I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės
QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra daridoreksanto hidrochlorido, atitinkančio 25 mg daridoreksanto.

QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra daridoreksanto hidrochlorido, atitinkančio 50 mg daridoreksanto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės spalvos arkinio trikampio formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „25“, o kitoje pusėje – „i“.

QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai oranžinės spalvos arkinio trikampio formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „50“, o kitoje pusėje – „i“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

QUVIVIQ skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems nemiga, kurios simptomai išlieka mažiausiai 3 mėnesius ir daro reikšmingą įtaką funkcionalumui dienos metu, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra viena 50 mg tabletė vieną kartą per naktį, vartojama vakare 30 minučių prieš miegą. Vadovaujantis klinikiniu vertinimu, kai kuriems pacientams galima skirti 25 mg vieną kartą per naktį (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Maksimali paros dozė yra 50 mg.

Gydymo trukmė turi būti kiek įmanoma trumpesnė. Per 3 mėnesius reikia įvertinti tolesnio gydymo tikslingumą ir paskui šį vertinimą periodiškai kartoti. Turima klinikinių duomenų apie ne ilgesnį kaip 12 mėnesių nepertraukiamą gydymą.

Gydymą galima sustabdyti be titravimo iki mažesnės dozės.

Praleista dozė
Jei pacientas pamiršta išgerti QUVIVIQ prieš miegą, tos dozės naktį vartoti negalima.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama dozė yra viena 25 mg tabletė vieną kartą per naktį (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, daridoreksantas nebuvo tirtas ir jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant sunkų sutrikimą), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais
Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama dozė yra viena 25 mg tabletė vieną kartą per naktį (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti vakare vartoti greipfrutus arba greipfrutų sultis.

Vartojimas kartu su centrinę nervų sistemą (CNS) slopinančiais vaistiniais preparatais
Vartojant kartu su CNS slopinančiais vaistiniais preparatais, dėl galimo papildomo poveikio, atsižvelgiant į klinikinį vertinimą, gali prireikti koreguoti QUVIVIQ ir (arba) kitų vaistinių preparatų dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams (> 65 metų) dozės keisti nereikia. Duomenų apie vyresnius nei 75 metų pacientus yra nedaug. Duomenų apie vyresnius nei 85 metų pacientus nėra.

Vaikų populiacija
Daridoreksanto saugumas ir veiksmingumas vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

<u>Vartojimo metodas</u>

Vartoti per burną.

QUVIVIQ galima vartoti su maistu arba be jo. Tačiau QUVIVIQ vartojimas netrukus po gausaus valgio gali sumažinti poveikį miego pradžiai (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Narkolepsija.
- Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Senyvi pacientai

Dėl bendros kritimų rizikos pagyvenusiems pacientams daridoreksantą šioje populiacijoje reikia vartoti atsargiai, nors klinikiniais tyrimais nenustatyta, kad vartojant daridoreksantą, lyginant su placebu, kritimų dažnis būtų padidėjęs.

QUVIVIQ vyresniems nei 75 metų pacientams reikia skirti atsargiai, nes duomenų apie veiksmingumą ir saugumą šioje populiacijoje yra nedaug.

CNS slopinantis poveikis

Kadangi daridoreksantas veikia mažindamas budrumą, pacientus reikia įspėti, kad jie neužsiimtų potencialiai pavojinga veikla, nevairuotų ir nevaldytų sunkių mechanizmų, jei nesijaučia visiškai budrūs, ypač pirmosiomis gydymo dienomis (žr. 4.7 skyrių).

Skiriant QUVIVIQ kartu su CNS slopinančiais vaistiniais preparatais, reikia būti atsargiems dėl galimo papildomo poveikio ir reikia apsvarstyti galimybę koreguoti QUVIVIQ arba kartu vartojamų CNS slopinančių vaistinių preparatų dozę.

Pacientus reikia įspėti, kad gydymo QUVIVIQ metu jie nevartotų alkoholio (žr. 4.5 skyrių).

Miego paralyžius, haliucinacijos ir į katapleksiją panašūs simptomai

Vartojant daridoreksantą, daugiausiai per pirmąsias gydymo savaites, gali pasireikšti miego paralyžius, nesugebėjimas judėti ar kalbėti iki kelių minučių perėjimo iš miego į budrumą metu ir hipnagoginės ir (arba) hipnopompinės haliucinacijos, įskaitant ryškius ir trikdančius jutimus (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie simptomus, panašius į lengvą katapleksiją, vartojant dvigubus oreksino receptorių antagonistus.

Skirdami QUVIVIQ, receptus išrašantys gydytojai turėtų paaiškinti pacientams šių reiškinių pobūdį. Pasireiškus tokiems reiškiniams, pacientai turi būti toliau vertinami ir, atsižvelgiant į reiškinių pobūdį ir sunkumą, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.

Depresijos paūmėjimas ir mintys apie savižudybę

Gauta pranešimų apie depresijos pablogėjimą ir savižudiškas mintis bei veiksmus, pasireiškusius pirmine depresija sergantiems pacientams, gydomiems hipnotikais. Kaip ir kitus hipnotikus, QUVIVIQ reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems pasireiškia depresijos simptomai.

