

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

HETLIOZ 20 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 20 mg tasimelteon.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 183,25 mg laktose (vannfri) og 0,03 mg av fargestoffet paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Mørk blå, opak, hard kapsel (dimensjon 19,4 mm x 6,9 mm) merket med «VANDA 20 mg» i hvitt blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

HETLIOZ er indisert for behandling av frittløpende døgnrytme («non-24-hour sleep-wake disorder», eller non-24) hos helt blinde voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Dose og administrasjonstidspunkt*

Den anbefalte dosen er 20 mg (1 kapsel) tasimelteon daglig, som tas én time før leggetid, hver kveld på samme tidspunkt.

HETLIOZ er til varig bruk.

##### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig for personer som er eldre enn 65 år (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Tasimelteon er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Forsiktighet må derfor utvises når tasimelteon forskrives til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av tasimelteon hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk. Harde kapsler skal svelges hele. Unngå å bryte over, da pulveret har en ubehagelig smak.

Tasimelton skal tas uten mat; hvis pasienten spiser et måltid med høyt fettinnhold, anbefales det å vente i minst 2 timer før tasimelton tas (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter inntak av tasimelton skal pasienters aktivitet begrenses til å stille seg for natten.

Forsiktighet skal utvises når tasimelton administreres sammen med fluvoksamin eller andre sterke CYP1A2-hemmere, spesielt de som også hemmer andre enzymer som er involvert i utskillingen av tasimelton på grunn av en mulig stor økning i tasimelton-eksponering og større risiko for bivirkninger (se pkt. 4.5).

Forsiktighet skal utvises når tasimelton administreres sammen med rifampin eller andre CYP3A4-induktorer. Dette på grunn av en mulig stor reduksjon i tasimelton-eksponering med redusert effekt (se pkt. 4.5). Pasienter skal instrueres til å initiere tasimelton-behandling uten å ta hensyn til circadian-fasen. Leger skal evaluere pasientrespons på tasimelton 3 måneder etter at behandlingen er påbegynt ved bruk av et klinikerintervju for å vurdere deres helhetlige funksjon ved vektlegging på søvn-våken-klager.

#### Hjelpestoffer

HETLIOZ harde kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

HETLIOZ harde kapsler inneholder azo-fargestoffet paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Mulighet for at andre legemidler påvirker virkningen av tasimelton

CYP1A2 og CYP3A4 er enzymer som man vet spiller en rolle i metabolismen av tasimelton, med en mindre rolle for CYP2C9/C19. Det har vist seg at legemidler som hemmer CYP1A2 og CYP3A4 kan endre metabolismen av tasimelton *in vivo*.

#### *Sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin og enoksacin)*

Forsiktighet skal utvises når tasimelton administreres sammen med fluvoksamin eller andre sterke CYP1A2-hemmere, som ciprofloksacin og enoksacin, på grunn av en mulig stor økning i tasimelton-eksponering og større risiko for bivirkninger: AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>maks</sub> for tasimelton økte med henholdsvis 7 og 2 ganger ved samtidig administrasjon av fluvoksamin 50 mg (etter 6 dager med fluvoksamin 50 mg daglig). Dette anses som enda viktigere for sterke CYP1A2-hemmere som også hemmer andre enzymer som er involvert i utskilling av tasimelton (f.eks. fluvoksamin og ciprofloksacin).

*Sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol)*

Eksponering for tasimelton økte med omtrent 50 % når det ble administrert sammen med ketokonazol 400 mg (etter 5 dager med 400 mg ketokonazol daglig). Kliniske relevansen av denne enkeltfaktoren er uklar, men det anbefales å overvåke pasienten ved økt eksponering.

*Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampin)*

Bruken av tasimelton sammen med rifampin eller andre CYP3A4-induktorer bør unngås fordi det kan mulig føre til en stor reduksjon i tasimelton-eksponering med redusert effekt: eksponering for tasimelton ble redusert med omtrent 90 % når det ble administrert samtidig med rifampin 600 mg (etter 11 dager med 600 mg rifampin daglig).

