

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HETLIOZ 20 mg kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tasimelteonu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 183,25 mg laktozy (w postaci bezwodnej) oraz 0,03 mg żółcieni pomarańczowej S (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Ciemnoniebieska, nieprzezroczysta kapsułka twarda (wymiary 19,4 mm x 6,9 mm) oznaczona białym nadrukiem „VANDA 20 mg”

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy HETLIOZ jest wskazany do stosowania w leczeniu zespołu nie-24-godzinne go rytmu sen-czuwanie (ang. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, Non-24) u dorosłych, całkowicie niewidomych pacjentów.

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dawka i czas podania*

Zalecana dawka to 20 mg (1 kapsułka) tasimelteonu na dobę, przyjmowana godzinę przed snem, codziennie o stałej porze.

Produkt leczniczy HETLIOZ jest przeznaczony do przewlekłego stosowania.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest konieczne (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania tasimelteonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha); w związku z tym zaleca się ostrożność, jeśli tasimelteon jest przepisany takim pacjentom.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tasimelteonu u dzieci i młodzieży wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki twarde należy połykać w całości. Należy unikać przełamywania kapsułek, ponieważ proszek ma nieprzyjemny smak.

Tasimelton należy przyjmować bez pokarmu; w razie spożycia posiłku o dużej zawartości tłuszczu zaleca się odczekać co najmniej dwie godziny przed przyjęciem tasimelteonu (zob. punkt 5.2).

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Po przyjęciu tasimelteonu aktywność pacjenta powinna ograniczyć się do przygotowań do snu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tasimelteonu w skojarzeniu z fluwoksaminą lub innymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP1A2, w szczególności tymi, które także hamują inne enzymy biorące udział w klirensie tasimelteonu, z uwagi na potencjalnie znaczne zwiększenie narażenia na tasimelton oraz większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tasimelteonu w skojarzeniu z ryfampiną lub innymi aktywatorami cytochromu CYP3A4 z uwagi na potencjalnie znaczne zmniejszenie narażenia na tasimelton, a zatem zmniejszoną skuteczność tego leku (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy poinformować o możliwości rozpoczęcia przyjmowania tasimelteonu niezależnie od fazy rytmu okołodobowego. Lekarz powinien sprawdzić odpowiedź pacjenta na leczenie tasimeltonem trzy miesiące po rozpoczęciu leczenia, wykorzystując w tym celu wywiad kliniczny pod kątem ogólnego funkcjonowania pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem zgłaszanych dolegliwości związanych z cyklem snu i czuwania.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy HETLIOZ w postaci kapsułek twardych zawiera laktozę. Niniejszego produktu leczniczego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

Produkt leczniczy HETLIOZ w postaci kapsułek twardych zawiera barwnik azowy — żółcień pomarańczową S (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną kapsułkę twardą, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na działanie tasimelteonu

Cytochromy CYP1A2 i CYP3A4 są enzymami biorącymi udział w metabolizmie tasimelteonu i minimalnym udziałem cytochromów CYP2C9 i CYP2C19. Wykazano, że produkty lecznicze hamujące aktywność cytochromów CYP1A2 i CYP3A4 powodują zmiany w metabolizmie tasimelteonu *in vivo*.

*Silne inhibitory cytochromu CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna i enoksacyna)*

Należy zachować ostrożność podczas podawania tasimelteonu w skojarzeniu z fluwoksaminą lub innymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP1A2, takimi jak cyprofloksacyna i enoksacyna, z uwagi na potencjalnie duże zwiększenie narażenia na tasimelton oraz większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych: wartości  $AUC_{0-inf}$  oraz  $C_{max}$  dla tasimelteonu po jednoczesnym podaniu z fluwoksaminą w dawce 50 mg (po podawaniu fluwoksaminy w dawce 50 mg na dobę przez 6 dni) zwiększają się, odpowiednio, 7-krotnie i 2-krotnie. Uważa się, że ma to nawet większe znaczenie dla silnych inhibitorów cytochromu CYP1A2, które także hamują inne enzymy biorące udział w klirensie tasimelteonu (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna).

#### *Silne inhibitory cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol)*

Narażenie na tasimelton po jednoczesnym podaniu tego leku z ketokonazolem w dawce 400 mg (po 5 dniach stosowania ketokonazolu w dawce 400 mg na dobę) zwiększyło się o około 50%. Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tego czynnika, ale zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta w razie zwiększonej ekspozycji.