3 fazės klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie pavienius minčių apie savižudybę atvejus visose gydymo grupėse, įskaitant placebą, tiriamiesiems, kuriems anksčiau buvo psichiatrinių būklių ir (arba) stresinių gyvenimo sąlygų. Depresija sergantys pacientai gali būti linkę į savižudybę, todėl gali prireikti imtis apsaugos priemonių.

Pacientai, turintys gretutinių psichikos sutrikimų

QUVIVIQ reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems gretutinių psichikos sutrikimų, nes duomenų apie veiksmingumą ir saugumą šioje pacientų populiacijoje yra nedaug.

Pacientai, kurių kvėpavimo funkcija sutrikusi

Daridoreksantas nedidino apnėjos ir (arba) hipopnėjos atvejų dažnio ir nesukėlė deguonies desaturacijos pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo (nuo 5 iki < 30 atvejų per miego

valandą) arba sunkia (≥ 30 atvejų per miego valandą) obstrukcine miego apnėja (OMA). Jis taip pat nesukėlė deguonies desaturacijos pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Daridoreksantas netirtas su pacientais, sergančiais sunkia LOPL (FEV_1 < 40 % prognozuojamo rodiklio).

Pacientams, sergantiems sunkia LOPL, QUVIVIQ reikia skirti atsargiai.

Piktnaudžiavimo ir priklausomybės galimybė

Daridoreksanto klinikinių tyrimų su nemiga sergančiais tiriamaisiais metu nenustatyta piktnaudžiavimo atvejų ar nutraukimo simptomų, rodančių fizinę priklausomybę nutraukus gydymą.

Piktnaudžiavimo daridoreksantu (50, 100 ir 150 mg) tyrime, kuris buvo atliktas su rekreacinius narkotikus vartojančiais asmenimis be nemigos (n = 72), daridoreksantas (100 ir 150 mg) pasižymėjo panašiu „narkotikų mėgstamumo“ vertinimu kaip zolpidemas (30 mg). Kadangi asmenims, kurie anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu ar kitomis psichiką veikiančiomis medžiagomis arba buvo nuo jų priklausomi, gali padidėti piktnaudžiavimo QUVIVIQ rizika, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Natris
Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis daridoreksanto farmakokinetikai

CYP3A4 inhibitoriai
Sveikiems tiriamiesiems 25 mg daridoreksanto vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi diltiazemu (240 mg kartą per parą), daridoreksanto ekspozicijos parametrai AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 2,4 ir 1,4 karto. Pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius (pvz., eritromiciną, ciprofloksaciną, ciklosporiną), rekomenduojama QUVIVIQ dozė yra 25 mg.

Klinikinių tyrimų su jokiu stipriu CYP3A4 inhibitoriumi neatlikta. QUVIVIQ negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itrakonazolu, klaritromicinu, ritonaviru) (žr. 4.3 skyrių).

Reikia vengti vakare vartoti greipfrutus arba greipfrutų sultis.

CYP3A4 induktoriai
Sveikiems tiriamiesiems vartojant kartu su efavirenzu (600 mg kartą per parą), kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, daridoreksanto ekspozicijos parametrai AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 61 % ir 35 %.

Remiantis šiais rezultatais, vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriu CYP3A4 induktoriumi, reikšmingai sumažėja daridoreksanto ekspozicija, todėl gali sumažėti veiksmingumas.

Skrandžio pH keičiantys vaistiniai preparatai
Daridoreksanto tirpumas priklauso nuo pH. Sveikiems tiriamiesiems vartojant kartu su skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriumi famotidinu (40 mg), daridoreksanto C_{max} sumažėjo 39 %, o AUC nepakito.

Dozės koreguoti nereikia, kai QUVIVIQ vartojamas kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais.

Citalopramas
Sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant 20 mg citalopramo, selektyvaus serotonino reabsorbcijos inhibitoriaus (SSRI), nebuvo jokio kliniškai reikšmingo poveikio 50 mg daridoreksanto farmakokinetikai (FK).

Daridoreksanto poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

CYP3A4 substratai
Klinikinio tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, vartojusiais daridoreksanto ir jautraus CYP3A4 substrato midazolamo, metu daridoreksanto 25 mg dozė neturėjo įtakos midazolamo FK, o tai rodo, kad CYP3A4 indukcijos ar slopinimo vartojant šią dozę nesukėlė. Klinikinio tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, vartojusiais 50 mg daridoreksanto dozę ir midazolamo, metu midazolamo ekspozicija (AUC) padidėjo 42 %, o tai rodo silpną CYP3A4 slopinimą. Kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., didelėmis simvastatino dozėmis, takrolimuzu), 50 mg QUVIVIQ dozę reikia skirti atsargiai. To paties tyrimo metu 50 mg daridoreksanto dozė, vartojama 7 dienas, CYP3A4 indukcijos nesukėlė, todėl kontraceptikus galima skirti kartu su QUVIVIQ.

CYP2C9 substratai
Klinikinio tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, vartojusiais daridoreksantą ir varfariną, jautrų CYP2C9 substratą, metu 50 mg daridoreksanto dozė neturėjo įtakos varfarino FK ir FD, o tai rodo, kad poveikio CYP2C9 nebuvo. CYP2C9 substratų galima skirti kartu su QUVIVIQ nekoreguojant dozės.