*Røyking (moderat CYP1A2-induktor)*

Tasimelton-eksponering ble redusert med omtrent 40 % hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere (se pkt. 5.2). Pasienten skal instrueres til å slutte eller redusere røyking mens vedkommende tar tasimelton.

*Betablokkere*

Effekten av tasimelton kan bli redusert hos pasienter som bruker adrenerge beta-reseptorantagonister. Overvåkning av effekten anbefales hvis effekt ikke oppnås av en pasient på betablokkerlegemiddel. Legen kan vurdere om en substitusjon av et annet non-betablokkerlegemiddel for betablokkeren bør gis eller om bruken av Hetlioz skal seponeres.

Mulig effekt av alkohol på tasimelton

I en studie med 28 friske frivillige ble en enkeltdose etanol (0,6 g/kg hos kvinner og 0,7 g/kg hos menn) administrert sammen med 20 mg tasimelton. Noen psykomotoriske testparametre (intoksikasjon, beruselse, årvåkenhet/døsighet, balanseplattformtest) viste en tendens til større effekt av tasimelton sammen med etanol, sammenlignet med kun etanol, men effektene ble ikke ansett som signifikante.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tasimelton hos gravide kvinner. Dyrestudier viste at administrasjon av tasimelton under graviditet resulterte i utviklingstoksicitet (embryoføtal mortalitet, nedsatt nevrologisk atferdsfunksjon, samt nedsatt vekst og utvikling i avkom) ved doser som var større enn de som brukes i klinisk sammenheng. Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av tasimelton under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tasimelton eller dets metabolitter skiller ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som blir ammet kan ikke utelukkes. Det skal tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med HETLIOZ skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effektene av tasimelton på fertilitet hos mennesker. Studier av reproduksjons- og utviklingstoksicitet viste at brunstsykluser hos rotter ble forlenget ved høye doser med tasimelton, og viste ingen effekt på paringsdrift eller fertilitet hos hanner, og kun en marginal effekt på fertilitet hos hunner.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tasimelton kan forårsake somnolens og kan derfor ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etter inntak av tasimelton skal pasienter begrense sine gjøremål til å klargjøre seg for å gå til sengs, og ikke bruke maskiner, ettersom tasimelton kan svekke evnen til å utføre aktiviteter som krever full mental oppmerksomhet.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som oppsto under kliniske studiebehandlinger (> 3 %) var hodepine (10,4 %), somnolens (8,6 %), kvalme (4,0 %) og svimmelhet (3,1 %). Alvorlighetsgraden til de mest frekvente bivirkningene var som regel mild til moderat, og de var ofte forbigående.

Bivirkninger som førte til seponering av behandlingen forekom hos 2,3 % av pasientene som ble behandlet med tasimelton. De mest frekvente bivirkningene som førte til behandlingsseponering var somnolens (0,23 %), mareritt (0,23 %) og hodepine (0,17 %).

### Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor vises bivirkningene som ble meldt hos voksne pasienter som ble behandlet med tasimelton, og stammer fra kliniske studier med totalt 1772 pasienter som ble behandlet med tasimelton. Det brukes følgende uttrykk og frekvenser som er oppført etter organklasse i MedDRA-systemet: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter avtagende alvorlighet.

**Tabell 1: Oversikt over bivirkninger**

Organklasser	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Psykiatriske lidelser		søvnforstyrrelse, søvnløshet, unormale drømmer	mareritt
Nevrologiske sykdommer	hodepine	somnolens, svimmelhet	dysgeusi
Sykdommer i øre og labyrint			tinnitus
Gastrointestinale sykdommer		dyspepsi, kvalme, tørr munn	
Sykdommer i nyre og urinveier			pollakisuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue	føle seg omtåket
Undersøkelser		økt ALAT (alanin-aminotransferase)	økt ASAT (aspartat-aminotransferase), økt GGT (gamma-glutamyltransferase)

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med effektene av en overdose tasimelton.

Som med behandling av andre overdoser skal generelle symptomatiske og støttende tiltak iverksettes, om nødvendig med umiddelbar pumping av magesekken. Intravenøse væsker administreres ved behov. Respirasjon, puls, blodtrykk og andre relevante vitale tegn skal overvåkes, og generelle støttende tiltak skal iverksettes.

