

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

### QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab daridoreksanthüdrokloriidi võrdses annuses 25 mg daridoreksandiga.

### QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab daridoreksanthüdrokloriidi võrdses annuses 50 mg daridoreksandiga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

### QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelillad, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega „25“ ühel ja „i“ teisel küljel.

### QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranžid, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid märgistusega „50“ ühel ja „i“ teisel küljel.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

QUVIVIQ on näidustatud unetuse raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on esinenud sümptomid vähemalt 3 kuud ning kellel see mõjutab oluliselt päevast tegutsemist.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Soovitatav annus täiskasvanutele on üks 50 mg tablett üks kord ööpäevas suukaudselt õhtul 30 minutit enne magamaminekut. Kliinilise otsuse põhjal võib mõnda patsienti ravida annusega 25 mg üks kord õhtul (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.

Ravi peab olema võimalikult lühikese kestusega. 3 kuu jooksul ja seejärel perioodiliselt tuleks hinnata ravi jätkamise vajalikkust. Kliinilised andmed on saadaval kuni 12 kuud kestva järjepideva ravi kohta.

Ravi võib lõpetada väiksemale annusele tiitrimiseta.

#### *Vahelejäänud annus*

Kui patsient unustab QUVIVIQ-i võtta enne magamaminekut, ei tohi seda annust öö jooksul võtta.

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustuse korral on soovitatav annus üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole daridoreksandi kasutamist uuritud ja kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse (sh raske neerukahjustuse) korral ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Koosmanustamine mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega*

Soovitatav annus koosmanustamisel mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega on üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Greibi või greibimahla tarbimist õhtul tuleks vältida.

#### *Koosmanustamine kesknärvisüsteemi (KNS) depressantidega*

Koosmanustamisel KNS-depressantidega võib olla vajalik QUVIVIQ-i ja/või teiste ravimite annuste kohandamine potentsiaalselt aditiivse toime tõttu, lähtudes kliinilisest hindamisest (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### *Eakad*

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (> 65 aastat) ei ole vajalik. Üle 75 aasta vanuste patsientide kohta on kättesaadavad andmed piiratud. Üle 85 aasta vanuste patsientide kohta andmed puuduvad.

#### *Lapsed*

Daridoreksandi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

QUVIVIQ-i võib võtta koos toiduga või ilma. QUVIVIQ-i võtmine peagi pärast suurt einet võib vähendada mõju magamajäämisele (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Narkolepsia.
- Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Eakad

Eakate üldise kukkumiste riski tõttu tuleks daridoreksanti nende puhul kasutada ettevaatusega, kuigi kliinilised uuringud ei näidanud kukkumisjuhtumite suurenemist daridoreksandi vs platseebo korral.

QUVIVIQ-i manustamisel üle 75 aasta vanustele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest efektiivsuse ja ohutuse andmed selle rühma kohta on piiratud.

### KNS-i pärssiv toime

Kuna daridoreksant põhjustab uimasust, tuleks patsiente hoiatada potentsiaalselt ohtlike tegevuste, autojuhtimise või raskete masinate käsitlemise eest, kui ei tunta end täielikult ärkvel püsivat, eriti esimestel ravipäevadel (vt lõik 4.7).

QUVIVIQ-i väljakirjutamisse koos KNS-i depressandiga tuleks suhtuda ettevaatusega, kuna võib tekkida täiendav toime, ning tuleks kaaluda QUVIVIQ-i või KNS-i depressandi annuse kohendamist.

Alkoholi tarvitamisse ravi ajal QUVIVIQ-iga tuleks suhtuda ettevaatusega (vt lõik 4.5).

### Unehalvatus, hallutsinatsioonid ja katapleksia taolised sümptomid

Daridoreksandi kasutamisel võivad peamiselt ravi esimestel nädalatel tekkida unehalvatus ehk suutmatus liigutada või rääkida mõne minuti jooksul une ja ärkveloleku vahelisel üleminekuperioodil ja hüpnoogsed/hüpnopompsed hallutsinatsioonid, sh elavad ja häirivad nägemused (vt lõik 4.8).

Kerge katapleksiaga sarnaseid sümptomeid on täheldatud duaalsete oreksiini retseptori antagonistidega.

Arstid peaksid QUVIVIQ-i välja kirjutades patsientidele nende nähtude olemust selgitama. Selliste nähtude ilmnemisel tuleks patsiente täiendavalt hinnata ja sõltuvalt nähtude olemusest ja raskusastmest tuleks kaaluda ravi lõpetamist.

### Depressiooni ja suitsidaalsete mõtete süvenemine

Hüpnootikumidega ravitud peamiselt depressiooniga patsientidel täheldati depressiooni süvenemist ja suitsidaalseid mõtteid ning -tegusid. Nagu teistegi hüpnootikumidega, peaksid depressiooni sümptomitega patsiendid QUVIVIQ-i manustama ettevaatusega.

Kolmanda faasi kliinilistes uuringutes täheldati suitsidaalsete mõtete esinemise üksikjuhtumeid uuritavatel, kellel oli juba varem psühhiaatriline haigus ja/või stressirohked elutingimused kõigis uuringurühmades, sh platseebot saavas rühmas. Depressiooniga patsientidel võib esineda suitsidaalseid kalduvusi ja kaitsemeetmed võivad olla vajalikud.

