

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate
QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de daridorexant echivalent cu daridorexant 25 mg.

QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de daridorexant echivalent cu daridorexant 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de triunghi rotunjit, de culoare violet deschis, marcate cu „25” pe o față și „i” pe cealaltă față.

QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de triunghi rotunjit, de culoare portocaliu deschis, marcate cu „50” pe o față și „i” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

QUVIVIQ este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu insomnie caracterizată prin prezența simptomelor timp de cel puțin 3 luni și cu un impact considerabil asupra funcționării pe timpul zilei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de un comprimat de 50 mg o dată pe noapte, luat pe cale orală seara, cu 30 de minute înainte de culcare. În funcție de aprecierea clinică, unii pacienți pot fi tratați cu 25 mg o dată pe noapte (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Oportunitatea continuării tratamentului trebuie evaluată în decurs de 3 luni și apoi periodic. Sunt disponibile date clinice pentru până la 12 luni de tratament continuu.

Tratamentul poate fi oprit fără scăderea treptată a dozelor.

Doză omisă

Dacă pacientul omite administrarea QUVIVIQ la culcare, doza respectivă nu trebuie administrată în timpul nopții.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza recomandată este de un comprimat de 25 mg o dată pe noapte (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, daridorexantul nu a fost studiat și este contraindicat (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv severă), nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4

Doza recomandată în asociere cu inhibitorii moderați ai CYP3A4 este de un comprimat de 25 mg o dată pe noapte (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitat consumul de grepfrut sau de suc de grepfrut seara.

Administrarea concomitentă cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (SNC)

În cazul administrării concomitente cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, pot fi necesare ajustări ale dozelor de QUVIVIQ și/sau de alte medicamente, pe baza evaluării clinice, din cauza efectelor potențial aditive (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (>65 de ani). În prezent sunt disponibile date limitate de la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu vârsta peste 85 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea daridorexantului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

QUVIVIQ se poate administra cu sau fără alimente. Cu toate acestea, administrarea QUVIVIQ la puțin timp după o masă copioasă poate reduce efectul asupra instalării somnului (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Narcolepsie.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Din cauza riscului general de cădere la vârstnici, daridorexantul trebuie utilizat cu precauție la acest grup de vârstă, chiar dacă studiile clinice nu au indicat o creștere a incidenței căderilor în tratamentul cu daridorexant comparativ cu placebo.

QUVIVIQ trebuie administrat cu precauție la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, întrucât datele privind eficacitatea și siguranța la acest grup de vârstă sunt limitate.

Efecte deprimante asupra SNC

Din cauza faptului că daridorexantul acționează prin reducerea stării de veghe, pacienții trebuie atenționați în legătură cu implicarea în acțiuni potențial periculoase, conducerea unui vehicul sau folosirea unor utilaje grele, cu excepția cazului în care se simt complet lucizi, în special în primele zile de tratament (vezi pct. 4.7).

Se recomandă prudență atunci când se prescrie QUVIVIQ concomitent cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC din cauza efectelor potențial aditive și trebuie considerată ajustarea dozei de QUVIVIQ sau de medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC administrate concomitent.

Pacienții trebuie atenționați cu privire la consumul de alcool în timpul tratamentului cu QUVIVIQ (vezi pct. 4.5).

Paralizie de somn, halucinații și simptome asemănătoare cataplexiei

Paralizia de somn, incapacitatea de a se mișca sau de a vorbi timp de până la câteva minute în timpul tranzițiilor somn/veghe, și halucinații hipnagogice/hipnopompice, inclusiv percepții intense și deranjante, pot apărea în asociere cu daridorexantul, în special pe parcursul primelor săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8).

Simptome asemănătoare cataplexiei ușoare au fost raportate în asociere cu antagoniștii dubli ai receptorilor de orexină.

Medicii prescriptori trebuie să explice pacienților natura acestor evenimente atunci când prescriu QUVIVIQ. În cazul în care apar astfel de evenimente, pacienții trebuie să fie evaluați suplimentar și, în funcție de natura și severitatea evenimentelor, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Agravarea depresiei și a ideatei suicidare

La pacienții cu diagnostic principal de depresie tratați cu hipnotice, au fost raportate agravarea depresiei și gânduri și comportamente suicidare. Ca și în cazul altor hipnotice, QUVIVIQ trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă simptome de depresie.

În studiile clinice de Fază 3 au fost raportate cazuri izolate de ideatie suicidară la subiecții cu afecțiuni psihice și/sau cu condiții de viață stresante preexistente, în toate grupurile de tratament, inclusiv în grupul placebo. Tendințele suicidare pot fi prezente la pacienții cu depresie și pot fi necesare măsuri de protecție.

Pacienți cu comorbidități psihiatrice

QUVIVIQ trebuie administrat cu precauție la pacienții cu comorbidități psihiatrice întrucât, datele privind eficacitatea și siguranța la acest grup de pacienți sunt limitate.

