

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane
QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek daridoreksantu odpowiadający 25 mg daridoreksantu.

QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek daridoreksantu odpowiadający 50 mg daridoreksantu.

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane

Jasnofioletowe tabletki powlekane w kształcie zaokrąglonego trójkąta z wytłoczoną liczbą „25” po jednej stronie i literą „i” po drugiej stronie.

QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane

Jasnopomarańczowe tabletki powlekane w kształcie zaokrąglonego trójkąta z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie i literą „i” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy QUVIVIQ jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z bezsennością, charakteryzującą się objawami występującymi przez co najmniej 3 miesiące i znaczącym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletką 50 mg na noc, przyjmowana doustnie wieczorem w ciągu 30 minut przed pójściem spać. Na podstawie oceny klinicznej, niektórzy pacjenci mogą być leczeni dawką 25 mg jeden raz na noc (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 50 mg.

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. W ciągu 3 miesięcy i następnie okresowo należy ocenić stosowność dalszego leczenia. Dane kliniczne są dostępne dla okresu do 12 miesięcy ciągłego leczenia.

Leczenie można przerwać bez konieczności wcześniejszego zmniejszenia dawki.

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent zapomniął przyjąć produkt QUVIVIQ przed snem, dawki tej nie należy przyjmować w nocy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka to jedna tabletką 25 mg raz na noc (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie badano stosowania daridoreksantu i nie jest on zalecany (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym ciężkimi) nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Zalecana dawka w przypadku stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 to jedna tabletką 25 mg raz na noc (patrz punkt 4.5).

Wieczorem należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego.

Jednoczesne podawanie z substancjami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

W razie jednoczesnego podawania z substancjami o działaniu depresyjnym na OUN, może być wymagane dostosowanie dawki produktu QUVIVIQ i (lub) innych produktów leczniczych, na podstawie oceny klinicznej, ze względu na potencjalne działanie addycyjne (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest wymagane. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego QUVIVIQ u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt QUVIVIQ można przyjmować wraz z pokarmem lub bez pokarmu. Jednak przyjęcie produktu QUVIVIQ wkrótce po spożyciu dużego posiłku może zmniejszyć wpływ na zaśnięcie (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Narkolepsja.
- Podawanie jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ogólne ryzyko wystąpienia upadków u osób w podeszłym wieku należy ostrożnie stosować daridoreksant w tej populacji, chociaż badania kliniczne nie wykazały wzrostu częstości takich zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących daridoreksant w porównaniu z grupą placebo.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego QUVIVIQ u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów są ograniczone.

Działania depresyjne na OUN

Ponieważ daridoreksant działa poprzez zmniejszenie czuwania, należy ostrzec pacjentów przed ryzykiem związanym z podejmowaniem potencjalnie niebezpiecznych czynności, prowadzenia pojazdów lub obsługi ciężkich maszyn, zwłaszcza podczas pierwszych kilku dni leczenia, chyba że czują się oni w pełni czujni (patrz punkt 4.7).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego przepisywania QUVIVIQ z produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN ze względu na potencjalne działanie addycyjne, a także rozważyć dostosowanie dawki albo QUVIVIQ, albo stosowanych depresantów OUN.

Należy ostrzec pacjentów przed piciem alkoholu podczas leczenia produktem QUVIVIQ (patrz punkt 4.5).

Paraliż senny, omamy i objawy katapleksjopodobne

Podczas przyjmowania daridoreksantu, głównie w pierwszych tygodniach leczenia, może wystąpić paraliż senny (porażenie przysenne), niemożność poruszania się lub mówienia przez kilka minut w czasie przejścia ze snu do stanu czuwania oraz omamy hipnagogiczne/hipnopompiczne (omamy towarzyszące zasypianiu/przebudzeniu), w tym realistyczne i niepokojące wizje. (patrz punkt 4.8).

Objawy podobne do łagodnej katapleksji zgłaszano podczas stosowania podwójnych antagonistów receptorów oreksynowych.

Lekarze przepisujący produkt QUVIVIQ powinni wyjaśnić pacjentom charakter tych zdarzeń. W razie wystąpienia takich zdarzeń należy przeprowadzić dalszą ocenę pacjenta i, w zależności od charakteru i nasilenia zdarzeń, rozważyć przerwanie leczenia.

Nasilenie depresji i myśli samobójcze

U pacjentów z depresją leczonych lekami przeciwdepresyjnymi o działaniu nasennym odnotowano nasilenie depresji i myśli oraz prób samobójczych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych o działaniu nasennym, produkt QUVIVIQ należy podawać przy zachowaniu ostrożności u pacjentów wykazujących objawy depresji.