KVAB arba P-gp nešiklių substratai
Klinikinių tyrimų, atliktų su sveikais tiriamaisiais, vartojusiais 25 mg ir 50 mg daridoreksanto dozes ir KVAB substrato rozuvastatino, metu daridoreksantas neturėjo įtakos rozuvastatino FK, o tai rodo, kad jis KVAB slopinimo nesukėlė. KVAB substratų galima skirti kartu su QUVIVIQ nekoreguojant dozės.

Klinikinio tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, vartojusiais 50 mg daridoreksanto dozę ir dabigatrano eteksilato, jautraus P-gp substrato, metu dabigatrano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 42 % ir 29 %, o tai rodo silpną P-gp slopinimą. Kartu su P-gp substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., digoksinu), QUVIVIQ reikia skirti atsargiai.

Alkoholis
Vartojant kartu su alkoholiu, sveikų tiriamųjų daridoreksanto absorbcija pailgėjo (t_{max} padidėjo 1,25 val.). Daridoreksanto ekspozicija (C_{max} bei AUC) ir $t_{½}$ nepasikeitė.

Citalopramas
Sveikiems tiriamiesiems citalopramo pusiausvirosios būsenos farmakokinetikai 50 mg daridoreksanto vartojimas neturėjo įtakos.

Farmakodinaminė sąveika

Alkoholis
50 mg daridoreksanto vartojimas kartu su alkoholiu turėjo papildomą poveikį psichomotoriniams rodikliams.

Citalopramas
Nepastebėta jokio reikšmingo poveikio psichomotoriniams rodikliams, kai 50 mg daridoreksanto buvo skiriama kartu su 20 mg citalopramo sveikiems tiriamiesiems, esant pusiausvirajai būsenai.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie daridoreksanto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Todėl QUVIVIQ nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jei nėščiosios klinikinė būklė reikalauja gydymo daridoreksantu.

Žindymas

Turimi 10 sveikų žindančių moterų, vartojusių 50 mg daridoreksanto, laktacijos tyrimo duomenys rodo, kad daridoreksanto kiekis motinos piene yra nedidelis – į motinos pieną išsiskyrė 0,02 % motinos suvartotos daridoreksanto dozės.

Negalima atmesti pernelyg didelio mieguistumo pavojaus žindomam kūdikiui. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti ir (arba) susilaikyti nuo gydymo QUVIVIQ.

Vaisingumas

Duomenų apie daridoreksanto ekspozicijos poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai poveikio patinų ar patelių vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Hipnotikai gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebu ir aktyviu preparatu kontroliuojamu kryžminiu tyrimu buvo vertinamas daridoreksanto vartojimo naktį poveikis gebėjimui vairuoti kitą rytą, naudojant vairavimo simuliatorių, praėjus 9 valandoms po dozės pavartojimo sveikiems 50–79 metų tiriamiesiems be nemigos. Asmenys buvo tiriami po 1 nakties (pradinė dozė) ir po 4 iš eilės 50 mg daridoreksanto vartojimo naktų. Kaip aktyvus palyginamasis preparatas buvo vartojama zopiklono 7,5 mg dozė.

Ryte po pirmosios dozės pavartojimo daridoreksantas pablogino imituojamąjį vairavimą, matuojamą šoninės padėties standartiniu nuokrypiu (ŠPSN). Po 4 iš eilės vartojimo naktų poveikio vairavimo rodikliams nepastebėta. Zopiklonas reikšmingai pablogino imituojamo vairavimo rodiklius abiem laiko momentais.

Pacientus reikia įspėti, kad jie neužsiimtų potencialiai pavojinga veikla, nevairuotų ir nevaldytų sunkių mechanizmų, jei nesijaučia visiškai budrūs, ypač per kelias pirmąsias gydymo dienas (žr. 4.4 skyrių). Siekiant sumažinti šią riziką, tarp QUVIVIQ vartojimo ir vairavimo ar mechanizmų valdymo rekomenduojama laikytis maždaug 9 valandų pertraukos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir mieguistumas.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio intensyvumo. Nepastebėta jokių įrodymų, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis ar sunkumas priklausytų nuo dozės. Senyvo amžiaus tiriamųjų nepageidaujamų reakcijų pobūdis atitiko jaunesnių tiriamųjų nepageidaujamų reakcijų pobūdį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 tyrimo ir 2 tyrimo metu.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas pagal šias kategorijas: labai dažnas (≥1/10); dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); labai retas (<1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio pavojingumo tvarka.

Daridoreksanto saugumas buvo įvertintas trimis placebu kontroliuojamais 3 fazės klinikiniais tyrimais. Iš viso 1 847 tiriamieji (tarp kurių maždaug 40 % buvo senyvo amžiaus [≥ 65 metų]) vartojo daridoreksanto 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); arba 10 mg (N = 306), arba placebą (N = 615). Iš viso 576 tiriamieji vartojo daridoreksantą mažiausiai 6 mėnesius ir 331 tiriamasis mažiausiai 12 mėnesių.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujama reakcija**	**Dažnis**
Psichikos sutrikimai	Haliucinacijos	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
	Mieguistumas	Dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
	Miego paralyžius	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Mieguistumas
Mieguistumas pasireiškė atitinkamai 3 % ir 2 % tiriamųjų, gydytų daridoreksantu 25 mg ir 50 mg, palyginti su 2 % tiriamųjų, vartojusių placebą.