Pacienți cu funcția respiratorie compromisă

Daridorexantul nu a crescut frecvența evenimentelor de apnee/hipopnee sau nu a cauzat scăderea saturației de oxigen la pacienții cu apnee obstructivă în somn (AOS) ușoară până la moderată (între 5 și < 30 de evenimente per oră de somn) sau severă (≥ 30 de evenimente per oră de somn). Nu a cauzat scăderea saturației de oxigen nici la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC). Daridorexantul nu a fost studiat la pacienții cu BPOC severă (VEMS < 40 % față de valoarea prezisă).

Se recomandă prudență atunci când se prescrie QUVIVIQ la pacienții cu BPOC severă.

Potențialul de abuz și dependență

Nu există dovezi de abuz sau de simptome de sevraj care să indice o dependență fizică după întreruperea tratamentului în studiile clinice cu daridorexant la pacienți cu insomnie.

În cadrul unui studiu de potențial de abuz cu daridorexant (50, 100 și 150 mg) realizat la utilizatori de droguri recreative care nu sufereau de insomnie (n = 72), daridorexantul (100 și 150 mg) a produs valori ale „plăcerii induse de medicament” asemănătoare zolpidemului (30 mg). Întrucât persoanele cu istoric de abuz sau dependență de alcool sau alte substanțe pot fi expuse unui risc crescut de abuz de QUVIVIQ, acești pacienți trebuie urmăriți cu atenție.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe comprimat, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii daridorexantului

Inhibitori ai CYP3A4

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a daridorexantului 25 mg cu inhibitorul moderat al CYP3A4 diltiazem (240 mg o dată pe zi) a crescut parametrii de expunere la daridorexant ASC și C_{max} de 2,4 ori și respectiv de 1,4 ori. La pacienții care iau inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, ciprofloxacina, ciclosporină), doza recomandată de QUVIVIQ este de 25 mg.

Nu au fost efectuate studii clinice cu un inhibitor puternic al CYP3A4. Este contraindicată utilizarea concomitentă a QUVIVIQ cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, claritromicină, ritonavir) (vezi pct. 4.3).

Trebuie evitat consumul de grepfrut sau de suc de grepfrut seara.

Inductori ai CYP3A4

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu efavirenz (600 mg o dată pe zi), un inductor moderat al CYP3A4, a scăzut parametrii de expunere la daridorexant ASC și C_{max} cu 61 % și respectiv 35 %.

Pe baza acestor rezultate, utilizarea concomitentă cu un inductor moderat sau puternic al CYP3A4 scade în mod substanțial expunerea la daridorexant, ceea ce poate reduce eficacitatea.

Modificatori ai pH-ului gastric

Solubilitatea daridorexantului este dependentă de pH. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu famotidină (40 mg), un inhibitor al secreției de acid gastric, a scăzut C_{\max} a daridorexantului cu 39 %, în timp ce ASC a rămas neschimbat.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei când QUVIVIQ se utilizează concomitent cu tratamente care reduc aciditatea gastrică.

Citalopram

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a citalopram 20 mg, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii daridorexant 50 mg.

Efectul daridorexantului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecții sănătoși cărora li se administra daridorexant și midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, daridorexantul în doză de 25 mg nu a afectat farmacocinetica midazolamului, indicând absența inducerii sau inhibării CYP3A4 la această doză. În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecții sănătoși cărora li se administra daridorexant 50 mg și midazolam, expunerea (ASC) la midazolam a crescut cu 42 %, indicând o ușoară inhibare a CYP3A4. Administrarea QUVIVIQ 50 mg concomitent cu substraturi sensibile ale CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină în doză mare, tacrolimus) trebuie realizată cu precauție. În cadrul aceluiași studiu, daridorexantul 50 mg administrat timp de 7 zile nu a indus CYP3A4, astfel încât contraceptivele pot fi administrate concomitent cu QUVIVIQ.

Substraturi ale CYP2C9

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecții sănătoși cărora li se administra daridorexant și warfarină, un substrat sensibil al CYP2C9, daridorexantul în doză de 50 mg nu a afectat farmacocinetica și farmacodinamica warfarinei, indicând absența vreunui efect asupra CYP2C9. Substraturi ale CYP2C9 se pot administra în asociere cu QUVIVIQ fără ajustarea dozei.

Substraturi ale BCRP sau ale transportorilor P-gp

În cadrul studiilor clinice efectuate la subiecții sănătoși cărora li se administra daridorexant 25 mg și 50 mg și rosuvastatină, un substrat al BCRP, daridorexantul nu a afectat farmacocinetica rosuvastatinei, indicând absența inhibării BCRP. Substraturi ale BCRP pot fi administrate în asociere cu QUVIVIQ fără ajustarea dozei.

