PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety
QUVIVIQ 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje daridorexant-hydrochlorid v množství ekvivalentním 25 mg daridorexantu.

QUVIVIQ 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje daridorexant-hydrochlorid v množství ekvivalentním 50 mg daridorexantu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety

Světle nachové potahované tablety ve tvaru oblého trojúhelníku s vyraženým číslem „25“ na jedné straně a písmenem „i“ na druhé straně.

QUVIVIQ 50 mg potahované tablety

Světle oranžové potahované tablety ve tvaru oblého trojúhelníku s vyraženým číslem „50“ na jedné straně a písmenem „i“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek QUVIVIQ je indikován k léčbě dospělých pacientů s insomnií charakterizovanou příznaky přítomnými po dobu nejméně 3 měsíců a podstatným dopadem na fungování během dne.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé je jedna 50 mg tableta jednou za noc užitá perorálně večer během 30 minut před ulehnutím na lůžko. Na základě klinického úsudku lze některé pacienty léčit dávkou 25 mg jednou večer (viz body 4.4 a 4.5).

Maximální denní dávka je 50 mg.

Trvání léčby má být co nejkratší. Do 3 měsíců je třeba vyhodnotit, zda je léčba přiměřená, a dále to vyhodnocovat periodicky. Klinické údaje jsou dostupné pro období až 12 měsíců nepřetržité léčby.

Léčbu lze ukončit bez postupného snižování dávky.

Vynechaná dávka
Pokud pacient zapomene užít přípravek QUVIVIQ před spaním, nemá tuto dávku užívat během noci.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nevyžaduje úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka jedna 25mg tableta jednou za noc (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl daridorexant zkoumán a nedoporučuje se (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně těžké) se nevyžaduje úprava dávky (viz bod 5.2).

Společné podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4
Doporučená dávka při užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 je jedna 25mg tableta jednou za noc (viz bod 4.5).

Večer je třeba se vyhnout konzumaci grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.

Společné podávání s přípravky tlumícími centrální nervový systém (CNS)
Společné podávání s léčivými přípravky tlumícími CNS může vyžadovat úpravu dávek přípravku QUVIVIQ a/nebo jiných léčivých přípravků na základě klinického vyhodnocení, a to z důvodu případných aditivních účinků (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti
Úprava dávky u starších pacientů (> 65 let) není nutná. Jsou dostupné omezené údaje u pacientů ve věku ≥ 75 let. Nejsou dostupné žádné údaje u pacientů starších než 85 let.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost daridorexantu u pediatrických pacientů nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek QUVIVIQ lze užívat s jídlem nebo bez něj. Užití přípravku QUVIVIQ brzy po velkém jídle však může snížit účinek na nástup spánku (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Narkolepsie.
- Užívání se silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti

Kvůli obecnému riziku pádů u starších pacientů je třeba používat daridorexant u této populace s opatrností, ačkoliv klinické studie neprokázaly zvýšený výskyt pádů s daridorexantem v porovnání s placebem.

Pacientům starším než 75 let je třeba podávat přípravek QUVIVIQ s opatrností, protože údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou u této populace omezené.

Tlumivé účinky na CNS

Protože účinek daridorexantu tlumí bdělost, je třeba varovat pacienty, aby neprováděli potenciálně nebezpečné činnosti, neřídili ani neobsluhovali těžké stroje, pokud se necítí úplně bdělí, a to zvláště během prvních několika dnů léčby (viz bod 4.7).

Předepisování přípravku QUVIVIQ souběžně s léčivými přípravky tlumícími CNS vyžaduje opatrnost z důvodu potenciálních aditivních účinků; je třeba zvážit úpravu dávky přípravku QUVIVIQ nebo souběžně podávaných přípravků tlumících CNS.

Pacienty je třeba varovat před pitím alkoholu během léčby přípravkem QUVIVIQ (viz bod 4.5).

Spánková paralýza, halucinace a příznaky podobné kataplexii

Při užívání daridorexantu se může vyskytnout spánková paralýza, tj. neschopnost pohnout se nebo promluvit až po dobu několika minut během přechodu mezi spánkem a bděním, a hypnagogické/hypnopompické halucinace včetně živých a znepokojivých vjemů, hlavně během prvních týdnů léčby (viz bod 4.8).

Příznaky podobné mírné kataplexii byly hlášeny při užívání duálních antagonistů orexinových receptorů.

Předepisující lékaři mají pacientům vysvětlit povahu těchto příhod, když jim předepisují přípravek QUVIVIQ. Pokud takovéto příhody nastanou, je nutno provést dodatečné vyšetření pacientů, a v závislosti na povaze a závažnosti příhod zvážit vysazení léčby.

Zhoršení deprese a sebevražedného myšlení

U pacientů s primární depresí léčených hypnotiky bylo hlášeno zhoršení deprese a sebevražedné myšlení a jednání. Pacientům vykazujícím příznaky deprese je třeba podávat přípravek QUVIVIQ s opatrností, stejně jako jiná hypnotika.