W badaniach klinicznych III fazy odnotowano pojedyncze przypadki myśli samobójczych, u osób z wcześniej istniejącą chorobą psychiczną i (lub) żyjących w warunkach stresu, we wszystkich grupach terapeutycznych, w tym w grupie placebo. Pacjenci z depresją mogą wykazywać skłonności samobójcze i może być wymagane podjęcie środków zapobiegawczych.

Pacjenci z współistniejącymi chorobami psychicznymi

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego QUVIVIQ u pacjentów ze współistniejącymi chorobami psychicznymi, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów są ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności oddechowych

Daridoreksant nie zwiększał częstości występowania bezdechu/spłycenia oddechu ani nie powodował desaturacji tlenowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), ani nie powodował desaturacji tlenowej u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Daridoreksant nie był badany u pacjentów z ciężkim OSA (wskaźnik bezdechu-spłycenia oddechu ≥ 30 zdarzeń na godzinę) ani z ciężką POChP ($FEV_1 < 40\%$ przewidywanego).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego QUVIVIQ pacjentom z ciężkim OSA i ciężką postacią POChP.

Możliwość nadużywania i uzależnienia

Nie było dowodów nadużywania ani występowania objawów odstawienia wskazujących na fizyczne uzależnienie po przerwaniu przyjmowania leku w badaniach klinicznych z daridoreksantem u osób z bezsennością.

W badaniu podatności na nadużywanie daridoreksantu (50, 100 i 150 mg), przeprowadzonym u osób używających narkotyków w celach rekreacyjnych, u których nie występowała bezsenność ($n = 72$), daridoreksant (100 mg i 150 mg) wywoływał podobne „odczuwanie przyjemności w związku z przyjmowaniem leku” jak zolpidem (30 mg). Pacjenci nadużywający lub uzależnieni od alkoholu lub innych substancji w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko nadużywania produktu leczniczego QUVIVIQ, dlatego należy ich dokładnie monitorować.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę daridoreksantu

Inhibitory CYP3A4

U zdrowych uczestników, jednoczesne podawanie daridoreksantu w dawce 25 mg z diltiazemem, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, (240 mg raz na dobę) zwiększyło parametry ekspozycji daridoreksantu AUC i C_{max} o, odpowiednio, 2,4 raza i 1,4 raza. U pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycynę, cyprofloksacynę, cyklosporynę) zalecana dawka produktu leczniczego QUVIVIQ wynosi 25 mg.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego QUVIVIQ z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, klarytromycyna, rytonawir) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wieczorem należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego.

Leki indukujące aktywność CYP3A4

U zdrowych uczestników jednoczesne podawanie z efawirenzem (600 mg raz na dobę), umiarkowanym lekiem indukującym aktywność CYP3A4, powodowało zmniejszenie parametrów ekspozycji AUC i C_{max} o, odpowiednio, 61% i 35%.

Na podstawie tych wyników stwierdzono, że jednoczesne stosowanie z umiarkowanym lub silnym lekiem indukującym aktywność CYP3A4 znacznie zmniejsza ekspozycję na działanie daridoreksantu, co może zmniejszać jego skuteczność.

Leki powodujące zmianę odczynu pH w żołądku

Wchłanianie daridoreksantu jest uzależnione od odczynu pH. U zdrowych uczestników jednoczesne podawanie daridoreksantu z famotydyną (w dawce 40 mg), inhibitorem wydzielania kwasu żołądkowego, zmniejszało wartość C_{max} daridoreksantu o 39%, podczas gdy wartość AUC pozostała niezmienną.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego QUVIVIQ z lekami zmniejszającymi ilość kwasu żołądkowego.

Cytalopram

W zdrowych uczestników jednoczesne podawanie daridoreksantu z 20 mg cytalopramu, selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), nie miało istotnego klinicznie wpływu na PK daridoreksantu w dawce 50 mg.

Wpływ daridoreksantu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A4

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych uczestników otrzymujących daridoreksant i midazolam, wrażliwy substrat CYP3A4, daridoreksant w dawce 25 mg nie wpływał na PK midazolamu, co wskazuje na brak indukcji lub hamowania aktywności CYP3A4. Substraty CYP3A4 (np. symwastatyna, tikagrelor) można podawać z produktem leczniczym QUVIVIQ bez konieczności dostosowania dawki.

Na podstawie wyników *in vitro* (patrz punkt 5.2), daridoreksant hamował i indukował aktywność cytochromu CYP3A4. Wobec braku danych klinicznych dotyczących podawania dawki 50 mg należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z substratami cytochromu CYP3A4, w tym z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, i ściśle monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dla produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, których podawania nie można unikać.

Substraty CYP2C9

Na podstawie wyników *in vitro* (patrz punkt 5.2), daridoreksant indukował aktywność cytochromu CYP2C9. Wobec braku danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z substratami cytochromu CYP2C9 i ściśle monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dla produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym.