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecții sănătoși cărora li se administra daridorexant 50 mg și dabigatran etexilat, un substrat sensibil al P-gp, valorile ASC și C_{\max} ale dabigatran au crescut cu 42 % și respectiv 29 %, indicând o inhibare ușoară a P-gp. Administrarea QUVIVIQ concomitent cu substraturi ale P-gp cu index terapeutic îngust (de exemplu, digoxină) trebuie realizată cu precauție.

Alcool

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă cu alcool a dus la absorbția prelungită a daridorexantului (t_{\max} a crescut cu 1,25 h). Expunerea la daridorexant (C_{\max} și ASC) și $t_{1/2}$ au rămas neschimbate.

Citalopram

La subiecții sănătoși, farmacocinetica citalopramului la starea de echilibru nu a fost afectată de administrarea concomitentă a daridorexant 50 mg.

Interacțiuni farmacodinamice

Alcool

Administrarea concomitentă a daridorexant 50 mg cu alcool nu a dus la efecte cumulative asupra performanței psihomotorii.

Citalopram

Nu au fost observate interacțiuni relevante asupra performanței psihomotorii la administrarea concomitentă a daridorexant 50 mg cu citalopram 20 mg la subiecții sănătoși la starea de echilibru.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea daridorexantului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

În consecință, QUVIVIQ trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă starea clinică a femeii gravide impune tratamentul cu daridorexant.

Alăptarea

Datele disponibile provenite dintr-un studiu privind alăptarea efectuat la 10 femei sănătoase care alăptau cărora li s-a administrat doza de 50 mg de daridorexant au indicat că prezența daridorexantului în laptele matern este scăzută, cu o fracție de 0,02 % din doza de daridorexant administrată mamei excretată în laptele matern.

Nu se poate exclude riscul de somnolență excesivă la care poate fi expus sugarul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu QUVIVIQ avându-se în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul expunerii la daridorexant asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică niciun impact asupra fertilității la masculi sau la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hipnoticele au o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Un studiu încrucișat, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo și substanță activă a evaluat efectele administrării daridorexantului pe timpul nopții asupra capacității de a conduce vehicule în dimineața următoare, utilizând un simulator de conducere auto, la 9 ore după administrarea la subiecți sănătoși, care nu sufereau de insomnie, cu vârste cuprinse între 50 și 79 de ani. Testul a fost efectuat după 1 noapte (doza inițială) și după 4 nopți consecutive de tratament cu daridorexant 50 mg. Drept comparator activ a fost utilizat Zopiclone 7,5 mg.

În dimineața următoare administrării primei doze, daridorexantul a afectat capacitatea de conducere simulată a vehiculelor astfel cum a fost măsurată folosind deviația standard față de poziția laterală (SDLP). Nu a fost detectat niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule după 4 nopți consecutive de administrare. Zopiclone a afectat în mod semnificativ capacitatea de conducere simulată a vehiculelor în ambele momente evaluate.

Pacienții trebuie atenționați în legătură cu implicarea în acțiuni potențial periculoase, conducerea unui vehicul sau folosirea unor utilaje grele, cu excepția cazului în care se simt complet lucizi, în special în primele zile de tratament (vezi pct. 4.4). Pentru a minimiza acest risc, se recomandă o perioadă de aproximativ 9 ore între administrarea QUVIVIQ și conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și somnolența.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată. Nu a fost observată nicio dovadă a unei relații cu doza pentru frecvența sau severitatea reacțiilor adverse. Profilul reacțiilor adverse la subiecții vârstnici a fost în concordanță cu cel de la subiecții mai tineri.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au apărut în Studiul 1 și în Studiul 2.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Siguranța daridorexantului a fost evaluată în trei studii clinice de fază 3 controlate cu placebo. Un total de 1 847 de subiecți [care a inclus aproximativ 40 % subiecți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)] au primit daridorexant 50 mg (N = 308), 25 mg (N = 618) sau 10 mg (N = 306) sau placebo (N = 615). Un total de 576 de subiecți au fost tratați cu daridorexant timp de cel puțin 6 luni, iar 391 timp de cel puțin 12 luni.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări psihice	Halucinații	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Somnolență	Frecvente
	Amețeli	Frecvente
	Paralizie de somn	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență

Somnolența a fost raportată la 3 % și 2 % din subiecții tratați cu daridorexant 25 mg și respectiv 50 mg, comparativ cu 2 % din subiecții tratați cu placebo.