V klinických studiích fáze 3 byly hlášeny ojedinělé případy sebevražedného myšlení u subjektů s preexistujícím psychiatrickým onemocněním nebo u těch, kteří žijí ve stresujících podmínkách, a to ve všech léčebných skupinách včetně placeba. U pacientů s depresí mohou existovat sebevražedné tendence a mohou vyžadovat ochranná opatření.

Pacienti s psychiatrickými komorbiditami

Pacientům s psychiatrickými komorbiditami je třeba podávat přípravek QUVIVIQ s opatrností, protože údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou u této populace pacientů omezené.

Pacienti s narušenou respirační funkcí

Daridorexant nezvýšil četnost příhod apnoe/hypopnoe ani nezpůsobil snížení saturace kyslíkem u pacientů s mírnou až středně těžkou (5 až <30 příhod za hodinu spánku) nebo těžkou (≥ 30 příhod za hodinu spánku) obstrukční spánkovou apnoe (OSA). Nezpůsobil ani snížení saturace kyslíkem u pacientů se středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Daridorexant nebyl zkoumán u pacientů s těžkou CHOPN (FEV_1 < 40 % predikované hodnoty).

Při předepisování přípravku QUVIVIQ pacientům s těžkou CHOPN je nutná opatrnost.

Potenciál pro zneužívání a závislost

V klinických studiích daridorexantu u pacientů s insomnií nebylo prokázáno zneužívání ani abstinenční příznaky, které by naznačovaly fyzickou závislost po vysazení léčby.

Ve studii náchylnosti ke zneužívání daridorexantu (50, 100 a 150 mg) provedené s rekreačními uživateli drog, kteří netrpěli insomnií, (n = 72) obdržel daridorexant (100 a 150 mg) podobné hodnocení „oblíbenosti léku“ jako zolpidem (30 mg). Pacienty, kteří mají v anamnéze zneužívání či závislost na alkoholu nebo jiných látkách, je třeba pečlivě sledovat, protože u nich může být vyšší riziko zneužívání přípravku QUVIVIQ.

Porucha funkce jater

Používání přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku daridorexantu

Inhibitory CYP3A4
Souběžné podávání 25 mg daridorexantu společně se středně silným inhibitorem CYP3A4 diltiazemem (240 mg jednou denně) zvýšilo u zdravých subjektů parametr expozice daridorexantu AUC 2,4násobně a parametr C_{max} 1,4násobně. U pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, ciprofloxacin, cyklosporin), je doporučená dávka přípravku QUVIVIQ 25 mg.

Nebyla provedena žádná klinická studie se silným inhibitorem CYP3A4. Souběžné užívání přípravku QUVIVIQ se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazol, klaritromycin, ritonavir) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Večer je třeba se vyhnout konzumaci grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.

Induktory CYP3A4
Souběžné podávání s efavirenzem (600 mg jednou denně), středně silným induktorem CYP3A4, snížilo u zdravých subjektů parametr expozice daridorexantu AUC o 61 % a parametr C_{max} o 35 %.

Podle těchto výsledků souběžné podávání středně silných nebo silných induktorů CYP3A4 podstatně snižuje expozici daridorexantu, což může snižovat účinnost.

Modifikátory pH žaludku
Rozpustnost daridorexantu závisí na pH. Souběžné podávání inhibitoru sekrece žaludeční kyseliny famotidinu (40 mg) zdravým subjektům snížilo C_{max} daridorexantu o 39 %, zatímco parametr AUC zůstal nezměněn.

Souběžné podávání přípravku QUVIVIQ s léčbou snižující žaludeční kyselost nevyžaduje úpravu dávky.

Citalopram
Souběžné podávání 20 mg citalopramu, selektivního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nemělo u zdravých subjektů klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku 50 mg daridorexantu.

Účinek daridorexantu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Substráty CYP3A4
V klinické studii se zdravými subjekty užívajícími daridorexant a midazolam, citlivý substrát CYP3A4, neovlivňovala dávka 25 mg daridorexantu farmakokinetiku midazolamu, což naznačuje absenci indukce či inhibice CYP3A4 při této dávce. V klinické studii se zdravými subjekty užívajícími 50 mg daridorexantu a midazolam se expozice (AUC) midazolamu zvýšila o 42 %, což naznačuje mírnou inhibici CYP3A4. Při souběžném podávání 50 mg přípravku QUVIVIQ s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. simvastatin ve vysokých dávkách, takrolimus) je nutno postupovat opatrně. V téže studii podávání 50 mg daridorexantu po dobu 7 dnů neindukovalo CYP3A4, tudíž perorální kontraceptiva lze podávat spolu s přípravkem QUVIVIQ.

Substráty CYP2C9
V klinické studii se zdravými subjekty užívajícími daridorexant a warfarin, citlivý substrát CYP2C9, neovlivňovala dávka 50 mg daridorexantu farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarinu, což naznačuje nepřítomnost účinku na CYP2C9. Substráty CYP2C9 lze podávat s přípravkem QUVIVIQ bez úpravy dávky.