Substraty BCRP lub transportery P-gp

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych uczestników otrzymujących daridoreksant w dawce 25 mg i rozuwastatynę (substrat BCRP) daridoreksant nie wpływał na PK rozuwastatyny, co wskazuje na brak hamowania aktywności BCRP. Wobec braku danych klinicznych dotyczących dawki 50 mg należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego QUVIVIQ z substratami BCRP (np. rozuwastatyna, imatynib).

Na podstawie badań *in vitro* (patrz punkt 5.2) stwierdzono, że daridoreksant jest inhibitorem kilku transporterów, w tym P-gp, z najsilniejszym hamowaniem obserwowanym w przypadku BCRP. Wobec braku danych klinicznych należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego QUVIVIQ z substratami P-gp (np. digoksyna, dabigatran) i ściśle monitorować w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyna).

Alkohol

U zdrowych uczestników jednoczesne spożycie alkoholu prowadziło do przedłużonego wchłaniania daridoreksantu (t_{max} zwiększony o 1,25 h). Narażenie na działanie daridoreksantu (wartości C_{max} i AUC) i $t_{1/2}$ nie uległy zmianie.

Cytalopram

U zdrowych uczestników jednoczesne podawanie 50 mg daridoreksantu nie wpłynęło na PK cytalopramu w stanie stacjonarnym.

Interakcje farmakodynamiczne

Alkohol

Jednoczesne podawanie 50 mg daridoreksantu z alkoholem prowadziło do addytywnego wpływu na sprawność psychoruchową.

Cytalopram

Nie zaobserwowano istotnej interakcji u zdrowych uczestników w zakresie sprawności psychoruchowej, gdy 50 mg daridoreksantu podawano jednocześnie z 20 mg cytalopramu w stanie stacjonarnym.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania daridoreksantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu QUVIVIQ nie stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania daridoreksantu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy daridoreksant lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie daridoreksantu i jego metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka nadmiernej senności u niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu QUVIVIQ, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu daridoreksantu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na działanie na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leki nasenne mają duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Randomizowane badanie krzyżowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą otrzymującą aktywne leczenie, oceniało za pomocą symulatora jazdy wpływ nocnego podawania daridoreksantu na zdolność prowadzenia pojazdów następnego ranka, 9 godzin po podaniu dawki zdrowym ochotnikom bez bezsenności, w wieku od 50 lat do 79 lat. Badanie przeprowadzono po 1 nocy (dawka początkowa) i po 4 kolejnych nocach leczenia daridoreksantem w dawce 50 mg. Jako aktywną kontrolę zastosowano zopiklon w dawce 7,5 mg.

Rano po podaniu pierwszej dawki, daridoreksant pogarszał zdolność symulowanego prowadzenia pojazdów, co mierzono za pomocą standardowego odchylenia pozycji bocznej (ang. Standard Deviation of the Lateral Position, SDLP). Po 4 kolejnych nocach nie wykryto wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. W obu punktach czasowych zopiklon znacząco pogarszał zdolność symulowanego prowadzenia pojazdów.

Pacjentów należy ostrzec przed ryzykiem związanym z podejmowaniem potencjalnie niebezpiecznych czynności, prowadzenia pojazdów lub obsługi ciężkich maszyn (szczególnie podczas pierwszych kilku dni leczenia), chyba że czują się oni w pełni czujni (patrz punkt 4.4). W celu zminimalizowania tego ryzyka zaleca się przestrzeganie odstępu około 9 godzin między przyjęciem leku QUVIVIQ a prowadzeniem pojazdu lub obsługą maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i senność.

Większość odnotowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zaobserwowano dowodów na związek pomiędzy wielkością dawki z częstością lub nasileniem działań niepożądanych. Profil działań niepożądanych u uczestników w podeszłym wieku był zgodny z profilem działań niepożądanych u młodszych uczestników.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach 1 i 2.

Częstość działań niepożądanych podano zgodnie z następującą konwencją; bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych

danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bezpieczeństwo stosowania daridoreksantu oceniono w trzech badaniach klinicznych III fazy prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Łącznie 1847 uczestników (w tym około 40% uczestników w podeszłym wieku [≥ 65 lat]) otrzymywało daridoreksant w dawce 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); 10 mg (N = 306) lub placebo (N = 615). Łącznie 576 uczestników było leczonych daridoreksantem przez co najmniej 6 miesięcy, a 331 uczestników przez co najmniej 12 miesięcy.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia psychiczne	Omamy	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Senność	Często
	Zawroty głowy,	Często
	Porażenie przysenne	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność

Senność zgłaszano u 3% i 2% uczestników leczonych daridoreksantem, odpowiednio, w dawce 25 mg i 50 mg, w porównaniu do 2% u uczestników otrzymujących placebo.