Paralizie de somn și halucinații

Paralizia de somn a fost raportată la 0,5 % și 0,3 % din subiecții cărora li s-a administrat daridorexant 25 mg și respectiv 50 mg, comparativ cu nicio raportare pentru placebo. Halucinațiile hipnagogice și hipnopompice au fost raportate la 0,6 % din subiecții cărora li s-a administrat daridorexant 25 mg, comparativ cu niciun caz în asociere cu daridorexant 50 mg sau placebo. Paralizia de somn și halucinațiile apar în special în cursul primelor săptămâni de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile de farmacologie clinică, subiecților sănătoși le-au fost administrate doze unice de până la daridorexant 200 mg (de 4 ori doza recomandată). La doze supraterapeutice, au fost observate reacțiile adverse somnolență, slăbiciune musculară, tulburări de atenție, oboseală, cefalee și constipație.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu daridorexant. În caz de supradozaj, trebuie asigurată îngrijire medicală simptomatică și de susținere, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Dializa este puțin probabil să fie eficace întrucât daridorexantul este puternic legat de proteine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antagoniști ai receptorilor de orexină, codul ATC: N05CJ03

Mecanism de acțiune

Daridorexantul este un antagonist dublu al receptorilor de orexină, acționând atât asupra receptorilor orexinei 1, cât și asupra receptorilor orexinei 2 și cu aceeași putere asupra ambilor. Neuropeptidele orexină (orexina A și orexina B) acționează asupra receptorilor de orexină pentru a activa starea de veghe. Daridorexantul antagonizează activarea receptorilor de orexină de către neuropeptidele orexină și, în consecință, reduce tendința de trezire, permițând apariția somnului, fără să modifice proporția stadiilor de somn (conform evaluării efectuate prin înregistrarea cu electroencefalograf la rozătoare sau prin polisomnografie la pacienții cu insomnie).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea daridorexantului a fost evaluată în două studii de fază 3 multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate cu placebo cu grupuri paralele, Studiul 1 și Studiul 2, care au avut un proiect identic.

Un total de 1 854 de subiecți cu insomnie (nemulțumiți de cantitatea sau calitatea somnului timp de cel puțin 3 luni, cu o suferință semnificativă din punct de vedere clinic sau cu afectarea funcționării pe timpul zilei) au fost randomizați pentru a primi daridorexant sau placebo o dată pe zi, seara, timp de 3 luni. Studiul 1 a randomizat 930 de subiecți pentru administrarea de daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) sau placebo (N = 310). Studiul 2 a randomizat 924 de subiecți pentru administrarea de daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) sau placebo (N = 308). La momentul inițial, proporția de subiecți cu un scor al indicelui de severitate a insomniei (*Insomnia Severity Index* – ISI) cuprins între 8-14, 15-21 și 22-28 a fost de 12 %, 58 % și respectiv 30 %.

La sfârșitul perioadei de tratament de 3 luni, ambele studii de confirmare au inclus o perioadă de run-out cu durata de 7 zile în care s-a administrat placebo, după care subiecții au putut intra într-un studiu de extensie dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 9 luni (Studiul 3). Un total de 576 de subiecți au fost tratați cu daridorexant timp de cel puțin 6 luni cu tratament cumulativ, inclusiv 331 tratați timp de cel puțin 12 luni.

În Studiul 1, subiecții au avut o vârstă medie de 55,4 ani (în intervalul 18-88 de ani), cu 39,1 % din subiecți cu vârsta ≥ 65 de ani, inclusiv 5,8 % cu vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea au fost femei (67,1 %).

În Studiul 2, subiecții au avut o vârstă medie de 56,7 ani (în intervalul 19-85 de ani), cu 39,3 % din subiecți cu vârsta ≥ 65 de ani, inclusiv 6,1 % cu vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea au fost femei (69,0 %).

Criteriile finale principale de evaluare pentru ambele studii au fost modificarea față de momentul inițial a perioadei de apariție a somnului profund (*Latency to Persistent Sleep* – LPS) și a timpului de veghe după adormire (*Wake After Sleep Onset* – WASO) în Luna 1 și în Luna 3, măsurate obiectiv

prin polisomnografie într-un laborator de somn. LPS este o măsură a inducției somnului, iar WASO este o măsură a menținerii somnului.

Criteriile finale secundare de evaluare incluse în ierarhizarea testelor statistice cu controlul erorii de tip I au fost durata totală a somnului (*Total Sleep Time – sTST*) raportată de pacient, evaluată în fiecare dimineață, acasă, utilizând un chestionar-jurnal de somn (*Sleep Diary Questionnaire – SDQ*) și funcționarea pe timpul zilei raportată de pacient, evaluată folosind domeniul de moleșeală al Chestionarului privind simptomele și impactul insomniei diurne (*Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire – IDSIQ*), în fiecare seară, acasă. De asemenea, au fost evaluate scorul total IDSIQ, scorurile domeniilor Atenție/cogniție și Dispoziție pentru a completa evaluarea funcționării pe timpul zilei.