### Samaaegsete psühhiaatriliste haigustega patsiendid

QUVIVIQ-i manustamisel samaaegsete psühhiaatriliste haigustega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest efektiivsuse ja ohutuse andmed selle rühma kohta on piiratud.

### Kahjustatud hingamisfunktsiooniga patsiendid

Daridoreksant ei suurendanud kerge kuni mõõduka (5 kuni < 30 juhtu tunni une kohta) või raske ( $\geq 30$  juhtu tunni une kohta) obstruktiivse uneapnoega patsientidel apnoe/hüpnoe juhtude esinemissagedust. See ei põhjustanud ka hapniku saturatsiooni vähenemist ega põhjustanud mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel hapniku saturatsiooni vähenemist. Daridoreksanti ei ole uuritud raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel ( $FEV_1 < 40\%$  eeldatavast väärtusest).

Raske obstruktiivse uneapnoega patsientidele QUVIVIQ-i väljakirjutamisse tuleks suhtuda ettevaatusega.

### Kuritarvitamise ja ravimisõltuvuse võimalikkus

Daridoreksandi kliinilistes uuringutes unetusega patsientidel ei täheldatud füüsilisele sõltuvusele viitavate kuritarvitamise või võõrutusnähtude ilmnemist ravi lõpetamisel.

Daridoreksandi kuritarvitamise uuringutes (50, 100 ja 150 mg), mis viidi läbi unetuseta mõnu eesmärgil ravimite tarvitajatel (n = 72), andis daridoreksant (100 ja 150 mg) „aine meeldivuse“ osas sarnaseid tulemusi zolpideemiga (30 mg). Kuna inimestel, kellel on olnud probleeme alkoholi või teiste ainete kuritarvitamise või sõltuvusega, on suurem risk QUVIVIQ-i kuritarvitamiseks, tuleks neid patsiente hoolikalt jälgida.

### Maksakahjustus

Ravimi kasutamine ei ole soovitatav raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Abiained

#### *Natrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab, on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite mõju daridoreksandi farmakokineetikale

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

Tervetel uuritavatel suurendas daridoreksandi 25 mg koosmanustamine mõõduka CYP3A4 inhibiitori diltiaseemiga (240 mg üks kord ööpäevas) daridoreksandi kontsentratsiooni parameetreid AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 2,4 ja 1,4 korda. Mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin) tarvitavate patsientide soovitatav QUVIVIQ-i annus on 25 mg.

Tugeva CYP3A4 inhibiitoriga kliinilist uuringut ei tehtud. QUVIVIQ-i kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, klaritromütsiin, ritonaviir) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Greibi või greibimahla tarbimist õhtul tuleks vältida.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

Tervetel uuritavatel langetas daridoreksandi koosmanustamine efavirensiga (600 mg üks kord ööpäevas), mõõduka CYP3A4 indutseerijaga, daridoreksandi kontsentratsiooni parameetreid AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 61% ja 35%.

Nende tulemuste põhjal vähendab daridoreksandi kasutamine koos mõõduka või tugeva CYP3A4 indutseerijaga oluliselt daridoreksandi kontsentratsiooni, mis võib vähendada daridoreksandi efektiivsust.

#### *Mao pH-modifitseerijad*

Daridoreksandi lahustuvus on pH-sõltuv. Tervetel uuritavatel langetas daridoreksandi koosmanustamine famotidiiniga (40 mg), maohappe sekretsiooni inhibiitoriga, daridoreksandi  $C_{max}$ -i 39%, AUC ei muutunud.

Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui QUVIVIQ-i kasutatakse koos mao happesust vähendavate ravimitega.

#### *Tsitalopraam*

Tervetel uuritavatel ei omanud daridoreksandi koosmanustamine 20 mg tsitalopraamiga, selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriga (SSRI-ga), kliiniliselt olulist mõju 50 mg daridoreksandi farmakokineetikale.

## Daridoreksandi mõju teiste ravimite farmakokineetikale

### *CYP3A4 substraadid*

Kliinilises uuringus, kus terved uuritavad said daridoreksanti ja midasolaami, tundlikku CYP3A4 substraati, ei mõjutanud daridoreksant annuses 25 mg midasolaami farmakokineetikat, viidates CYP3A4 induktsiooni või inhibitsiooni puudumisele selle annuse puhul. Kliinilises uuringus, kus terved uuritavad said 50 mg daridoreksanti ja midasolaami, suurenes midasolaami ekspositsioon (AUC) 42%, mis viitab kergele CYP3A4 inhibeerimisele. 50 mg QUVIVIQ-i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A4 substraatidega (nt suurtes annustes simvastatiin, takroliimus) tuleb olla ettevaatlik. Samas uuringus ei indutseerinud 7 päeva jooksul manustatud 50 mg daridoreksanti CYP3A4, seetõttu võib QUVIVIQ-i manustada koos rasestumisvastaste vahenditega.

### *CYP2C9 substraadid*

Kliinilises uuringus, kus terved uuritavad said daridoreksanti ja varfariini, tundlikku CYP2C9 substraati, ei mõjutanud daridoreksant annuses 50 mg varfariini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat, mis viitab toime puudumisele CYP2C9-le. CYP2C9 substraate võib manustada koos QUVIVIQ-iga ilma annust kohandamata.

