 20% vs. 2,6% en 17,5% vs. 2,6%). Uit analyses van de entrainment in maand 7 in een subgroep van patiënten bleek dat bij 59% van de met tasimelteon behandelde patiënten entrainment optrad in maand 7, wat erop wijst dat het bij sommige patiënten weken of maanden kan duren voordat er een respons op de behandeling optreedt. RESET toonde aan dat sprake was van handhaving van de entrainment bij gebruik van tasimelteon ten opzichte van afbouw met placebo (aMT6s: 90% vs. 20%, en cortisol: 80% vs. 20%).

#### Klinische respons bij niet-24-uurs slaap-waakstoornis

In SET en RESET werd de werkzaamheid van tasimelteon bij de behandeling van klinische symptomen vastgesteld, waaronder de circadiane slaap-waakcyclus en het globaal klinisch functioneren van patiënten met Non-24 (tabel 3). In SET werd een samengestelde schaal van vier metingen van de duur en het tijdstip van slaap 's nachts en overdag en het globale functioneren gebruikt om de klinische respons te beoordelen. Entrainment plus een score  $\geq 3$  op deze schaal, aangeduid als Non-24 klinische responsschaal (N24CRS), was vereist voor classificatie als klinische responder. De onderdelen van de schaal zijn te vinden in tabel 2.

**Tabel 2: Non-24 klinische responsschaal**

Beoordeling	Responsdrempel
<b>Slaap 's nachts tijdens 25% meest symptomatische nachten</b>	Toename gemiddelde slaapduur 's nachts $\geq 45$ minuten
<b>Slaap overdag tijdens 25% meest symptomatische dagen</b>	Afname gemiddelde slaapduur overdag $\geq 45$ minuten
<b>Tijdstip van slaap</b>	Toename $\geq 30$ minuten en een standaardafwijking $\leq 2$ uur tijdens dubbelblinde fase
<b>CGI-C</b>	$\leq 2,0$ van het gemiddelde van dag 112 en dag 183 ten opzichte van baseline

#### Klinische respons in metingen van duur en tijdstip van slaap-waak

In SET en RESET werden de duur en het tijdstip van slaap 's nachts en dutjes overdag beoordeeld met behulp van dagboeken die patiënten bijhielden. Tijdens SET werden tijdens de screening gedurende gemiddeld 88 dagen en tijdens de randomisatie gedurende gemiddeld 133 dagen patiëntendagboeken bijgehouden. Tijdens RESET werden tijdens de aanloopfase gedurende gemiddeld 57 dagen en tijdens de randomisatie-afbouwfase gedurende gemiddeld 59 dagen patiëntendagboeken bijgehouden.

Omdat symptomen van slaapverstoring 's nachts en slaperigheid overdag bij patiënten met Non-24 cyclisch zijn, waarbij de ernst varieert afhankelijk van de mate van synchronisatie van het circadiane ritme van de individuele patiënt met de 24-urige dag (het minst ernstig wanneer synchronisatie volledig is, het ernstigst

wanneer het circadiane ritme 12 uur uit de pas loopt), waren de werkzaamheidseindpunten voor de totale slaaptijd 's nachts en de duur van dutjes overdag gebaseerd op de 25% nachten met de minste slaap en de 25% dagen met de meeste slaaptijd overdag. In SET hadden patiënten in de tasimelteon-groep bij baseline gemiddeld respectievelijk 195 minuten slaap 's nachts en 137 minuten slaap overdag tijdens de 25% meest symptomatische nachten en dagen. Het gemiddelde tijdstip van de slaap ten opzichte van het gewenste tijdstip voor geconsolideerde slaap van de individuele patiënt gedurende ten minste één circadiane periode werd beoordeeld. Behandeling met tasimelteon leidde tot een significante verbetering ten opzichte van placebo voor al deze eindpunten in SET en RESET (zie tabel 3).

**Tabel 3: Effect van behandeling met tasimelteon 20 mg op klinische respons bij Non-24**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	%- verandering	P- waarde
<b>SET-onderzoek</b>				
<b>Klinische respons (Entrainment + 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>Slaap 's nachts tijdens 25% meest symptomatische nachten (minuten)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Slaap overdag tijdens 25% meest symptomatische dagen (minuten)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b><math>\geq 45</math> min. verbetering slaap 's nachts en overdag (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Tijdstip van slaap (minuten)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>RESET-onderzoek</b>				
<b>Slaap 's nachts tijdens 25% meest symptomatische nachten (minuten)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Slaap overdag tijdens 25% meest symptomatische dagen (minuten)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Tijdstip van slaap (minuten)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Hogere getallen wijzen op verbetering.