#### *Silne aktywatory cytochromu CYP3A4 (np. ryfampina)*

Należy unikać stosowania tasimelteonu w skojarzeniu z ryfampiną i innymi aktywatorami CYP3A4 z uwagi na potencjalnie znaczne zmniejszenie narażenia na tasimelton, a zatem zmniejszoną skuteczność: narażenie na tasimelton po jednoczesnym podaniu z ryfampiną w dawce 600 mg (po 11 dniach stosowania ryfampiny w dawce 600 mg na dobę) zmniejszyło się o około 90%.

#### *Palenie tytoniu (umiarkowany aktywator cytochromu CYP1A2)*

Narażenie na tasimelton u osób palących było mniejsze o około 40% w porównaniu z narażeniem u osób niepalących (patrz punkt 5.2). Należy poinstruować pacjenta, aby w trakcie przyjmowania tasimelteonu zaprzestał palenia albo je ograniczył.

#### *Leki beta-adrenolityczne*

Skuteczność tasimelteonu może być mniejsza u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Zaleca się monitorowanie skuteczności, jeśli leczenie pacjenta lekami beta-adrenolitycznymi jest nieefektywne. Lekarz może rozważyć, czy uzasadnione jest zastąpienie ich lekiem nie-beta-adrenolitycznym, czy należy przerwać stosowanie leku Hetlioz.

#### Potencjalny wpływ alkoholu na tasimelton

W badaniu prowadzonym z udziałem 28 zdrowych ochotników pojedynczą dawkę etanolu (0,6 g/kg mc. w przypadku kobiet i 0,7 g/kg mc. u mężczyzn) podawano jednocześnie z tasimeltonem w dawce 20 mg. Niektóre pomiary psychomotoryczne (nietrzeźwość, upojenie alkoholowe, czuwanie/senność, test równowagi na platformie balansowej) wykazały silniejsze działanie tasimelteonu w połączeniu z etanolem niż samego alkoholu, jednak działania tego nie uznano za istotne.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tasimelteonu przez kobiety w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach podawanie tasimelteonu w okresie ciąży w dawkach większych niż stosowane w warunkach klinicznych wywierało toksyczny wpływ na rozwój (śmiertelność zarodków i płodów, zaburzenia neurobehawioralne, zahamowanie wzrostu i rozwoju potomstwa). W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania tasimelteonu w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tasimelton/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie tasimelteonu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu tasimelteonu na płodność człowieka. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój wykazały wydłużone cykle rujowe u szczurów leczonych wysokimi dawkami tasimelteonu, bez wpływu na wydajność krycia lub płodność samców oraz przy jedynie marginalnym wpływie na płodność samic.

### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tasimelteon może powodować senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu tasimelteonu pacjenci powinni ograniczyć swą aktywność do przygotowania się do snu i nie powinni obsługiwać maszyn, gdyż lek ten może niekorzystnie wpływać na wykonywanie czynności wymagających pełnej koncentracji.

### **4.8. Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>3%) zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych były; ból głowy (10,4%), senność (8,6%), nudności (4,0%) i zawroty głowy (3,1%). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane miały z reguły nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i były przejściowe.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2,3% pacjentów przyjmujących tasimelteon. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: senność (0,23%), koszmary senne (0,23%) i ból głowy (0,17%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które obserwowano u dorosłych pacjentów przyjmujących tasimelteon, pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 1772 pacjentów leczonych tasimelteonem. Poniższe określenia i definicje częstości występowania stosowano i przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

**Tabela 1: Podsumowanie dotyczące działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu, bezsenność, nietypowe sny	Koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność, zawroty głowy	Dysgeuzja
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy w uszach
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność, nudności, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Uczucie zamglenia umysłu

Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy
-----------------------	--	--	---

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Doświadczenie kliniczne dotyczące skutków przedawkowania tasimelteonu jest ograniczone.

Podobnie jak w wypadku leczenia każdego przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie objawowe oraz leczenie wspomagające, a gdy to właściwe należy niezwłocznie zastosować płukanie żołądka. W razie potrzeby należy podawać płyny dożylnie. Należy monitorować oddech, tętno, ciśnienie krwi oraz inne odpowiednie parametry życiowe oraz zastosować ogólne leczenie wspomagające.

