

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés
QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de daridorexant équivalent à 25 mg de daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de daridorexant équivalent à 50 mg de daridorexant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur violet clair en forme de triangle arrondi, portant l'inscription « 25 » sur une face et « i » sur l'autre.

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur orange clair en forme de triangle arrondi, portant l'inscription « 50 » sur une face et « i » sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

QUVIVIQ est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée pour les adultes est d'un comprimé de 50 mg une fois par jour par voie orale, à prendre 30 minutes avant le coucher. En fonction de l'évaluation clinique, certains patients peuvent être traités avec la dose de 25 mg une fois par jour, le soir (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La posologie maximale quotidienne est de 50 mg.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible. La pertinence de poursuivre le traitement doit être évaluée dans les 3 mois après initiation du traitement et périodiquement ensuite. Des données cliniques sont disponibles pour un traitement continu allant jusqu'à 12 mois.

Le traitement peut être interrompu sans diminution progressive de la dose.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre QUVIVIQ au moment du coucher, cette dose ne doit pas être prise pendant la nuit.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La posologie recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour, le soir (voir rubrique 5.2). Le daridorexant n'a pas été étudié et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (y compris sévère), (voir rubrique 5.2).

Administration simultanée d'inhibiteurs modérés du CYP3A4

La posologie recommandée en cas d'administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour, le soir (voir rubrique 4.5).

La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse le soir doit être évitée.

Administration simultanée de dépresseurs du système nerveux central (SNC)

En cas d'administration simultanée avec des médicaments dépresseurs du SNC, des ajustements posologiques de QUVIVIQ et/ou des autres médicaments peuvent être nécessaires sur la base d'une évaluation clinique en raison d'effets potentiellement additifs (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans). Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 75 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de daridorexant chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

QUVIVIQ peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, la prise de QUVIVIQ peu après un repas copieux peut réduire l'effet sur l'endormissement (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Narcolepsie.
- Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Personnes âgées

En raison du risque général de chutes chez les personnes âgées, le daridorexant doit être utilisé avec précaution dans cette population, bien que les études cliniques n'aient pas montré d'augmentation de l'incidence des chutes sous daridorexant par rapport au placebo.

QUVIVIQ doit être administré avec précaution chez les patients âgés de plus de 75 ans car les données d'efficacité et de sécurité dans cette population sont limitées.

Effets dépresseurs sur le SNC

Étant donné que le daridorexant réduit l'état d'éveil, il convient de mettre en garde les patients contre le risque de pratique d'activités potentiellement dangereuses, de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines lourdes, à moins qu'ils ne se sentent parfaitement éveillés, en particulier au cours des premiers jours de traitement (voir rubrique 4.7).

La prudence s'impose lors de la prescription concomitante de QUVIVIQ avec des médicaments dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs, et un ajustement de la posologie de QUVIVIQ ou des dépresseurs du SNC concomitants doit être envisagé.

Les patients doivent être mis en garde contre le risque de consommation d'alcool pendant le traitement par QUVIVIQ (voir rubrique 4.5).

Paralysie du sommeil, hallucinations et symptômes de type cataplexie

Une paralysie du sommeil, une incapacité à bouger ou à parler pendant plusieurs minutes au cours des transitions entre le sommeil et l'éveil, et des hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques, y compris des perceptions vives et perturbantes, peuvent survenir avec le daridorexant, principalement au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8).

Des symptômes similaires à une cataplexie légère ont été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'orexine.

Lors de la prescription de QUVIVIQ, les médecins doivent expliquer aux patients la nature de ces événements. Si de tels événements se produisent, les patients doivent être évalués de manière plus approfondie et, selon la nature et la sévérité des événements, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Aggravation de la dépression et des idées suicidaires

Chez des patients souffrant principalement de dépression et traités par des hypnotiques, une aggravation de la dépression et des pensées et actions suicidaires ont été rapportées. Comme pour les autres hypnotiques, QUVIVIQ doit être administré avec précaution chez les patients présentant des symptômes de dépression.

Des cas isolés d'idées suicidaires ont été rapportés dans les études cliniques de phase 3, chez des sujets présentant des affections psychiatriques préexistantes et/ou des conditions de vie stressantes, dans tous les groupes de traitement, y compris le placebo. Des tendances suicidaires peuvent être présentes chez les patients souffrant de dépression et des mesures de protection peuvent être nécessaires.

Patients présentant des comorbidités psychiatriques

QUVIVIQ doit être administré avec précaution chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques car les données d'efficacité et de sécurité dans cette population de patients sont limitées.