Substráty BCRP nebo transportéry P-gp
V klinických studiích se zdravými subjekty užívajícími 25 mg a 50 mg daridorexantu a rosuvastatin, substrát BCRP, neovlivňoval daridorexant farmakokinetiku rosuvastatinu, což naznačuje absenci inhibice BCRP. Substráty BCRP lze podávat s přípravkem QUVIVIQ bez úpravy dávky.

V klinické studii se zdravými subjekty užívajícími 50 mg daridorexantu a dabigatran-etexilát, citlivý substrát P-gp, vzrostl u dabigatranu parametr AUC o 42 % a C_{max} o 29 %, což naznačuje mírnou inhibici P-gp. Při souběžném podávání přípravku QUVIVIQ se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutno postupovat opatrně.

Alkohol
U zdravých subjektů vedlo užití spolu s alkoholem k prodloužené absorpci daridorexantu (zvýšení t_{max} o 1,25 h). Expozice daridorexantu (C_{max} a AUC) a $t_{½}$ byly beze změny.

Citalopram
Farmakokinetika citalopramu v ustáleném stavu nebyla u zdravých subjektů ovlivněna souběžným podáním 50 mg daridorexantu.

Farmakodynamické interakce

Alkohol
Souběžné podání 50 mg daridorexantu s alkoholem vedlo k aditivním účinkům na psychomotorický výkon.

Citalopram
Při souběžném podání 50 mg daridorexantu s 20 mg citalopramu v ustáleném stavu zdravým subjektům nebyla pozorována žádná relevantní interakce s psychomotorickým výkonem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání daridorexantu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek QUVIVIQ lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu daridorexantem.

Kojení

Dostupné údaje ze studie zaměřené na kojení u 10 zdravých kojících žen dostávajících 50 mg daridorexantu ukazují, že množství daridorexantu v mateřském mléce je nízké; podíl daridorexantu z dávky podané matce vylučovaný do mléka činil 0,02 %.

Nelze vyloučit riziko nadměrné somnolence u kojeného dítěte. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku QUVIVIQ.

Fertilita

Neexistují žádné údaje ohledně účinku expozice daridorexantu na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech ukazují absenci vlivu na mužskou i ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Hypnotika mají zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a aktivně kontrolované studii s překřížením byly vyhodnoceny účinky nočního podávání daridorexantu na výkon při řízení následujícího rána s použitím simulátoru řízení, a to 9 hodin po podání dávky u zdravých subjektů bez insomnie ve věku od 50 do 79 let. Testování se provádělo po 1 noci (počáteční dávka) a po 4 po sobě následujících nocích s léčbou daridorexantem 50 mg. Zopiclon 7,5 mg byl použit jako aktivní komparátor.

Ráno po podání první dávky měl daridorexant dopad na výkon simulovaného řízení měřený pomocí směrodatné odchylky od laterální polohy (SDLP). Po čtyřech po sobě následujících nocích podávání nebyl zjištěn žádný účinek na výkon řízení. Zopiclon významně ovlivnil výkon simulovaného řízení v obou časových bodech.

Pacienti mají být varováni, aby neprováděli potenciálně nebezpečné činnosti, neřídili ani neobsluhovali těžké stroje, pokud se necítí úplně bdělí, zvláště během několika prvních dnů léčby (viz bod 4.4). Za účelem minimalizace tohoto rizika se doporučuje ponechat přibližně 9 hodin mezi užitím přípravku QUVIVIQ a řízením nebo ovládáním strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly bolest hlavy a somnolence.

Většina nežádoucích účinků měla mírnou až střední intenzitu. Nebyl pozorován žádný vztah mezi dávkou a četností ani závažností nežádoucích účinků. Profil nežádoucích účinků u starších subjektů byl konzistentní s mladšími subjekty.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které nastaly ve studii 1 a studii 2 či po uvedení přípravku na trh.

Četnost nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (<1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině frekvencí uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Bezpečnost daridorexantu byla hodnocena ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3. Celkem 1847 subjektů (včetně přibližně 40 % starších subjektů [≥ 65 let]) užívalo daridorexant 50 mg (n = 308); 25 mg (n = 618); nebo 10 mg (n = 306), nebo placebo (n = 615). Celkem 576 subjektů bylo daridorexantem léčeno nejméně 6 měsíců a 331 nejméně 12 měsíců.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinek**	**Četnost**
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (včetně vyrážky, kopřivky)	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Halucinace	Méně časté
	Abnormální sny, noční můry	Méně časté
	Somnambulismus	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Somnolence	Časté
	Závrať	Časté
	Spánková paralýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence
Somnolence byla hlášena u 3 % subjektů léčených 25 mg daridorexantu a u 2 % pacientů léčených 50 mg daridorexantu v porovnání se 2 % subjektů užívajících placebo.

