



Guía de conversación con su doctor acerca de HETLIOZ® (tasimelteon)

Obtenga el mayor beneficio de su consulta médica con la ayuda de esta guía de conversación con su doctor.

Si usted sospecha que puede tener el Trastorno de Sueño-Vigilia diferente de 24 horas, también conocido como el Non-24, es recomendable que converse acerca de las opciones de diagnóstico y tratamiento con su doctor. El Non-24 es un grave trastorno crónico del ritmo circadiano que afecta hasta al 70% de las personas que son totalmente ciegas.

Para ayudar a dar inicio a la conversación, use esta útil guía de conversación con el doctor. Una vez la haya revisado, puede enviarla a su smartphone o dispositivo para tomar notas, y compartirla con su doctor. O podría imprimir la guía de conversación con su doctor y traerla a su próxima cita.

A continuación se presenta una lista de problemas del sueño. Asegúrese de conversar con su doctor acerca de lo que usted puede estar experimentando. Es importante compartir todos sus síntomas con su doctor y explicarle cómo le impactan, para que puedan desarrollar un plan de tratamiento juntos.

- Tengo dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo
- Tengo una necesidad sobrecogedora de dormir durante el día o me quedo dormido inesperadamente
- Tengo patrones de sueño que son diferentes de los de la mayoría de la gente que conozco
- Tengo buenos periodos de sueño seguidos de periodos en los que duermo mal
- Me esfuerzo por mantenerme despierto durante el día, en el trabajo o en la escuela
- La hora en la que mi cuerpo quiere dormir parece moverse con el tiempo
- Me levanto mareado o sintiendo que no descansé lo suficiente
- Mi sopor suele hacerme sentir exhausto

También puede usar la guía de conversación con su doctor para hablar acerca de HETLIOZ® (tasimelteon), el primer y único medicamento aprobado por la FDA para el Non-24. HETLIOZ® está disponible con receta médica de su doctor.

Quizá sea el momento de preguntar a su médico acerca de HETLIOZ®.

En los estudios clínicos, HETLIOZ® ayudó a muchas personas con Non-24 que están totalmente ciegas a dormir de noche y mantenerse despiertas durante el día. Así que ya es hora de hablar con su doctor acerca de los síntomas del Non-24 que usted podría estar experimentando.

Mantenga en mente que HETLIOZ® puede causar somnolencia. Tras ingerir HETLIOZ®, usted deberá limitar su actividad a prepararse para ir dormir. HETLIOZ® puede impedir potencialmente su capacidad para realizar actividades que requieran alerta mental total.

Si lo toma siguiendo las instrucciones de su doctor, HETLIOZ® puede ayudarle a romper el ciclo nocturno interrumpido y el sueño diurno indeseado con los que ha estado luchando. Así que sería una buena idea preguntar si HETLIOZ® sería recomendable para usted.

Los efectos secundarios más comunes asociados con HETLIOZ® incluyen dolor de cabeza, enzimas hepáticas elevadas (ALT), pesadillas o sueños anormales, e infección de las vías respiratorias altas o del tracto urinario. Estos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Lo que puede hacer si su doctor no está familiarizado con Non-24 o con HETLIOZ® (tasimelteon).

Por favor, refiera a su doctor a HETLIOZPRO.com para que obtenga información acerca de Non-24, un trastorno del ritmo circadiano, y cómo HETLIOZ® puede ayudar.

Si necesita ayuda para encontrar un doctor, HETLIOZSolutions™ podría ayudar. Llame al **1-844-370-2424**.

Así que recuerde llevarse esta guía de conversación a su próxima cita médica con su doctor.

Información importante de seguridad para HETLIOZ®

HETLIOZ® (HeT-li-ōz) es un medicamento que se vende con receta médica y se usa para tratar el Trastorno de Sueño-Vigilia diferente de 24 horas (Non-24).

HETLIOZ® puede causar somnolencia. Tras ingerir HETLIOZ®, limite su actividad a prepararse para ir a dormir. Potencialmente HETLIOZ® puede impedir su capacidad para realizar actividades que requieran alerta mental total.

