

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HETLIOZ 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di tasimelteon.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni capsula rigida contiene 183,25 mg di lattosio (anidro) e 0,03 mg di giallo arancio S (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di colore blu scuro, opaca, con "VANDA 20 mg" impresso in inchiostro bianco. La capsula è "misura 1" (dimensioni 19,4 x 6,9 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

HETLIOZ è indicato per il trattamento della sindrome da ciclo sonno veglia alterato (sindrome "non-24") negli adulti non vedenti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose e tempi di somministrazione

La dose raccomandata di HETLIOZ è 20 mg (1 capsula) al giorno, assunta un'ora prima di coricarsi, ogni notte alla stessa ora.

HETLIOZ deve essere assunto senza cibo; dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, si raccomanda ai pazienti di attendere almeno 2 ore prima di prendere HETLIOZ (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere avvertiti di iniziare il trattamento con HETLIOZ a prescindere dalla fase circadiana. I medici devono valutare la risposta dei pazienti a tasimelteon 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, mediante un colloquio clinico per valutare la funzionalità generale, con particolare riferimento ai disturbi del sonno-veglia.

HETLIOZ è per uso cronico.

Anziani

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i soggetti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). HETLIOZ non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (Child -Pugh classe C); pertanto, si raccomanda cautela nel prescrivere HETLIOZ in tali pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tasimelteon nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule rigide devono essere deglutite intere.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo avere assunto HETLIOZ, i pazienti devono limitare la loro attività alla preparazione per coricarsi.

Si deve usare cautela nel somministrare HETLIOZ in associazione a fluvoxamina o ad altri forti inibitori del CYP1A2, in particolare quelli che inibiscono anche altri enzimi implicati nella clearance di HETLIOZ, a causa di un potenziale notevole aumento dell'esposizione a tasimelteon e di un maggiore rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela nel somministrare HETLIOZ in associazione a rifampicina o ad altri induttori del CYP3A4, a causa di una potenziale notevole riduzione dell'esposizione a tasimelteon, con riduzione dell'efficacia (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

HETLIOZ capsule rigide contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

HETLIOZ capsule rigide contiene il colorante azoico giallo arancio S (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale effetto di altri medicinali su tasimelteon

È stato identificato un ruolo degli enzimi CYP1A2 e CYP3A4 nel metabolismo di tasimelteon, con un ruolo minore per il CYP2C9/C19. È stato dimostrato che i medicinali che inibiscono il CYP1A2 e il CYP3A4 alterano il metabolismo di tasimelteon *in vivo*.

Forti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina, ciprofloxacina ed enoxacina)

Si deve usare cautela nel somministrare tasimelteon in associazione a fluvoxamina o altri forti inibitori del CYP1A2, quali ciprofloxacina ed enoxacina, a causa di un potenziale notevole aumento dell'esposizione a tasimelteon e di un maggiore rischio di reazioni avverse: l'AUC_{0-inf} e la C_{max} di tasimelteon risultano aumentate rispettivamente di 7 volte e di 2 volte in caso di somministrazione concomitante con fluvoxamina 50 mg (dopo 6 giorni di trattamento con fluvoxamina 50 mg/die). Ciò è considerato ancor più importante nel caso di forti inibitori del CYP1A2 che esercitano un effetto di inibizione anche su altri enzimi implicati nella clearance di HETLIOZ (per es. fluvoxamina e ciprofloxacina).

Forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo)

L'esposizione a tasimelteon è aumentata di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con ketoconazolo 400 mg (dopo 5 giorni di trattamento con ketoconazolo 400 mg/die).

Forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina)

Si deve evitare l'uso di tasimelteon in associazione a rifampicina o ad altri induttori del CYP3A4, a causa di una potenziale notevole riduzione dell'esposizione a tasimelteon, con riduzione dell'efficacia: l'esposizione a tasimelteon è diminuita di circa il 90% in caso di somministrazione concomitante con rifampicina 600 mg (dopo 11 giorni di trattamento con rifampicina 600 mg/die).