Efectul daridorexantului asupra somnului și a funcționării pe timpul zilei

În cadrul celor două studii, eficacitatea daridorexantului a crescut odată cu creșterea dozei pentru variabilele obiective (LPS, WASO) și subiective (sTST) ale somnului, precum și pentru funcționarea pe timpul zilei, astfel cum a fost evaluată prin scorurile IDSIQ, atât în Luna 1, cât și în Luna 3.

În Studiul 1, doza de 50 mg a demonstrat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo pentru toate criteriile finale principale și secundare de evaluare. Pentru doza de 25 mg, semnificația statistică a fost în concordanță cu cea obținută pentru WASO și sTST în ambele studii și pentru LPS în Studiul 1. Doza de 10 mg nu a fost eficace.

Eficacitatea daridorexantului a fost similară în subgrupurile bazate pe vârstă, sex, rasă și regiune.

Tabelul 2: Eficacitatea asupra variabilelor somnului și a funcționării pe timpul zilei – Studiul 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (timpul de veghe după adormire, min): menținerea somnului, evaluată obiectiv prin PSG				
Momentul inițial	Medie (DS)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Luna 1	Medie (DS)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Luna 3	Medie (DS)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (perioada până la adormire, min): instalarea somnului, evaluată obiectiv prin PSG				
Momentul inițial	Medie (DS)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Luna 1	Medie (DS)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Luna 3	Medie (DS)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (durata totală subiectivă de somn, min): raportată de pacient				
Momentul inițial	Medie (DS)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Luna 1	Medie (DS)	358 (74)	345 (66)	338 (65)

	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Luna 3	Medie (DS)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Scorul domeniului de moleșală IDSIQ (funcționarea pe timpul zilei): raportat de pacient				
Momentul inițial	Medie (DS)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Luna 1	Medie (DS)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Luna 3	Medie (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

LI = limite de încredere; IDSIQ = Chestionar privind simptomele și impactul insomniei diurne; MCMMP = media celor mai mici pătrate; PSG = polisomnografie; DS = deviație standard.

Tabelul 3: Eficacitatea asupra variabilelor somnului și a funcționării pe timpul zilei – Studiul 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (timpul de veghe după adormire, min): menținerea somnului, evaluată obiectiv prin PSG			
Momentul inițial	Medie (DS)	106 (49)	108 (49)
Luna 1	Medie (DS)	80 (44)	93 (50)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-12 [-18, -6]	
Luna 3	Medie (DS)	80 (49)	91 (47)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-10 [-17, -4]	
LPS (perioada până la adormire, min): instalarea somnului, evaluată obiectiv prin PSG			
Momentul inițial	Medie (DS)	69 (41)	72 (46)
Luna 1	Medie (DS)	42 (39)	50 (40)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-6 [-12, -1]	
Luna 3	Medie (DS)	39 (37)	49 (46)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-9 [-15, -3]	
sTST (durata totală subiectivă de somn, min): raportată de pacient			
Momentul inițial	Medie (DS)	308 (53)	308 (52)
Luna 1	Medie (DS)	353 (67)	336 (63)

	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	16 [8, 24]	
Luna 3	Medie (DS)	365 (70)	347 (65)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	19 [10, 28]	
Scorul domeniului de moleșală IDSIQ (funcționarea pe timpul zilei): raportat de pacient			
Momentul inițial	Medie (DS)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Luna 1	Medie (DS)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
Luna 3	Medie (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Modificare față de momentul inițial MCMMP (95 % LI)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Diferență față de placebo MCMMP (95 % LI)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

LI = limite de încredere; IDSIQ = Chestionar privind simptomele și impactul insomniei diurne; MCMMP = media celor mai mici pătrate; PSG = polisomnografie; DS = deviație standard.

Insomnia de rebound

Potențialul insomniei de rebound a fost evaluat în timpul perioadei de run-out cu placebo după 3 luni de tratament cu daridorexant în Studiul 1 și în Studiul 2, analizându-se modificarea LPS, WASO și sTST față de momentul inițial până la perioada de run-out. La doza recomandată de 50 mg, valorile medii în run-out pentru toate cele trei criterii finale de evaluare s-au îmbunătățit comparativ cu momentul inițial (-15, -3 și 43 min pentru LPS, WASO și respectiv sTST), indicând faptul că nu a fost observat niciun semn de insomnie de rebound după întreruperea tratamentului.

Siguranța la mijlocul nopții

Efectul daridorexantului asupra siguranței la mijlocul nopții a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 18 adulți sănătoși (< 65 de ani) și 18 vârstnici sănătoși (≥ 65 de ani). Stabilitatea posturală, măsurată prin evaluarea balansului corpului utilizând un dispozitiv de măsurare a balansului corpului la aproximativ 5 minute după trezire, s-a monitorizat după o trezire programată la 4 ore după administrarea dozelor de daridorexant 25 sau 50 mg. De asemenea, au fost evaluate capacitatea de trezire ca răspuns la un stimul auditiv și funcția cognitivă (memoria).