Selv om hemodialyse var en effektiv metode for å skille ut tasimelton og mesteparten av de viktigste metabolittene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det ikke kjent om hemodialyse gir en effektiv reduksjon i eksponering i et overdoseringsstilfelle.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05CH03

#### Virkningsmekanisme

Tasimelton er en døgnrytmeregulator som stiller kroppens biologiske klokke i suprachiasmatiske kjernen («suprachiasmatic nucleus», SCN) inn på nytt. Tasimelton virker som en dobbel melatoninreseptoragonist (DMRA) med en selektiv agonistaktivitet på MT1- og MT2-reseptorene. Man tror at disse reseptorene er involvert i styringen av døgnrytmen.

Den indre biologiske klokken regulerer døgnrytmen til hormoner som melatonin og kortisol, og samkjører/synkroniserer de fysiologiske prosessene av søvn/våkenhetsrytmen og metabolsk og kardiovaskulær homeostase.

#### Farmakodynamiske effekter

Tasimelton virker som en DMRA på MT1- og MT2-reseptorene. Tasimelton viser en større affinitet for MT2-reseptoren, sammenlignet med MT1-reseptoren. Metabolittene til tasimelton som det er mest av har mindre enn en tittel av bindingsaffiniteten til primærmolekylet for både MT1- og MT2-reseptorer.

Tasimelton og metabolittene det er mest av har ingen merkbar affinitet for mer enn 160 andre farmakologisk relevante reseptorer. Disse omfatter GABA-reseptorkomplekset, bindingsplassen for sedative hypnotika, og reseptorer som binder neuropeptider, cytokiner, serotonin, noradrenalin, acetylkolin og opiater.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tasimelton i behandlingen av frittstående døgnrytme (Non-24) ble fastslått i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier med parallelle grupper (SET og RESET) hos helt blinde pasienter med Non-24.

I SET ble 84 pasienter med Non-24 (med medianalder på 54 år) randomisert til å få tasimelton 20 mg eller placebo, én time før leggetid, hver kveld på samme tidspunkt i opptil 6 måneder.

RESET var en randomisert seponeringsstudie med 20 pasienter med Non-24 (medianalder på 55 år) som var designet for å vurdere om tasimelton kunne opprettholde effekten etter 12 uker. Pasienter fikk tasimelton 20 mg i omtrent 12 uker én time før leggetid, hver kveld på samme tidspunkt. De pasientene, der det kalkulerte tidspunktet for maksimal melatoninkonsentrasjon (melatonin-akrofase) opptrådte på omtrent samme tidspunkt (sammenlignet med den forventede daglige forsinkelsen) i innkjøringsfasen, ble randomisert til placebo eller fortsatt daglig behandling med tasimelton 20 mg i 8 uker.

I SET og RESET ble synkronisering av den indre biologiske klokken vurdert ved hjelp av aMT6s- og kortisolmåling. Begge studier viste tasimelteons evne til å synkronisere den indre biologiske klokken hos pasienter med Non-24, og RESET viste at det er nødvendig å fortsette med en daglig dose tasimelton for å opprettholde denne synkroniseringen.

### Synkronisering av frittløpende døgnrytme

I SET synkroniserte tasimelton døgnrytmen etter 1 måned i signifikant høyere grad enn placebo, målt ved hjelp av en aMT6s- og kortisolmåling (henholdsvis 20 % mot 2,6 % og 17,5 % mot 2,6 %). Synkroniseringsanalyser etter 7 måneder hos en undergruppe pasienter viste at 59 % av tasimelton-behandlede pasientene oppnådde synkronisering etter 7 måneder, noe som tyder på at behandlingsrespons kan ta uker eller måneder for noen pasienter. RESET viste at behandling med tasimelton klarte å opprettholde synkronisering bedre enn placebo (aMT6s: 90 % mot 20 % og kortisol: 80 % mot 20 %).