Fumo (moderato induttore del CYP1A2)

Rispetto ai non fumatori, nei fumatori l'esposizione a tasimelteon è diminuita di circa il 40% (vedere paragrafo 5.2). Questa riduzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante e non richiede pertanto un aggiustamento della dose.

Beta-bloccanti

L'efficacia di tasimelteon può essere ridotta nei pazienti in caso di somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori beta-adrenergici.

Potenziale effetto dell'alcol su tasimelteon

In uno studio condotto in 28 volontari sani, una dose singola di etanolo (0,6 g/kg per le donne e 0,7 g/kg per gli uomini) è stata somministrata in concomitanza a una dose di 20 mg di tasimelteon. In alcune misure dei test psicomotori (intossicazione, ubriachezza, vigilanza/sonnolenza, esame stabilometrico), vi è stata una tendenza verso un aumento degli effetti di tasimelteon più etanolo, rispetto a etanolo da solo; tali effetti non sono stati tuttavia ritenuti significativi.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tasimelteon in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Negli studi sugli animali, la somministrazione di tasimelteon durante la gravidanza ha provocato tossicità dello sviluppo (mortalità embriofetale, compromissione neurocomportamentale e riduzione della crescita e dello sviluppo nella prole) a dosi superiori a quelle usate nella pratica clinica. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tasimelteon durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tasimelteon/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con tasimelteon tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di tasimelteon sulla fertilità umana. Gli studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo hanno evidenziato un prolungamento dei cicli estrali nei ratti trattati con dosi elevate di tasimelteon, senza effetto sulla capacità di accoppiamento o sulla fertilità maschile e con un effetto solo marginale sulla fertilità femminile.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tasimelteon può causare sonnolenza. Dopo l'assunzione di tasimelteon, i pazienti devono limitare l'attività alla preparazione per coricarsi e non usare macchinari, perché tasimelteon può compromettere la capacità di svolgere attività che richiedono una vigilanza mentale completa.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (> 3%) durante le sperimentazioni cliniche sono state cefalea (10,4%), sonnolenza (8,6%), nausea (4,0%) e capogiri (3,1%). Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state per lo più di lieve-moderata gravità e di natura transitoria.

Reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento si sono verificate nel 2,3% dei pazienti trattati con tasimelteon. Le reazioni avverse più frequenti che hanno comportato l'interruzione del trattamento sono state: sonnolenza (0,23%), incubi (0,23%) e cefalea (0,17%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse seguenti sono quelle segnalate nei pazienti adulti trattati con tasimelteon e derivate dalle sperimentazioni condotte in 1.772 pazienti trattati con tasimelteon. Si applicano i termini e la frequenza seguenti, presentati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Riassunto delle reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno, insonnia, sogni anomali	Incubi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza, capogiri	Disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito
Patologie gastrointestinali		Dispepsia, nausea, secchezza della bocca	
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Sensazione di testa annebbiata

Esami diagnostici		Aumento dell'alanina aminotransferasi	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamyl transferasi
-------------------	--	---------------------------------------	---

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di un sovradosaggio con tasimelton è limitata.

Come avviene per la gestione di qualsiasi sovradosaggio, si devono adottare misure sintomatiche e di supporto generali, unitamente a un'immediata lavanda gastrica, ove opportuno. Se necessario, devono essere somministrati liquidi per via endovenosa. Devono essere monitorati respirazione, polso, pressione arteriosa e altri parametri vitali appropriati e devono essere adottate misure di supporto generali.

Pur essendo risultata efficace nell'eliminazione di tasimelton e della maggior parte dei suoi metaboliti nei pazienti con compromissione renale, non è noto se l'emodialisi riduca efficacemente l'esposizione in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina, codice ATC: N05CH03

Meccanismo d'azione

Tasimelton è un regolatore del ritmo circadiano che reimposta l'orologio biologico principale nel nucleo soprachiasmatico (SCN). Tasimelton agisce come duplice agonista dei recettori della melatonina (DMRA), con attività di tipo agonista selettivo sui recettori MT₁ e MT₂. Si ritiene che questi recettori siano coinvolti nel controllo dei ritmi circadiani.