<sup>(2)</sup> Sensitiviteitsanalyse.

<sup>(3)</sup> P-waarde was gebaseerd op analyse van covariantiemodel, eenheden zijn LS gemiddelde minuten.

<sup>(4)</sup> Lagere getallen wijzen op verbetering.

<sup>(5)</sup> Post-hocanalyse.

#### Respons in metingen van het globaal klinisch functioneren

Patiënten die met tasimelteon behandeld werden, ondervonden een algehele verbetering van het globaal klinisch functioneren (CGI-C = 2,6) ten opzichte van patiënten die met placebo behandeld werden; deze laatste vertoonden geen verbeteringsstatus (CGI-C = 3,4) ten aanzien van de ernst van Non-24 bij baseline (LS gemiddelde verschil = -0,8; p = 0,0093) (tabel 4). De werkzaamheid van tasimelteon voor het verbeteren van het globaal klinisch functioneren werd beoordeeld in SET. De globale klinische indruk van verandering (CGI-C) weerspiegelt het algemene sociale, beroepsmatige en gezondheidskundige functioneren van de patiënt en wordt beoordeeld volgens een 7-puntsschaal, gecentreerd rond *Geen verandering (4)*, die onderzoekers hanteren om de verbetering van de symptomen van globaal functioneren van de patiënt ten opzichte van baseline te beoordelen. Het globaal functioneren werd beoordeeld als: 1 = *heel veel beter*; 2 =



veel beter; 3 = een klein beetje beter; 4 = geen verandering; 5 = een klein beetje slechter; 6 = veel slechter; of 7 = heel veel slechter.

**Tabel 4: Globaal klinisch functioneren van patiënten met Non-24**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	P-waarde
CGI-C (LS gemiddelde)	2,6	3,4	0,0093

Voor veiligheidsinformatie, zie rubriek 4.8.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met HETLIOZ in een of meerdere subgroepen van volledig blinde pediatrische patiënten met Non-24. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van tasimelteon verloopt lineair voor doses van 3 tot 300 mg (0,15 tot 15 keer de aanbevolen dagelijkse dosering). De farmacokinetiek van tasimelteon en de metabolieten ervan veranderde niet na herhaalde dagelijkse toediening.

#### Absorptie

De piekconcentratie ( $T_{max}$ ) van tasimelteon trad ongeveer 0,5 uur na orale toediening in nuchtere toestand op. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van tasimelteon is 38%.

Wanneer tasimelteon ingenomen werd met een vetrijke maaltijd, was de  $C_{max}$  van tasimelteon 44% lager dan bij toediening in nuchtere toestand en werd de mediane  $T_{max}$  vertraagd met ongeveer 1,75 uur. Tasimelteon moet derhalve zonder voedsel worden ingenomen; indien patiënten een vetrijke maaltijd nuttigen, wordt aangeraden ten minste twee uur te wachten alvorens tasimelteon in te nemen.

#### Distributie

Het schijnbare orale distributievolume bij steady state van tasimelteon bij jonge gezonde proefpersonen is ongeveer 59 - 126 L. Bij therapeutische concentraties is tasimelteon voor ongeveer 88,6 – 90,1% gebonden aan eiwitten.

#### Biotransformatie

Tasimelteon wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Het metabolisme van tasimelteon bestaat primair uit oxidatie op meerdere plaatsen en oxidatieve dealkylering die leidt tot opening van de dihydrofuranring, gevolgd door verdere oxidatie met als resultaat een carboxylzuur. De enzymen CYP1A2 (35,4%) en CYP3A4 (24,3%) spelen een rol bij het metabolisme van tasimelteon. CYP2C9 (18,8%) en CYP2C19 (15,1%) dragen ook bij tot het metabolisme van tasimelteon. De klaring van tasimelteon lijkt niet beïnvloed te worden door de polymorfismen in deze enzymen.

Fenolische glucuronidering is de voornaamste fase II metabole route.

Belangrijke metabolieten hadden maximaal 13-voudige activiteit bij melatoninereceptoren ten opzichte van tasimelteon.

#### Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabelde tasimelteon werd 80% van de totale radioactiviteit in de urine uitgescheiden en ongeveer 4% in de ontlasting, met als gevolg een gemiddeld herstel van 84%. Minder dan 1% van de dosis werd als moederverbinding in de urine uitgescheiden.