Choć hemodializa jest skutecznym sposobem usuwania tasimelteonu oraz większości jego metabolitów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie wiadomo, czy będzie ona skutecznie zmniejszała narażenie na lek w wypadku przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Psycholeptyki, agoniści receptora melatoniny, kod ATC: N05CH03

#### Mechanizm działania

Tasimelteon jest lekiem regulującym rytm okołodobowy, który resetuje, nastawia centralny zegar biologiczny znajdujący się w jądrze nadskrzyżowaniowym (SCN). Tasimelteon działa jako podwójny agonista receptora melatoniny (ang. Dual Melatonin Receptor Agonist, DMRA) o wybiórczej aktywności agonistycznej wobec receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>. Uważa się, że receptory te biorą udział w kontrolowaniu rytmów okołodobowych.

Centralny zegar biologiczny reguluje rytmy okołodobowe wydzielania hormonów, w tym melatoniny i kortyzolu, a także wyrównuje/synchronizuje procesy fizjologiczne cyklu sen-czuwanie oraz homeostazę metaboliczną i sercowo-naczyniową.

#### Działanie farmakodynamiczne

Tasimelteon działa jako podwójny agonista receptora melatoniny wobec receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>. Tasimelteon wykazuje większe powinowactwo do receptora MT<sub>2</sub> niż do receptora MT<sub>1</sub>. Najczęściej występujące metabolity tasimelteonu wykazują mniej niż jedną dziesiątą powinowactwa cząsteczki macierzystej do receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>.

Tasimelton i jego najczęściej występujące metabolity nie wykazują istotnego powinowactwa do ponad 160 innych farmakologicznie istotnych receptorów. Dotyczy to kompleksu receptorów GABA, czyli miejsca wiązania leków uspokajających i nasennych oraz receptorów, które wiążą neuropeptydy, cytokiny, serotoninę, noradrenalinę, acetylocholinę i opiaty.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tasimeltonu w leczeniu zespołu nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie (ang. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, Non-24) ustalono na podstawie dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i metodą grup równoległych z grupą kontrolną przyjmującą placebo (badanie SET oraz badanie RESET), w których wzięli udział całkowicie niewidomi pacjenci z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie.

W badaniu SET 84 pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie (mediana wieku: 54 lata) losowo przydzielono do grup przyjmujących tasimelton w dawce 20 mg lub placebo godzinę przed snem o stałej porze każdego dnia przez okres do 6 miesięcy.

Badanie RESET było badaniem z randomizowanym okresem wstrzymania leczenia, przeprowadzonym z udziałem 20 pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie (mediana wieku: 55 lat), które miało na celu ocenę utrzymania skuteczności tasimeltonu po okresie 12 tygodni. Pacjenci przez około 12 tygodni otrzymywali tasimelton w dawce 20 mg na godzinę przed snem każdego dnia o stałej porze. Pacjenci, u których obliczony czas wystąpienia szczytowego stężenia melatoniny (akrofaza melatoniny) w fazie początkowej badania miał miejsce mniej więcej o tej samej porze dnia (w przeciwieństwie do spodziewanego dziennego opóźnienia), zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymujących placebo lub kontynuujących leczenie tasimeltonem w dawce 20 mg na dobę przez kolejne 8 tygodni.

W badaniach SET i RESET oceniano synchronizację centralnego zegara biologicznego, co mierzono na podstawie stężenia 6-sulfatoksymelatoniny (aMT6s) i kortyzolu. Oba badania wykazały zdolność tasimeltonu do synchronizacji centralnego zegara biologicznego u pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie, natomiast badanie RESET wykazało również, że kontynuowanie codziennego przyjmowania leku jest konieczne do utrzymania tej synchronizacji.

#### Synchronizacja u pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie

W badaniu SET tasimelton synchronizował rytmy okołodobowe w 1. miesiącu leczenia z istotnie większą częstością niż placebo, co mierzono na podstawie stężeń aMT6s i kortyzolu (odpowiednio 20% i 2,6% oraz 17,5% i 2,6%). Analiza synchronizacji w 7. miesiącu w podgrupie pacjentów wykazała, że u 59% pacjentów otrzymujących tasimelton synchronizację osiągnięto w ciągu 7 miesięcy, co wskazuje na to, że u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie wymaga kilku tygodni lub miesięcy stosowania leku. W badaniu RESET wykazano utrzymanie synchronizacji dzięki podawaniu tasimeltonu w porównaniu z jej cofnięciem się po zastąpieniu leku placebo (aMT6s: 90% i 20%; kortyzol: 80% i 20%).