L'orologio biologico principale regola i ritmi circadiani degli ormoni, tra cui melatonina e cortisolo, e allinea/sincronizza i processi fisiologici del ciclo sonno-veglia e l'omeostasi metabolica e cardiovascolare.

Effetti farmacodinamici

Tasimelton agisce da DMRA sui recettori MT₁ e MT₂ e manifesta una maggiore affinità per il recettore MT₂, rispetto al recettore MT₁. I metaboliti più abbondanti di tasimelton hanno meno di un decimo dell'affinità di legame della molecola progenitrice sia per il recettore MT₁ sia per il recettore MT₂.

Tasimelton e i suoi metaboliti più abbondanti non hanno un'affinità apprezzabile per più di 160 altri recettori farmacologicamente rilevanti, compresi il complesso del recettore GABA, il sito di legame

per gli ipnotico-sedativi, e i recettori che legano neuropeptidi, citochine, serotonina, noradrenalina, acetilcolina e oppiacei.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tasimelteon nel trattamento della sindrome da ciclo sonno veglia alterato (sindrome "non 24") è stata stabilita in due studi randomizzati multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo, a gruppi paralleli (SET e RESET) in pazienti non vedenti affetti da sindrome "non-24".

Nello studio SET, 84 pazienti con sindrome "non-24" (età mediana 54 anni) sono stati randomizzati al trattamento con tasimelteon 20 mg o placebo, un'ora prima di coricarsi, ogni sera alla stessa ora per un periodo fino a 6 mesi.

Lo studio RESET era uno studio di sospensione randomizzato, condotto in 20 pazienti con sindrome "non-24" (età mediana 55 anni), concepito per valutare il mantenimento dell'efficacia di tasimelteon dopo 12 settimane. I pazienti sono stati trattati per circa 12 settimane con tasimelteon 20 mg, un'ora prima di coricarsi, ogni sera alla stessa ora. I pazienti nei quali, durante la fase di preparazione, il tempo calcolato di picco del livello di melatonina (acrofase della melatonina) si è verificato circa alla stessa ora del giorno (contrariamente al ritardo quotidiano previsto) sono stati randomizzati a ricevere il placebo o a continuare il trattamento giornaliero con tasimelteon 20 mg per 8 settimane.

Gli studi SET e RESET hanno valutato la sincronizzazione dell'orologio biologico principale, misurata da aMT6s e cortisolo. Entrambi gli studi hanno dimostrato la capacità di tasimelteon di sincronizzare l'orologio biologico principale nei pazienti con sindrome "non-24" e lo studio RESET ha dimostrato la necessità di una somministrazione giornaliera continuata di tasimelteon per mantenere la sincronizzazione.

Sincronizzazione nella sindrome da ciclo sonno-veglia alterato

Nello studio SET tasimelteon ha sincronizzato i ritmi circadiani al mese 1 a un tasso significativamente più elevato rispetto al placebo, in base alle misurazioni di aMT6s e cortisolo (rispettivamente 20% vs 2,6% e 17,5% vs 2,6%). L'analisi della sincronizzazione al mese 7, in un sottogruppo di pazienti, ha dimostrato che il 59% dei pazienti trattati con tasimelteon era sincronizzato entro il mese 7, indicando che la risposta al trattamento, per alcuni pazienti, può richiedere settimane o mesi. Lo studio RESET ha dimostrato il mantenimento della sincronizzazione con il trattamento con tasimelteon, rispetto alla sospensione del placebo (aMT6s: 90% vs. 20% e cortisolo: 80% vs. 20%).