### Klinisk respons hos pasienter med frittløpende døgnrytme

Effekten av tasimelton i behandling av kliniske symptomer, som søvn/våkenhetsrytmen gjennom døgnet og generell klinisk funksjon, hos pasienter med Non-24 ble fastslått i SET og RESET (Tabell 3). I SET ble det brukt en sammensatt skala av 4 mål på varighet og timing av nattesøvn og dagsøvn, samt generell funksjon for å evaluere klinisk respons. Synkronisering, samt en score av  $\geq 3$  på denne skalaen (Non-24-klinisk responsskala, N24CRS) krevdes for å bli klassifisert som klinisk respons. Skalaens bestanddeler er oppført i Tabell 2.

**Tabell 2: Klinisk responsskala for pasienter med Non-24**

Vurdering	Responsterskel
Nattesøvn i de 25 % mest symptomatiske nettene	$\geq 45$ minutters økning i gjennomsnittlig varighet av nattesøvn
Dagsøvn på de 25 % mest symptomatiske dagene	$\geq 45$ minutters reduksjon i gjennomsnittlig varighet av dagsøvn
Timing av søvnperioden	$\geq 30$ minutter økning og et standardavvik på $\leq 2$ timer i løpet av den dobbeltblinde fasen
CGI-C	$\leq 2,0$ fra gjennomsnittet på dag 112 og dag 183, sammenlignet med baseline

### Klinisk respons i søvn/våkenhetsmengde og mål for timing

SET og RESET vurderte varigheten og timingen av nattesøvn og dagsøvn ved hjelp av dagbøker som ble fylt ut av pasienten. I SET ble pasientdagbøkene fylt ut i gjennomsnittlig 88 dager under screening og 133 dager under randomisering. I RESET ble pasientdagbøkene fylt ut i gjennomsnittlig 57 dager i innkjøringsfasen og 59 dager i den randomiserte seponeringsfasen.

Ettersom symptomene av forstyrrelser i nattesøvn og søvntrang på dagtid er sykliske hos pasienter med Non-24, med varierende alvorlighetsgrad etter avvik av den enkelte pasientens døgnrytme i forhold til 24-timersdagen (minst alvorlig når de er helt like, mest alvorlig når avviket er 12 timer), ble effektendepunktene total søvntid nattetid og søvn gjennom dagen basert på de 25 % av nettene med minst nattesøvn, og de 25 % av dagene med mest dagsøvn. I SET hadde pasientene i tasimelton-gruppen ved baseline en gjennomsnittlig nattesøvn på henholdsvis 195 minutter og 137 minutter dagsøvn på de 25 % mest symptomatiske nettene og dagene. Det ble gjort en vurdering av gjennomsnittlig tidspunkt for søvnperioden i forhold til personens ønskede periode for uforstyrret søvn over minst ett døgn. Sammenlignet med placebo førte behandling med tasimelton til en signifikant forbedring for all disse endepunktene i SET og RESET (se Tabell 3).

**Tabell 3: Effekter av behandling med tasimelteon 20 mg på klinisk respons hos pasienter med Non-24**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	Forskjell i %	p-verdi
<b>SET-studie</b>				
Klinisk respons (synkronisering + N24CRS-score $\geq 3$ ) <sup>(1)</sup>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS $\geq 3$ <sup>(2)</sup>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS $\geq 2$ <sup>(2)</sup>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Nattesøvn i de 25 % mest symptomatiske nettene (i minutter) <sup>(3)</sup>	56,80	17,08	39,71	0,0055
Dagsøvn på de 25 % mest symptomatiske dager (i minutter) <sup>(3),(4)</sup>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
$\geq 45$ min. forbedring for både nattesøvn og dagsøvn (%) <sup>(5)</sup>	31,6	8,8	22,8	0,0177
Timing av søvnperioden (minutter) <sup>(1),(3)</sup>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>RESET-studie</b>				
Nattesøvn i de 25 % mest symptomatiske nettene (i minutter) <sup>(3)</sup>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Dagsøvn på de 25 % mest symptomatiske dager (i minutter) <sup>(3),(4)</sup>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Timing av søvnperioden (minutter) <sup>(1),(3)</sup>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

(1) Høyere tall tyder på forbedring

(2) Følsomhetsanalyse

(3) P-verdi var basert på kovariansanalysemodellen, enhet er minutter, minste kvadraters (LS) gjennomsnitt