Los efectos secundarios más comunes asociados con HETLIOZ® incluyen dolor de cabeza, enzimas hepáticas elevadas (ALT), pesadillas o sueños anormales, e infección de las vías respiratorias altas o del tracto urinario. Estos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Informe a su profesional de la salud acerca de los medicamentos que esté tomando. HETLIOZ® no debe tomarse en combinación con fluvoxamina o rifampina.

Comparta con su profesional de la salud todo acerca de su estado de salud, incluyendo si está usted embarazada o planea quedar embarazada, o si está en periodo de lactancia. HETLIOZ® no se ha estudiado en mujeres embarazadas. HETLIOZ® deberá usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

HETLIOZ® no se ha estudiado en niños y no se recomienda para uso en pacientes con problemas hepáticos graves.

Le animamos a reportar los efectos secundarios de los medicamentos con receta médica a la FDA. Visite www.fda.gov/medwatch, llame al 1-800-FDA-1088, o reporte por fax al 1-800-FDA-0178.

Para más información, pregunte a su doctor o llame al 1-844-370-2424.

Esta información no sustituye lo que usted converse con su doctor al buscar atención médica acerca de su padecimiento o tratamiento.

Para escuchar la información farmacológica completa, llame al 1-844-370-2424 o visite www.HETLIOZ.pr para descargar un PDF accesible.



ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar HETLIOZ de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para HETLIOZ

Cápsulas HETLIOZ® (tasimelteón), para uso oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 2014

INDICACIONES Y USO

HETLIOZ es un receptor agonista de melatonina indicado para el tratamiento del trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas (Non-24) (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 20 mg antes de ir a dormir, a la misma hora todas las noches (2)
- Tomar con los alimentos (2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 20 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Puede causar somnolencia: después de tomar HETLIOZ, los pacientes deben limitar su actividad a prepararse para ir a dormir, ya que HETLIOZ puede potencialmente reducir el desempeño de actividades que requieran un estado mental de alerta total (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >5 % y al menos el doble con HETLIOZ que con placebo) fueron dolor de cabeza, aumento de la alanina aminotransferasa, pesadillas o sueños inusuales, e infección de las vías respiratorias superiores o de las vías urinarias (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vanda Pharmaceuticals Inc. al 1-844-438-5469 o en www.hetlioz.com, o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o ingrese en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores fuertes del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina): evite el uso de HETLIOZ en combinación con inhibidores fuertes del CYP1A2, debido al aumento de la exposición (7.1, 12.3)
- Inductores fuertes del CYP3A4 (p. ej., rifampina): evite el uso de HETLIOZ en combinación con rifampina u otros inductores del CYP3A4, debido al descenso de la exposición (7.2, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: según datos obtenidos en animales, podría causar daño fetal (8.1)
- Insuficiencia hepática: no se ha estudiado el uso de HETLIOZ en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda en estos pacientes (8.6)

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Revisado: 12/2014

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1. INDICACIONES Y USO
2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
4. CONTRAINDICACIONES
5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Somnolencia
6. REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Inhibidores fuertes del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina)
 - 7.2 Inductores fuertes del CYP3A4 (p. ej., rifampina)
8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia hepática
 - 8.7 Fumadores

9. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10. SOBREDOSIS

11. DESCRIPCIÓN

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

HETLIOZ está indicado para el tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La dosificación recomendada de HETLIOZ es de 20 mg por día antes de acostarse y a la misma hora todas las noches.

Debido a las diferencias individuales en los ritmos circadianos, es posible que el efecto del fármaco no se observe durante semanas o meses.

HETLIOZ debe tomarse sin alimentos (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: cápsulas duras de gelatina color azul oscuro opaco de 20 mg, tamaño 1, con “VANDA 20 mg” impreso en blanco.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Somnolencia

Después de tomar HETLIOZ, los pacientes deben limitar su actividad a prepararse para ir a dormir. HETLIOZ puede potencialmente reducir el desempeño de actividades que requieran un estado mental de alerta total.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y, posiblemente, no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se trató a un total de 1346 sujetos con al menos una dosis de HETLIOZ, de los cuales 139 fueron tratados durante >26 semanas y 93 fueron tratados durante >1 año.