### *BCRP või P-gp transporterite substraadid*

Kliinilistes uuringutes, kus terved uuritavad said 25 mg ja 50 mg daridoreksanti ja rosuvastatiini, BCRP substraati, ei mõjutanud daridoreksant rosuvastatiini farmakokineetikat, viidates BCRP inhibitsiooni puudumisele. BCRP substraate võib manustada koos QUVIVIQ-iga ilma annust kohandamata.

Kliinilises uuringus, kus terved uuritavad said 50 mg daridoreksanti ja dabigatraaneteksilaati, tundlikku P-gp substraati, suurenesid dabigatraani AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 42% ja 29%, mis viitab kergele P-gp inhibeerimisele. QUVIVIQ-i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega (nt digoksiin) tuleb olla ettevaatlik.

### *Alkohol*

Tervetel uuritavatel pikendas koos alkoholiga manustamine daridoreksandi imendumisaega ( $t_{max}$  pikenes 1,25 tundi). Daridoreksandi kontsentratsioon ( $C_{max}$  ja AUC) ja  $t_{1/2}$  ei muutunud.

### *Tsitalopraam*

Tervetel uuritavatel ei mõjutanud tsitalopraami koosmanustamine 50 mg daridoreksandiga tasakaalukontsentratsiooni ajal tsitalopraami farmakokineetikat.

## Farmakodünaamilised koostoimed

### *Alkohol*

Alkoholi ja 50 mg daridoreksandi koosmanustamine põhjustas aditiivset toimet psühhomotoorsele sooritusele.

### *Tsitalopraam*

Tervetel uuritavatel ei täheldatud tasakaalukontsentratsiooni juures olulist toimet psühhomotoorsele sooritusele 50 mg daridoreksandi ja 20 mg tsitalopraami koosmanustamisel.

## Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Daridoreksandi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

QUVIVIQ-i tuleks raseduse ajal kasutada ainult siis, kui raseda naise kliiniline seisund nõuab daridoreksandi kasutamist.

### Imetamine

Olemasolevad andmed imetamise uuringust 10 tervel imetaval naisel, kes said 50 mg daridoreksanti, näitavad, et daridoreksant eritub rinnapiima vähesel määral, kusjuures ema manustatud daridoreksandi annusest eritub rinnapiima 0,02%.

Liigse unisuse riski rinnapiima saaval imikul ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või QUVIVIQ-iga ravi katkestamine/mittealustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed daridoreksandi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei täheldatud mõju nais- või meessoost loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uinutid võivad mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja aktiivse kontrolliga ristuvuuringus hinnati daridoreksandi öise manustamise toimet autojuhtimissooritusele järgmisel hommikul, kasutades autojuhtimise simulaatorit, 9 tundi pärast ravimi manustamist unetuseta tervetele patsientidele vanuses 50...79 aastat. Testimine viidi läbi pärast 50 mg daridoreksandi manustamist ühel ööl (esimene annus) ja neljal järjestikusel ööl. Zopiklooni 7,5 mg kasutati aktiivse võrdlusravimina.

Hommikul pärast esimese annuse manustamist häiris daridoreksant simuleeritud autojuhtimissooritust (mõõdetud standardhälbena keskjoonest kõrvalekaldumisest). Toimet autojuhtimissooritusele pärast ravimi manustamist neljal järjestikusel ööl ei täheldatud. Zopikloon häiris märgatavalt simuleeritud autojuhtimissooritust mõlemal ajahetkel.

Patsiente tuleks hoiatada potentsiaalselt ohtlike tegevuste, autojuhtimise või raskete masinate käsitlemise eest, kui nad ei tunne end täielikult ärkvel olevat, eriti ravi esimestel päevadel (vt lõik 4.4). Selle riski minimeerimiseks soovitatakse QUVIVIQ-i manustamise ja autojuhtimise või masinate käsitlemise vahele jätta umbes üheksatunnine ajavahemik.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed olid peavalu ja unisus.

Enamik kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Annusest sõltuvat kõrvaltoimete sagedust või raskusastet ei täheldatud. Kõrvaltoimete profiil oli eakatel uuritavatel samasugune nagu noorematel.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud uuringutes 1 ja 2 või turuletulekujärgse kogemuse käigus esinenud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt nende esinemissagedusele: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Daridoreksandi ohutust hinnati kolmes platseebokontrolliga kolmanda faasi kliinilises uuringus. 1847 uuritavat (sh umbes 40% eakaid uuritavaid [65-aastased või vanemad]) said daridoreksanti 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); või 10 mg (N = 306), või platseebot (N = 615). 576 uuritava ravi daridoreksandiga kestis vähemalt 6 kuud ja 331 uuritava ravi vähemalt 12 kuud.

**Tabel 1: Kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (sealhulgas lööve, nõgestõbi)	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Hallutsinatsioonid	Aeg-ajalt
	Ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod	Aeg-ajalt
	Somnanbulism	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Unisus	Sage
	Pearinglus	Sage
	Unehälvatus	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Unisus*

Unisust registreeriti 3%-l ja 2%-l uuringus osalejatest, keda raviti vastavalt 25 mg ja 50 mg daridoreksandiga, võrreldes 2% platseebot saanud uuringus osalejatega.