De waargenomen gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd voor tasimeltoon bedraagt  $1,3 \pm 0,4$  uur. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd  $\pm$  standaardafwijking van de belangrijkste metabolieten varieert van  $1,3 \pm 0,5$  tot  $3,7 \pm 2,2$ .

Herhaalde eenmaaldaagse dosering met tasimeltoon leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetische parameters of significante ophoping van tasimeltoon.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

Bij oudere proefpersonen steeg de blootstelling aan tasimeltoon met ongeveer een factor 2 ten opzichte van jongere volwassenen. Als gevolg van de totale interindividuele proefpersoonvariabiliteit van tasimeltoon is deze stijging klinisch niet betekenisvol en wordt dosisaanpassing niet aanbevolen.

#### *Geslacht*

De gemiddelde totale blootstelling van tasimeltoon was ongeveer 1,6 maal hoger bij vrouwelijke proefpersonen dan bij mannelijke. Als gevolg van de totale interindividuele proefpersoonvariabiliteit van tasimeltoon is deze stijging klinisch niet betekenisvol en wordt dosisaanpassing niet aanbevolen.

#### *Ras*

Ras is niet van invloed op de schijnbare klaring van tasimeltoon.

#### *Leverinsufficiëntie*

Het farmacokinetische profiel van een dosis van 20 mg tasimeltoon werd vergeleken bij 8 proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score  $\geq 5$  en  $\leq 6$  punten), 8 proefpersonen met matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score  $\geq 7$  en  $\leq 9$  punten) en 13 overeenkomende gezonde controlepatiënten. De blootstelling aan tasimeltoon steeg minder dan tweevoudig bij proefpersonen met matig ernstige leverinsufficiëntie. Er is derhalve geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Tasimeltoon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C); voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer HETLIOZ wordt voorgeschreven aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Het farmacokinetische profiel van een dosis van 20 mg tasimeltoon werd vergeleken bij 8 proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 8 proefpersonen met terminale nierziekte (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) die hemodialyse nodig hadden en 16 overeenkomende gezonde controlepatiënten. Er was geen aanwijsbaar verband tussen tasimeltoon CL/F en nierfunctie, zoals gemeten aan de hand van de geschatte creatinineklaring of eGFR. Proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie hadden een 30% lagere CL/F-klaring dan overeenkomende controlepatiënten; wanneer rekening gehouden werd met variabiliteit, was het verschil echter niet significant. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### *Rokers (roken is een matige CYP1A2-inductor)*

De blootstelling aan tasimeltoon daalde bij rokers met ongeveer 40% ten opzichte van niet-rokers (zie rubriek 4.5). De patiënt dient te worden geïnstrueerd om tijdens het gebruik van tasimeltoon te stoppen met roken of anderszins minder te roken.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

#### Reproductietoxiciteit

Wanneer tasimelton tijdens de organogenese werd toegediend aan drachtige ratten, had dit geen effect op de embryofetale ontwikkeling. Wanneer tasimelton tijdens de organogenese werd toegediend aan drachtige konijnen, werd bij de hoogste dosis die getest werd (200 mg/kg/dag) embryoletaliteit en embryofetale toxiciteit (afname van het foetale lichaamsgewicht en vertraagde botvorming) waargenomen.

Orale toediening van tasimelton aan ratten tijdens de gehele organogenese en lactatie resulteerde in persistente afnames van lichaamsgewicht, vertraagde geslachtsrijpheid en lichamelijke ontwikkeling, gedragsneurologische stoornissen van jongen bij de hoogste dosis die getest werd en afname van lichaamsgewicht bij de middelste dosis die getest werd. De dosis zonder effect (50 mg/kg/dag) is ongeveer 25 keer de aanbevolen dosis bij de mens (RHD) op basis van  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

#### Carcinogenese

Er werden bij muizen geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel waargenomen; de hoogste dosis die getest werd is ongeveer 75 keer de RHD van 20 mg/dag, op basis van  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Bij ratten steeg de incidentie van levertumoren bij mannetjes (adenoom en carcinoom) en vrouwtjes (adenoom) bij een dosis van 100 en 250 mg/kg/dag; de incidentie van tumoren van de uterus (endometrium-adenocarcinoom) en uterus en cervix (plaveiselcelcarcinoom) steeg bij 250 mg/kg/dag. Bij de laagste dosis die getest werd bij ratten, d.w.z. ongeveer tien keer de RHD op basis van  $\text{mg}/\text{m}^2$ , steeg de incidentie van tumoren niet.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van harde capsule