Spánková paralýza a halucinace
Spánková paralýza byla hlášena u 0,5 % pacientů léčených 25 mg daridorexantu a u 0,3 % pacientů léčených 50 mg daridorexantu v porovnání s žádnými hlášeními pro placebo. Hypnagogické a hypnopompické halucinace byly hlášeny u 0,6 % pacientů léčených 25 mg daridorexantu v porovnání s žádnými případy u 50 mg daridorexantu a placeba. Spánková paralýza a halucinace se vyskytují hlavně během prvních týdnů léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Ve farmakologických klinických studiích byly zdravým subjektům podávány jednorázové dávky až 200 mg daridorexantu (4násobek doporučené dávky). Při vyšších než terapeutických dávkách byly pozorovány nežádoucí účinky somnolence, svalová slabost, porucha pozornosti, únava, bolest hlavy a obstipace.

Na předávkování daridorexantem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování je třeba poskytnout obecnou symptomatickou léčbu a podpůrnou lékařskou péči a pacienty pečlivě sledovat. Dialýza pravděpodobně nebude účinná, protože daridorexant je silně vázán na proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antagonisté orexinového receptoru, kód ATC: N05CJ03

Mechanismus účinku

Daridorexant je duální antagonista orexinových receptorů, který působí na receptory orexin 1 i orexin 2 a je u obou ekvipotentní. Orexinové neuropeptidy (orexin A a orexin B) interagují s orexinovými receptory a tím podporují bdělost. Daridorexant působí proti aktivaci orexinových receptorů orexinovými neuropeptidy a v důsledku toho snižuje bdělost a umožňuje epizody spánku, aniž by měnil proporce spánkových stadií (jak bylo zjištěno pomocí elektroencefalografických záznamů u hlodavců nebo polysomnografií u pacientů s insomnií).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost daridorexantu byla vyhodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií ve fázi 3 s paralelními skupinami, studii 1 a studii 2, jež měly identické uspořádání.

Celkem 1854 subjektů s insomnií (nespokojenost s kvalitou nebo kvantitou spánku po dobu nejméně 3 měsíců, s klinicky významnými obtížemi nebo narušením fungování během dne) bylo randomizováno k užívání daridorexantu nebo placeba jednou denně večer po dobu 3 měsíců. Ve studii 1 bylo randomizováno 930 subjektů k užívání daridorexantu 50 mg (n = 310), 25 mg (n = 310) nebo placeba (n = 310). Ve studii 2 bylo randomizováno 924 subjektů k užívání daridorexantu 25 mg (n = 309), 10 mg (n = 307) nebo placeba (n = 308). Ve výchozím stavu byl při skóre závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index, ISI) 8–14, 15–21 a 22–28 podíl subjektů s tímto skóre 12 %, 58 % resp. 30 %.

Na konci 3měsíčního léčebného období proběhlo u obou potvrzovacích studií 7denní vyváděcí období s placebem, po němž subjekty mohly zahájit 9měsíční, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou prodlouženou studii (studie 3). Celkem 576 subjektů absolvovalo nejméně 6 měsíců kumulativní léčby daridorexantem a 331 z nich bylo léčeno nejméně 12 měsíců.

Ve studii 1 byl průměrný věk subjektů 55,4 roku (rozmezí 18 až 88 let), kde 39,1 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let, včetně 5,8 % ve věku ≥ 75 let. Většina z nich byly ženy (67,1 %).

Ve studii 2 byl průměrný věk subjektů 56,7 roku (rozmezí 19 až 85 let), kde 39,3 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let, včetně 6,1 % ve věku ≥ 75 let. Většina z nich byly ženy (69,0 %).

Primárními cílovými parametry obou studií byly změny od výchozího stavu do 1. a 3. měsíce v latenci do perzistentního spánku (LPS) a probuzení po usnutí (WASO), které byly měřeny objektivně polysomnograficky ve spánkové laboratoři. LPS je měřítkem vyvolání spánku a WASO je měřítkem zachování spánku.

Mezi sekundární cílové parametry v hierarchii statistického testování s řízenou chybou 1. druhu patřila pacientem hlášená celková doba spánku (sTST), kterou pacient vyhodnocoval každé ráno doma pomocí dotazníku spánkového deníku (SDQ), a pacientem hlášené fungování během dne, které pacient vyhodnocoval každý večer doma pomocí domény ospalosti v dotazníku příznaků a dopadů insomnie během dne (IDSIQ). Posouzení fungování během dne bylo završeno vyhodnocením celkového skóre dotazníku IDSIQ a skóre v doménách bdělost/kognice a nálada.

Účinek daridorexantu na spánek a fungování během dne
V obou studiích se účinnost daridorexantu zvyšovala spolu s rostoucí dávkou s ohledem na objektivní (LPS, WASO) i subjektivní (sTST) spánkové proměnné, i s ohledem na skóre IDSIQ, a to v 1. měsíci i 3. měsíci.

Ve studii 1 vykázala 50mg dávka statisticky významné zlepšení ($p < 0,001$) v porovnání s placebem u všech primárních i sekundárních cílových parametrů. U 25mg dávky byla statistická významnost dosahována konzistentně u hodnot WASO a sTST v obou studiích a u hodnot LPS ve studii 1. 10mg dávka nebyla účinná.

Účinnost daridorexantu byla podobná ve všech podskupinách na základě věku, pohlaví, rasy a zeměpisné oblasti.