Risposta clinica nella sindrome da ciclo sonno-veglia alterato

L'efficacia di tasimelteon nel trattamento dei sintomi clinici, incluso il ciclo sonno-veglia circadiano e la funzionalità clinica globale, nei pazienti con sindrome "non-24" è stata stabilita negli studi SET e RESET (Tabella 3 Tabella 3). Per valutare la risposta clinica nello studio SET, è stata usata una scala composita di 4 criteri di misura della durata e dei tempi del sonno notturno e diurno e della funzionalità globale. Per essere classificati come *responder* clinici era richiesta la sincronizzazione più un punteggio ≥ 3 su questa scala, chiamata N24CRS (Non-24 Clinical Response Scale). Le componenti della scala sono riportate nella Tabella 2 (Tabella 2)

Tabella 2: Scala della risposta clinica nella sindrome "non-24"

Valutazione	Soglia di risposta
Sonno notturno nel 25% delle notti più sintomatiche	aumento di ≥ 45 minuti della durata media del sonno notturno

Sonno diurno nel 25% dei giorni più sintomatici	diminuzione di ≥ 45 minuti della durata media del sonno diurno
Tempi del sonno	aumento di ≥ 30 minuti e deviazione standard di ≤ 2 ore durante la fase in doppio cieco
CGI-C	$\leq 2,0$ dalla media del giorno 112 e del giorno 183, rispetto al basale

Risposta clinica nei criteri di quantità e tempi di sonno-veglia

SET e RESET hanno valutato la durata e i tempi del sonno notturno e dei sonnellini diurni attraverso i diari compilati dai pazienti. Nello studio SET, i diari dei pazienti sono stati compilati per una media di 88 giorni durante lo screening e di 133 giorni durante la randomizzazione. Nello studio RESET, i diari dei pazienti sono stati compilati per una media di 57 giorni durante la fase di preparazione e di 59 giorni durante la fase di randomizzazione-sospensione.

Dato che i sintomi dell'interruzione del sonno notturno e della sonnolenza diurna sono ciclici nei pazienti con sindrome "non-24", con severità variabile in base allo stato di allineamento del ritmo circadiano del singolo paziente alla giornata di 24 ore (meno severa in caso di allineamento completo, più severa in caso di 12 ore di disallineamento), gli endpoint di efficacia per il tempo di sonno totale notturno e la durata dei sonnellini diurni si sono basati sul 25% delle notti con il minimo sonno notturno e il 25% dei giorni con la maggiore durata dei sonnellini diurni. Nello studio SET, i pazienti nel gruppo tasimelton avevano al basale una media di 195 minuti di sonno notturno e 137 minuti di durata dei sonnellini diurni, nel 25% rispettivamente delle notti e dei giorni più sintomatici. Sono stati valutati i tempi medi del sonno rispetto al periodo desiderato di sonno consolidato di un individuo, nell'arco di almeno un periodo circadiano. Il trattamento con tasimelton ha prodotto un miglioramento significativo, rispetto al placebo, per tutti questi endpoint in SET e RESET (vedere Tabella 3Tabella 3).

Tabella 3: Effetti del trattamento con tasimelton 20 mg sulla risposta clinica nella sindrome "non-24"

	Tasimelton 20 mg	Placebo	Differenza %	valore p
Studio SET				
Risposta clinica (sincronizzazione + N24CRS ≥ 3)⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS3 ≥ 3 ⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS ≥ 2 ⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Sonno notturno nel 25% delle notti più sintomatiche (minuti) ⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Tempo del sonno diurno nel 25% dei giorni più sintomatici (minuti) ^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
Miglioramento di ≥ 45 minuti del sonno sia notturno sia diurno (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Tempi del sonno (minuti) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123

Studio RESET				
Sonno notturno nel 25% delle notti più sintomatiche (minuti)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Tempo del sonno diurno nel 25% dei giorni più sintomatici (minuti)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Tempi del sonno (minuti)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

(1) I numeri più elevati indicano un miglioramento

(2) Analisi di sensibilità

(3) Il valore p si è basato sull'analisi del modello di covarianza, le unità sono i minuti, media dei minimi quadrati