##### *Unehälvatus ja hallutsinatsioonid*

Unehälvatus registreeriti 0,5%-l ja 0,3%-l patsientidest, kes said vastavalt 25 mg ja 50 mg daridoreksanti, võrreldes mitte ühegi registreerimisega platseebot saanud patsientidel. Hüpnagoogilisi ja hüpnopompeid hallutsinatsioone registreeriti 0,6%-l 25 mg daridoreksanti saanud patsientidest, võrreldes mitte ühegi juhuga 50 mg daridoreksanti või platseebot saanud patsientidega. Unehälvatust ja hallutsinatsioone tekib peamiselt ravi esimestel nädalatel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes manustati tervetele uuritavatele daridoreksandi üksikannuseid kuni 200 mg (4 korda suurem kui soovitatav annus). Supraterapeutiliste annuste korral täheldati kõrvaltoimeid nagu unisus, lihaskrampid, tähelepanuhäired, väsimus, peavalu ja kõhukinnisus.

Daridoreksandi üleannustamisele ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleks rakendada üldist sümptomaatilist ja toetavat ravi ning patsiente tuleks hoolikalt jälgida. Dialüüs ei ole enamasti efektiivne, kuna daridoreksant seondub tugevalt valkudega.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, oreksiini retseptori antagonistid, ATC kood: N05CJ03

#### Toimemehhanism

Daridoreksant on duaalne oreksiini retseptori antagonist, toimides ekvipotentselt oreksiin 1 ja oreksiin 2 retseptoritele. Oreksiini neuropeptiidid (oreksiin A ja oreksiin B) toimivad oreksiini retseptoritele ärkveloleku soodustamiseks. Daridoreksant antagoniseerib oreksiini retseptorite aktivatsiooni oreksiini neuropeptiidide kaudu ja selle tagajärjel vähendab ärkvelolekut, soodustades magamajäämist, muutmata unestaadiumite proportsiooni (hinnatud elektroentsefalograafiaga rottidel või polüsomnograafiaga unetusega patsientidel).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Daridoreksandi efektiivsust hinnati kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega kolmanda faasi uuringus, uuringutes 1 ja 2, mis olid identselt disainitud.

1854 uuritavat unetusega (rahulolematus unekvaliteedi või -kvantiteediga vähemalt kolme kuu jooksul koos kliiniliselt olulise päevase tegutsemise häirega või ülemäärase stressiga) randomiseeriti saama daridoreksanti või platseebot üks kord ööpäevas öhtuti kolme kuu jooksul. Uuring 1 randomiseeris 930 uuritavat saama daridoreksanti 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) või platseebot (N = 310). Uuring 2 randomiseeris 924 uuritavat saama daridoreksanti 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) või platseebot (N = 308). Ravieelselt oli unetuse raskusastme määraja (*Insomnia Severity Index*, ISI) skoor 8...14, 15...21 ja 22...28 vastavalt 12%-l, 58%-l ja 30%-l uuringus osalejatest.

Kolmekuulise raviperioodi lõpus hõlmasid mõlemad kinnitusuuringud seitsmepäevast platseebo üleminekuperioodi, pärast mida võisid uuritavad alustada üheksakuulist topeltpimedat platseebokontrolliga jätku-uuringut (Uuring 3). 576 uuritavat raviti darideksorandiga vähemalt 6 kuud kumulatiivsete annustega, sh 331 raviti vähemalt 12 kuud.

Uuringus 1 oli uuritavate keskmine vanus 55,4 aastat (vahemikus 18 kuni 88 aastat), 39,1% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad, sh 5,8% 75-aastaseid või vanemaid. Enamus oli naissoost (67,1%).

Uuringus 2 oli uuritavate keskmine vanus 56,7 aastat (vahemikus 19 kuni 85 aastat), 39,3% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad, sh 6,1% 75-aastaseid või vanemaid. Enamus oli naissoost (69,0%).

Algsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid mõlemas uuringus muutused algtasemest esimese ja kolmanda kuuni katkematu une latentsis (*Latency to Persistent Sleep*, LPS) ja ärkamises pärast magamajäämist (*Wake After Sleep Onset*, WASO), mõõdetud objektiivselt polüsomnograafia abil unelaboris. LPS on magamajäämise mõõdik ja WASO on une katkematuse mõõdik.

1. tüüpi veakontrolliga statistilise testimise hierarhias sisalduvad sekundaarsed tulemusnäitajad olid patsiendi teatatud kogu uneaeg (*patient-reported Total Sleep Time*, sTST), mida hinnati igal hommikul kodus, kasutades unepäeviku küsimustikku (*Sleep Diary Questionnaire*, SDQ), ja patsiendi teatatud päevane tegutsemine, mida hinnati igal öhtul kodus, kasutades unetuse päevaste sümptomite ja mõjude küsitluse (*Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*, IDSIQ) unisuse domeeni. IDSIQ täielikku skoori, erksuse/kognitsiooni ja tuju domeenide skoori hinnati samuti päevase tegutsemise hindamise täiendamiseks.

*Daridoreksandi toime unele ja päevasele tegutsemisele*

Kahe uuringu IDSIQ skooride põhjal kokku suurenes daridoreksandi efektiivsus kasvava annusega objektiivsetele (LPS, WASO) ja subjektiivsetele (sTST) une muutujatele ning samuti päevasele tegutsemisele, nii esimesel kui ka kolmandal kuul.

Uuringus 1 näitas 50 mg annus kõigi primaarsete ja sekundaarsete tulemusnäitajate statistiliselt olulist ( $p < 0,001$ ) paranemist võrreldes platseeboga. 25 mg annuse puhul saavutati statistiline olulisus järjekindlalt WASO ja sTST-i puhul mõlemas uuringus ning LPS-i puhul uuringus 1. 10 mg annus ei olnud efektiivne.