Tabulka 2: Účinnost s ohledem na spánkové proměnné a fungování během dne – studie 1

		50 mg n = 310	**25 mg n = 310**	**Placebo n = 310**
WASO (probuzení po usnutí, min): zachování spánku posouzené objektivně pomocí PSG				
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
1. měsíc	Průměr (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–29 [–33, –25]	–18 [–22, –15]	–6 [–10, –2]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–23 [–28, –18]	–12 [–17, –7]	
3. měsíc	Průměr (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–29 [–33, –25]	–23 [–27, –19]	–11 [–15, –7]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–18 [–24, –13]	–12 [–17, –6]	
LPS (latence do perzistentního spánku, min): usnutí vyhodnocené objektivně pomocí PSG				
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
1. měsíc	Průměr (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–31 [–35, –28]	–28 [–32, –25]	–20 [–23, –17]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–11 [–16, –7]	–8 [–13, –4]	
3. měsíc	Průměr (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–35 [–38, –31]	–31 [–34, –27]	–23 [–26, –20]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–12 [–16, –7]	–8 [–12, –3]	
sTST (subjektivní celková doba spánku, min): hlášená pacientem				
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
1. měsíc	Průměr (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
3. měsíc	Průměr (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Skóre domény ospalosti IDSIQ (fungování během dne): hlášené pacientem				
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
1. měsíc	Průměr (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)

	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	-3,8 [-4,3; -3,2]	-2,8 [-3,3; -2,2]	-2,0 [-2,6; -1,5]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	-1,8 [-2,5; -1,0]	-0,8 [-1,5; 0,0]	
3. měsíc	Průměr (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	-5,7 [-6,4; -5,0]	-4,8 [-5,5; -4,1]	-3,8 [-4,5; -3,1]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	-1,9 [-2,9; -0,9]	-1,0 [-2,0; 0,0]	

CL = meze intervalu spolehlivosti; IDSIQ = dotazník příznaků a dopadů insomnie během dne; LSM = průměr nejmenších čtverců; PSG = polysomnografie; SD = směrodatná odchylka.

Tabulka 3: Účinnost s ohledem na spánkové proměnné a fungování během dne – studie 2

		25 mg n = 309	**Placebo n = 308**
WASO (probuzení po usnutí, min): zachování spánku posouzené objektivně pomocí PSG			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	106 (49)	108 (49)
1. měsíc	Průměr (SD)	80 (44)	93 (50)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–24 [–28, –20]	–13 [–17, –8]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–12 [–18, –6]	
3. měsíc	Průměr (SD)	80 (49)	91 (47)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–24 [–29, –19]	–14 [–19, –9]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–10 [–17, –4]	
LPS (latence do perzistentního spánku, min): usnutí vyhodnocené objektivně pomocí PSG			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	69 (41)	72 (46)
1. měsíc	Průměr (SD)	42 (39)	50 (40)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–26 [–31, –22]	–20 [–24, –16]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–6 [–12, –1]	
3. měsíc	Průměr (SD)	39 (37)	49 (46)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	–29 [–33, –24]	–20 [–24, –15]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	–9 [–15, –3]	
sTST (subjektivní celková doba spánku, min): hlášená pacientem			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	308 (53)	308 (52)
1. měsíc	Průměr (SD)	353 (67)	336 (63)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	16 [8, 24]	
3. měsíc	Průměr (SD)	365 (70)	347 (65)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	19 [10, 28]	
Skóre domény ospalosti IDSIQ (fungování během dne): hlášené pacientem			
Výchozí hodnota	Průměr (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1. měsíc	Průměr (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	-3,5 [-4,1; -2,9]	-2,8 [-3,3; -2,2]

	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	-0,8 [-1,6; 0,1]	
3. měsíc	Průměr (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Změna oproti výchozí hodnotě LSM (95% CL)	-5,3 [-6,0; -4,6]	-4,0 [-4,7; -3,3]
	Rozdíl oproti placebu LSM (95% CL)	-1,3 [-2,2; -0,3]	

CL = meze intervalu spolehlivosti; IDSIQ = dotazník příznaků a dopadů insomnie během dne; LSM = průměr nejmenších čtverců; PSG = polysomnografie; SD = směrodatná odchylka.

Rebound insomnie

Potenciál vzniku rebound insomnie byl posuzován ve vyváděcím období s placebem po 3 měsících léčby daridorexantem ve studii 1 a ve studii 2 prostřednictvím změny LPS, WASO a sTST od výchozí hodnoty do vyváděcího období. Při doporučené dávce 50 mg se průměrné hodnoty pro všechny tři cílové parametry ve vyváděcím období zlepšily v porovnání s výchozí hodnotou (–15, –3 a 43 min pro LPS, WASO resp. sTST), což naznačuje, že známky rebound insomnie nebyly po vysazení léčby pozorovány.