#### Odpowiedź kliniczna u pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie

Skuteczność tasimeltonu w leczeniu objawów klinicznych, w tym wpływ na okołodobowy cykl sen-czuwanie oraz ogólne funkcjonowanie kliniczne pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie została ustalona w badaniach SET oraz RESET (tabela 3). W badaniu SET do oceny odpowiedzi klinicznej wykorzystano skalę złożoną, uwzględniającą 4 wskaźniki dotyczące czasu trwania i rozkładu snu w ciągu nocy i dnia oraz funkcjonowania ogólnego. Warunkami klasyfikacji pacjenta jako osoby, u której wystąpiła odpowiedź kliniczna na leczenie, były synchronizacja oraz wynik  $\geq 3$  we wspomnianej skali o nazwie „Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS)”. Poszczególne wskaźniki skali znajdują się w tabeli 2.

**Tabela 2: Skala odpowiedzi klinicznej pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie**

Ocena	Próg odpowiedzi
Sen w ciągu nocy przypadający na 25% najbardziej objawowych nocy	$\geq 45$ -minutowe wydłużenie średniego czasu trwania snu w nocy
Sen w ciągu dnia przypadający na 25% najbardziej objawowych dni	$\geq 45$ -minutowe skrócenie średniego czasu trwania snu w dzień
Czas trwania snu	$\geq 30$ -minutowe wydłużenie i odchylenie standardowe wynoszące $\leq 2$ godziny w trakcie fazy podwójnie ślepej próby
CGI-C	$\leq 2,0$ od średniej z dnia 112. i 183. w porównaniu z wartościami wyjściowymi

CGI-C - ogólne wrażenie poprawy klinicznej (ang. Clinical Global Impression of Change,)

Odpowiedź kliniczna wyrażona jako ilość snu i czuwania oraz wskaźniki dotyczące czasu

W badaniach SET i RESET oceniano czas trwania i rozkład snu w ciągu nocy oraz drzemek w ciągu dnia na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów. Podczas badania SET dzienniki pacjentów były prowadzone średnio przez 88 dni w trakcie badań przesiewowych oraz 133 dni podczas randomizacji. Podczas badania RESET dzienniki pacjentów były prowadzone średnio przez 57 dni w trakcie fazy wstępnej badania oraz 59 dni podczas randomizowanego okresu wstrzymania leczenia.

Objawy związane z zaburzeniami snu w ciągu nocy oraz sennością w ciągu dnia występują cyklicznie u pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie, a ich nasilenie jest różne w zależności od zgodności indywidualnego rytmu okołodobowego pacjenta z dobą trwającą 24 godziny (najmniejsze nasilenie objawów przy pełnej zgodności, największe nasilenie objawów w przypadku 12-godzinnego przesunięcia). Z tego względu punkty końcowe skuteczności dla całkowitego czasu trwania snu w nocy oraz czasu trwania drzemek w ciągu dnia wyznaczono na podstawie 25% nocy o najkrótszym czasie trwania snu i 25% dni o najdłuższym czasie trwania drzemek. W badaniu SET u pacjentów w grupie leczonej tasimeltonem odnotowano w punkcie początkowym średnio 195 minut snu w ciągu nocy i 137 minut drzemki w ciągu dnia w odniesieniu do 25% najbardziej objawowych nocy i dni. Oceniono średni czas trwania snu w odniesieniu do pożądanego okresu snu skonsolidowanego w ciągu co najmniej jednego cyklu okołodobowego. Stosowanie tasimeltonu spowodowało znaczną poprawę w odniesieniu do wszystkich wymienionych punktów końcowych w badaniach SET i RESET w porównaniu z placebo (patrz tabela 3).

**Tabela 3: Wpływ leczenia tasimeltonem 20 mg na odpowiedź kliniczną u pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie**

	Tasimelton 20 mg	Placebo	Różnica (%)	Wartość p
<b>Badanie SET</b>				
Odpowiedź kliniczna (synchronizacja + N24CRS $\geq 3$ ) <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
Sen w ciągu nocy przypadający na 25%	56,80	17,08	39,71	0,0055

<b>najbardziej objawowych nocy (minuty)<sup>(3)</sup></b>				
<b>Sen w ciągu dnia przypadający na 25% najbardziej objawowych dni (minuty)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b>≥45-minutowe wydłużenie czasu trwania snu w ciągu nocy i w ciągu dnia (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Czas trwania snu (minuty)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Badanie RESET</b>				
<b>Sen w ciągu nocy przypadający na 25% najbardziej objawowych nocy (minuty)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Sen w ciągu dnia przypadający na 25% najbardziej objawowych dni (minuty)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Czas trwania snu (minuty)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Większe liczby oznaczają poprawę