Patients dont la fonction respiratoire est compromise

Le daridorexant n'a pas augmenté la fréquence des épisodes d'apnée/hypopnée ni provoqué de désaturation en oxygène chez les patients souffrant du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) léger à modéré (5 à < 30 événements par heure de sommeil) ou sévère (≥ 30 événements par heure de sommeil). Il n'a pas non plus provoqué de désaturation en oxygène chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée. Le daridorexant n'a pas été étudié chez les patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 40 % de la valeur prédite).

La prudence s'impose lors de la prescription de QUVIVIQ à des patients atteints de BPCO sévère.

Possibilité d'abus et de dépendance

Aucun signe d'abus ou de symptômes de sevrage indiquant une dépendance physique à l'arrêt du traitement n'a été observé dans les études cliniques menées avec le daridorexant chez des sujets souffrant d'insomnie.

Dans une étude portant sur le risque d'abus du daridorexant (50, 100 et 150 mg) menée chez des consommateurs de drogues récréatives non insomniaques (n = 72), le daridorexant (100 et 150 mg) a produit des taux d'« attrait du médicament » similaires à ceux du zolpidem (30 mg). Les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances pouvant présenter un risque accru d'abus de QUVIVIQ doivent être suivis avec attention.

Insuffisance hépatique

L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du daridorexant

Inhibiteurs du CYP3A4

Chez des sujets sains, l'administration simultanée de 25 mg de daridorexant et de diltiazem (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP3A4, a augmenté les paramètres d'exposition au daridorexant ASC et C_{max} de 2,4 fois et 1,4 fois, respectivement. Chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, de l'érythromycine, de la ciprofloxacine, de la cyclosporine), la dose recommandée de QUVIVIQ est de 25 mg.

Aucune étude clinique n'a été menée avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'utilisation concomitante de QUVIVIQ avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, clarithromycine, ritonavir) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse le soir doit être évitée.

Inducteurs du CYP3A4

Chez des sujets sains, l'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg une fois par jour), un inducteur modéré du CYP3A4, a diminué les paramètres d'exposition au daridorexant ASC et $C_{\max}$ de 61 % et 35 %, respectivement.

D'après ces résultats, l'utilisation concomitante avec un inducteur modéré ou puissant du CYP3A4 diminue substantiellement l'exposition au daridorexant, ce qui peut réduire son efficacité.

Modificateurs du pH gastrique

La solubilité du daridorexant est dépendante du pH. Chez des sujets sains, l'administration simultanée de famotidine (40 mg), un inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, a diminué la $C_{\max}$ du daridorexant de 39 %, tandis que son ASC est restée inchangée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque QUVIVIQ est utilisé de façon concomitante avec des traitements qui réduisent l'acidité gastrique.

Citalopram

Chez des sujets sains, l'administration simultanée de 20 mg de citalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de 50 mg de daridorexant.

Effet du daridorexant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Dans une étude clinique menée chez des sujets sains ayant reçu du daridorexant et du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, le daridorexant à une dose de 25 mg n'a pas affecté la pharmacocinétique du midazolam, indiquant une absence d'induction ou d'inhibition du CYP3A4 à cette dose. Dans une étude clinique menée chez des sujets sains ayant reçu 50 mg de daridorexant et de midazolam, l'exposition (ASC) au midazolam a augmenté de 42 %, indiquant une légère inhibition du CYP3A4. Une administration simultanée de 50 mg de QUVIVIQ avec des substrats sensibles du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple, simvastatine à des doses élevées, tacrolimus) doit être envisagée avec prudence. Dans la même étude, aucune induction du CYP3A4 n'a été constatée lors de l'administration de 50mg de daridorexant pendant 7 jours, il est donc possible d'administrer simultanément des contraceptifs avec QUVIVIQ.

Substrats du CYP2C9

Dans une étude clinique menée chez des sujets sains ayant reçu du daridorexant et de la warfarine, un substrat sensible du CYP2C9, le daridorexant à une dose de 50 mg n'a pas affecté la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la warfarine, indiquant une absence d'effet sur CYP2C9. Les substrats du CYP2C9 peuvent être administrés avec QUVIVIQ sans ajustement de la posologie.

Substrats de la BCRP ou des transporteurs P-gp

Dans des études cliniques menées chez des sujets sains recevant 25 mg et 50 mg de daridorexant et de rosuvastatine, un substrat de la BCRP, le daridorexant n'a pas affecté la pharmacocinétique de la rosuvastatine, indiquant une absence d'inhibition de la BCRP. Les substrats de la BCRP peuvent être administrés avec QUVIVIQ sans ajustement de la posologie.