(4) I numeri più bassi indicano un miglioramento

(5) Analisi post-hoc

Risposta nei criteri di misura della funzionalità clinica globale

I pazienti trattati con tasimelteon hanno manifestato un generale miglioramento della funzionalità clinica globale (CGI-C = 2,6), rispetto ai pazienti trattati con placebo, che hanno evidenziato un'assenza di miglioramento (CGI-C = 3,4), con riferimento alla severità della sindrome "non-24" al basale (differenza della media dei minimi quadrati = -0,8; p=0,0093) (Tabella 4 Tabella 4). L'efficacia di tasimelteon nel migliorare la funzionalità clinica globale è stata valutata nello studio SET. La scala CGI-C (Clinical Global Impression of Change) è un riflesso della funzionalità generale sociale, professionale e relativa alla salute del paziente ed è valutata in base a 7 punti, con al centro *nessun cambiamento* (4), utilizzata dagli sperimentatori per valutare il miglioramento dei pazienti rispetto al basale dei sintomi della funzionalità globale. È stata valutata come: 1 = *estremamente migliorato*; 2 = *molto migliorato*; 3 = *minimamente migliorato*; 4 = *nessun cambiamento*; 5 = *minimamente peggiorato*; 6 = *molto peggiorato*; 7 = *estremamente peggiorato*.

Tabella 4: Funzionalità clinica globale nei pazienti con sindrome “non-24”

	Tasimelton 20 mg	Placebo	valore p
CGI-C (media dei minimi quadrati)	2,6	3,4	0,0093

Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulla sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con HETLIOZ in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica non vedente affetta da sindrome “non-24” (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tasimelton è lineare nell'arco di dosi comprese fra 3 e 300 mg (da 0,15 a 15 volte la dose giornaliera raccomandata). La farmacocinetica di tasimelton e dei suoi metaboliti non è variata con la somministrazione giornaliera ripetuta.

Assorbimento

Il picco di concentrazione (T_{max}) di tasimelton si è verificato circa 0,5 ore dopo la somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media di tasimelton è del 38%.

In caso di somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi, la C_{max} di tasimelton è stata del 44% inferiore rispetto alla somministrazione a digiuno, mentre il T_{max} mediano è stato ritardato di circa 1,75 ore. Pertanto, tasimelton deve essere assunto senza cibo; dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, si raccomanda ai pazienti di attendere almeno 2 ore prima di prendere tasimelton.

Distribuzione

Il volume di distribuzione orale apparente allo *steady state* di tasimelton in soggetti sani giovani è di circa 59 - 126 l. Alle concentrazioni terapeutiche, tasimelton si lega alle proteine per circa l'88,6 - 90,1%.

Biotrasformazione

Tasimelton è ampiamente metabolizzato. Il metabolismo di tasimelton consiste principalmente nell'ossidazione in più siti e nella dealchilazione ossidativa che produce un'apertura dell'anello diidrofuranico, seguita dall'ulteriore ossidazione per produrre un acido carbossilico. È stato identificato un ruolo degli enzimi CYP1A2 (35,4%) e CYP3A4 (24,3%) nel metabolismo di tasimelton. Anche il CYP2C9 (18,8%) e il CYP2C19 (15,1%) sono implicati nel metabolismo di tasimelton. La clearance di tasimelton non sembra essere influenzata dai polimorfismi di questi enzimi.

La glucuronidazione fenolica è la principale via metabolica di fase II.

Rispetto a tasimelton, i principali metaboliti avevano un'attività di 13 o più volte inferiore sui recettori della melatonina.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di tasimelton radiomarcato, l'80% della radioattività totale è stato escreto nelle urine e circa il 4% nelle feci, con un recupero medio dell'84%. Meno dell'1% della dose è stato escreto nelle urine come composto progenitore.

L'emivita di eliminazione media osservata per tasimelteon è di $1,3 \pm 0,4$ ore. L'emivita di eliminazione terminale media \pm deviazione standard dei metaboliti principali è compresa tra $1,3 \pm 0,5$ e $3,7 \pm 2,2$.

La somministrazione ripetuta una volta al giorno di tasimelteon non produce variazioni dei parametri di farmacocinetica né un accumulo significativo di tasimelteon.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei soggetti anziani, l'esposizione a tasimelteon è aumentata di circa due volte rispetto agli adulti non anziani. A causa della generale variabilità inter-individuale di tasimelteon, questo aumento non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento della dose.

Sesso

L'esposizione complessiva media a tasimelteon è stata di circa 1,6 volte maggiore nei soggetti di sesso femminile, rispetto a quelli di sesso maschile. A causa della generale variabilità inter-individuale di tasimelteon, questo aumento non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento della dose.