Porażenie przysenne i omamy

Porażenie przysenne (paraliż senny) zgłaszano u 0,5% i 0,3% uczestników leczonych daridoreksantem, odpowiednio, w dawce 25 mg i 50 mg, w porównaniu do braku zgłoszeń w grupie placebo. Omamy hipnagogiczne i hipnopompiczne zgłaszano u 0,6% uczestników leczonych daridoreksantem w dawce 25 mg, w porównaniu do braku zgłoszeń w grupie leczonej daridoreksantem w dawce 50 mg i w grupie placebo. Porażenie przysenne i omamy występują głównie w pierwszych tygodniach leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach farmakologicznych zdrowym uczestnikom podawano pojedyncze dawki do 200 mg daridoreksantu (4-krotność zalecanej dawki). W dawkach przekraczających dawki terapeutyczne obserwowano działania niepożądane obejmujące senność, osłabienie mięśni, zaburzenia uwagi, męczliwość, ból głowy i zaparcia.

Nie ma swoistego antidotum dla daridoreksantu. W razie przedawkowania należy zapewnić ogólne leczenie objawowe i wspomagające, a pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją. Ponieważ daridoreksant w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne skuteczne usuwanie go za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Daridoreksant jest podwójnym antagonistą receptorów oreksynowych, działającym zarówno na receptor oreksyny 1, jak i receptor oreksyny 2 i równie silnie w obu przypadkach. Neuropeptydy oreksyny (oreksyna A i oreksyna B) działają na receptory oreksyny, promując stan czuwania. Daridoreksant antagonizuje aktywację receptorów oreksynowych poprzez neuropeptydy oreksyny i w konsekwencji zmniejsza wybudzanie, pozwalając na zaśnięcie, przy tym nie zmieniając proporcji faz snu (ocenianej za pomocą zapisu elektroencefalograficznego u gryzoni lub polisomnografii u pacjentów z bezsennością).

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność daridoreksantu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy (Badanie 1 i Badanie 2) o takim samym schemacie badania, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i prowadzonych w grupach równoległych.

Łącznie 1854 uczestników z bezsennością (brak satysfakcji z długości lub jakości snu przez co najmniej 3 miesiące, z klinicznie istotnym zagrożeniem lub pogorszeniem funkcjonowania w ciągu dnia) zostało randomizowanych do przyjmowania daridoreksantu lub placebo raz na dobę wieczorem, przez 3 miesiące. W Badaniu 1, 930 uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej daridoreksant w dawce 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) lub placebo (N = 310). W Badaniu 2, 924 uczestników zrandomizowano do grupy otrzymującej daridoreksant w dawce 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) lub placebo (N = 308). Przed rozpoczęciem leczenia odsetek uczestników badania ze wskaźnikiem nasilenia bezsenności (ang. *Insomnia Severity Index, ISI*) pomiędzy 8–14, 15–21 i 22–28 wynosił, odpowiednio, 12%, 58% i 30%.

Pod koniec 3-miesięcznego okresu leczenia oba badania potwierdzające obejmowały 7-dniowy okres eliminacji placebo z organizmu, po którym uczestnicy mogli przejść do 9-miesięcznego badania dodatkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Badanie 3). Przez co najmniej 6 miesięcy leczenie daridoreksantem kontynuowano u 576 uczestników, w tym 331 uczestników leczono przez co najmniej 12 miesięcy.

W Badaniu 1 średni wiek uczestnika wynosił 55,4 roku (zakres od 18 do 88 lat), przy czym 39,1% uczestników było w wieku ≥ 65 lat, a 5,8% w wieku ≥ 75 lat. Większość stanowiły kobiety (67,1%).

W Badaniu 2 średni wiek uczestnika wynosił 56,7 roku (zakres od 19 do 85 lat), przy czym 39,3% uczestników było w wieku ≥ 65 lat, a 6,1% w wieku ≥ 75 lat. Większość stanowiły kobiety (69,0%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności w obu badaniach była zmiana od początku badania do 1. miesiąca i 3. miesiąca w zakresie latencji do trwałego snu (ang. Latency to Persistent Sleep, LPS) i czuwania wtrąconego (ang. Wake After Sleep Onset, WASO), mierzona obiektywnie za pomocą polisomnografii w pracowni snu. LPS jest pomiarem indukcji snu, a WASO jest pomiarem utrzymania snu.

Drugorzędowymi punktami końcowymi w hierarchii badań statystycznych z kontrolą błędów typu 1 był zgłaszany przez pacjenta całkowity czas snu (ang. Total Sleep Time, sTST), oceniany codziennie rano w domu za pomocą formularza dzienniczka snu (ang. Sleep Diary Questionnaire, SDQ) i zgłaszane przez pacjenta funkcjonowanie w ciągu dnia, oceniane przy użyciu domeny senności kwestionariusza objawów i wpływu bezsenności w ciągu dnia (ang. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) codziennie wieczorem w domu. Oceniano również łączny wynik IDSIQ oraz

wyniki domeny czuwania / funkcji poznawczych oraz wyniki nastroju, aby uzupełnić ocenę funkcjonowania w ciągu dnia.