Daridoreksandi efektiivsus oli sarnane alarühmades vanuse, soo, rassi ja regiooni lõikes.

**Tabel 2: Efektiivsus une muutujatele ja päevasele tegutsemisele –uuring 1**

		<b>50 mg</b> N = 310	<b>25 mg</b> N = 310	<b>Platsebo</b> N = 310
<b>WASO (ärkamine pärast magamajäämist, minutites): une katkematus, hinnatud objektiivselt PSG-ga</b>				
Algtase	Keskmine (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
1. kuu	Keskmine (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
3. kuu	Keskmine (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
<b>LPS (katkematu une latentsus, minutites): magamajäämine, hinnatud objektiivselt PSG-ga</b>				
Algtase	Keskmine (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
1. kuu	Keskmine (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
3. kuu	Keskmine (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
<b>sTST (subjektiivne täielik uneaeg, minutites): patsientide registreeritud</b>				
Algtase	Keskmine (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
1. kuu	Keskmine (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
3. kuu	Keskmine (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
<b>IDSIQ-i unisuse domeeni skoor (päevane tegutsemine): patsientide registreeritud</b>				
Algtase	Keskmine (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
1. kuu	Keskmine (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]

	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
3. kuu	Keskmine (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

CL (*confidence limits*) = usalduslimiidid; IDSIQ = unetuse päevaste sümptomite ja mõjude küsimustik; LSM (*least squares mean*) = vähimate skooride keskmine; PSG = polüsomnograafia; SD (*standard deviation*) = standardhälve.

**Tabel 3: Efektiivsus une muutujatele ja päevasele tegutsemisele – uuring 2**

		<b>25 mg N = 309</b>	<b>Platseebo N = 308</b>
<b>WASO (ärkamine pärast magamajäämist, minutites): une katkematus, hinnatud objektiivselt PSG-ga</b>			
Algtase	Keskmine (SD)	106 (49)	108 (49)
1. kuu	Keskmine (SD)	80 (44)	93 (50)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-12 [-18, -6]	
3. kuu	Keskmine (SD)	80 (49)	91 (47)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-10 [-17, -4]	
<b>LPS (katkematu une latentsus, minutites): magamajäämine, hinnatud objektiivselt PSG-ga</b>			
Algtase	Keskmine (SD)	69 (41)	72 (46)
1. kuu	Keskmine (SD)	42 (39)	50 (40)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-6 [-12, -1]	
3. kuu	Keskmine (SD)	39 (37)	49 (46)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-9 [-15, -3]	
<b>sTST (subjektiivne täielik uneaeg, minutites): patsientide registreeritud</b>			
Algtase	Keskmine (SD)	308 (53)	308 (52)
1. kuu	Keskmine (SD)	353 (67)	336 (63)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	16 [8, 24]	
3. kuu	Keskmine (SD)	365 (70)	347 (65)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	19 [10, 28]	
<b>IDSIQ-i unisuse domeeni skoor (päevane tegutsemine): patsientide registreeritud</b>			
Algtase	Keskmine (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1. kuu	Keskmine (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]

	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
3. kuu	Keskmine (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Muutus algtasemest LSM (95% CL)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Erinevus platseebost LSM (95% CL)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

CL (*confidence limits*) = usalduslimiidid; IDSIQ = unetuse päevaste sümptomite ja mõjude küsimustik; LSM (*least squares mean*) = vähimate skooride keskmine; PSG = polüsomnograafia; SD (*standard deviation*) = standardhälve.

### Unetuse taasteke

Unetuse taastekkimise võimalust hinnati platseeboga üleminekuperioodil pärast kolmekuulist ravi daridoreksandiga uuringutes 1 ja 2, vaadates muutust algtasemest üleminekuperioodini LPS-i, WASO ja sTST-i puhul. Soovitava annuse 50 mg juures paranesid kõigi kolme tulemusnäitaja keskmised väärtused üleminekuperioodil võrreldes algtasemega (-15, -3 ja 43 minutit vastavalt LPS-i, WASO ja STST-i puhul), viidates sellele, et unetuse taastekke märke ravi lõpetamisel ei täheldatud.

### Öise manustamise ohutus

Daridoreksandi öise manustamise ohutust hinnati randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, milles osales 18 tervet täiskasvanut (< 65-aastased) ja 18 tervet eakat (≥ 65-aastased). Posturaalset stabiilsust mõõdeti keha külgsuunalise kõikumise kaudu keha külgsuunalise kõikumise seadet kasutades ligikaudu 5 minutit pärast planeeritud ärkamist 4 tundi pärast 25 või 50 mg daridoreksandi manustamist. Samuti hinnati võimet ärgata vastusena helistiimulile ja kognitiivset funktsiooni (mälu).

Tervete täiskasvanute alarühmas (< 65-aastased) põhjustas 25 mg ja 50 mg daridoreksandi öine manustamine platseeboga võrreldes suuremat keha külgsuunalist kõikumist, vähimruutude keskmise (95% CI) erinevustega vastavalt 64,8 mm (16,0; 113,7) ja 97,3 mm (48,4; 146,1).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada daridoreksandiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta unetuse näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Daridoreksant imendub kiirelt suukaudse manustamise järgselt ning saavutab plasmakontsentratsiooni piigi 1...2 tunniga. Daridoreksandi absoluutne biosaadavus suukaudse annusega 100 mg on 62%.