Bezpečnost v průběhu noci

Účinek daridorexantu na bezpečnost v průběhu noci byl hodnocen v randomizované, placebem kontrolované studii u 18 zdravých dospělých (< 65 let) a 18 zdravých starších osob (≥ 65 let). Posturální stabilita měřená podle kývání těla (*body sway*) měřičem přibližně 5 minut po probuzení byla zjišťována po plánovaném probuzení 4 hodiny po podání 25 nebo 50 mg daridorexantu. Posuzovány byly také schopnost probuzení na zvukový podnět a kognitivní funkce (paměť).

Ve skupině zdravých dospělých (< 65 let) způsobilo večerní podání 25 mg či 50 mg daridorexantu silnější kývání těla. Rozdíl průměrných hodnot zjištěných metodou nejmenších čtverců (95% CI) činil 64,8 mm (16,0; 113,7), resp. 97,3 mm (48,4; 146,1), oproti placebu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem daridorexant u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro insomnii (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Daridorexant se po perorálním podání rychle absorbuje a dosahuje vrcholových koncentrací v plazmě během 1–2 h. Při perorální dávce 100 mg je absolutní biologická dostupnost daridorexantu 62 %.

Plazmatická expozice daridorexantu je úměrná dávce mezi 25 a 50 mg.

Účinek stravy
Strava neměla vliv na celkovou expozici u zdravých subjektů. U 50 mg daridorexantu se hodnota t_{max} opozdila o 1,3 h a hodnota C_{max} snížila o 16 % po podání jídla s vysokým obsahem tuku a kalorií.

Distribuce

Distribuční objem daridorexantu je 31 l. Daridorexant se extenzivně váže na plazmatické proteiny (99,7 %), většinou na albumin a v menším rozsahu na α-kyselý glykoprotein. Poměr krve k plazmě je 0,64.

Biotransformace

Daridorexant je extenzivně metabolizován, primárně prostřednictvím CYP3A4 (89 %). Jiné enzymy CYP nejsou klinicky relevantní a individuálně přispívají méně než 3 % metabolické clearance. Žádný z hlavních lidských metabolitů (M1, M3 a M10) nepřispívá k farmakologickému účinku léčivého přípravku.

Daridorexant inhibuje několik enzymů CYP in vitro. Nejsilnější inhibice byla pozorována u CYP3A4 s hodnotou K_i 4,6–4,8 µM (viz bod 4.5). Inhibice CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 byla méně významná s hodnotami IC_{50} v rozmezí 8,2–19 µM. Daridorexant indukuje expresi mRNA CYP3A4 v lidských hepatocytech s hodnotou EC_{50} 2,3 µM a v menší míře i CYP2C9 a CYP2B6. Up-regulace všech enzymů CYP je zprostředkována aktivací receptoru PXR s hodnotou EC_{50} 3 µM. Daridorexant neindukuje CYP1A2.

Daridorexant inhibuje různé transportéry in vitro; nejsilnější účinek má na BCRP s hodnotou IC_{50} 3,0 µM (viz bod 4.5). Inhibice jiných transportérů včetně OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 a P-gp/MDR1 byla méně výrazná s hodnotami IC_{50} v rozmezí 8,4–71 µM.

Eliminace

Primární cesta vylučování je stolicí (přibližně 57 %), poté následuje moč (přibližně 28 %). V moči a stolici byla nalezena pouze stopová množství parentní sloučeniny.

Terminální poločas daridorexantu je přibližně 8 hodin.

PK profil daridorexantu po podání většího počtu dávek vykazoval podobné PK parametry, jaké byly pozorovány po podání jednotlivé dávky. Akumulace nebyla pozorována.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v PK daridorexantu na základě věku, pohlaví, rasy nebo tělesné velikosti. Jsou dostupné omezené PK údaje pacientů starších než 75 let.

Porucha funkce jater
Po podání jednorázové dávky 25 mg daridorexantu byla expozice volnému daridorexantu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre 5–6) podobná expozici u zdravých subjektů. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre 7–9) se expozice volnému daridorexantu (AUC) zvýšila 1,6násobně a poločas prodloužil 2,1násobně v porovnání se zdravými subjekty.

Na základě těchto výsledků se doporučuje úprava dávky u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre ≥ 10) nebyl daridorexant zkoumán a nedoporučuje se.

Porucha funkce ledvin
Po podání jednorázové dávky 25 mg byly PK parametry daridorexantu u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin podobné parametrům u zdravých subjektů.

Na základě těchto výsledků lze daridorexant podávat pacientům s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin, aniž by bylo třeba upravit dávku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové

toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Daridorexant rovněž nevykazoval žádné známky naznačující potenciál pro zneužívání nebo fyzickou závislost.

Ve studiích toxicity opakovaných dávek u potkanů a psů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při expozicích, které překračovaly expozici při maximální doporučené 50mg denní lidské dávce 72násobně u potkanů a 14násobně u psů.