Wpływ daridoreksantu na sen i funkcjonowanie w ciągu dnia

W obu badaniach skuteczność daridoreksantu zwiększała się wraz ze wzrostem dawki w odniesieniu do obiektywnych (LPS, WASO) i subiektywnych (sTST) zmiennych snu, a także funkcjonowania w ciągu dnia, ocenianego na podstawie wyników IDSIQ, zarówno w miesiącu 1., jak i w miesiącu 3.

W Badaniu 1 stosowanie dawki 50 mg pozwalało uzyskać statystycznie istotną poprawę ($p < 0,001$) w porównaniu do placebo we wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych. W przypadku dawki 25 mg, istotność statystyczną konsekwentnie osiągnięto w zakresie wyniku WASO i sTST dla obu badań, oraz w zakresie LPS w Badaniu 1. Dawka 10 mg nie była skuteczna.

Skuteczność daridoreksantu była podobna we wszystkich podgrupach ze względu na wiek, płeć, rasę i region geograficzny.

Tabela 2: Skuteczność w odniesieniu do zmiennych dotyczących snu i funkcjonowania w ciągu dnia – Badanie 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (czuwanie wtrącone, w min): kontynuacja snu, oceniana obiektywnie przez PSG				
Początek badania	Średnia (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Miesiąc 1.	Średnia (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latencja do trwałego snu, w min): początek snu, oceniany obiektywnie przez PSG				
Początek badania	Średnia (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Miesiąc 1.	Średnia (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (subiektywny łączny czas snu, w min): zgłaszany przez pacjenta				
Początek badania	Średnia (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Miesiąc 1.	Średnia (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)

	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Wynik domeny senności IDSIQ (funkcjonowanie w ciągu dnia): zgłaszany przez pacjenta				
Początek badania	Średnia (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Miesiąc 1.	Średnia (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

CL = przedziały ufności; IDSIQ = kwestionariusz objawów i wpływu bezsenności w ciągu dnia; LSM = metoda najmniejszych kwadratów; PSG = polisomnograf; SD = odchylenie standardowe.

Tabela 3: Skuteczność w odniesieniu do zmiennych dotyczących snu i funkcjonowania w ciągu dnia – Badanie 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (czuwanie wtrącone, w min): kontynuacja snu, oceniana obiektywnie przez PSG			
Początek badania	Średnia (SD)	106 (49)	108 (49)
Miesiąc 1.	Średnia (SD)	80 (44)	93 (50)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-12 [-18, -6]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	80 (49)	91 (47)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-10 [-17, -4]	
LPS (latencja do trwałego snu, w min): początek snu, oceniany obiektywnie przez PSG			
Początek badania	Średnia (SD)	69 (41)	72 (46)

Miesiąc 1.	Średnia (SD)	42 (39)	50 (40)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-6 [-12, -1]	
Miesiąc 3.	Średnia (SD)	39 (37)	49 (46)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	-9 [-15, -3]	
sTST (subiektywny łączny czas snu, w min): zgłaszany przez pacjenta			
Początek badania	Średnia (SD)	308 (53)	308 (52)
1 miesiąc	Średnia (SD)	353 (67)	336 (63)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	16 [8, 24]	
3 miesiące	Średnia (SD)	365 (70)	347 (65)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CL)	19 [10, 28]	
Wynik domeny senności IDSIQ (funkcjonowanie w ciągu dnia): zgłaszany przez pacjenta			
Początek badania	Średnia (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1 miesiąc	Średnia (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CI)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CI)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
3 miesiące	Średnia (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Zmiana w stosunku do wartości początkowej LSM (95% CI)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo LSM (95% CI)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

CL = przedziały ufności; IDSIQ = kwestionariusz objawów i wpływu bezsenności w ciągu dnia; LSM = metoda najmniejszych kwadratów; PSG = polisomnograf; SD = odchylenie standardowe.

Bezsenna „z odbicia”

Możliwość bezsenności „z odbicia” oceniono w okresie eliminacji placebo z organizmu po 3 miesiącach leczenia daridoreksantem w Badaniu 1 i Badaniu 2, biorąc pod uwagę zmianę od początku badania do okresu eliminacji w zakresie LPS, WASO i sTST. W zalecanej dawce 50 mg odnośnie do wszystkich trzech punktów końcowych średnie wartości po okresie eliminacji z organizmu były lepsze w porównaniu do wartości na początku badania (-15, -3 oraz 43 min w

przypadku, odpowiednio, LPS, WASO i sTST), co wskazuje, że nie zaobserwowano oznak bezsenności „z odbicia” po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego QUVIVIQ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu bezsenności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Daridoreksant jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu i osiąga szczytowe stężenia w osoczu w ciągu 1–2 godzin. Całkowita biodostępność daridoreksantu w dawce doustnej 100 mg wynosi 62%.