Daridoreksandi plasmakontsentratsioon on annusega proportsionaalne vahemikus 25 kuni 50 mg annuste korral.

### Toidu mõju

Tervetel inimestel ei mõjutanud toit kogu süsteemset saadavust. 50 mg daridoreksandi  $t_{max}$  pikenes 1,3 h ja  $C_{max}$  vähenes 16% pärast kõrge rasvasisalduse ja kõrge kalorsusega eine söömist.

### Jaotumine

Daridoreksandi jaotusruumala on 31 l. Daridoreksant on laialdaselt seotud (99,7% ulatuses) plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga ja vähesemal määral  $\alpha$ -happe glükoproteiiniga. Vere-plasma suhe on 0,64.

## Biotransformatsioon

Daridoreksant metaboliseerub ulatuslikult ja teda metaboliseerib peamiselt CYP3A4 (89%). Teised CYP ensüümid ei ole kliiniliselt olulised ja panustavad metaboolsesse kliirensisse individuaalselt vähem kui 3%. Ükski suurematest inimese metaboliitidest (M1, M3 ja M10) ei panusta ravimi farmakoloogilisse mõjusse.

Daridoreksant inhibeerib mitmeid CYP ensüüme *in vitro*. Suurimat inhibitsiooni täheldati CYP3A4 puhul  $K_i$  väärtusega 4,6...4,8  $\mu\text{M}$  (vt lõik 4.5). CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibeerimine oli vähem oluline,  $IC_{50}$  väärtustega vahemikus 8,2...19  $\mu\text{M}$ . Daridoreksant indutseerib CYP3A4 mRNA ekspressiooni inimese maksarakkudes,  $EC_{50}$  väärtusega 2,3  $\mu\text{M}$ , ning inhibeerib vähemal määral CYP2C9 ja CYP2B6. Kõigi CYP-ensüümide ülesreguleerimist vahendatakse PXR-retseptori aktiveerimise kaudu,  $EC_{50}$  on 3  $\mu\text{M}$ . Daridoreksant ei indutseeri CYP1A2.

Daridoreksant inhibeerib samuti mitmeid transportereid *in vitro*, suurim inhibeeriv toime avaldus BCRP-le,  $IC_{50}$  väärtusega 3,0  $\mu\text{M}$  (vt lõik 4.5). Teiste transporterite, sealhulgas OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 ja P-gp/MDR1, inhibeerimine oli vähem oluline,  $IC_{50}$  väärtustega 8,4...71  $\mu\text{M}$ .

## Eritumine

Peamine eritumistee on roojaga (umbes 57%), millele järgneb eritumine uriiniga (umbes 28%). Uriinist ja roojast leiti vaid lähteühendi jälgi.

Daridoreksandi lõplik poolestusaeg on umbes kaheksa tundi.

Daridoreksandi farmakokineetiline profiil mitme annuse manustamise järgselt oli sarnane ühe annuse manustamisel täheldatud farmakokineetiliste parameetritega. Akumulatsiooni ei täheldatud.

## Eripopulatsioonide farmakokineetika

Daridoreksandi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulist erinevust sõltuvalt vanusest, soost, rassist või kehamassist. Vanemate kui 75-aastaste patsientide kohta on kättesaadavad farmakokineetika andmed piiratud.

### *Maksakahjustus*

25 mg daridoreksandi üksikannuse manustamise järgselt oli kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 5...6) patsientidel sarnane sidumata daridoreksandi kontsentratsioon nagu tervetel uuritavatel. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 7...9) uuritavatel suurenesid sidumata daridoreksandi kontsentratsioon (AUC) ja poolestusaeg vastavalt 1,6 ja 2,1 korda, võrreldes tervete uuritavatega.

Nende tulemuste põhjal on soovitatav kohandada mõõduka maksakahjustusega patsientide annust (vt lõik 4.2).

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor  $\geq 10$ ) ei ole daridoreksandi mõju uuritud ja daridoreksandi kasutamine ei ole soovitatav.

### *Neerukahjustus*

25 mg daridoreksandi üksikannuse manustamise järgselt olid raske neerukahjustusega uuritavate daridoreksandi farmakokineetilised parameetrid sarnased tervete uuritavate omadega.

Nende tulemuste põhjal võib daridoreksanti manustada mistahes ulatuses neerukahjustusega patsientidele ilma annust kohandamata.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Daridoreksandi puhul ei täheldatud kuritarvitamisele või füüsilise sõltuvusele viitavaid tunnuseid.

Rottidel ja koertel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid kontsentratsioonidel, mis olid vastavalt 72 ja 14 korda suuremad inimestel saavutatavast kontsentratsioonist maksimaalse soovitatava annuse korral 50 mg/ööpäevas.

Koertel täheldati alates seitsmendast nädalast positiivse stimuleerimise korral mängu käigus daridoreksandi ülemääraste farmakoloogiliste toimetena äkilisi katapleksiid meenutavaid lihasnõrkuse episoode, mis ei esinenud pärast ravi lõpetamist. Üldine tase, kus mõju ei täheldatud, saavutati kontsentratsioonidel, mis on 45 korda (naiste puhul) ja 78 korda (meeste puhul) suuremad kui inimeste kontsentratsioon 50 mg/ööpäevas annuse korral vaba fraktsiooni puhul.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti tuum

Mannitool (E421)  
Mikrokristalliintselluloos (E460)  
Povidoon  
Kroskarmelloos naatrium  
Ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

Hüpromelloos (E464)  
Mikrokristalliintselluloos (E460)  
Glütserool  
Talk (E553)  
Titaandioksiid (E171)  
Raudoksiid kollane (E172; 50 mg tabletid)  
Raudoksiid punane (E172; 25 mg ja 50 mg tabletid)  
Raudoksiid must (E172; 25 mg ja 50 mg tabletid)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud 10 tabletti sisaldavatesse blisterpakenditesse, mis on tehtud polüvinüülkloriidist (PVC), kaetud polüvinüülideenkloriidiga (PVdC) ja tihendatud alumiiniumkattega ning pakitud pappkarpi.