Un estudio controlado con placebo de grupo paralelo de 26 semanas (Estudio 1) evaluó HETLIOZ (n=42) en comparación con placebo (n=42) en pacientes con trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas (Non-24). Un estudio controlado con placebo de retirada aleatorizada de 8 semanas de duración (Estudio 2) también evaluó HETLIOZ (n=10) en comparación con placebo (n=10) en pacientes con Non-24.

En los estudios controlados con placebo, el 6 % de los pacientes expuestos a HETLIOZ discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

La Tabla 1 muestra la incidencia de las reacciones adversas del Estudio 1.

Tabla 1: Reacciones adversas en el Estudio 1

	HETLIOZ N=42	Placebo N=42
Dolor de cabeza	17 %	7 %
Aumento de la alanina aminotransferasa	10 %	5 %
Pesadillas/Sueños anormales	10 %	0 %
Infección de las vías respiratorias altas	7 %	0 %
Infección del tracto urinario	7 %	2 %

*Se muestran las reacciones adversas con una incidencia >5 % y de al menos el doble con HETLIOZ que con placebo.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores fuertes del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina)

Evite el uso de HETLIOZ en combinación con fluvoxamina u otros inhibidores fuertes del CYP1A2, debido un posible aumento notable de la exposición al tasimelteón y un mayor riesgo de reacciones adversas (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

7.2 Inductores fuertes del CYP3A4 (p. ej., rifampina)

Evite el uso de HETLIOZ en combinación con rifampina u otros inductores del CYP3A4, debido a un posible descenso notable de la exposición al tasimelteón con reducción de la eficacia (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados de HETLIOZ en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de tasimelteón durante el embarazo produjo toxicidad del desarrollo (mortalidad embriofetal, disfunción neuroconductual y crecimiento y desarrollo reducidos de las crías) con dosis mayores que las utilizadas en el entorno clínico. HETLIOZ debe utilizarse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica los posibles riesgos.

En ratas preñadas a las que se administró tasimelteón en dosis orales de 5, 50 o 500 mg/kg/día durante el período de organogénesis, no hubo efectos en el desarrollo embriofetal. La dosis más alta evaluada es de aproximadamente 240 veces la dosis humana recomendada (recommended human dose, RHD) de 20 mg/día, en función de mg/m^2 .

En conejos hembra preñados a los que se administró tasimelteón en dosis orales de 5, 30 o 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis, se observó embrioletalidad y toxicidad embriofetal (peso corporal fetal reducido y osificación retrasada) con la dosis más alta evaluada. La dosis más alta no asociada con efectos adversos (30 mg/kg/día) es aproximadamente 30 veces la RHD en función de mg/m^2 .

La administración oral de tasimelteón (50, 150 o 450 mg/kg/día) a ratas durante la organogénesis y lactancia produjo reducciones persistentes del peso corporal, maduración sexual y desarrollo físico retrasados, e insuficiencia neuroconductual en las crías con la dosis más alta evaluada. La reducción del peso corporal en las crías también se observó con la dosis intermedia. La dosis que no produjo efectos (50 mg/kg/día) fue aproximadamente 25 veces la RHD en función de mg/m^2 .

8.3 Madres lactantes

No se conoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, es necesario tener precaución al administrar HETLIOZ a mujeres en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

El riesgo de reacciones adversas podría ser mayor en pacientes mayores (>65 años) que en pacientes más jóvenes, debido a que la exposición al tasimelteón aumenta aproximadamente al doble en comparación con pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el uso de HETLIOZ en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C

según Child-Pugh). Por lo tanto, el uso de HETLIOZ no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

8.7 Fumadores

Fumar produce la inducción de los niveles de CYP1A2. La exposición al tasimelteón en fumadores fue inferior que en los no fumadores y, por lo tanto, la eficacia de HETLIOZ puede ser reducida en fumadores (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia controlada

El tasimelteón no es una sustancia controlada en virtud de la Ley de sustancias controladas.