(4) Lavere tall tyder på forbedring

(5) Post hoc-analyse

#### Respons i mål for generell klinisk funksjon

Tasimelteon-behandlede pasienter viste totalt sett en forbedring i generell klinisk funksjon (CGI-C = 2,6), sammenlignet med placebo-pasienter som ikke viste noen forbedring (CGI-C = 3,4) sammenlignet med alvorlighetsgraden til Non-24 ved baseline (LS gjennomsnittlig forskjell = -0,8; p = 0,0093) (Tabell 4). Effektiviteten av tasimelteon til forbedring av generell klinisk funksjon ble evaluert i SET. Generelt klinisk inntrykk av endring (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) gjenspeiler hvordan pasienten generelt sett fungerer i sosial, yrkesmessig og helsemessig sammenheng, og blir evaluert ved hjelp av en 7-punkts skala med *Ingen endring* (4) som midtverdi. Utprøvere brukte denne skalaen for å bedømme pasientens forbedring i forhold til baseline vedrørende symptomer på hvordan de generelt sett fungerte. Verdiene var som følger:

1 = veldig stor forbedring; 2 = stor forbedring; 3 = minimal forbedring; 4 = ingen endring; 5 = minimal forverring; 6 = stor forverring; eller 7 = veldig stor forverring.

**Tabell 4: Generell klinisk funksjon hos pasienter med Non-24**

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	p-verdi
CGI-C (LS gjennomsnitt)	2,6	3,4	0,0093

Se pkt. 4.8 for sikkerhetsinformasjon.



## Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med HETLIOZ i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Non-24 hos totalt blinde. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Tasimelteons farmakokinetikk er lineær over doseringsområdet 3 til 300 mg (0,15 til 15 ganger anbefalt daglig dose). De farmakokinetiske egenskapene til tasimelton og dets metabolitter endret seg ikke ved gjentatte daglige doser.

### Absorpsjon

Tasimeltonkonsentrasjon nådde maksimal verdi ( $T_{maks}$ ) etter omtrent 0,5 timer etter oral administrering i fastende tilstand. Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet av tasimelton er 38 %.

Ved administrering sammen med et fettrikt måltid var tasimelteons  $C_{maks}$  44 % lavere enn ved administrering i fastende tilstand, og medianverdien for  $T_{maks}$  ble forsinket med omtrent 1,75 timer. Derfor skal tasimelton tas uten mat; dersom pasienter inntar et fettrikt måltid anbefales det å vente i minst 2 timer før de tar tasimelton.

### Distribusjon

Det tilsynelatende orale distribusjonsvolumet ved steady-state av tasimelton hos unge, friske forsøkspersoner er omtrent 59-126 liter. Ved terapeutiske konsentrasjoner er omtrent 88,6-90,1 % av tasimeltonet bundet til proteiner.

### Biotransformasjon

Tasimelton blir i stor grad metabolisert. Metabolismen av tasimelton skjer hovedsakelig gjennom oksidasjon på flere steder og oksidativ dealkylering som fører til åpning av dihydrofuranringen, etterfulgt av ytterligere oksidasjon som gir en karboksylsyre. CYP1A2 (35,4%) og CYP3A4 (24,3%) er enzymer som man vet spiller en rolle i metabolismen av tasimelton. CYP2C9 (18,8 %) og CYP2C19 (15,1 %) bidrar også til metabolismen av tasimelton. Utskilling av tasimelton ser ikke ut til å bli påvirket av polymorfismer i disse enzymene.

Fenolglukuronidering er den viktigste prosessen i fase II-metabolismen.

Viktige metabolitter hadde 13 ganger eller mindre aktivitet på melatoninreseptorer sammenlignet med tasimelton.

### Eliminasjon

Etter oral administrering av radioaktivt merket tasimelton ble 80 % av den totale radioaktiviteten skilt ut i urin og omtrent 4 % i avføring, noe som gir en total gjennomsnittlig gjenvinning på 84 %. Mindre enn 1 % av dosen ble skilt ut uendret i urin.

Den observerte gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden til tasimelton er  $1,3 \pm 0,4$  timer. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid  $\pm$  standardavvik av de viktigste metabolittene varierer fra  $1,3 \pm 0,5$  til  $3,7 \pm 2,2$ .