În subgrupul de adulți sănătoși (< 65 de ani), dozele de daridorexant de 25 mg și de 50 mg administrate în cursul nopții au avut ca rezultat o creștere a balansului corpului, cu diferențe ale mediei celor mai mici pătrate (95 % LI) de 64,8 mm (16,0, 113,7) și, respectiv, de 97,3 mm (48,4, 146,1), comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu daridorexant la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația insomnie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Daridorexantul se absoarbe rapid după administrarea orală și atinge concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 1-2 h. La o doză orală de 100 mg, daridorexantul are o biodisponibilitate absolută de 62 %.

Expunerea plasmatică la daridorexant este proporțională cu doza între 25 și 50 mg.

Efectul alimentelor

La subiecții sănătoși, alimentele nu afectează expunerea totală. t_{max} al daridorexantului 50 mg a fost întârziat cu 1,3 h, iar C_{max} a scăzut cu 16 % după administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi și calorii.

Distribuție

Daridorexantul are un volum de distribuție de 31 l. Daridorexantul se leagă în proporție mare (99,7 %) de proteinele plasmatice, în special de albumină și într-o mai mică măsură de α -acid glicoproteină. Raportul sânge/plasmă este 0,64.

Metabolizare

Daridorexantul este metabolizat în proporție mare, în principal de CYP3A4 (89 %). Alte enzime CYP nu prezintă relevanță din punct de vedere clinic și contribuie individual la mai puțin de 3 % din clearance-ul metabolic. Niciunul dintre metaboliții principali identificați la om (M1, M3 și M10) nu contribuie la efectul farmacologic al medicamentului.

In vitro, daridorexantul inhibă mai multe enzime CYP. Cea mai puternică inhibare a fost observată asupra CYP3A4 cu un K_i de 4,6-4,8 μ M (vezi pct. 4.5). Inhibarea CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 a fost mai puțin pronunțată, cu valori ale IC_{50} în intervalul 8,2-19 μ M. Daridorexantul induce expresia ARNm a CYP3A4 în hepatocitele umane cu un EC_{50} de 2,3 μ M și, într-o mai mică măsură, a CYP2C9 și CYP2B6. Reglarea ascendentă a tuturor enzimelor CYP este mediată prin intermediul activării receptorului PXR cu un EC_{50} de 3 μ M. Daridorexantul nu induce CYP1A2.

In vitro, daridorexantul inhibă diferite transportoare și are cel mai puternic efect inhibitor asupra BCRP cu un IC_{50} de 3,0 μ M (vezi pct. 4.5). Inhibarea altor transportoare, inclusiv OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 și P-gp/MDR1, a fost mai puțin pronunțată, cu valori ale IC_{50} în intervalul 8,4-71 μ M.

Eliminare

Principala cale de eliminare este prin intermediul fecalelor (aproximativ 57 %), urmată de urină (aproximativ 28 %). În urină și fecale au fost identificate doar urme ale substanței active de bază.

Timpul de înjumătățire terminal al daridorexantului este de aproximativ 8 ore.

Profilul farmacocinetic al daridorexantului după administrarea de doze multiple a prezentat parametri farmacocinetici similari celor observați după administrarea unei doze unice. Nu s-a observat acumulare.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu au fost detectate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica daridorexantului în funcție de vârstă, sex, rasă sau mărimea corpului. Sunt disponibile date farmacocinetice limitate la pacienții cu vârsta de peste 75 de ani.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de daridorexant 25 mg, subiecții cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh 5-6) au avut o expunere asemănătoare la daridorexantul liber comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), expunerea la daridorexantul liber (ASC) și timpul de înjumătățire au crescut de 1,6 ori și respectiv de 2,1 ori comparativ cu subiecții sănătoși.

Pe baza acestor rezultate, se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10), daridorexantul nu a fost studiat și nu este recomandat.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de 25 mg, parametri farmacocinetici ai daridorexantului au fost similari la subiecții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții sănătoși.

Pe baza acestor rezultate, daridorexantul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală de orice grad de afectare a funcției renale fără a fi necesară ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. De asemenea, daridorexantul nu a prezentat semne care să indice potențialul de abuz sau de dependență fizică.

Nu au fost observate reacții adverse în studiile privind evaluarea toxicității după doze repetate la șobolani și la câini la expuneri de 72 de ori și respectiv de 14 ori față de expunerea umană la doza maximă recomandată de 50 mg/zi.