9.2 Abuso

El tasimelteón no produjo ninguna señal relacionada con el abuso en estudios de comportamiento en animales. Las ratas no se autoadministraban el tasimelteón, lo que sugiere que el fármaco no posee propiedades de satisfacción. Tampoco hubo signos ni síntomas que indicaran el potencial de abuso en estudios clínicos con HETLIOZ.

9.3 Dependencia

La discontinuación de HETLIOZ en humanos después de la administración crónica no produjo signos de abstinencia. HETLIOZ no parece producir dependencia física.

10 SOBREDOSIS

Existe una experiencia clínica limitada previa a la comercialización con respecto a los efectos de una sobredosis de HETLIOZ.

Al igual que con la gestión de cualquier sobredosis, se deben aplicar medidas generales sintomáticas y de apoyo, junto con un lavado gástrico inmediato si corresponde. Deben administrarse fluidos intravenosos si fuera necesario. Se debe controlar la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos vitales apropiados, y se deben aplicar medidas de apoyo general.

Si bien la hemodiálisis fue efectiva en la depuración de HETLIOZ y la mayoría de sus principales metabolitos en pacientes con insuficiencia renal, no se conoce si la hemodiálisis reducirá de manera efectiva la exposición en el caso de sobredosis.

Al igual que con la gestión de cualquier sobredosis, se debe considerar la posibilidad de la ingestión de varios fármacos. Comuníquese con un centro de toxicología para obtener información actual sobre la gestión de una sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

HETLIOZ (tasimelteón) es un agonista receptor de melatonina, designado químicamente como (1*R*, 2*R*)-*N*-[2-(2,3-dihydrobenzofurano-4-ilo)ciclopropilmetilo]propanamida, que contiene dos centros quirales. La fórmula molecular es C₁₅H₁₉NO₂ y el peso molecular es 245.32. La fórmula estructural es la siguiente:



Tasimelteón es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es muy poco soluble en ciclohexano, levemente soluble en agua y ácido clorhídrico al 0.1 N, y libremente soluble o muy soluble en metanol, etanol al 95 %, acetonitrilo, isopropanol, polietilenglicol 300, propilenglicol y acetato de etilo.

HETLIOZ está disponible en cápsulas de 20 mg de concentración para la administración oral. Los ingredientes inactivos son los siguientes: lactosa anhidro, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido coloidal de sílice y estearato de magnesio. Cada cápsula dura de gelatina consiste en gelatina, dióxido de titanio, Azul FD&C n.º 1, Rojo FD&C n.º 3 y Amarillo FD&C n.º 6.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo preciso mediante el cual el tasimelteón ejerce su efecto terapéutico en pacientes con trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas (Non-24). El tasimelteón es un agonista de los receptores MT₁ y MT₂ de la melatonina. Se cree que estos receptores están involucrados en el control de los ritmos circadianos.

12.2 Farmacodinámica

HETLIOZ es un agonista de los receptores MT₁ y MT₂. HETLIOZ exhibe una afinidad mayor por el receptor MT₂ en comparación con el receptor MT₁. Los metabolitos más abundantes de HETLIOZ poseen menos de un décimo de la afinidad de unión de la molécula principal para los receptores MT₁ y MT₂.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de HETLIOZ es lineal con dosis que oscilan de 3 a 300 mg (0.15 a 15 veces la dosificación diaria recomendada). La farmacocinética de HETLIOZ y sus metabolitos no cambiaron con la dosificación diaria repetida.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta es del 38.3 %. La concentración pico (T_{máx}) del tasimelteón se produjo aproximadamente 0.5 a 3 horas después de la administración oral en ayunas.

Cuando se administró con una comida con alto contenido de grasas, la $C_{m\acute{a}x}$ del tasimelteón fue un 44 % más baja que cuando se administró en ayunas, y la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó aproximadamente 1.75 horas. Por lo tanto, HETLIOZ debe tomarse sin alimentos.

Distribución

El volumen de distribución oral evidente del tasimelteón en equilibrio estacionario en sujetos jóvenes sanos es de aproximadamente 59 a 126 l. En concentraciones terapéuticas, el tasimelteón está aproximadamente un 90 % unido a proteínas.