Watervrije lactose  
Microkristallijne cellulose  
Crosscarmellosenatrium  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Omhuysel van harde capsule

Gelatine  
Titaniumdioxide  
Brijlantblauw FCF  
Erytrosine  
Oranjegeel S (E110)

#### Witte drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Natriumhydroxide  
Povidon  
Titaniumdioxide

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van de fles: 30 dagen.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

In de originele verpakking bewaren en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met 30 harde capsules, met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een inductie-afdichting van polypropyleenhars. Iedere fles bevat ook 1,5 g silicagel als droogmiddel en polyester opvulmateriaal.

Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1008/001

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 3 juli 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP – risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR FLES MET 30 CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HETLIOZ 20 mg harde capsules  
tasimelteon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 20 mg tasimelteon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en oranjegeel S (E110).  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule  
30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Neem het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na openen binnen 30 dagen gebruiken.

Openingsdatum:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de originele verpakking bewaren en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1008/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

HETLIOZ  
20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR FLES MET 30 CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HETLIOZ 20 mg harde capsules  
tasimelteon

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 20 mg tasimelteon.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en oranjegeel S (E110).  
Zie de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de originele verpakking bewaren en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1008/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

HETLIOZ  
20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **HETLIOZ 20 mg harde capsules** tasimelteon

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is HETLIOZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is HETLIOZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

HETLIOZ bevat de werkzame stof tasimelteon. Dit soort geneesmiddel wordt aangeduid als “melatonine-agonist” die werkt als regulator van dagelijkse lichaamsritmes.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van niet-24-uurs slaap-waakstoornis (Non-24) bij volwassenen die volledig blind zijn.

#### **Hoe werkt HETLIOZ?**

Bij mensen met een normaal gezichtsvermogen helpen de verschillende lichtniveaus overdag en 's nachts bij het synchroniseren van inwendige lichaamsritmes, zoals een slaperig gevoel 's nachts en een actief gevoel overdag. Het lichaam stuurt deze ritmes aan via meerdere routes, waaronder een hogere of lagere productie van het hormoon melatonine.

Patiënten met Non-24 die volledig blind zijn, zien geen licht, zodat hun lichaamsritmes niet synchroon lopen met de 24-uurswereld, met als gevolg perioden van slaperigheid overdag en slapeloosheid 's nachts. De werkzame stof in HETLIOZ, tasimelteon, werkt als tijdwaarnemer voor de lichaamsritmes en past deze iedere dag aan. Tasimelteon synchroniseert de lichaamsritmes met de gebruikelijke dag- en nachtcyclus van 24 uur en verbetert zo het slaappatroon. Vanwege individuele verschillen in de lichaamsritmes bij mensen kan het weken tot wel drie maanden duren voordat een verbetering van de symptomen merkbaar is.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

U bent allergisch voor tasimelteon of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Als u HETLIOZ heeft ingenomen, dient u zich klaar te maken om naar bed te gaan en alleen activiteiten uit te voeren die u normaal gesproken uitvoert voor u naar bed gaat.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef HETLIOZ niet aan kinderen die jonger zijn dan 18 jaar. HETLIOZ is namelijk niet getest bij mensen jonger dan 18 jaar en het effect ervan is onbekend.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast HETLIOZ nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat onder meer om:

- geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van een enzym genaamd CYP1A2 verminderen. Een voorbeeld hiervan is fluvoxamine, dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en obsessief-compulsieve stoornis (OCD);
- geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van een enzym genaamd CYP3A4 verminderen. Een voorbeeld hiervan is ketoconazol, dat wordt gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties;
- geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van een enzym genaamd CYP3A4 verhogen. Een voorbeeld hiervan is rifampicine, dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc);
- geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van een enzym genaamd CYP2C19 verminderen. Een voorbeeld hiervan is omeprazol, dat wordt gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur en gastro-oesofageale refluxaandoening (GERD);
- geneesmiddelen aangeduid als bètablokkers. Deze worden gebruikt om hoge bloeddruk en andere hartproblemen te behandelen. Enkele voorbeelden zijn atenolol, metoprolol en propranolol.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u HETLIOZ inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het heeft de voorkeur om als voorzorgsmaatregel tijdens de zwangerschap geen tasimelteon te gebruiken. Als u zwanger raakt terwijl u HETLIOZ gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts aangezien wordt geadviseerd HETLIOZ niet te gebruiken wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft.