<sup>(2)</sup> Analiza czułości

<sup>(3)</sup> Wartość p oparto na analizie modelu zmiennych towarzyszących, jednostki to średnia NK dla minut

<sup>(4)</sup> Mniejsze liczby oznaczają poprawę

<sup>(5)</sup> Analiza post-hoc

#### Odpowiedź wyrażona we wskaźnikach ogólnego funkcjonowania

U pacjentów leczonych tasimelteonem nastąpiła ogólna poprawa funkcjonowania klinicznego (CGI-C = 2,6) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u których nie stwierdzono poprawy (CGI-C = 3,4) w odniesieniu do nasilenia objawów zespołu nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie w punkcie początkowym badania (średnia różnica NK = -0,8; p = 0,0093) (tabela 4). Skuteczność tasimelteonu pod względem poprawy ogólnego funkcjonowania klinicznego oceniano w badaniu SET. Ogólne wrażenie poprawy klinicznej (ang. Clinical Global Impression of Change, CGI-C) odzwierciedla ogólne funkcjonowanie społeczne, zawodowe oraz zdrowotne pacjenta i jest oceniane w 7-punktowej skali, gdzie punktem środkowym jest *Brak zmiany* (4). Skala ta służy badaczom do określenia poprawy stanu pacjenta pod względem objawów związanych z funkcjonowaniem ogólnym w stosunku do stanu początkowego. Ogólne wrażenie poprawy klinicznej jest oceniane w następujący sposób: 1 = *bardzo duża poprawa*; 2 = *duża poprawa*; 3 = *minimalna poprawa*; 4 = *brak zmiany*; 5 = *minimalne pogorszenie*; 6 = *duże pogorszenie*; lub 7 = *bardzo duże pogorszenie*.

**Tabela 4: Ogólne funkcjonowanie kliniczne pacjentów z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie**

	<b>Tasimelteon 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Wartość p</b>
<b>CGI-C (Średnia NK)</b>	2,6	3,4	0,0093

W celu uzyskania informacji dotyczących bezpieczeństwa, patrz punkt 4.8.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego HETLIOZ w jednej lub kilku podgrupach populacji całkowicie niewidomych dzieci i młodzieży z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie. W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Tasimelton wykazuje liniową farmakokinetykę dla dawek wynoszących od 3 do 300 mg (od 0,15- do 15-krotności zalecanej dawki). Farmakokinetyka tasimeltonu i jego metabolitów nie uległa zmianie podczas podawania wielokrotnych dawek dobowych.

### Wchłanianie

Tasimelton osiąga największe stężenie w osoczu ( $T_{max}$ ) około 0,5 godziny po podaniu doustnym na czczo. Średnia bezwzględna biodostępność tasimeltonu po podaniu doustnym wynosi 38%.

Po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu wartość  $C_{max}$  dla tasimeltonu była o 44% niższa niż po podaniu na czczo, natomiast mediana  $T_{max}$  była opóźniona o około 1,75 godz. W związku z tym tasimelton należy przyjmować bez jedzenia; w wypadku spożycia posiłku o dużej zawartości tłuszczu zaleca się, aby przed przyjęciem leku odczekać co najmniej 2 godziny.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji tasimeltonu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u zdrowych, młodych pacjentów wynosi około 59–126 l. W stężeniach leczniczych tasimelton wiąże się z białkami osocza w około 88,6–90,1%.

### Metabolizm

Tasimelton podlega intensywnemu metabolizmowi. Metabolizm tasimeltonu polega głównie na utlenianiu w wielu pozycjach oraz dealkilacji oksydacyjnej prowadzącej do otwarcia pierścienia dihydrofuranu, po czym następuje dalsze utlenianie prowadzące do powstania kwasu karboksylowego. Cytochromy CYP1A2 (35,4%) i CYP3A4 (24,3%) są enzymami biorącymi udział w metabolizmie tasimeltonu. Cytochromy CYP2C9 (18,8%) i CYP2C19 (15,1%) także biorą udział w metabolizmie tasimeltonu. Polimorfizm tych enzymów wydaje się nie mieć wpływu na klirens tasimeltonu.

Glukuronidacja fenolowa jest głównym szlakiem metabolicznym fazy II.

Główne metabolity wykazują maksymalnie 1/13 aktywności tasimeltonu względem receptorów melatoniny.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym wyznakowanego radioizotopowo tasimeltonu 80% radioaktywności całkowitej zostało wydalone z moczem, a około 4% – z kałem, w wyniku czego odzyskano około 84% radioaktywności. Mniej niż 1% dawki zostało wydalone z moczem w postaci związku macierzystego.