Gjentatte tasimeltondoser en gang daglig fører ikke til endringer i farmakokinetiske parametre eller signifikant akkumulasjon av tasimelton.

### Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Hos eldre forsøkspersoner økte eksponering for tasimelteon til omtrent det dobbelte, sammenlignet med ikke-eldre voksne. På grunn av tasimelteons generelle variabilitet fra person til person er denne økningen ikke klinisk signifikant, og dosejustering er ikke anbefalt.

### *Kjønn*

Den totale gjennomsnittlige eksponeringen for tasimelteon var omtrent 1,6 ganger større hos kvinner enn hos menn. På grunn av tasimelteons generelle variabilitet fra person til person er denne økningen ikke klinisk signifikant, og dosejustering er ikke anbefalt.

### *Rase*

Rase har ingen effekt på tilsynelatende clearance av tasimelteon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Den farmakokinetiske profilen for en dose på 20 mg tasimelteon ble sammenlignet blant 8 forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score  $\geq 5$  og  $\leq 6$  poeng), 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score  $\geq 7$  og  $\leq 9$  poeng), og 13 overensstemmende friske kontrollpersoner. Eksponering for tasimelteon økte til mindre enn en fordobling hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Tasimelteon er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Forsiktighet må derfor utvises når HETLIOZ forskrives til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Den farmakokinetiske profilen for en dose på 20 mg tasimelteon ble sammenlignet blant 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 8 forsøkspersoner med terminal nyresvikt (end-stage renal disease, ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som krevde hemodialyse, og 16 overensstemmende friske kontrollpersoner. Det fantes ingen tydelig sammenheng mellom clearance (CL/F) av tasimelteon og nyrefunksjon, målt ved enten estimert kreatininclearance eller eGFR. Forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon hadde 30 % lavere CL/F enn overensstemmende kontrollpersoner; når man ser på variabiliteten var forskjellen imidlertid ikke signifikant. Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### *Røyking (røyking er en moderat CYP1A2-induktor)*

Tasimelteon-eksponering ble redusert med omtrent 40 % hos røykere, sammenlignet med ikke-røykere (se pkt. 4.5). Pasienten skal instrueres til å slutte eller redusere røykingen mens vedkommende tar tasimelteon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

### Reproduksjonstoksisitet

Behandling med tasimelteon hos drektige rotter som var i perioden for organogenese hadde ingen effekt på embryoføtal utvikling. Ved tasimelteonbehandling hos drektige kaniner som var i perioden for organogenese ble det observert embryodødelighet og embryoføtal toksisitet (reduisert føtal kroppsvekt og forsinket bendannelse) ved den høyeste dosen som ble testet (200 mg/kg/dag).

Oral administrering av tasimelteon hos rotter helt frem til organogenese og laktasjon resulterte i vedvarende reduksjoner i kroppsvekt, forsinket seksuell modning og fysisk utvikling, nedsatt nevrologisk atferdsfunksjon hos avkom ved den høyeste dosen som ble testet, og redusert kroppsvekt i avkom ved mellomdosen. Høyeste

dose uten effekt (50 mg/kg/dag) er omtrent 25 ganger anbefalt dose for mennesker, oppgitt i mg/m<sup>2</sup>.

### Karsinogenisitet

Karsinogenisitet er ikke observert hos mus; den høyeste dosen som er testet er omtrent 75 ganger anbefalt dose for mennesker på 20 mg/dag, oppgitt i mg/m<sup>2</sup>. Hos rotter økte insidensen av levertumorer hos hanner (adenom og karsinom) og hunner (adenom) ved 100 og 250 mg/kg/dag; insidensen av tumorer i livmoren (adenokarsinom i livmoren), og livmor og livmorhals (plateepitelkarsinom) økte ved 250 mg/kg/dag. Det var ingen økning i antall tumorer ved den laveste dosen som ble testet hos rotter, som er omtrent 10 ganger anbefalt dose for mennesker, oppgitt i mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

#### Hard kapsel, kjerne

Laktose, vannfri  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Kolloidal silika, vannfri  
Magnesiumstearat

#### Hard kapsel, skall

Gelatin  
Titandioksid  
Briiljantblå FCF  
Erytrosin Paraoransje (E110)