Dans une étude clinique menée chez des sujets sains ayant reçu 50 mg de daridorexant et de l'étéxilate de dabigatran, un substrat sensible de la P-gp, les ASC et $C_{\max}$ du dabigatran ont augmenté de 42 % et 29 % respectivement, indiquant une légère inhibition de la P-gp. Une administration simultanée de QUVIVIQ avec des substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (par exemple, de la digoxine) doit être envisagée avec prudence.

Alcool

Chez des sujets sains, la prise concomitante d'alcool a entraîné une absorption prolongée du daridorexant ($t_{\max}$ augmentée de 1,25 h). L'exposition au daridorexant ($C_{\max}$ et ASC) et la $t_{1/2}$ n'ont pas été modifiées.

Citalopram

Chez des sujets sains, la pharmacocinétique du citalopram à l'état d'équilibre n'a pas été affectée par l'administration simultanée de 50 mg de daridorexant.

Interactions pharmacodynamiques

Alcool

L'administration simultanée de 50 mg de daridorexant et d'alcool a entraîné des effets additifs sur les performances psychomotrices.

Citalopram

Aucune interaction pertinente sur les performances psychomotrices n'a été observée lorsque 50 mg de daridorexant ont été administrés en même temps que 20 mg de citalopram chez des sujets sains à l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de daridorexant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En conséquence, QUVIVIQ ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'état clinique de la femme enceinte justifie le traitement avec daridorexant.

Allaitement

Les données disponibles issues d'une étude sur l'allaitement menée chez 10 femmes en bonne santé allaitant et recevant 50 mg de daridorexant indiquent que la présence de daridorexant dans le lait maternel est faible, avec une fraction de 0,02 % de la dose maternelle de daridorexant excrétée dans le lait maternel.

Un risque de somnolence excessive pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec QUVIVIQ, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'exposition au daridorexant sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent aucun impact sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les hypnotiques ont une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une étude croisée randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et comparateur actif, a évalué les effets de la prise de daridorexant le soir avant le coucher sur les performances de conduite le lendemain matin, à l'aide d'un simulateur de conduite, 9 heures après l'administration chez des sujets sains non insomniaques, âgés de 50 à 79 ans. Les tests ont été effectués après une nuit (dose initiale) et après 4 nuits consécutives de traitement avec 50 mg de daridorexant. La zopiclone 7,5 mg a été utilisée comme comparateur actif.

Le lendemain matin de l'administration de la première dose, le daridorexant a altéré la performance de conduite simulée, mesurée par la déviation standard de la position latérale (SDLP). Aucun effet sur la performance de conduite n'a été détecté après 4 nuits consécutives d'administration. La zopiclone a significativement altéré la performance de conduite simulée aux deux moments.

Il convient de mettre en garde les patients contre le risque de pratique d'activités potentiellement dangereuses, de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines lourdes, à moins qu'ils ne se sentent parfaitement éveillés, notamment au cours des premiers jours du traitement (voir rubrique 4.4). Afin de minimiser ce risque, un intervalle d'environ 9 heures est recommandé entre la prise de QUVIVIQ et la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et la somnolence.

La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Aucune preuve d'une relation entre la dose et la fréquence ou la sévérité des effets indésirables n'a été observée. Le profil des effets indésirables chez les sujets âgés était similaire à celui des sujets plus jeunes.

Liste récapitulative des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus dans l'étude 1 et l'étude 2 ou depuis la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La sécurité du daridorexant a été évaluée dans trois études cliniques de phase 3 contrôlées versus placebo. Un total de 1 847 sujets (dont environ 40 % de sujets âgés ≥ 65 ans) ont reçu du daridorexant 50 mg (N = 308) ; 25 mg (N = 618) ; ou 10 mg (N = 306), ou un placebo (N = 615). Un total de 576 sujets ont été traités par daridorexant pendant au moins 6 mois et 331 pendant au moins 12 mois.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité (y compris éruption cutanée, urticaire)	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Hallucination	Peu fréquent
	Rêves anormaux, cauchemars	Peu fréquent
	Somnambulisme	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Paralysie du sommeil	Peu fréquent

Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés

Somnolence

Une somnolence a été rapportée chez 3 % et 2 % des sujets traités par daridorexant 25 mg et 50 mg, respectivement, par rapport à 2 % des sujets sous placebo.