Obserwowany średni okres półtrwania tasimeltonu w fazie eliminacji wynosi  $1,3 \pm 0,4$  godziny. Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji  $\pm$  odchylenie standardowe w przypadku głównych metabolitów wynosi od  $1,3 \pm 0,5$  do  $3,7 \pm 2,2$ .

Podawanie dawek wielokrotnych tasimeltonu raz na dobę nie powoduje zmian parametrów farmakokinetycznych ani istotnego gromadzenia się tasimeltonu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku narażenie na tasimelton zwiększyło się około dwukrotnie w porównaniu z młodszymi grupami dorosłych pacjentów. Z uwagi na ogólną zmienność międzypersonalną w odniesieniu do tasimeltonu zwiększenie to nie jest istotne klinicznie i nie zaleca się dostosowywania dawki.

### *Płeć*

Średnie całkowite narażenie na tasimelteon było około 1,6-krotnie większe u kobiet niż u mężczyzn. Z uwagi na ogólną zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do tasimelteonu zwiększenie to nie jest istotne klinicznie i nie zaleca się dostosowywania dawki.

### *Rasa*

Rasa nie wpływa na pozorny klirens tasimelteonu.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Profil farmakokinetyczny tasimelteonu podawanego w dawce 20 mg został porównany u 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ( $\geq 5$  i  $\leq 6$  punktów w skali Childa-Pugha), 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ( $\geq 7$  i  $\leq 9$  punktów w skali Childa-Pugha) oraz 13 zdrowych osób z grupy kontrolnej. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby narażenie na tasimelteon zwiększyło się mniej niż dwukrotnie. W związku z tym dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest konieczne. Tasimelteonu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha); w związku z tym zaleca się ostrożność podczas przepisywania tego leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Porównano profil farmakokinetyczny tasimelteonu podawanego w dawce 20 mg u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 8 pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wymagających dializowania oraz u 16 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy klirensiem pozornym (CL/F) tasimelteonu a czynnością nerek, co mierzono na podstawie szacowanego klirensu kreatyniny lub eGFR. Osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek miały o 30% niższą wartość CL/F w porównaniu z grupą kontrolną, jednak biorąc pod uwagę zmienność, różnica ta nie była istotna. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne.

### *Osoby palące (palenie tytoniu umiarkowanie aktywuje cytochrom CYP1A2)*

Narażenie na tasimelteon u osób palących było mniejsze o około 40% w porównaniu z narażeniem u osób niepalących (patrz punkt 4.5). Należy poinstruować pacjenta, aby w trakcie przyjmowania tasimelteonu zaprzestał palenia albo je ograniczył.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

### Toksyczny wpływ na rozród

Nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka ani płodu u ciężarnych szczurów, którym tasimelteon podawano w okresie organogenezy. U ciężarnych królic, którym tasimelteon podawano w okresie organogenezy, obserwowano śmiertelność płodu oraz toksyczność względem zarodka i płodu (zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnione kostnienie) dla najwyższej badanej dawki (200 mg/kg/dobę).

Doustne podawanie tasimelteonu szczurom w okresie organogenezy i laktacji powodowało trwałe zmniejszenie masy ciała, opóźnienie dojrzewania płciowego i rozwoju fizycznego oraz zaburzenia neurobehawioralne u potomstwa po podaniu najwyższej badanej dawki, a także zmniejszenie masy ciała u potomstwa po podaniu średniej badanej dawki. Maksymalna dawka niewykazująca działania (50 mg/kg/dobę) jest około 25 razy wyższa niż RHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

## Działanie rakotwórcze

Nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy; najwyższa badana dawka była około 75 razy wyższa niż RHD wynosząca 20 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>. Po podaniu szczurom dawek wynoszących 100 i 250 mg/kg/dobę wzrosła częstość występowania nowotworów wątroby u samców (gruczolaka i raka) i samic (gruczolak); po podaniu dawki wynoszącej 250 mg/kg/dobę zwiększyła się częstość występowania nowotworów macicy (gruczolakoraka endometrium), jak również macicy i szyjki macicy (raka płaskonabłonkowego). Nie stwierdzono większej częstości występowania nowotworów po zastosowaniu najniższej dawki badanej u szczurów, która jest około 10 razy wyższa niż zalecana dawka do stosowania u ludzi, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń kapsułki twardej

Laktoza bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki twardej

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek  
Błękit brylantowy FCF  
Erytrozyna  
Żółcień pomarańczowa S (E110)