Metabolismo

El tasimelteón se metaboliza ampliamente. El metabolismo del tasimelteón consiste principalmente en la oxidación en varias ubicaciones y en la desalquilación oxidativa que produce la apertura del anillo de dihidrofurano seguido por una oxidación adicional para dar lugar a un ácido carboxílico. CYP1A2 y CYP3A4 son las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo del tasimelteón.

La glucuronidación fenólica es la principal vía metabólica de fase II.

Los metabolitos principales tuvieron una actividad igual a 13 veces o menos en los receptores de melatonina en comparación con el tasimelteón.

Eliminación

Después de la administración oral de tasimelteón radiomarcado, el 80 % de la radioactividad total se excretó en la orina y aproximadamente un 4 % en las heces, lo que produjo una recuperación media del 84 %. Menos del 1 % de la dosis se excretó en la orina como el compuesto principal.

La semivida de eliminación promedio observada para el tasimelteón fue de 1.3 ± 0.4 horas. La semivida de eliminación terminal promedio \pm desviación estándar de los metabolitos principales oscila de 1.3 ± 0.5 a 3.7 ± 2.2 .

La dosificación repetida una vez al día con HETLIOZ no produce cambios en los parámetros farmacocinéticos ni la acumulación considerable de tasimelteón.

Estudios en poblaciones específicas

Personas de edad avanzada

En los sujetos de edad avanzada, la exposición al tasimelteón aumentó aproximadamente al doble en comparación con los demás sujetos adultos.

Género

La exposición general promedio del tasimelteón fue aproximadamente un 20 a 30 % mayor en sujetos de sexo femenino que en sujetos de sexo masculino.

Raza

No se evaluó el efecto de la raza en la exposición de HETLIOZ.

Insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético de una dosis de 20 mg de HETLIOZ se comparó entre ocho sujetos con insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh ≥ 5 y ≤ 6 puntos), ocho sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh ≥ 7 y ≤ 9 puntos) y 13 controles correspondientes sanos. La exposición al tasimelteón aumentó menos del doble en sujetos con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el uso de HETLIOZ en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh) y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia renal

El perfil farmacocinético de una dosis de 20 mg de HETLIOZ se comparó entre ocho sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular aproximada [TFGa] ≤ 29 ml/min/1.73 m²), ocho sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) (TFG < 15 ml/min/1.73 m²) que requerían hemodiálisis y dieciséis controles correspondientes sanos. No hubo relación evidente entre la CL/F del tasimelteón y la función renal, según la medición mediante depuración de creatinina calculada o la TFGa. Los sujetos con insuficiencia renal grave tuvieron una depuración un 30 % menor y la depuración en sujetos con ERET fue similar a la de sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Fumadores (fumar es un inductor moderado del CYP1A2)

La exposición al tasimelteón descendió aproximadamente un 40 % en fumadores en comparación con no fumadores (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.7]*).

Estudios de interacciones farmacológicas

No se identificaron interacciones farmacológicas potenciales en estudios *in vitro* con inductores o inhibidores del CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9/2C19, CYP2E1, CYP2D6 y los transportadores, incluida la glucoproteína P, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 y OAT3.

Efecto de otros fármacos en HETLIOZ

Se prevé que los fármacos que inhiben el CYP1A2 y CYP3A4 alteren el metabolismo del tasimelteón.

Fluvoxamina (fuerte inhibidor del CYP1A2): el área bajo la curva (area under the curve), AUC_{0-inf} y la C_{máx} del tasimelteón aumentó 7 veces y 2 veces, respectivamente, cuando se administró de forma concomitante con fluvoxamina 50 mg (después de 6 días de fluvoxamina 50 mg por día) (*consulte Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Ketoconazol (fuerte inhibidor del CYP3A4): la exposición al tasimelteón aumentó aproximadamente un 50 % cuando se administró de forma concomitante con ketoconazol 400 mg (después de 5 días de ketoconazol 400 mg por día) (*consulte Interacciones farmacológicas [7.2]*).