#### Hvitt blekk

Skjellakk  
Propylenglykol  
Natriumhydroksid  
Povidon  
Titandioksid

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter første åpning av flasken: 30 dager

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalbeholderen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-flaske (polyetylen med høy tetthet) som inneholder 30 harde kapsler, med et barnesikkert lokk i polypropylen og med polypropylen-harpiks forsegling festet med varmeinduksjon. Hver flaske inneholder også en tørkemiddelbeholder med 1,5 g silikagel, og polyester fyllmateriale.  
Pakningsstørrelse: 30 harde kapsler.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1008/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juli 2015

Dato for siste fornyelse: 3. juli 2020

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL FLASKE SOM INNEHOLDER 30 KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

HETLIOZ 20 mg harde kapsler  
tasimelton

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 20 mg tasimelton.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og fargestoffet paraoransje (E110).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 harde kapsler

**5. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke svelg tørkemidlet.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 30 dager etter første åpning.

Åpnet dato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalbeholderen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1008/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

HETLIOZ  
20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT FOR FLASKE SOM INNEHOLDER 30 KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

HETLIOZ 20 mg harde kapsler  
tasimelton

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 20 mg tasimelton.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og fargestoffet paraoransje (E110).  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 harde kapsler

**5. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalbeholderen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1008/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

HETLIOZ  
20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### HETLIOZ 20 mg harde kapsler

tasimelteon

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva HETLIOZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker HETLIOZ
3. Hvordan du bruker HETLIOZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer HETLIOZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva HETLIOZ er og hva det brukes mot**

HETLIOZ inneholder virkestoffet tasimelteon. Denne typen legemiddel heter «melatoninagonist» og virker som en regulator for kroppens døgnrytme.

Dette legemidlet brukes for å behandle frittløpende døgnrytme («Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder», Non-24) hos voksne som er helt blinde.

#### **Hvordan HETLIOZ virker**

Hos de seende er det lysforskjellen mellom dag og natt som hjelper ved synkronisering av kroppens døgnrytme, slik at man blir trett om kvelden og er aktiv om dagen. Kroppen kontrollerer denne rytmen på mange forskjellige måter, blant annet ved å øke eller minske produksjonen av hormonet melatonin.

Pasienter med frittløpende døgnrytme (Non-24) som er helt blinde, kan ikke se lys. Det betyr at kroppens døgnrytme forskyver seg i forhold til 24-timersverden utenfor. Dette fører til at man opplever perioder hvor man føler seg trett om dagen, og at man ikke klarer å sove om natten. Virkestoffet i HETLIOZ, tasimelteon, kan virke som en tidtaker for kroppens rytmer og nullstiller dem hver dag. Det synkroniserer kroppens rytmer med den vanlige 24-timers døgnrytmen, og kan dermed forbedre søvnmønsteret. På grunn av at kroppsrytmene er forskjellige fra person til person kan det ta uker eller opptil 3 måneder før man merker forbedring i symptomer.

#### **2. Hva du må vite før du bruker HETLIOZ**

##### **Bruk ikke HETLIOZ**

- dersom du er allergisk overfor tasimelteon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter inntak av HETLIOZ skal du gjøre deg klar til å legge deg for natten, og bare gjøre de tingene som du vanligvis gjør før du legger deg.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi HETLIOZ til barn i alderen under 18 år. Det er fordi HETLIOZ ikke er blitt undersøkt hos personer under 18 år og effektene ikke er kjent.

### **Andre legemidler og HETLIOZ**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Disse omfatter:

- legemidler kjent for å redusere aktiviteten til et enzym som heter «CYP1A2». Et eksempel er fluvoksamin, som brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse.
- legemidler kjent for å redusere aktiviteten til et enzym som heter «CYP3A4». Et eksempel er ketokonazol, som brukes til behandling av soppinfeksjoner.
- legemidler kjent for å øke aktiviteten til et enzym som heter «CYP3A4». Et eksempel er rifampicin, som brukes til behandling av tuberkulose (TB).
- legemidler kjent for å redusere aktiviteten til et enzym som heter «CYP2C19». Et eksempel er omeprazol, som brukes til behandling av halsbrann og gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS).
- legemidler som kalles «betablokkere», som brukes til behandling av høyt blodtrykk og andre hjerteproblemer. Noen eksempler er atenolol, metoprolol og propanolol.