#### Tusz biały

Szelak  
Glikol propylenowy  
Sodu wodorotlenek  
Powidon  
Tytanu dwutlenek

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem indukcyjnym z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierająca 30 kapsułek twardych. Każda butelka zawiera ponadto 1,5 g osuszającego żelu krzemionkowego w osobnym pojemniku oraz poliestrową wyściółkę. W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka z HDPE.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1008/001

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 lipca 2020 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO NA BUTELKĘ ZAWIERAJĄCĄ 30 KAPSULEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

HETLIOZ 20 mg kapsułki, twarde  
tasimelteon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tasimelteonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową S (E110).  
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka, twarda

30 kapsulek, twardych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka osuszającego.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 30 dni.

Data otwarcia:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym pojemniku. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1008/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

HETLIOZ  
20 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI ZAWIERAJĄCEJ 30 KAPSULEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

HETLIOZ 20 mg kapsułki, twarde  
tasimelton

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tasimeltonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową S (E110).  
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka, twarda  
30 kapsulek, twardych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym pojemniku. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO****12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1008/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

HETLIOZ  
20 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### HETLIOZ 20 mg kapsułki, twarde tasimelton

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek HETLIOZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku HETLIOZ
3. Jak przyjmować lek HETLIOZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek HETLIOZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek HETLIOZ i w jakim celu się go stosuje

Lek HETLIOZ zawiera substancję czynną tasimelton. Ten rodzaj leku, nazywany „agonistą melatoniny”, działa jak regulator rytmów dobowych organizmu.

Jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zespołu nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie (ang. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder; Non-24) u osób dorosłych całkowicie niewidomych.

#### Jak działa lek HETLIOZ

U osób widzących zmiana poziomu światła w ciągu dnia i nocy pomaga w synchronizacji wewnętrznych rytmów biologicznych, w tym senności w nocy i aktywności w ciągu dnia. Organizm kontroluje te rytmy poprzez liczne szlaki, w tym przez zwiększanie i zmniejszanie produkcji hormonu o nazwie melatonina.

Całkowicie niewidomi pacjenci z zespołem nie-24-godzinne rytmu sen-czuwanie nie widzą światła, dlatego ich rytmy biologiczne ulegają przesunięciu względem 24-godzinne rytmu dobowego, co prowadzi do występowania okresów senności w ciągu dnia oraz bezsenności w nocy. Substancja czynna zawarta w produkcji HETLIOZ, tasimelton, działa jak regulator rytmów biologicznych i ustawia je każdego dnia. Dostosowuje rytmy biologiczne do zwykłego, 24-godzinne cyklu dnia i nocy, co prowadzi do poprawy wzorca cyklu snu. Ze względu na indywidualne różnice w rytmie biologicznym każdego człowieka zauważalne złagodzenie objawów może nastąpić po upływie kilku tygodni, a nawet 3 miesięcy.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku HETLIOZ

##### Kiedy nie przyjmować leku HETLIOZ:

jeśli pacjent ma uczulenie na tasimelton lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Po przyjęciu leku HETLIOZ należy przygotować się do snu i wykonywać jedynie te czynności, które zazwyczaj wykonuje się przed snem.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać leku HETLIOZ dzieciom poniżej 18. roku życia. Wynika to z faktu, że lek HETLIOZ nie został przebadany u pacjentów poniżej 18. roku życia i jego działanie w tej grupie pacjentów nie jest znane.

### **Lek HETLIOZ a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to:

- leków, które zmniejszają aktywność enzymu o nazwie CYP1A2. Przykładem takiego leku jest fluwoksamina stosowana w leczeniu depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ang. obsessive compulsive disorder, OCD);
- leków, które zmniejszają aktywność enzymu o nazwie CYP3A4. Przykładem takiego leku jest ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- leków, które zwiększają aktywność enzymu o nazwie CYP3A4. Przykładem takiego leku jest ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy;
- leków, które zmniejszają aktywność enzymu o nazwie CYP2C19. Przykładem takiego leku jest omeprazol stosowany w leczeniu zgagi i choroby refluksowej przełyku;
- leków o nazwie beta adrenolityki stosowanych w leczeniu dużego ciśnienia krwi i innych zaburzeń czynności serca. Do takich leków należą: atenolol, metoprolol i propranolol.

Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek z wymienionych powyżej leków (lub istnieje taka możliwość), przed rozpoczęciem przyjmowania leku HETLIOZ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. W ramach ostrożności zaleca się unikać stosowania tasimelteonu w okresie ciąży. W wypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku HETLIOZ należy niezwłocznie poinformować lekarza, ponieważ stosowanie tego leku w ciąży i w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.