Rifampina (inductor fuerte del CYP3A4 y moderado del CYP2C19): la exposición del tasimelteón disminuyó en aproximadamente un 90 % cuando se administró de forma concomitante con rifampina 600 mg (después de 11 días de rifampina 600 mg por día). La eficacia podría reducirse cuando HETLIOZ se utiliza en combinación con inductores fuertes del CYP3A4, tales como la rifampina (*consulte Interacciones farmacológicas [7.2]*).

Efecto de HETLIOZ en otros fármacos

Midazolam (sustrato de CYP3A4): la administración de HETLIOZ 20 mg una vez al día durante 14 días no produjo ningún cambio significativo en la $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ o AUC de midazolam o 1-OH-midazolam. Esto indica que no existe inducción de CYP3A4 por parte del tasimelteón con esta dosis.

Rosiglitazona (sustrato del CYP2C8): la administración de HETLIOZ 20 mg una vez al día durante 16 días no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ o AUC de la rosiglitazona después de la administración oral de 4 mg. Esto indica que no existe inducción de CYP2C8 por parte del tasimelteón con esta dosis.

Efecto del alcohol en HETLIOZ

En un estudio de 28 voluntarios sanos, se administró una dosis única de etanol (0.6 g/kg para las mujeres y 0.7 g/kg para los hombres) de forma concomitante con una dosis de 20 mg de HETLIOZ. Hubo una tendencia de efecto aditivo del HETLIOZ y el etanol en algunas pruebas psicomotoras.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

Carcinogénesis

El tasimelteón se administró por vía oral durante un máximo de dos años a ratones (30, 100 y 300 mg/kg/día) y ratas (20, 100 y 250 mg/kg/día). No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratones. La dosis más alta evaluada es de aproximadamente 75 veces la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg/día, en función de mg/m^2 . En ratas, la incidencia de tumores de hígado aumentó en machos (adenoma y carcinoma) y hembras (adenoma) con 100 y 250 mg/kg/día. La incidencia de tumores de útero (adenocarcinoma endometriode) y de útero y cuello uterino (carcinoma de células escamosas) aumentó con 250 mg/kg/día. No hubo aumento de tumores con la dosis más baja evaluada en ratas, que es aproximadamente 10 veces la RHD, en función de mg/m^2 .

Mutagénesis

El tasimelteón fue negativo en un análisis *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames), un análisis citogenético *in vitro* en linfocitos humanos primarios y un análisis de micronúcleos *in vivo* en ratas.

Disfunción de la fertilidad

Cuando se administró tasimelteón en dosis orales de 5, 50 o 500 mg/kg/día a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y luego se continuó con las hembras hasta el día 7 de

gestación, se observó alteración del ciclo estral y descenso de la fertilidad con todas las dosis, excepto con la dosis más baja evaluada. La dosis que no produjo efectos en la reproducción de las hembras (5 mg/kg/día) es de aproximadamente el doble de la RHD, en función de mg/m².

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de HETLIOZ en el tratamiento del trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas (Non-24) se estableció en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, de grupo paralelo y doble enmascaramiento (Estudios 1 y 2) en pacientes completamente ciegos al tratamiento que padecían Non-24.

En el Estudio 1, 84 pacientes con Non-24 (mediana de edad de 54 años) fueron aleatorizados para recibir HETLIOZ 20 mg o placebo, una hora antes de ir a dormir y a la misma hora todas las noches durante un máximo de 6 meses.

El Estudio 2 fue un ensayo de retirada aleatorizada en 20 pacientes con Non-24 (mediana de edad de 55 años) que se diseñó para evaluar el mantenimiento de la eficacia de HETLIOZ después de 12 semanas. Los pacientes fueron tratados durante aproximadamente 12 semanas con HETLIOZ 20 mg una hora antes de ir a dormir y a la misma hora todas las noches. Los pacientes en los que el tiempo calculado de nivel pico de melatonina (acrofase de melatonina) se produjo aproximadamente a la misma hora del día (y no con el retraso diario esperado) durante la fase de preinclusión fueron aleatorizados para recibir placebo o continuar con el tratamiento con HETLIOZ 20 mg durante 8 semanas.