Miego paralyžius ir haliucinacijos
Miego paralyžius pasireiškė 0,5 % ir 0,3 % tiriamųjų, vartojusių atitinkamai 25 mg ir 50 mg daridoreksanto, o apie vartojusius placebą pranešimų nebuvo. Hipnagoginės ir hipnopompinės haliucinacijos pasireiškė 0,6 % tiriamųjų, vartojusių 25 mg daridoreksanto, o tarp vartojusių 50 mg daridoreksanto arba placebą tokių atvejų nebuvo. Miego paralyžius ir haliucinacijos daugiausiai pasireiškia per pirmąsias gydymo savaites.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu sveikiems tiriamiesiems buvo skiriamos vienkartinės 200 mg daridoreksanto dozės (4 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę). Vartojant didesnes už terapines dozes, pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos kaip mieguistumas, raumenų silpnumas, dėmesio sutrikimas, nuovargis, galvos skausmas ir vidurių užkietėjimas.

Specialaus priešnuodžio nuo daridoreksanto perdozavimo nėra. Perdozavimo atveju reikia suteikti bendrą simptominę ir palaikomąją medicininę pagalbą ir atidžiai stebėti pacientus. Dializės veiksmingumas mažai tikėtinas, nes daridoreksantas smarkiai jungiasi su baltymais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, oreksino receptorių antagonistai, ATC kodas – N05CJ03

Veikimo mechanizmas

Daridoreksantas yra dvigubas oreksino receptorių antagonistas, vienodai stipriai veikiantis oreksino 1, ir oreksino 2 receptorius. Oreksino neuropeptidai (oreksinas A ir oreksinas B) veikia oreksino receptorius ir skatina budrumą. Daridoreksantas antagonizuoja oreksino receptorių aktyvaciją oreksino neuropeptidais ir dėl to mažina prabudimo stimulą, todėl žmogus gali miegoti, nesikeičiant miego stadijų proporcijoms (vertinant elektroencefalografiniais įrašais graužikams arba polisomnografijos tyrimais nemiga sergantiems pacientams).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Daridoreksanto veiksmingumas buvo įvertintas atliekant du daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebu kontroliuojamus, lygiagrečių grupių 3 fazės tyrimus (1 tyrimas ir 2 tyrimas), kurių struktūra buvo identiška.

1 854 tiriamieji, turintys nemigos sutrikimą (nepasitenkinimas miego kiekiu ar kokybe ne trumpiau kaip 3 mėnesius, esant kliniškai reikšmingam distresui ar veiklos dienos metu pablogėjimui), buvo randomizuoti 3 mėnesius vieną kartą per parą vakare vartoti daridoreksantą arba placebą. 1 tyrime 930 tiriamųjų buvo randomizuoti vartoti daridoreksanto 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) arba placebą (N = 310). 2 tyrime 924 tiriamieji buvo randomizuoti vartoti daridoreksanto 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) arba placebą (N = 308). Tyrimo pradžioje tiriamųjų, kurių nemigos sunkumo indeksas (angl. *Insomnia Severity Index*, ISI) buvo 8–14, 15–21 ir 22–28 balai, buvo atitinkamai 12 %, 58 % ir 30 %.

Pasibaigus 3 mėnesių vartojimo laikotarpiui, abiejuose patvirtinamuosiuose tyrimuose buvo numatytas 7 dienų placebo vartojimo nutraukimo laikotarpis, po kurio tiriamieji galėjo dalyvauti 9 mėnesių dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame tęstiniame tyrime (3 tyrimas). Iš viso 576 tiriamieji buvo gydomi daridoreksantu ne trumpiau kaip 6 mėnesius iš viso, iš jų 331 buvo gydomas ne trumpiau kaip 12 mėnesių.

1 tyrime vidutinis tiriamųjų amžius buvo 55,4 metai (ribos nuo 18 iki 88 metų), 39,1 % tiriamųjų buvo ≥ 65 metų amžiaus, o 5,8 % buvo ≥ 75 metų amžiaus. Dauguma buvo moterys (67,1 %).

2 tyrime vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,7 metai (ribos nuo 19 iki 85 metų), 39,3 % tiriamųjų buvo ≥ 65 metų amžiaus, o 6,1 % buvo ≥ 75 metų amžiaus. Dauguma buvo moterys (69,0 %).

Abiejų tyrimų pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo polisomnografijos metodu miego laboratorijoje objektyviai išmatuotas latentinio periodo iki nuolatinio miego (angl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) ir pabudimo po miego pradžios (angl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) pokytis nuo pradinio lygio iki 1 ir 3 mėnesio. LPS yra užmigimo, o WASO – išlikimo miego būsenoje rodiklis.

Antrinės vertinamosios baigtys, įtrauktos į statistinių tyrimų hierarchiją su 1 tipo paklaidos kontrole, buvo paciento nurodyta bendra miego trukmė (angl. *Total Sleep Time*, sTST), vertinama kiekvieną rytą namuose naudojant miego dienoraščio klausimyną (angl. *Sleep Diary Questionnaire*, SDQ), ir paciento nurodytas funkcionalumas dienos metu, vertinamas kiekvieną vakarą namuose naudojant

nemigos simptomų ir poveikio dienos metu klausimyno (angl. *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*, IDSIQ) mieguistumo sritį. Atliekant funkcionalumo dienos metu vertinimą, taip pat buvo įvertinti IDSIQ bendras balas, budrumo ir (arba) pažinimo ir nuotaikos sričių balai.