U psů byly od 7. týdne pozorovány epizody náhlé svalové slabosti při pozitivní stimulaci během hry, které připomínaly kataplexii, a to jako nadměrné farmakologické účinky daridorexantu, které se ale neobjevovaly po ukončení léčby. Celková hladina bez pozorovaného účinku byla stanovena při expozicích, které byly 45násobně (u samic) a 78násobně (u samců) vyšší než lidská expozice při dávce 50 mg/den s ohledem na volnou frakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Povidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza (E 464)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Glycerol
Mastek (E 553)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172; 50mg tablety)
Červený oxid železitý (E 172; 25mg a 50mg tablety)
Černý oxid železitý (E 172; 25mg a 50mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistrové balení z polyvinylchloridu (PVC) potaženého polyvinylidenchloridem (PVdC) a laminovaného s PVC fólií, blistrové balení uzavřené hliníkovou fólií, zabalené v krabičce.

Velikost balení 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety
daridorexant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 25 mg daridorexantu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

QUVIVIQ 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

QUVIVIQ 25 mg tablety
daridorexant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

QUVIVIQ 50 mg potahované tablety
daridorexant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg daridorexantu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

QUVIVIQ 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

QUVIVIQ 50 mg tablety
daridorexant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety
QUVIVIQ 50 mg potahované tablety
daridorexant

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek QUVIVIQ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek QUVIVIQ užívat
3. Jak se přípravek QUVIVIQ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek QUVIVIQ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek QUVIVIQ a k čemu se používá

Přípravek QUVIVIQ obsahuje léčivou látku daridorexant, která patří do třídy léků nazývaných „antagonisté orexinových receptorů“.

Přípravek QUVIVIQ se používá k léčbě nespavosti u dospělých.

Jak přípravek QUVIVIQ funguje
Orexin je látka vytvářená v mozku, která člověka udržuje v bdělém stavu. QUVIVIQ působení orexinu blokuje a napomáhá tak dřívějšímu usnutí, delšímu nočnímu spánku a zlepšení schopnosti normálního fungování během dne.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek QUVIVIQ užívat

Neužívejte přípravek QUVIVIQ
- jestliže jste alergický(á) na daridorexant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte narkolepsii, tj. onemocnění, které způsobuje, že náhle a neočekávaně usínáte.
- užíváte léky, které mohou zvýšit hladinu přípravku QUVIVIQ v krvi, např.:
  - ústy užívané přípravky k léčbě plísňových onemocnění jako ketokonazol, posakonazol, vorikonazol a itrakonazol
  - některé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí jako antibiotikum klarithromycin, josamycin, telithromycin a troleandomycin.

- některé přípravky k léčbě infekce HIV jako ritonavir, elvitegravir, indinavir, sachinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir.
- některé přípravky k léčbě nádorových onemocnění jako ceritinib, idelalisib, ribociklib a tukatinib.

Zeptejte se svého lékaře, zda Vámi užívané léky nebrání v užívání přípravku QUVIVIQ.

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku QUVIVIQ se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte depresi nebo se u Vás vyskytují či kdykoli dříve vyskytly sebevražedné myšlenky
- máte psychiatrickou poruchu
- v současnosti užíváte léky, které ovlivňují Váš mozek, jako například léčba úzkosti nebo deprese
- jste pravidelně užíval(a) drogy (kromě jejich užívání jako léků) nebo jste byl(a) závislý/závislá na drogách nebo alkoholu
- máte problémy s játry: podle jejich závažnosti nemusí být přípravek QUVIVIQ doporučen nebo může být nutná nižší dávka
- máte potíže s dýcháním (například těžkou chronickou obstrukční plicní nemoc)
- máte v anamnéze pády a jste starší než 65 let (protože u pacientů ve věku > 65 let existuje obecně vyšší riziko pádu)

Lékař může chtít sledovat, jaký vliv na Vás lék má.

Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás při užívání přípravku QUVIVIQ vyskytnou kterékoli z následujících nežádoucích účinků:

- spánková paralýza: dočasná neschopnost pohnout se nebo promluvit až po dobu několika minut při usínání nebo probouzení
- halucinace: živé nebo znepokojivé zrakové či sluchové vjemy, které nejsou skutečné, při usínání nebo probouzení

Jestliže máte depresi a zaznamenáte zhoršení nebo myslíte na to, že si ublížíte, ihned zavolejte svému lékaři.

Děti a dospívající
Tento lék není určen pro děti ani dospívající mladší 18 let, protože přípravek QUVIVIQ nebyl v této věkové skupině testován.

Další léčivé přípravky a přípravek QUVIVIQ
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, protože:

- některá antibiotika (erythromycin, ciprofloxacin, klarithromycin, rifampicin), přípravky potlačující imunitní reakci (cyklosporin), protiplísňové přípravky (itrakonazol), přípravky k léčbě nádorových onemocnění (ceritinib) nebo přípravky k léčbě infekce HIV (ritonavir, efavirenz) mohou zvyšovat nebo snižovat hladinu přípravku QUVIVIQ v krvi. Některé z těchto přípravků se nesmí při užívání přípravku QUVIVIQ používat (viz bod "Neužívejte přípravek QUVIVIQ"). Lékař Vám ohledně toho poradí.
- některé přípravky, které působí na mozek (např. diazepam, aprazolam), se mohou s přípravkem QUVIVIQ vzájemně ovlivňovat. Lékař Vám ohledně toho poradí.
- některé přípravky k léčbě poruchy krevní srážlivosti (např. dabigatran) se mohou s přípravkem QUVIVIQ vzájemně ovlivňovat, což vyžaduje opatrný postup. Lékař Vám ohledně toho poradí.
- některé přípravky k léčbě poruch srdce, jako je digoxin, se mohou s přípravkem QUVIVIQ vzájemně ovlivňovat, což vyžaduje opatrný postup. Lékař Vám ohledně toho poradí.