La câini, sub stimulare pozitivă la joacă, au fost observate – ca efecte farmacologice exagerate ale daridorexantului – episoade de slăbiciune musculară bruscă, sugerând cataplexia, începând cu săptămâna 7 și nu au mai apărut după oprirea tratamentului. A fost stabilită o concentrație fără efecte adverse observabile la expuneri care sunt de 45 de ori (la femele) și de 78 de ori (la masculi) față de cele ale expunerii umane la 50 mg/zi pentru fracția liberă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Celuloză microcristalină (E460)
Glicerol
Talc (E553)

Dioxid de titan (E171)
Oxid de fier galben (E172, comprimatele de 50 mg)
Oxid de fier roșu (E172, comprimatele de 25 mg și de 50 mg)
Oxid de fier negru (E172, comprimatele de 25 mg și de 50 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din clorură de polivinil (PVC) acoperit cu clorură de poliviniliden (PVdC), laminat cu folie de PVC și sigilat cu folie de aluminiu, ambalat într-o cutie de carton.

Ambalaj cu 10, 20 sau 30 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1638/001
EU/1/22/1638/002
EU/1/22/1638/003
EU/1/22/1638/004
EU/1/22/1638/005
EU/1/22/1638/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Str. 2
79539 Lörrach
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate
daridorexant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține daridorexant 25 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1638/001
EU/1/22/1638/005
EU/1/22/1638/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

QUVIVIQ 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

QUVIVIQ 25 mg comprimate
daridorexant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate
daridorexant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține daridorexant 50 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1638/003
EU/1/22/1638/006
EU/1/22/1638/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

QUVIVIQ 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

QUVIVIQ 50 mg comprimate
daridorexant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate
QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate
daridorexant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este QUVIVIQ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați QUVIVIQ
3. Cum să luați QUVIVIQ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează QUVIVIQ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este QUVIVIQ și pentru ce se utilizează

QUVIVIQ conține substanța activă daridorexant, care aparține unei clase de medicamente numite „antagoniști ai receptorilor de orexină”.

QUVIVIQ este destinat tratării insomniei la adulți.

Cum acționează QUVIVIQ

Orexina este o substanță produsă de creier care vă ajută să rămâneți treaz. Prin blocarea acțiunii orexinei, QUVIVIQ vă permite să adormiți mai repede, să dormiți mai mult și vă îmbunătățește capacitatea de a funcționa normal în timpul zilei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați QUVIVIQ

Nu luați QUVIVIQ

- dacă sunteți alergic la daridorexant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți narcolepsie, o afecțiune care vă provoacă adormirea bruscă și neașteptată în orice moment.
- dacă luați medicamente care pot crește concentrația de QUVIVIQ din sânge, cum sunt:
 - medicamente cu administrare orală pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, posaconazol, voriconazol, itraconazol.
 - anumite medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene, cum sunt antibioticele claritomicină, josamicină, telitromicină, troleandomicină.
 - anumite medicamente pentru tratarea infecției cu HIV, cum sunt ritonavir, elvitegravir, indinavir, saquinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir.

- anumite medicamente pentru tratarea cancerului, cum sunt ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib.

Întrebați-vă medicul dacă medicamentele pe care le luați vă împiedică să luați QUVIVIQ.

Atenționări și precauții

Înainte să luați QUVIVIQ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți depresie sau aveți sau ați avut gânduri de sinucidere;
- aveți o tulburare psihică;
- luați medicamente care vă afectează creierul, cum ar fi tratamente pentru anxietate sau depresie;
- ați luat în mod regulat droguri (exceptând medicamentele) sau ați fost dependent de droguri sau alcool;
- aveți probleme cu ficatul: în funcție de gravitatea acestora, este posibil ca QUVIVIQ să fie contraindicat sau ar putea fi necesară o doză mai mică;
- aveți dificultăți la respirație (cum ar fi bronhopneumopatie cronică obstructivă);
- aveți antecedente de cădere și aveți vârsta peste 65 de ani (pentru că există un risc crescut de cădere la pacienții >65).

Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să monitorizeze modul în care medicamentul vă afectează.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse în timp ce luați QUVIVIQ:

- paralizie de somn; o incapacitate temporară de a vă mișca sau de a vorbi timp de până la câteva minute la trezire sau când adormiți
- halucinații: vedeți sau auziți lucruri intense sau deranjante care nu sunt reale la trezire sau când adormiți

Dacă aveți depresie și vă confrunțați cu o agravare a acesteia sau vă gândiți să vă faceți rău, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților sub vârsta de 18 ani întrucât QUVIVIQ nu a fost testat la acest grup de vârstă.