### **Lek HETLIOZ zawiera laktozę**

W razie stwierdzonej przez lekarza nietolerancji niektórych cukrów przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

### **Lek HETLIOZ zawiera żółcień pomarańczową S (E110)**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma alergię na żółcień pomarańczową S (E110). Lek HETLIOZ zawiera żółcień pomarańczową S (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

### **HETLIOZ zawiera sól**

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek HETLIOZ**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę leku należy stosować**

Zalecana dawka to jedna kapsułka na dobę, przyjmowana godzinę przed snem. Należy starać się przyjmować lek codziennie o tej samej porze. Ze względu na indywidualne różnice w rytmie biologicznym każdego człowieka zauważalne złagodzenie objawów może nastąpić dopiero po upływie kilku tygodni lub miesięcy.

W związku z tym lekarz może zalecić przyjmowanie produktu HETLIOZ przez okres do 3 miesięcy przed sprawdzeniem, czy lek ten jest skuteczny w danym przypadku.

### **Sposób przyjmowania leku HETLIOZ**

- Lek należy przyjmować doustnie.
- Kapsułki należy połykać w całości.
- Najlepiej jest przyjmować lek HETLIOZ na pusty żołądek, gdyż pokarm może zmniejszać wchłanianie leku. W wypadku spożycia posiłku o dużej zawartości tłuszczu na krótko przed zwykłą porą przyjmowania leku najlepiej odczekać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku HETLIOZ.
- Aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć korek i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku HETLIOZ**

Jeśli pacjent przypadkowo przyjmie większą niż zalecana przez lekarza dawkę leku HETLIOZ, powinien niezwłocznie powiadomić lekarza lub skontaktować się z najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady. Pacjent powinien zabrać ze sobą butelkę, aby móc bez trudu zidentyfikować przyjmowany lek.

### **Pominięcie przyjęcia leku HETLIOZ**

- Należy pominąć dawkę nieprzyjętą. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej.

### **Przerwanie przyjmowania leku HETLIOZ**

Nie należy przerywać stosowania leku HETLIOZ bez konsultacji z lekarzem.

- W wypadku nieregularnego przyjmowania leku nastąpi ponowna utrata zgodności rytmu biologicznego ze zwykłym 24-godzinnym cyklem dnia i nocy. Oznacza to, że objawy powrócą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po przyjęciu tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

**Bardzo częste:** mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

- ból głowy

**Częste:** mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 10

- zmiany w cyklu snu
- trudności z zasypianiem
- zawroty głowy
- suchość w ustach
- zmęczenie
- niestrawność
- nudności (mdłości)
- wyniki badań krwi świadczące o zmianach czynności wątroby (dotyczące aminotransferazy alaninowej)
- nietypowe sny
- senność

**Niezbyt częste:** mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100

- zaburzenia lub zmiany czucia smaku
- wyniki badań krwi świadczące o zmianach czynności wątroby (dotyczące aminotransferazy asparaginianowej i gamma-glutamylotransferazy)
- zwiększone oddawanie moczu w ciągu dnia
- koszmary senne

- dzwonięcie w uszach (szumy uszne)
- uczucie zamglenia umysłu

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek HETLIOZ**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym pojemniku. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek HETLIOZ**

- Substancją czynną leku jest tasimelteon. Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg tasimelteonu.
- Pozostałe składniki to laktoza bezwodna, celuloza mikrokryształiczna, sól sodowa kroskarmelozy, krzemionka koloidalna bezwodna oraz magnezu stearynian.
- Otoczka kapsułki twardej składa się z żelatyny, tytanu dwutlenku, błękitu brylantowego FCF, erytrozyny oraz żółcieni pomarańczowej S (E110).
- Biały tusz do nadruku zawiera szelak, glikol propylenowy, sodu wodorotlenek, powidon oraz tytanu dwutlenek.

### **Jak wygląda lek HETLIOZ i co zawiera opakowanie**

Kapsułki twarde produktu HETLIOZ są ciemnoniebieskie, nieprzezroczyste, oznaczone białym nadrukiem „VANDA 20 mg”. Każda butelka ma zakrętkę z zabezpieczeniem przed dziećmi i zawiera 30 kapsułek twardych.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Francja**

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.

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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.

+49 (0)89 3803772-0

Tel: +49 (0)89 3803772-0

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.