Přípravek QUVIVIQ s jídlem, pitím a alkoholem
Pití alkoholu s přípravkem QUVIVIQ může zvýšit riziko narušení rovnováhy a koordinace.

Večer se vyhněte konzumaci grapefruitů nebo grapefruitové šťávy, protože mohou zvýšit hladinu přípravku QUVIVIQ v krvi.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, jestli přípravek QUVIVIQ může ublížit Vašemu dosud nenarozenému dítěti.

Malé množství přípravku QUVIVIQ přechází do mateřského mléka. Poraďte se se svým lékařem o nejlepším způsobu, jak krmit dítě během léčby přípravkem QUVIVIQ.

Není známo, jestli přípravek QUVIVIQ ovlivňuje plodnost u lidí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Doporučuje se ponechat přibližně 9 hodin mezi užitím přípravku QUVIVIQ a řízením dopravních prostředků nebo ovládáním strojů. Po užití přípravku QUVIVIQ buďte následující ráno opatrní ohledně řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů. Neprovádějte potenciálně nebezpečné činnosti, pokud si nejste jist(a), že jste úplně bdělý(á), zvláště během prvních několika dnů léčby.

Přípravek QUVIVIQ obsahuje sodík
Tento lék obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

3. Jak se přípravek QUVIVIQ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku QUVIVIQ užívat
Lékař Vám poradí, jakou dávku přípravku QUVIVIQ máte užívat.

Doporučená dávka je jedna 50mg tableta přípravku QUVIVIQ za noc.

Pokud máte problémy s játry nebo užíváte některé jiné léky, lékař Vám může předepsat nižší dávku – jednu 25mg tabletu přípravku QUVIVIQ na noc.

Délka léčby má být co nejkratší. Do 3 měsíců lékař vyhodnotí, zda je pokračování léčby vhodné, a dále to bude vyhodnocovat periodicky.

- Přípravek QUVIVIQ užívejte jednou za noc, ústy, během půlhodiny před večerním ulehnutím na lůžko.
- Přípravek QUVIVIQ můžete užít s jídlem nebo bez jídla, ale když jej užijete spolu s velkým jídlem nebo těsně po něm, může nástup účinku trvat déle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku QUVIVIQ, než jste měl(a)
Jestliže jste užil(a) více přípravku QUVIVIQ, než jste měl(a), můžete zaznamenat nadměrnou ospalost a svalovou slabost. Kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek QUVIVIQ
Pokud zapomenete užít přípravek QUVIVIQ před spaním, neměl(a) byste ho užívat později během noci; v opačném případě byste se ráno mohl(a) cítit rozespale. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek QUVIVIQ
Léčbu přípravkem QUVIVIQ lze ukončit bez postupného snižování dávky a bez škodlivých účinků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):
- bolest hlavy
- nadměrná ospalost
- závrať
- únava
- pocit na zvracení (nauzea)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí):
- dočasná neschopnost pohnout se nebo promluvit (spánková paralýza) až po dobu několika minut při usínání nebo probouzení (viz bod 2)
- živé nebo znepokojivé zrakové či sluchové vjemy, které nejsou skutečné (halucinace; viz bod 2)
- alergické reakce (včetně vyrážky, kopřivky)
- abnormální sny, noční můry
- náměsíčnost

Pokud se jakýkoli z těchto stavů u Vás vyskytne, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek QUVIVIQ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek QUVIVIQ obsahuje
Léčivou látkou je daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje daridorexant-hydrochlorid v množství ekvivalentním 25 mg daridorexantu.

QUVIVIQ 50 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje daridorexant-hydrochlorid v množství ekvivalentním 50 mg daridorexantu.

Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), povidon, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „QUVIVIQ obsahuje sodík“), oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potah: hypromelóza (E 464), mikrokrystalická celulóza (E 460), glycerol, mastek (E 553), oxid titaničitý (E 171), oxid železitý červený (E 172), oxid železitý černý (E 172), oxid železitý žlutý (E 172; pouze 50 mg tablety).

Jak přípravek QUVIVIQ vypadá a co obsahuje toto balení
Potahovaná tableta (tableta)

QUVIVIQ 25 mg potahované tablety
Světle nachové trojúhelníkové tablety s číslem 25 na jedné straně a písmenem „i“ (logo společnosti Idorsia) na druhé straně.

QUVIVIQ 50 mg potahované tablety
Světle oranžové trojúhelníkové tablety s číslem 50 na jedné straně a písmenem „i“ (logo společnosti Idorsia) na druhé straně.

Přípravek QUVIVIQ je dostupný v blistrových baleních obsahujících 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

Výrobce
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.