Daridoreksanto poveikis miegui ir funkcionalumui dienos metu
Abiejų tyrimų metu daridoreksanto veiksmingumas didėjant dozei didėjo vertinant pagal objektyvius (LPS, WASO) ir subjektyvius (sTST) miego kintamuosius, taip pat pagal funkcionalumo dienos metu IDSIQ balus tiek 1 mėnesį, tiek 3 mėnesį.

1 tyrimo metu 50 mg dozė statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) pagerino visas pagrindines ir antrines vertinamąsias baigtis, palyginti su placebu. Vartojant 25 mg dozę, statistinis reikšmingumas buvo nuosekliai pasiektas abiejuose tyrimuose vertinant WASO ir sTST, o 1 tyrime – vertinant LPS. 10 mg dozė nebuvo veiksminga.

Daridoreksanto veiksmingumas buvo panašus skirtinguose pogrupiuose pagal amžių, lytį, rasę ir regioną.

2 lentelė. Veiksmingumas vertinant pagal miego kintamuosius ir funkcionalumą dienos metu – 1 tyrimas

		50 mg N = 310	**25 mg N = 310**	**Placebas N = 310**
WASO (pabudimas po miego pradžios, min.): miego išlaikymas, objektyviai įvertintas naudojant PSG				
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latentinis periodas iki nuolatinio miego, min.): miego pradžia, objektyviai įvertinta naudojant PSG				
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (subjektyvi bendroji miego trukmė, min.): pranešta pacientų				
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	372 (79)	358 (72)	354 (73)

	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
IDSIQ mieguistumo srities balas (funkcionalumas dienos metu): pranešta pacientų				
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

PR = pasikliovimo ribos; IDSIQ = nemigos simptomų ir poveikio dienos metu klausimynas;
MKV = mažiausių kvadratų vidurkis; PSG = polisomnografija; SN = standartinis nuokrypis.

3 lentelė. Veiksmingumas vertinant pagal miego kintamuosius ir funkcionalumą dienos metu – 2 tyrimas

		25 mg N = 309	**Placebas N = 308**
WASO (pabudimas po miego pradžios, min.): miego išlaikymas, objektyviai įvertintas naudojant PSG			
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	106 (49)	108 (49)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	80 (44)	93 (50)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-12 [-18, -6]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	80 (49)	91 (47)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-10 [-17, -4]	
LPS (latentinis periodas iki nuolatinio miego, min.): miego pradžia, objektyviai įvertinta naudojant PSG			
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	69 (41)	72 (46)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	42 (39)	50 (40)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-6 [-12, -1]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	39 (37)	49 (46)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-9 [-15, -3]	
sTST (subjektyvi bendroji miego trukmė, min.): pranešta pacientų			
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	308 (53)	308 (52)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	353 (67)	336 (63)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	16 [8, 24]	

3 mėnuo	Vidurkis (SN)	365 (70)	347 (65)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	19 [10, 28]	
IDSIQ mieguistumo srities balas (funkcionalumas dienos metu): pranešta pacientų			
Pradinis vertinimas	Vidurkis (SN)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1 mėnuo	Vidurkis (SN)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
3 mėnuo	Vidurkis (SN)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Pokytis nuo pradinio vertinimo MKV (95 % PR)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Skirtumas lyginant su placebu MKV (95 % PR)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

PR = pasikliovimo ribos; IDSIQ = nemigos simptomų ir poveikio dienos metu klausimynas; MKV = mažiausių kvadratų vidurkis; PSG = polisomnografija; SN = standartinis nuokrypis.

Atsinaujinanti nemiga

1 tyrimo ir 2 tyrimo metu buvo vertinama, ar po 3 mėnesių gydymo daridoreksantu per placebo vartojimo nutraukimo laikotarpį nemiga gali atsinaujinti, vertinant pagal LPS, WASO ir sTST pokyčius nuo pradinio vertinimo iki gydymo nutraukimo laikotarpio. Vartojusiems rekomenduojamą 50 mg dozę visų trijų vertinamųjų baigčių vidutinės reikšmės pasibaigus gydymui išliko pagerėjusios, lyginant su pradiniu vertinimu (atitinkamai -15, -3 ir 43 min. LPS, WASO ir sTST), o tai rodo, kad nutraukus gydymą nepastebėta jokių atsinaujinančios nemigos požymių.

Saugumas viduryje nakties

Daridoreksanto poveikis saugumui viduryje nakties buvo įvertintas atliekant atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamą tyrimą su 18 sveikų suaugusių (< 65 metų) ir 18 sveikų senyvų (≥ 65 metų) tiriamųjų asmenų. Kūno padėties stabilumas, išmatuotas vertinant kūno pusiausvyrą kūno pusiausvyros matuokliu praėjus maždaug 5 min. po prabudimo, buvo vertinamas po planuoto prabudimo praėjus 4 val., pavartojus 25 arba 50 mg daridoreksanto. Taip pat buvo vertinamas gebėjimas pabusti reaguojant į garsinį dirgiklį ir kognityvinės funkcijos (atmintis).