### **HETLIOZ bevat lactose.**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **HETLIOZ bevat oranjegeel S (E110).**

Als u allergisch bent voor oranjegeel S (E110), neem dan contact op met uw arts. HETLIOZ bevat oranjegeel S (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

### **HETLIOZ bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

De aanbevolen dosis is iedere nacht één capsule, ingenomen één uur voordat u naar bed gaat. Probeer het geneesmiddel elke nacht op hetzelfde tijdstip in te nemen. Vanwege individuele verschillen in de lichaamsritmes bij mensen kan het weken of maanden duren voordat u een verbetering van de symptomen waarneemt. Daarom kan uw arts u vragen HETLIOZ drie maanden in te nemen voordat wordt beoordeeld of u baat bij het middel heeft.

## **HETLIOZ innemen**

- Neem het geneesmiddel via de mond in.
- Slik de capsule in zijn geheel door.
- U kunt HETLIOZ het beste op een lege maag innemen aangezien voedsel de hoeveelheid geneesmiddel die door uw lichaam wordt opgenomen kan verminderen. Als u een vetrijke maaltijd nuttig vlak vóór het tijdstip waarop u het geneesmiddel normaal gesproken inneemt, kunt u beter twee uur wachten voordat u HETLIOZ inneemt.
- Druk de dop omlaag en draai deze tegen de wijzers van de klok in om de fles te openen.

## **Heeft u te veel HETLIOZ ingenomen?**

Als u per ongeluk meer HETLIOZ heeft ingenomen dan uw arts heeft aanbevolen, neem dan direct contact op met uw arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies. Houd de fles bij u, zodat u gemakkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

## **Bent u vergeten HETLIOZ in te nemen?**

- Sla de gemiste dosis over. Neem de volgende dag gewoon de normale dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis.

## **Als u stopt met het innemen van HETLIOZ**

Stop niet met het innemen van HETLIOZ zonder met uw arts te overleggen.

- Als u HETLIOZ niet iedere nacht inneemt, verdwijnt de synchronisatie van de lichaamsritmes met de gebruikelijke dag- en nachtcyclus van 24 uur weer. Dit betekent dat symptomen zullen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel optreden.

### **Zeer vaak** (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn

### **Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- verandering van slaappatroon
- slapeloosheid
- duizeligheid
- droge mond
- vermoeidheid
- verstoorde spijsvertering
- misselijkheid in de maag
- bloedonderzoek dat wijst op veranderingen in de werking van de lever (alanineaminotransferase)
- ongewone dromen
- slaperigheid

### **Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- abnormale of veranderde smaak
- bloedonderzoek dat wijst op veranderingen in de werking van de lever (aspartaataminotransferase en gammaglutamyltransferase)
- overdag vaker plassen
- nachtmerries
- oorsuizen
- mistig gevoel in het hoofd



## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
- In de originele verpakking bewaren en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tasimelteon. Elke harde capsule bevat 20 mg tasimelteon.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrije lactose, microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat.
- Het omhulsel van de harde capsule bestaat uit gelatine, titaandioxide, briljantblauw FCF, erytrosine en oranjegeel S (E110).
- De witte drukinkt bevat schellak, propyleenglycol, natriumhydroxide, povidon en titaniumdioxide.

### Hoe ziet HETLIOZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

HETLIOZ harde capsules zijn ondoorzichtige donkerblauwe capsules waarop met witte inkt "VANDA 20 mg" is gedrukt. Iedere fles heeft een kindveilige dop en bevat 30 harde capsules.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederland

### Fabrikant

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### België/Belgique/Belgien

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tél./Tel.: +49 (0)89 3803772-0

### Lietuva

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel. +49 (0)89 3803772-0

### България

### Luxembourg/Luxemburg

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Тел: +49 (0)89 3803772-0

**Česká republika**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Danmark**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

**Deutschland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Eesti**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Ελλάδα**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

**España**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**France**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tél: +49 (0)89 3803772-0

**Hrvatska**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Ireland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Ísland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Sími: +49 (0)89 3803772-0

**Italia**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Κύπρος**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

**Latvija**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
+49 (0)89 3803772-0

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Magyarország**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

**Malta**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Nederland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Norge**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

**Österreich**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Polska**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

**Portugal**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**România**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Slovenija**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Slovenská republika**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Suomi/Finland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Puh/Tel: +49 (0)89 3803772 -0

**Sverige**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**United Kingdom**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V  
Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

## **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).