Narażenie na daridoreksant w osoczu jest proporcjonalne do podanej dawki w zakresie od 25 mg do 50 mg.

Wpływ pokarmu

U zdrowych ochotników pokarm nie wpływał na całkowite narażenie. Wartość t_{max} dla 50 mg daridoreksantu była opóźniona o 1,3 h, a wartość C_{max} zmniejszyła się o 16% po podaniu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji daridoreksantu wynosi 31 l. Daridoreksant wiąże się w dużym zakresie (99,7%) z białkami osocza, głównie z albuminą i w mniejszym stopniu z kwaśną alfa-glikoproteiną. Stosunek krwi do osocza wynosi 0,64.

Metabolizm

Daridoreksant podlega znacznemu metabolizmowi i jest głównie metabolizowany przez CYP3A4 (89%). Pozostałe enzymy CYP nie mają znaczenia klinicznego i indywidualnie przyczyniają się do uzyskania mniej niż 3% klirensu metabolicznego. Żaden z głównych metabolitów ludzkich (M1, M3 ani M10) nie przyczynia się do farmakologicznego działania produktu leczniczego.

Daridoreksant hamuje aktywność kilku enzymów CYP *in vitro*. Najsilniejsze hamowanie dotyczyło aktywności CYP3A4 z wartością K_i 4,6–4,8 μ M (patrz punkt 4.5). Zahamowanie cytochromu CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 było mniej wyraźne, przy wartościach IC_{50} w zakresie 8,2–19 μ M. Daridoreksant indukuje ekspresję CYP3A4 mRNA w hepatocytach ludzkich w stężeniu EC_{50} 2,3 μ M i, w mniejszym stopniu, ekspresję CYP2C9 i CYP2B6. W regulacji wszystkich enzymów CYP pośredniczy aktywacja receptora PXR w stężeniu EC_{50} 3 μ M. Daridoreksant nie indukuje cytochromu CYP1A2.

Daridoreksant hamuje również różne transportery *in vitro* i ma najsilniejszy wpływ hamujący na BCRP z wartością IC_{50} 3,0 μ M (patrz punkt 4.5). Hamowanie innych transporterów, w tym OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 i P-gp/MDR1 było mniej wyraźne, a wartości IC_{50} wynosiły od 8,4 do 71 μ M.

Eliminacja

Daridoreksant jest głównie wydalany z kałem (około 57%), a następnie z moczem (około 28%). W moczu i kale znaleziono śladowe ilości związku macierzystego w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania daridoreksantu w końcowej fazie eliminacji wynosi około 8 godzin.

Profil farmakokinetyki daridoreksantu po podaniu kilku dawek wykazywał podobne parametry farmakokinetyki do parametrów obserwowanych po podaniu pojedynczej dawki. Nie odnotowano gromadzenia się produktu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daridoreksantu w zależności od wieku, płci, rasy lub masy ciała. Dostępne są ograniczone dane PK u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki daridoreksantu wynoszącej 25 mg, u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5–6 w skali Childa-Pugha) występowało podobne narażenie na niezwiązany daridoreksant jak u zdrowych uczestników. W przypadku uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7–9 w skali Childa-Pugha) narażenie na niezwiązany daridoreksant (AUC) i okres półtrwania zwiększyły się odpowiednio o 1,6 raza i 2,1 raza w porównaniu do zdrowych uczestników.

Na podstawie tych wyników zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥ 10 w skali Childa-Pugha) nie badano daridoreksantu i nie zaleca się jego stosowania.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu jednorazowej dawki 25 mg parametry farmakokinetyki daridoreksantu były podobne u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jak u zdrowych uczestników.

Na podstawie tych wyników daridoreksant można podawać pacjentom z każdym stopniem zaburzeń czynności nerek, bez konieczności dostosowywania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie stwierdzono również oznak wskazujących na potencjalne nadużywanie daridoreksantu lub uzależnienie fizyczne.

Nie obserwowano negatywnego wpływu w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów przy narażeniu, które było odpowiednio 72 razy i 14 razy większe niż narażenie u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki 50 mg/dobę.

U psów poddanych pozytywnej stymulacji podczas zabawy obserwowano począwszy od 7. tygodnia, jako nadmierne działania farmakologiczne daridoreksantu, epizody nagłego osłabienia mięśni, przypominające katapleksję; objawy te nie występowały po przerwaniu podawania produktu. Całkowity poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych, ustalono przy narażeniach, które stanowią 45-krotność (samice) i 78-krotność (samce) narażenia człowieka po podaniu dawki 50 mg/dobę w przypadku wolnej frakcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Krzemu dwutlenek
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Glicerol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172; tabletki 50 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E172; tabletki 25 mg i 50 mg)
Żelaza tlenek czarny (E172; tabletki 25 mg i 50 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorku winylu (PVC) pokrytego chlorkiem poliwinylidenu (PVdC) i z warstwą z folii PVC, zapieczone folią aluminiową i zapakowane w tekturowe pudełko.