Sveikų suaugusiųjų (< 65 metų) pogrupyje suvartojus 25 mg ir 50 mg daridoreksanto naktinę dozę, kūno svyravimas, palyginti su placebu, padidėjo: mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis (95 % PI) atitinkamai skyrėsi 64,8 mm (16,0; 113,7) ir 97,3 mm (48,4; 146,1).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti daridoreksanto tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis nemigos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Daridoreksantas greitai absorbuojamas pavartojus per burną ir didžiausią koncentraciją plazmoje pasiekia per 1–2 val. Per burną vartojamos 100 mg daridoreksanto dozės absoliutusis biologinis prieinamumas yra 62 %.

Daridoreksanto ekspozicija plazmoje yra proporcinga dozei, kai dozės yra nuo 25 iki 50 mg.

Maisto poveikis
Maistas neturėjo įtakos bendrai ekspozicijai sveikiems tiriamiesiems. Pavalgius daug riebalų ir kalorijų turinčio maisto, 50 mg daridoreksanto t_{max} pailgėjo 1,3 valandos, o C_{max} sumažėjo 16 %.

Pasiskirstymas

Daridoreksanto pasiskirstymo tūris yra 31 l. Daridoreksantas labai stipriai (99,7 %) jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su albuminu ir kiek mažiau su α rūgšties glikoproteinu. Kraujo ir plazmos santykis yra 0,64.

Biotransformacija

Daridoreksanto metabolizmas yra intensyvus, jį daugiausiai metabolizuoja CYP3A4 (89 %). Kiti CYP fermentai kliniškai nereikšmingi, nė vieno iš jų metabolinis klirensas nesiekia 3 %. Nė vienas iš pagrindinių žmogaus metabolitų (M1, M3 ir M10) neturi įtakos vaistinio preparato farmakologiniam poveikiui.

Daridoreksantas *in vitro* slopina kelis CYP fermentus. Didžiausias slopinimas stebėtas CYP3A4 atveju, K_i buvo 4,6–4,8 µM (žr. 4.5 skyrių). CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 slopinimas buvo mažiau ryškus, o IC_{50} vertės svyravo nuo 8,2 iki 19 µM. Daridoreksantas žmogaus hepatocituose indukuoja CYP3A4 iRNR raišką, kurios EC_{50} yra 2,3 µM, o CYP2C9 ir CYP2B6 – mažesniu mastu. Visų CYP fermentų reguliavimo didinimas vyksta per PXR receptoriaus aktyvavimą, kurio EC_{50} yra 3 µM. Daridoreksantas nėra CYP1A2 induktorius.

Daridoreksantas taip pat *in vitro* slopina įvairius nešiklius, o stipriausias slopinantis poveikis nustatytas KVAB atveju, kai IC_{50} buvo 3,0 µM (žr. 4.5 skyrių). Kitų nešiklių, įskaitant OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 ir P-gp/MDR1, slopinimas buvo silpnesnis, o IC_{50} vertės svyravo nuo 8,4 iki 71 µM.

Eliminacija

Pagrindinis šalinimo būdas yra per išmatas (maždaug 57 %), antras būdas yra per šlapimą (maždaug 28 %). Šlapime ir išmatose rasta tik pirminio junginio pėdsakų.

Daridoreksanto galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 8 valandos.

Daridoreksanto FK profilis suvartojus kelias dozes pasižymėjo panašiais FK parametrais kaip ir suvartojus vieną dozę. Akumuliacijos nepastebėta.

Farmakokinetika atskirose populiacijose

Kliniškai reikšmingų daridoreksanto FK skirtumų pagal amžių, lytį, rasę ar kūno dydį nenustatyta. Vyresniems nei 75 metų pacientams FK duomenų yra nedaug.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Suvartojus vienkartinę 25 mg daridoreksanto dozę, asmenims su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh 5–6 balai) neprisijungusio daridoreksanto ekspozicija buvo panaši kaip ir sveikiems tiriamiesiems. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh 7–9 balai) sergantiems asmenims neprisijungusio daridoreksanto ekspozicija (AUC) ir pusinės eliminacijos laikas padidėjo atitinkamai 1,6 ir 2,1 karto, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Remiantis šiais rezultatais, rekomenduojama koreguoti dozę pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh balas ≥ 10), daridoreksantas nebuvo tirtas ir jo vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Suvartojus vienkartinę 25 mg dozę, daridoreksanto FK parametrai tiriamiesiems, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, buvo panašūs į sveikų tiriamųjų FK parametrus.

Remiantis šiais rezultatais, daridoreksantą galima skirti pacientams su bet kokio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu be būtinybės koreguoti dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Daridoreksantas taip pat nerodė piktnaudžiavimo ar fizinės priklausomybės požymių.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, kai ekspozicija buvo 72 kartus ir 14 kartų didesnė nei ekspozicija žmogui, vartojant didžiausią rekomenduojamą 50 mg per parą dozę, nepastebėta jokio nepageidaujamo poveikio.