Paralysie du sommeil et hallucinations

Une paralysie du sommeil a été rapportée chez 0,5 % et 0,3 % des sujets traités par daridorexant 25 mg et 50 mg, respectivement, versus aucun cas avec le placebo. Des hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques ont été rapportées chez 0,6 % des sujets recevant le daridorexant 25 mg, versus aucun cas avec le daridorexant 50 mg ou le placebo. La paralysie du sommeil et les hallucinations surviennent principalement au cours des premières semaines de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration figurant – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études de pharmacologie clinique, des sujets sains ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 200 mg de daridorexant (4 fois la dose recommandée). Aux doses supra-thérapeutiques, des effets indésirables de somnolence, de faiblesse musculaire, de troubles de l'attention, de fatigue, de céphalées et de constipation ont été observés.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage de daridorexant. En cas de surdosage, des soins médicaux généraux symptomatiques et de soutien doivent être prodigués et les patients doivent être surveillés attentivement. La dialyse a peu de chances d'être efficace car le daridorexant est fortement lié aux protéines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antagonistes des récepteurs de l'orexine, Code ATC : N05CJ03

Mécanisme d'action

Le daridorexant est un antagoniste des récepteurs de l'orexine, agissant à la fois sur les récepteurs de l'orexine 1 et de l'orexine 2 et équipotent sur les deux. Les neuropeptides de l'orexine (orexine A et orexine B) agissent sur les récepteurs de l'orexine pour favoriser l'éveil. Le daridorexant antagonise l'activation des récepteurs de l'orexine par les neuropeptides de l'orexine et, par conséquent, diminue l'état d'éveil, ce qui permet au sommeil de se produire, sans modifier la proportion des stades de sommeil (évaluée par enregistrement électroencéphalographique chez des rongeurs ou par polysomnographie chez des patients souffrant d'insomnie).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du daridorexant a été évaluée dans deux études de phase 3, l'étude 1 et l'étude 2, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, en groupes parallèles, dont la conception était identique.

Un total de 1854 sujets souffrant d'insomnie (insatisfaction quant à la quantité ou à la qualité du sommeil, depuis au moins 3 mois, accompagnée d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération des activités pendant la journée) ont été randomisés pour recevoir du daridorexant ou un placebo une fois par jour, le soir, pendant 3 mois. Dans l'étude 1, 930 sujets ont été randomisés pour recevoir 50 mg de daridorexant (N = 310), 25 mg (N = 310) ou un placebo (N = 310). Dans l'étude 2, 924 sujets ont été randomisés pour recevoir 25 mg de daridorexant (N = 309), 10 mg (N = 307) ou un placebo (N = 308). À l'inclusion, la proportion de sujets ayant un score de l'index de gravité de l'insomnie (ISI) compris entre 8-14, 15-21 et 22-28, était respectivement de 12 %, 58 % et 30 %.

À la fin de la période de traitement de 3 mois, les deux études pivots comprenaient une période de traitement par placebo de 7 jours, après laquelle les sujets pouvaient participer à une étude d'extension de 9 mois en double aveugle, contrôlée par placebo (Étude 3). Un total de 576 sujets ont été traités avec le daridorexant pendant au moins 6 mois de traitement cumulatif, dont 331 pendant au moins 12 mois.

Dans l'étude 1, les sujets avaient un âge moyen de 55,4 ans (de 18 à 88 ans), avec 39,1 % de sujets ≥ 65 ans, dont 5,8 % ≥ 75 ans. La majorité était des femmes (67,1 %).

Dans l'étude 2, les sujets avaient un âge moyen de 56,7 ans (de 19 à 85 ans), avec 39,3 % de sujets ≥ 65 ans, dont 6,1 % ≥ 75 ans. La majorité était des femmes (69,0 %).

Les critères principaux d'évaluation pour les deux études étaient la variation, entre l'inclusion et le mois 1 et entre l'inclusion et le mois 3, de la latence d'endormissement (LPS) et de l'éveil intra-sommeil (WASO), mesurés objectivement par polysomnographie dans un laboratoire du sommeil. La LPS est une mesure de l'induction du sommeil et le WASO est une mesure du maintien du sommeil.

Les critères secondaires d'évaluation inclus dans la hiérarchie des tests statistiques avec contrôle de l'erreur de type 1 étaient le temps de sommeil total rapporté par le patient (sTST), évalué à domicile tous les matins à l'aide du questionnaire SDQ (Sleep Diary Questionnaire), et le fonctionnement pendant la journée rapporté par le patient, évalué à l'aide du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSQ (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire), tous les soirs à domicile. Le score total de l'IDSQ, les scores des domaines vigilance/cognition et humeur ont également été évalués pour compléter l'évaluation du fonctionnement pendant la journée.