Razza

La razza non influisce sulla clearance apparente di tasimelteon.

Compromissione epatica

Il profilo farmacocinetico di una dose di 20 mg di tasimelteon è stato confrontato tra 8 soggetti con lieve compromissione epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 5 e ≤ 6 punti), 8 soggetti con moderata compromissione epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 7 e ≤ 9 punti) e 13 controlli abbinati sani. L'esposizione a tasimelteon è aumentata di meno di due volte nei soggetti con moderata compromissione epatica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Tasimelteon non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child -Pugh classe C); pertanto, si raccomanda cautela nel prescrivere HETLIOZ a pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Il profilo farmacocinetico di una dose di 20 mg di tasimelteon è stato confrontato tra 8 soggetti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), 8 soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) che necessitavano di emodialisi e 16 controlli abbinati sani. Non si è evidenziato alcun rapporto tra la CL/F di tasimelteon e la funzionalità renale, misurata mediante la clearance della creatinina stimata o l'eGFR. I soggetti con severa compromissione renale hanno avuto una clearance CL/F del 30% inferiore rispetto ai controlli abbinati; tuttavia, tenendo conto della variabilità, la differenza non è risultata significativa. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale.

Fumatori (il fumo è un moderato induttore del CYP1A2)

L'esposizione a tasimelteon è diminuita di circa il 40% nei fumatori, rispetto ai non fumatori (vedere paragrafo 4.5).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione per l'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Tossicologia della riproduzione

Nelle femmine di ratto gravide trattate con tasimelteon durante il periodo dell'organogenesi non vi sono stati effetti sullo sviluppo embrionico. Nelle femmine di ratto gravide trattate con tasimelteon durante il periodo dell'organogenesi, embioletalità e tossicità embrionica (riduzione del peso corporeo fetale e ritardo dell'ossificazione) sono state osservate alla dose massima testata (200 mg/kg/die).

La somministrazione orale di tasimelteon ai ratti per tutto il periodo dell'organogenesi e dell'allattamento ha provocato persistenti riduzioni del peso corporeo, ritardo della maturazione sessuale e dello sviluppo fisico, compromissione neurocomportamentale nella prole alla dose massima testata, e una riduzione del peso corporeo nella prole alla dose media testata. La dose senza effetto (50 mg/kg/die) è circa 25 volte la dose umana raccomandata su una base mg/m².

Cancerogenesi

Non sono state osservate evidenze di potenziale cancerogeno nei topi; la dose massima testata è circa 75 volte la dose umana raccomandata di 20 mg/die, su una base mg/m². Nei ratti, l'incidenza di tumori epatici è aumentata nei maschi (adenoma e carcinoma) e nelle femmine (adenoma) a dosi di 100 e 250 mg/kg/die; l'incidenza di tumori dell'utero (adenocarcinoma endometriale) e dell'utero e della cervice (carcinoma squamocellulare) è aumentata alla dose di 250 mg/kg/die. Non vi è stato un aumento dei tumori alla dose minima testata nei ratti, pari a circa 10 volte la dose umana raccomandata su una base mg/m².

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula rigida

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Involucro della capsula rigida

Gelatina
Titanio biossido
Blu brillante FCF
Eritrosina
Giallo arancio S (E110)

Inchiostro di stampa bianco

Gomma lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone K17
Titanio biossido

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Dopo prima apertura del flacone: 30 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 30 capsule rigide, con chiusure a prova di bambino in polipropilene contenenti sigilli a induzione in resina polipropilenica. Ogni flacone contiene inoltre un cilindro con essiccante in gel di silice da 1,5 g e protezione in poliestere. Un flacone di HDPE per ogni confezione di cartone.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vanda Pharmaceuticals Limited
25 Old Broad Street, Level 21A, London, EC2N 1HQ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1008/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

FDC International Limited
Unit 6, Fulcrum 1, Solent Way, Solent Business Park, Whiteley, Fareham,
Hampshire, PO15 7FE Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.