Šunims, kuriems žaidžiant buvo taikoma pozityvioji stimuliacija, staigaus raumenų silpnumo epizodai, primenantys katapleksiją, kaip padidėjęs daridoreksanto farmakologinis poveikis buvo pastebėti nuo 7 savaitės, bet jų nepasitaikė nutraukus gydymą. Bendras nepastebimo poveikio lygis buvo nustatytas esant 45 kartus (patelėms) ir 78 kartus (patinams) didesnei ekspozicijai nei 50 mg per parą laisvosios frakcijos ekspozicija žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

<u>Tabletės šerdis</u>

Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Povidonas
Kroskarmeliozės natrio druska
Silicio dioksidas
Magnio stearatas

<u>Plėvelė</u>

Hipromeliozė (E464)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Glicerolis
Talkas (E553)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172; 50 mg tabletės)
Raudonasis geležies oksidas (E172; 25 mg ir 50 mg tabletės)
Juodasis geležies oksidas (E172; 25 mg ir 50 mg tabletės)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nėra.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido (PVC), padengto polivinilidenchloridu (PVdC) ir laminuoto PVC plėvele, aliuminio folija dengta lizdinė plokštelė, supakuota kartoninėje dėžutėje.

Pakuotėje yra 10, 20 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. balandžio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės
daridoreksantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg daridoreksanto (hidrochlorido pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

QUVIVIQ 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QUVIVIQ 25 mg tabletės
daridoreksantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Idorsia

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės
daridoreksantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg daridoreksanto (hidrochlorido pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

QUVIVIQ 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

QUVIVIQ 50 mg tabletės
daridoreksantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Idorsia

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės
QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės
daridoreksantas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra QUVIVIQ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant QUVIVIQ
3. Kaip vartoti QUVIVIQ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti QUVIVIQ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra QUVIVIQ ir kam jis vartojamas

QUVIVIQ sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos daridoreksantu, kuri priklauso vaistų, vadinamų „oreksino receptorių antagonistais“, grupei.

QUVIVIQ skirtas gydyti nemigą suaugusiesiems.

Kaip veikia QUVIVIQ
Oreksinas – tai smegenyse gaminama medžiaga, kuri padeda Jums neužmigti. Blokuodamas oreksino poveikį, QUVIVIQ leidžia greičiau užmigti, ilgiau miegoti ir padeda Jums normaliai funkcionuoti dieną.

2. Kas žinotina prieš vartojant QUVIVIQ

QUVIVIQ vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija daridoreksantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei Jums yra narkolepsija, t. y. būklė, dėl kurios galite staiga ir netikėtai užmigti bet kuriuo metu;
- jei vartojate vaistų, kurie gali padidinti QUVIVIQ kiekį kraujyje, pavyzdžiui:
  - geriamųjų vaistų nuo grybelinių infekcijų, pavyzdžiui, ketokonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo, itrakonazolo;
  - tam tikrų vaistų nuo bakterinių infekcijų, pavyzdžiui, antibiotikų klaritromicino, jozamicino, telitromicino, troleandomicino;
  - tam tikrų vaistų nuo ŽIV infekcijos, pavyzdžiui, ritonaviro, elvitegraviro, indinaviro, sakvinaviro, telapreviro, danopreviro, lopinaviro, nelfinaviro, bocepreviro;
  - tam tikrų vaistų nuo vėžio, pavyzdžiui, ceritinibo, idelalisibo, ribociklibo, tukatinibo.

Klauskite savo gydytojo, ar dėl vaistų, kurių vartojate, negalite vartoti QUVIVIQ.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti QUVIVIQ, jeigu:

- Jums yra depresija arba kyla ar yra kilę minčių apie savižudybę;
- turite psichikos sutrikimą;
- šiuo metu vartojate smegenis veikiančių vaistų, pavyzdžiui, nuo nerimo ar depresijos;
- esate reguliariai vartoję narkotikų (išskyrus tuos atvejis, kai jie buvo išrašyti kaip vaistai) arba buvote pripratę prie narkotikų ar alkoholio;
- turite kepenų sutrikimų: priklausomai nuo jų sunkumo, QUVIVIQ gali būti nerekomenduojamas arba gali reikėti vartoti mažesnę dozę;
- turite kvėpavimo sunkumų (pavyzdžiui, sunkią lėtinę obstrukcinę plaučių ligą);
- esate kritę arba esate vyresni nei 65 metų (nes pacientams, vyresniems nei 65 metų, kritimo rizika paprastai būna didesnė).

Gydytojas gali norėti stebėti, kaip vaistas Jus veikia.

Pasakykite gydytojui, jei vartojant QUVIVIQ pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- miego paralyžius: laikinas iki kelių minučių trunkantis negalėjimas judėti ar kalbėti pabudus ar užmigus;
- haliucinacijos: pabusdami ar užmigdami matote ar girdite ryškius ar nerimą keliančius dalykus, kurie nėra tikri.

Jei sergate depresija ir ji paūmėja arba kyla minčių sau pakenkti, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams
Šis vaistas neskirtas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes QUVIVIQ šioje amžiaus grupėje netirtas.