Opakowanie zawierające 10, 20 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1638/001

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane
daridoreksant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 25 mg daridoreksantu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

QUVIVIQ 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUVIVIQ 25 mg tabletki
daridoreksant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Idorsia

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane
daridoreksant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 50 mg daridoreksantu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

QUVIVIQ 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUVIVIQ 50 mg tabletki
daridoreksant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Idorsia

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane
QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane
daridoreksant

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek QUVIVIQ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku QUVIVIQ
3. Jak przyjmować lek QUVIVIQ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek QUVIVIQ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek QUVIVIQ i w jakim celu się go stosuje

Lek QUVIVIQ zawiera substancję czynną o nazwie daridoreksant, która należy do klasy leków zwanych „antagonistami receptorów oreksynowych”.

Lek QUVIVIQ jest przeznaczony do leczenia bezsenności u dorosłych.

Jak działa lek QUVIVIQ

Oreksyna jest substancją produkowaną przez mózg, która pomaga utrzymywać człowieka w stanie czuwania. Poprzez blokowanie działania oreksyny, lek QUVIVIQ pozwala szybciej zasypiać, dłużej spać i poprawia zdolność do prawidłowego funkcjonowania w ciągu dnia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku QUVIVIQ

Kiedy nie przyjmować leku QUVIVIQ

- jeśli pacjent ma uczulenie na daridoreksant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent cierpi na narkolepsję, stan, który powoduje nagłe i nieoczekiwane zasypianie w dowolnym momencie
- jeżeli pacjent stosuje leki mogące wpływać na podwyższenie stężenia leku QUVIVIQ we krwi, takie jak:
 - doustne leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, itraconazol.
 - niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak antybiotyki klarytromycyna, jozamycyna, telitromycyna, troleandomycyna.

- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV, takie jak rytonawir, elwitegrawir, indynawir, sakwinawir, telaprewir, danoprewir, lopinawir, nelfinawir, boceprewir.
- niektóre leki stosowane w leczeniu nowotworów, takie jak cerytynib, idelalizyb, rybocyklib, tukatynib.

Należy zapytać lekarza, czy stosowane przez pacjenta leki uniemożliwiają stosowanie leku QUVIVIQ.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku QUVIVIQ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- ma depresję lub ma lub kiedykolwiek miał myśli samobójcze
- ma zaburzenia psychiczne
- obecnie przyjmuje leki, które wpływają na mózg, takie jak leki przeciwłękowe lub przeciwdepresyjne
- regularnie przyjmował narkotyki (z wyjątkiem leków) albo był uzależniony od narkotyków lub alkoholu
- ma problemy z wątrobą: w zależności od ich nasilenia, lek QUVIVIQ może nie być zalecany lub może być wymagane zmniejszenie dawki leku
- ma trudności z oddychaniem (takie jak ciężki obturacyjny bezdech senny lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc)
- ma w wywiadzie upadki i ma ponad 65 lat (ponieważ u pacjentów w wieku > 65 lat istnieje na ogół większe ryzyko upadków).

Lekarz może objąć pacjenta obserwacją, aby monitorować, jak wpływa na niego lek.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważył następujące działania niepożądane podczas przyjmowania leku QUVIVIQ:

- porażenie przysenne (paraliż senny): przemijająca niezdolność do poruszania się lub mówienia przez kilka minut po przebudzeniu lub zaśnięciu
- omamy: widzenie lub słyszenie po przebudzeniu lub zaśnięciu wyraźnych lub niepokojących rzeczy, które nie są prawdziwe.

Jeśli pacjent ma depresję i dochodzi do jej nasilenia lub pojawiają się myśli o samookaleczeniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek QUVIVIQ nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek QUVIVIQ a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ:

- niektóre antybiotyki (erytromycyna, cyprofloksacyna, klarytromycyna, ryfampicyna), leki immunosupresyjne (cyklosporyna), leki przeciwgrzybicze (itakonazol), leki stosowane w leczeniu nowotworów (cerytynib) lub zakażeń HIV (rytonawir, efawirenz) mogą zwiększyć lub zmniejszyć stężenie leku QUVIVIQ we krwi. Niektóre z tych leków mogą nie być wskazane do stosowania wraz z lekiem QUVIVIQ (patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku QUVIVIQ”). Lekarz prowadzący leczenie poinformuje pacjenta o tym;
- niektóre leki, które działają w mózgu (np. diazepam, alprazolam), mogą wchodzić w interakcje z lekiem QUVIVIQ. Lekarz prowadzący leczenie poinformuje pacjenta o tym;
- niektóre leki stosowane w leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi, takie jak dabigatran i warfaryna, mogą wchodzić w interakcję z lekiem QUVIVIQ, toteż jego stosowanie wraz z nimi

wymagałoby podjęcia pewnych środków ostrożności. Lekarz prowadzący leczenie poinformuje pacjenta o tym;

- niektóre leki stosowane w leczeniu zaburzeń pracy serca, takie jak digoksyna, mogą wchodzić w interakcję z lekiem QUVIVIQ, toteż jego stosowanie wraz z nimi wymagałoby podjęcia pewnych środków ostrożności. Lekarz prowadzący leczenie poinformuje pacjenta o tym.