El Estudio 1 y el Estudio 2 evaluaron la duración y el momento del sueño nocturno y sueño diurno a través de diarios registrados por los pacientes. En el Estudio 1, los diarios de los pacientes se completaron un promedio de 88 días durante la selección y 133 días durante la aleatorización. En el Estudio 2, los diarios de los pacientes se completaron un promedio de 57 días durante la fase de preinclusión y 59 días durante la fase de retirada aleatorizada.

Debido a que los síntomas de la alteración del sueño nocturno y la somnolencia diurna son cíclicos en pacientes con Non-24, con gravedad variable de acuerdo con el estado de alineación del ritmo circadiano individual del paciente con el día de 24 horas (gravedad mínima cuando está totalmente alineado, máxima gravedad cuando existen 12 horas de desalineamiento), los criterios de valoración de eficacia para el tiempo de sueño total nocturno y la duración de las siestas diurnas se basaron en el 25 % de las noches con la menor cantidad de sueño nocturno y el 25 % de los días con el mayor tiempo de siesta diurna. En el Estudio 1, los pacientes del grupo de HETLIOZ presentaban al inicio un promedio de 195 minutos de sueño nocturno y 137 minutos de siesta diurna en el 25 % de las noches y días más sintomáticos, respectivamente. El tratamiento con HETLIOZ produjo una mejora considerable en comparación con el placebo para ambos criterios de valoración en el Estudio 1 y el Estudio 2 (consulte la Tabla 2).

Tabla 2: Efectos de HETLIOZ 20 MG en el tiempo de sueño nocturno y el tiempo de siesta diurna en el Estudio 1 y el Estudio 2

Cambio con respecto al inicio	Estudio 1		Estudio 2	
	HETLIOZ 20 MG N=42	Placebo N=42	HETLIOZ 20 MG N=10	Placebo N=10
Tiempo de sueño nocturno el 25 % de las noches más sintomáticas (minutos)	50	22	-7	-74
Tiempo de siesta diurna el 25 % de los días más sintomáticos (minutos)	-49	-22	-9	50

En el Estudio 1 se realizó un análisis de sujetos en pacientes que tuvieran ambas respuestas de ≥ 45 minutos de aumento del tiempo de sueño nocturno y ≥ 45 minutos de descenso del tiempo de siesta diurna: el 29 % (n=12) de los pacientes tratados con HETLIOZ, en comparación con el 12 % (n=5) de pacientes tratados con placebo, reunieron los criterios de sujetos con respuesta.

Es posible que la eficacia de HETLIOZ en el tratamiento del trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas (Non-24) se reduzca en sujetos con administración concomitante de antagonistas de los receptores beta adrenérgicos.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las cápsulas de HETLIOZ de 20 mg están disponibles en cápsulas duras de gelatina color azul oscuro opaco, tamaño 1, con “VANDA 20 mg” impreso en blanco y un contenido de 20 mg de tasimelteón por cada cápsula.

- NDC 43068-220-01 Frascos de 30

Almacenamiento

Almacenar las cápsulas de HETLIOZ 20 mg a temperatura ambiente controlada de 25 °C (77 °F), con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada según la USP). Proteja las cápsulas de HETLIOZ 20 mg de la exposición a la luz y la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar a los pacientes

- Tomar HETLIOZ antes de acostarse y a la misma hora todas las noches.

- Omitir la dosis una noche si no se puede tomar HETLIOZ a aproximadamente la misma hora una determinada noche.
- Limitar la actividad a prepararse para ir a dormir después de tomar HETLIOZ, ya que HETLIOZ puede potencialmente reducir el desempeño de actividades que requieran un estado mental de alerta total.
- Debido a las diferencias individuales en los ritmos circadianos, puede ser necesario el uso diario durante varias semanas o meses antes de observar un beneficio de HETLIOZ.
- Tragar la cápsula entera.



Distribuido por:

Vanda Pharmaceuticals Inc.

Washington, D.C. 20037 EE. UU.

www.hetlioz.com

Vanda y HETLIOZ son marcas comerciales registradas de Vanda Pharmaceuticals Inc. en los Estados Unidos y otros países.