Kiti vaistai ir QUVIVIQ
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, nes:

- kai kurie antibiotikai (eritromicinas, ciprofloksacinas, klaritromicinas, rifampicinas), imunosupresantai (ciklosporinas), priešgrybeliniai preparatai (itrakonazolas), vaistai nuo vėžio (ceritinibas) arba vaistai nuo ŽIV (ritonaviras, efavirenzas), gali padidinti arba sumažinti QUVIVIQ kiekį kraujyje. Kai kurių iš šių vaistų gali būti draudžiama vartoti kartu su QUVIVIQ (žr. skyrių „QUVIVIQ vartoti negalima“). Gydytojas Jus dėl to pakonsultuos;
- tam tikri smegenis veikiantys vaistai (pvz., diazepamas, alprazolamas) gali sąveikauti su QUVIVIQ. Gydytojas Jus dėl to pakonsultuos;
- tam tikri vaistai kraujo krešėjimo sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, dabigatranas, gali sąveikauti su QUVIVIQ, todėl reikia laikytis tam tikrų atsargumo priemonių. Gydytojas Jus dėl to pakonsultuos;
- tam tikri vaistai širdies funkcijos (veiklos) sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, digoksinas, gali sąveikauti su QUVIVIQ, todėl reikia laikytis tam tikrų atsargumo priemonių. Gydytojas Jus dėl to pakonsultuos.

QUVIVIQ vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Alkoholio vartojimas kartu su QUVIVIQ gali padidinti pusiausvyros ir koordinacijos sutrikimo riziką.

Vakare venkite greipfrutų ar greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti QUVIVIQ kiekį kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar QUVIVIQ gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Nedidelis QUVIVIQ kiekis išsiskiria į Jūsų pieną. Pasitarkite su gydytoju, kaip Jums geriausia maitinti savo kūdikį, kol gydysitės QUVIVIQ.

Nežinoma, ar QUVIVIQ turi įtakos žmonių vaisingumui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Tarp QUVIVIQ vartojimo ir vairavimo ar mechanizmų valdymo rekomenduojama laikytis maždaug 9 valandų pertraukos. Po QUVIVIQ vartojimo ryte būkite atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus. Neužsiimkite potencialiai pavojinga veikla, jei nesate tikri, kad esate visiškai budrūs, ypač iškart po prabudimo pirmosiomis gydymo dienomis.

QUVIVIQ sudėtyje yra natrio
Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti QUVIVIQ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek QUVIVIQ vartoti
Gydytojas Jums pasakys, kokią QUVIVIQ dozę vartoti.

Rekomenduojama dozė yra viena 50 mg QUVIVIQ tabletė per naktį.

Jei turite kepenų sutrikimų arba vartojate tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali skirti mažesnę dozę – vieną 25 mg QUVIVIQ tabletę per naktį.

Gydymo trukmė turi būti kuo trumpesnė. Praėjus ne daugiau kaip 3 mėnesiams, gydytojas įvertins tolesnio gydymo tikslingumą ir paskui tokius vertinimus periodiškai kartos.

- QUVIVIQ vartokite per burną, vieną kartą per naktį, likus pusvalandžiui iki gulantis miegoti.
- QUVIVIQ galite vartoti valgio metu arba nevalgę, bet jei jį vartosite sotaus valgio metu arba iš karto po jo, gali tekti ilgiau palaukti, kol vaistas suveiks.

Ką daryti pavartojus per didelę QUVIVIQ dozę?
Jei pavartojote daugiau QUVIVIQ nei turėtumėte, galite pajausti didelį mieguistumą ir raumenų silpnumą. Nedelsdami susisiekite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti QUVIVIQ
Jei pamiršote išgerti tabletę prieš miegą, vėliau naktį jos gerti negalima, kitaip ryte galite jaustis mieguisti. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti QUVIVIQ
Gydymą QUVIVIQ galima nutraukti laipsniškai nemažinant dozės ir nesukeliant žalingo poveikio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- galvos skausmas
- didelis mieguistumas
- galvos svaigimas
- nuovargis
- pykinimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- laikinas negalėjimas judėti ar kalbėti (miego paralyžius) iki kelių minučių, kai gulatės miegoti arba pabundate (žr. 2 skyrių)
- ryškių ar nerimą keliančių dalykų, kurie nėra tikri, matymas ar girdėjimas (haliucinacijos; žr. 2 skyrių)

Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš čia išvardytų dalykų, pasitarkite su gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti QUVIVIQ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nėra.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

QUVIVIQ sudėtis
Veiklioji medžiaga yra daridoreksantas.

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra daridoreksanto hidrochlorido, atitinkančio 25 mg daridoreksanto.

QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra daridoreksanto hidrochlorido, atitinkančio 50 mg daridoreksanto.

Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis: manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), povidonas, kroskarmeliozės natrio druska (žr. „QUVIVIQ sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje), silicio dioksidas, magnio stearatas

Plėvelė: hipromeliozė (E464), mikrokristalinė celiuliozė (E460), glicerolis, talkas (E553), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172; tik 50 mg tabletėse).

QUVIVIQ išvaizda ir kiekis pakuotėje
Plėvele dengta tabletė (tabletė)

QUVIVIQ 25 mg plėvele dengtos tabletės
Šviesiai violetinės spalvos trikampė tabletė, kurios vienoje pusėje pavaizduota 25, o kitoje pusėje – „i“ („Idorsia“ logotipas).

QUVIVIQ 50 mg plėvele dengtos tabletės
Šviesiai oranžinės spalvos trikampė tabletė, kurios vienoje pusėje pavaizduota 50, o kitoje pusėje – „i“ („Idorsia“ logotipas).

QUVIVIQ tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse po 10, 20 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Vokietija

Gamintojas
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Vokietija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.