Stosowanie leku QUVIVIQ z jedzeniem, pić i alkoholem

Picie alkoholu podczas przyjmowania leku QUVIVIQ może zwiększać ryzyko zaburzeń równowagi i koordynacji ruchów.

Należy unikać spożywania wieczorem grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one zwiększyć stężenie leku QUVIVIQ we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek QUVIVIQ działa szkodliwie na nienarodzone dziecko.

Nie wiadomo, czy lek QUVIVIQ przenika do mleka ludzkiego. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka podczas przyjmowania przez pacjentkę leku QUVIVIQ.

Nie wiadomo, czy lek QUVIVIQ wywiera wpływ na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Zaleca się przestrzeganie odstępu około 9 godzin między przyjęciem leku QUVIVIQ a prowadzeniem pojazdu lub obsługą maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn następnego dnia rano po przyjęciu leku QUVIVIQ. Nie należy podejmować potencjalnie niebezpiecznych działań, jeśli pacjent nie ma całkowitej pewności, że jest w pełni czujny, szczególnie w pierwszych kilku dniach leczenia.

Lek QUVIVIQ zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek QUVIVIQ

Ten lek należy zawsze przyjmować według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku QUVIVIQ przyjmować

Lekarz doradzi pacjentowi, jaką dawkę leku QUVIVIQ pacjent powinien przyjmować.

Zalecana dawka to jedna tabletkę 50 mg leku QUVIVIQ przyjmowana na noc.

Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub pacjent przyjmuje określone inne leki, lekarz może przepisać pacjentowi mniejszą dawkę leku, to jest jedną tabletkę 25 mg leku QUVIVIQ na noc.

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. W ciągu 3 miesięcy, a następnie okresowo, lekarz oceni, czy potrzebne jest kontynuowanie leczenia.

- Lek QUVIVIQ należy przyjąć jeden raz na noc, doustnie, na pół godziny przed udaniem się na nocny spoczynek.
- Lek QUVIVIQ można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku, jednak jeśli pacjent zażył tabletkę z posiłkiem lub tuż po dużym posiłku, lek może zacząć działać później.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku QUVIVIQ

Jeśli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku QUVIVIQ, może wystąpić nadmierne senność i osłabienie mięśni. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku QUVIVIQ

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć lek QUVIVIQ przed snem, nie należy przyjmować jej później w nocy, gdyż pacjent może czuć się senny rano. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku QUVIVIQ

Leczenie lekiem QUVIVIQ można przerwać bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki i bez szkodliwego działania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Ten lek może powodować wystąpienie następujących działań niepożądanych:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10):

- ból głowy
- nadmierna senność
- zawroty głowy
- zmęczenie
- mdłości (nudności)

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100):

- przemijająca niemożność poruszania się lub mówienia (porażenie przysenne) przez kilka minut, gdy pacjent zasypia lub po przebudzeniu (patrz punkt 2)
- widzenie lub słyszenie realistycznych lub niepokojących wizji, które nie są prawdziwe (omamy; patrz punkt 2)

Należy poinformować lekarza, jeżeli wystąpią którekolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek QUVIVIQ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po upływie terminu ważności (EXP.)

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek QUVIVIQ

Substancją czynną jest daridoreksant.

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera chlorowoderek daridoreksantu, odpowiadający 25 mg daridoreksantu.

QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera chlorowoderek daridoreksantu, odpowiadający 50 mg daridoreksantu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek QUVIVIQ zawiera sól”), krzemu dwutlenek, magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, glicerol, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172; jedynie w tabletkach 50 mg).

Jak wygląda lek QUVIVIQ i co zawiera opakowanie

Tabletkę powlekana (tabletkę)

QUVIVIQ 25 mg tabletki powlekane

Jasnofioletowa, trójkątna tabletkę z wytłoczoną liczbą „25” po jednej stronie oraz literą „i” (logo Idorsia) po drugiej stronie.

QUVIVIQ 50 mg tabletki powlekane

Jasnopomarańczowa, trójkątna tabletkę z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie oraz literą „i” (logo Idorsia) po drugiej stronie.

Lek QUVIVIQ jest dostępny w blistrach zawierających 10, 20 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.