Pakendi suurus 10, 20 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. aprill 2022

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
daridoreksant

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 25 mg daridoreksanti (hüdrokloriidina).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti

20 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

QUVIVIQ 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

QUVIVIQ 25 mg tabletid  
daridoreksant

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Idorsia

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
daridoreksant

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 50 mg daridoreksanti (hüdrokloriidina)

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

QUVIVIQ 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

QUVIVIQ 50 mg tabletid  
daridoreksant

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Idorsia

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

daridoreksant

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on QUVIVIQ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne QUVIVIQ'i võtmist
3. Kuidas QUVIVIQ'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas QUVIVIQ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on QUVIVIQ ja milleks seda kasutatakse**

QUVIVIQ sisaldab toimeainena daridoreksanti, mis kuulub ravimite klassi nimega „oreksiini retseptori antagonistid“.

QUVIVIQ on ette nähtud unetuse raviks täiskasvanutel.

### **Kuidas QUVIVIQ töötab**

Oreksiin on ajus moodustuv aine, mis aitab teid ärkvel hoida. Oreksiini toime blokeerimisega võimaldab QUVIVIQ teil kiiremini ja kauemaks magama jääda ja parandab teie võimet päeval normaalselt tegutseda.

## **2. Mida on vaja teada enne QUVIVIQ'i võtmist**

### **QUVIVIQ'i ei tohi võtta**

- kui olete daridoreksandi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on narkolepsia, haigus, mis põhjustab äkilist ja ootamatut magamajäämist mistahes ajahetkel.
- kui te võtate ravimeid, mis võivad suurendada QUVIVIQ'i sisaldust teie veres, näiteks:
  - suukaudsed ravimid seeninfektsioonide raviks, nagu ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, itrakonasool;
  - teatud ravimid bakteriaalsete infektsioonide raviks, näiteks antibiootikumid klaritromütsiin, josamütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin;
  - teatud ravimid HIV-nakkuse raviks, nt ritonaviir, elvitregaviir, indinaviir, sakvinaaviir, telapreviir, danopreviir, lopinaviir, nelfinaviir, botsepreviir;
  - vähiravis kasutatavad teatud ravimid, nagu tseritiniib, idelalisiib, ribotsikliib, tukatiniib.

Küsi oma arstilt, kas teie kasutatav ravim takistab teil QUVIVIQ'i võtmist.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne QUVIVIQ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on depressioon või on või on kunagi esinenud enesetapumõtteid
- kui teil on psüühiline häire
- kui kasutate teie aju mõjutavaid ravimeid, näiteks ärevuse või depressiooni ravimeid
- kui olete regulaarselt kasutanud uimasteid (välja arvatud ravimina) või teil on esinenud alkoholi- või ravimisõltuvust
- kui teil on maksaprobleemid: nende raskusastmest sõltuvalt ei pruugi QUVIVIQ olla soovitatav või väiksem annus võib olla vajalik
- kui teil on hingamisraskused (nagu raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus)
- kui olete kunagi kukkunud ja olete vanem kui 65-aastane (sest patsientidel vanuses > 65 aastat on üldjuhul suurem kukkumisoht)

Teie arst võib soovida jälgida, kuidas ravim teile mõjub.

Öelge oma arstile, kui teil tekib QUVIVIQ'i võtmise ajal mõni järgmine kõrvaltoime:

- unehalvatus: ajutine võimetus liigutada või rääkida mõne minuti jooksul pärast ärkamist või uinudes;
- hallutsinatsioonid: värvikate või häirivate ebareaalsete asjade nägemine või kuulmine pärast ärkamist või uinudes.

Kui teil on depressioon ja see halveneb või kui teil esinevad mõtted enda vigastamisest, helistage otsekohe oma arstile.

### **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole ette nähtud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, kuna QUVIVIQ'i ei ole selles vanuserühmas testitud.

### **Muud ravimid ja QUVIVIQ**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna

- teatud antibiootikumid (erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, rifampitsiin), immunosupressandid (tsüklosporiin), seenevastased ravimid (itraconasool), vähiravimid (tseritiniib) või HIV-i ravimid (ritonaviir, efavirens) võivad tõsta või langetada QUVIVIQ'i taset veres. Mõned neist ravimitest on koos QUVIVIQ'iga kasutamisel vastunäidustatud (vt lõik „QUVIVIQ'i ei tohi võtta”). Teie arst nõustab teid sellega seoses;
- teatud ravimid, mis mõjuvad teie ajule (nt diasepaam, alprasolaam), võivad QUVIVIQ'iga interakteeruda. Teie arst nõustab teid sellega seoses;
- teatud verehüübimishäirete raviks kasutatavad ravimid, nagu dabigatran, võivad QUVIVIQ'iga interakteeruda, mis nõuab teatud ettevaatusabinõusid. Teie arst nõustab teid sellega seoses;
- teatud südamehäirete raviks kasutatavad ravimid, nagu digoksiin, võivad QUVIVIQ'iga interakteeruda, mis nõuab teatud ettevaatusabinõusid. Teie arst nõustab teid sellega seoses.