QUVIVIQ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente:

- pentru că anumite antibiotice (eritromicină, ciprofloxacina, claritromicină, rifampicină), imunosupresoare (ciprofloxacina), antifungice (itraconazol), tratamente împotriva cancerului (ceritinib), sau tratamente pentru HIV (ritonavir, efavirenz), pot crește sau reduce concentrația de QUVIVIQ din sânge. Unele dintre aceste medicamente pot fi contraindicate în asociere cu QUVIVIQ (vezi pct. „Nu luați QUVIVIQ”). Medicul dumneavoastră vă va sfătui în această privință.
- pentru că anumite medicamente care acționează la nivelul creierului dumneavoastră (de exemplu, diazepam, alprazolam) pot interacționa cu QUVIVIQ. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în această privință.
- pentru că anumite medicamente pentru tratarea tulburărilor de coagulare a sângelui, cum este dabigatranul, pot interacționa cu QUVIVIQ, ceea ce impune anumite precauții. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în această privință.
- pentru că anumite medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace, cum este digoxina, pot interacționa cu QUVIVIQ, ceea ce impune anumite precauții. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în această privință.

QUVIVIQ împreună cu alimente, băuturi și alcool

Consumul de alcool în asociere cu QUVIVIQ poate crește riscul de pierdere a echilibrului și a coordonării.

Evitați consumul de grepfrut sau de suc de grepfrut seara întrucât acestea pot crește concentrația de QUVIVIQ din sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se știe dacă QUVIVIQ poate fi dăunător pentru făt.

O cantitate mică de QUVIVIQ trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de alăptare a copilului în timpul tratamentului cu QUVIVIQ.

Nu se știe dacă QUVIVIQ afectează fertilitatea la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă o perioadă de aproximativ 9 ore între administrarea QUVIVIQ și conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Fiți precaut cu privire la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în dimineața următoare administrării QUVIVIQ. Nu vă implicați în activități potențial periculoase dacă nu sunteți sigur că sunteți complet lucid, în special la scurt timp după ce v-ați trezit, în primele zile de tratament.

QUVIVIQ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați QUVIVIQ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât QUVIVIQ trebuie să luați

Medicul dumneavoastră vă va sfătui în privința dozei de QUVIVIQ pe care trebuie să o luați.

Doza recomandată este de un comprimat de 50 mg de QUVIVIQ pe noapte.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă luați anumite alte medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică, de un comprimat de 25 mg de QUVIVIQ pe noapte.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Oportunitatea continuării tratamentului va fi evaluată de medicul dumneavoastră în decurs de 3 luni și apoi periodic.

- Luați QUVIVIQ o dată pe noapte, pe cale orală, cu jumătate de oră înainte de merge la culcare.
- Puteți lua QUVIVIQ cu sau fără alimente totuși este posibil ca acțiunea acestuia să se producă mai încet dacă îl luați în timpul sau imediat după o masă copioasă.

Dacă luați mai mult QUVIVIQ decât trebuie

Dacă luați mai mult QUVIVIQ decât trebuie vă puteți confrunta cu moleșeală excesivă și slăbiciune musculară. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați QUVIVIQ

Dacă uitați să luați QUVIVIQ înainte de culcare, nu trebuie să îl luați mai târziu în timpul nopții pentru că în caz contrar este posibil să vă simțiți somnoros dimineața. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați QUVIVIQ

Tratamentul cu QUVIVIQ poate fi oprit fără a fi necesară reducerea treptată a dozei și fără efecte nocive.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- dureri de cap
- moleșeală excesivă
- amețeală
- oboseală
- senzație de rău (greață)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- incapacitatea temporară de a vă mișca sau de a vorbi (paralizie de somn) timp de până la câteva minute în timp ce adormiți sau vă treziți (vezi pct. 2).
- vedeți sau auziți lucruri intense și deranjante care nu sunt reale (halucinații, vezi pct. 2)

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă confrunțați cu oricare dintre aceste situații.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează QUVIVIQ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele de care nu mai aveți nevoie. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține QUVIVIQ

Substanța activă este daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de daridorexant, echivalent cu daridorexant 25 mg.

QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de daridorexant, echivalent cu daridorexant 50 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), povidonă, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „QUVIVIQ conține sodiu”), dioxid de siliciu, stearat de magneziu

Învelișul comprimatului: Hipromeloză (E464), celuloză microcristalină (E460), glicerol, talc (E553), dioxid de titan (E171), oxid de fier roșu (E172), oxid de fier negru (E172), oxid de fier galben (E172; doar comprimatele de 50 mg).

Cum arată QUVIVIQ și conținutul ambalajului

Comprimat filmat (comprimat)

QUVIVIQ 25 mg comprimate filmate

Comprimat triunghiular, de culoare violet deschis, marcate cu 25 pe o față și cu „i” (logo Idorsia) pe cealaltă față.

QUVIVIQ 50 mg comprimate filmate

Comprimat triunghiular, de culoare portocaliu deschis, marcate cu 50 pe o față și cu „i” (logo Idorsia) pe cealaltă față.

QUVIVIQ este disponibil în blistere cu 10, 20 sau 30 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

Fabricantul

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Str. 2
79539 Lörrach
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.