Dersom noe av dette gjelder for deg (eller hvis du ikke er sikker) skal du rådføre deg med lege eller apotek før du tar HETLIOZ.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Som et forsiktighetstiltak er det best å unngå bruken av tasimelton under svangerskapet. Dersom du blir gravid mens du tar HETLIOZ skal du umiddelbart rådføre deg med lege fordi det anbefales ikke å ta HETLIOZ mens du er gravid eller ammer.

### **HETLIOZ inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkerarter, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **HETLIOZ inneholder fargestoffet paraoransje (E110)**

Si fra til legen dersom du har en allergi mot paraoransje (E110). HETLIOZ inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **HETLIOZ inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker HETLIOZ**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

Den anbefalte dosen er én kapsel hver kveld, én time før du legger deg. Prøv å ta legemidlet på samme tidspunkt hver kveld. På grunn av at kroppsrhythmen er forskjellige fra person til person kan det ta uker eller måneder før du merker forbedring i symptomene. Derfor kan legen be deg om å ta HETLIOZ i opptil 3 måneder før det foretas en sjekk om det virker for deg.

### **Bruk av HETLIOZ**

- Ta legemidlet gjennom munnen
- Svelg kapslen hel
- Det er best å ta legemidlet på tom mage ettersom mat kan redusere mengden legemiddel som tas opp av kroppen. Dersom du spiser et fettriikt måltid like før du vanligvis skulle ta legemidlet, er det best å vente i 2 timer før du tar HETLIOZ.
- Trykk korken ned og skru mot klokka for å åpne flasken.

### **Dersom du tar for mye av HETLIOZ**

Dersom du ved en feiltakelse tar mer HETLIOZ enn legen har foreskrevet, skal du ta kontakt med legen øyeblikkelig, eller ta kontakt med nærmeste sykehus. Ha flasken med deg slik at det er lett å beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta HETLIOZ**

- Hopp over den glemte dosen. Ta neste dose på vanlig tidspunkt neste dag. Du må ikke ta en dobbelt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med HETLIOZ**

Ikke avbryt behandling med HETLIOZ uten å snakke med legen.

- Dersom HETLIOZ ikke tas hver kveld vil kroppsrytmen miste synkroniseringen med den vanlige 24-timers døgnrytmen. Dette betyr at symptomene vil komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan opptre med dette legemidlet.

**Svært vanlige:** kan inntreffe hos mer enn 1 av 10 personer

- hodepine

**Vanlige:** kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

- endring i søvnmønster
- søvnevansker
- svimmelhet
- tørr munn
- tretthet
- fordøyelsesproblemer
- kvalm følelse
- blodprøver som viser endringer i leverfunksjon (alanin-aminotransferase)
- uvanlige drømmer
- søvnighet

**Mindre vanlige:** kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

- unormal eller endret smakssans
- blodprøver som viser endringer i leverfunksjon (aspartat-aminotransferase og gamma-glutamyltransferase)
- økning i urinproduksjon om dagen
- mareritt
- øresus
- tåkete i hodet

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten



ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer HETLIOZ

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Oppbevares i originalbeholderen og hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av HETLIOZ

- Virkestoffet er tasimelton. Hver harde kapsel inneholder 20 mg tasimelton.
- Andre innholdsstoffer er vannfri laktose, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, silika, kolloidal anhydrøs og magnesiumstearat.
- Den harde kapselens skall består av gelatin, titandioksid, briljantblå FCF, erytrosin og paraoransje (E110).
- Det hvite blekket inneholder skjellakk, propylenglykol, natriumhydroksid, povidon og titandioksid.

### Hvordan HETLIOZ ser ut og innholdet i pakningen

HETLIOZ harde kapsler er ugjenomsiktige og mørk blå, påtrykt med «VANDA 20 mg» i hvitt blekk. Hver flaske har en barnesikker kork og inneholder 30 harde kapsler

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### 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

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

#### Nederland

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu/>.