### **QUVIVIQ koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Alkoholi joomine koos QUVIVIQ'iga võib suurendada tasakaalu- ja koordinatsioonihäirete tekkimise riski.

Vältige õhtul greibi söömist või greibimahla joomist, kuna need võivad suurendada QUVIVIQ'i taset veres.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas QUVIVIQ võib kahjustada teie sündimata last.

QUVIVIQ väike kogus eritub teie rinnapiima. Pidage nõu oma arstiga, kuidas oleks parim oma last toita ravi ajal QUVIVIQ'iga.

Ei ole teada, kas QUVIVIQ mõjutab viljakust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

QUVIVIQ'i võtmise ja autojuhtimise või masinate käsitlemise vahele on soovitatav jätta umbes üheksatunnine ajavahemik. Olge ettevaatlik hommikuti autot juhtides või masinatega töötades pärast QUVIVIQ'i võtmist. Vältige potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, kui te pole kindlad, et tunnete end täielikult ärkvel olevat, eriti kohe pärast ärkamist ravi esimestel päevadel.

### **QUVIVIQ sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas QUVIVIQ'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju QUVIVIQ-i võtta**

Teie arst nõustab teid, kui suur annus QUVIVIQ'i võtta.

Soovitatav annus on üks 50 mg QUVIVIQ'i tablett ööpäevas (enne magamaminekut).

Kui teil on maksaprobleemid või kui te võtate teatud teisi ravimeid, võib arst teile määrata väiksema annuse, mis on üks 25 mg QUVIVIQ tablett ööpäevas (enne magamaminekut).

Ravi peab olema võimalikult lühikese kestusega. Arst hindab 3 kuu jooksul ja seejärel perioodiliselt ravi jätkamise vajalikkust.

- Võtke QUVIVIQ'i õhtul üks kord suu kaudu, poole tunni jooksul enne õhtul magamaminekut.
- QUVIVIQ'i võite võtta koos toiduga või ilma, kuid ravimi mõjuma hakkamiseks võib minna kauem, kui seda võtta koos suure einega või kohe pärast suure eine söömist.

### **Kui te võtate QUVIVIQ'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate QUVIVIQ-i rohkem, kui ette nähtud, võib teil tekkida liigne unisus ja lihaskõrvalus. Pidage otsekohe nõu oma arstiga.

### **Kui te unustate QUVIVIQ'i võtta**

Kui te unustate QUVIVIQ'i võtta enne magamaminekut, ei tohiks seda võtta hiljem öö jooksul, kuna sel juhul võite te hommikul end unisena tunda. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate QUVIVIQ'i võtmise**

Ravi QUVIVIQ'iga võib lõpetada, ilma et oleks vajalik annust järk-järgult vähendada ja ilma kahjulike toimeteta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasnedä järgnevad kõrvaltoimed:

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- peavalu
- liigne unisus
- pearinglus
- väsimus
- iiveldus

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel sajast):

- ajutine võimetus liikuda või rääkida (unehalvatus) mõne minuti jooksul magama jäädes või üles ärgates (vt lõik 2)
- värvikate või häirivate asjade, mida pole olemas, nägemine või kuulmine (hallutsinatsioonid, vt lõik 2)
- allergilised reaktsioonid (sealhulgas lööve, nõgestõbi)
- ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod
- uneskõndimine

Palun pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb ükskõik milline neist kõrvaltoimetest.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas QUVIVIQ'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

#### 6. Pakendi sisu ja muu teave

##### Mida QUVIVIQ sisaldab

Toimeaine on daridoreksant.

##### QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab daridoreksantvesinikkloriidi, mis vastab 25 mg daridoreksandile.

##### QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab daridoreksantvesinikkloriidi, mis vastab 50 mg daridoreksandile.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), povidoon, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „QUVIVIQ sisaldab naatriumi“), ränidioksiid, magneesiumstearaat

Polümeerikate: Hüpromelloos (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460), glütserool, talk (E553), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172; ainult 50 mg tabletid).

### **Kuidas QUVIVIQ välja näeb ja pakendi sisu**

Õhukese polümeerikattega tablett

#### QUVIVIQ 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelilla kolmnurkne tablett märgistusega „25“ ühel ja „i“ (Idorsia logo) teisel küljel.

#### QUVIVIQ 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranž kolmnurkne tablett märgistusega „50“ ühel ja „i“ (Idorsia logo) teisel küljel.

QUVIVIQ on saadaval 10, 20 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**IV LISA**

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE)  
TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**



## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet daridoreksandi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas spontaansetest ja küsitud teatistest saadaval olevaid andmeid ülitundlikkuse, ebanormaalsete unenägude, õudusunenägude ja somnambulismi kohta, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, kõrvaltoime kadumist ravimi kasutamise lõpetamisel ja/või uuesti tekkimist ravimi uuesti kasutamisel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör daridoreksandi põhjuslikku seost ülitundlikkuse (sealhulgas lööbe, urtikaaria) tekkimisega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör järeldas, et daridoreksanti sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Daridoreksandi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et daridoreksanti sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.