Effet du daridorexant sur le sommeil et le fonctionnement pendant la journée

Dans les deux études, à la fois au mois 1 et au mois 3, l'efficacité du daridorexant sur les variables objectives (LPS, WASO) et subjectives (sTST) du sommeil ainsi que sur le fonctionnement pendant la journée évalué par les scores IDSQ a augmenté avec la dose.

Dans l'étude 1, la dose de 50 mg a montré une amélioration statistiquement significative ($p < 0,001$) par rapport au placebo sur tous les critères d'évaluation primaires et secondaires. Pour la dose de 25 mg, une signification statistique a été obtenue de manière constante sur le WASO et le sTST dans les deux études, et sur le LPS dans l'étude 1. La dose de 10 mg n'était pas efficace.

L'efficacité du daridorexant était similaire dans les sous-groupes basés sur l'âge, le sexe, la race et la région.

Tableau 2 : Efficacité sur les variables du sommeil et le fonctionnement pendant la journée – Étude 1

	50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
--	--------------------------	--------------------------	----------------------------

WASO (éveils intra-sommeil, en minutes) : maintien du sommeil, évalué objectivement par PSG				
Valeur à l'inclusion	Moyenne (écart-type)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Mois 1	Moyenne (écart-type)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Mois 3	Moyenne (écart-type)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latence d'endormissement, en minutes) : induction du sommeil, évalué objectivement par PSG				
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Mois 1	Moyenne (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Mois 3	Moyenne (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (temps de sommeil total subjectif, en minutes) : rapporté par le patient				
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Mois 1	Moyenne (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Mois 3	Moyenne (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) : rapporté par le patient				
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Mois 1	Moyenne (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Mois 3	Moyenne (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

CL = limites de confiance ; IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire ;
 LSM = moyenne des moindres carrés ; PSG = polysomnographie ; SD = écart-type.

Tableau 3 : Efficacité sur les variables du sommeil et le fonctionnement pendant la journée – Étude 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (éveils intra-sommeil, en minutes) : maintien du sommeil, évalué objectivement par PSG			
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	106 (49)	108 (49)
Mois 1	Moyenne (SD)	80 (44)	93 (50)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-12 [-18, -6]	
Mois 3	Moyenne (SD)	80 (49)	91 (47)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-10 [-17, -4]	
LPS (latence d'endormissement, en minutes) : induction du sommeil, évalué objectivement par PSG			
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	69 (41)	72 (46)
Mois 1	Moyenne (SD)	42 (39)	50 (40)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-6 [-12, -1]	
Mois 3	Moyenne (SD)	39 (37)	49 (46)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-9 [-15, -3]	
sTST (temps de sommeil total subjectif, en minutes) : rapporté par le patient			
Valeur à l'inclusion	Moyenne (SD)	308 (53)	308 (52)
Mois 1	Moyenne (SD)	353 (67)	336 (63)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	16 [8, 24]	
Mois 3	Moyenne (SD)	365 (70)	347 (65)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	19 [10, 28]	
Score du domaine « envie de dormir » du questionnaire IDSIQ (fonctionnement pendant la journée) : rapporté par le patient			
Valeur initiale	Moyenne (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Mois 1	Moyenne (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-0,8 [-1,6, 0,1]	

Mois 3	Moyenne (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion LSM (95 % CL)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Différence par rapport au placebo LSM (95 % CL)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

CL = limites de confiance ; IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire ;
LSM = moyenne des moindres carrés ; PSG = polysomnographie ; SD = écart-type.

Phénomène de rebond de l'insomnie

Le potentiel de rebond de l'insomnie a été évalué pendant la période de traitement par placebo après 3 mois de traitement avec le daridorexant dans l'étude 1 et l'étude 2, en examinant les valeurs du LPS, du WASO et du sTST par rapport aux valeurs à l'inclusion de ces mesures. À la dose recommandée de 50 mg, pour les trois critères d'évaluation, les valeurs moyennes lors de la période de traitement par placebo étaient améliorées par rapport aux valeurs initiales (-15, -3 et 43 minutes pour le LPS, le WASO et le sTST, respectivement), indiquant qu'aucun signe d'insomnie rebond n'a été observé à l'arrêt du traitement.

Sécurité en milieu de nuit

L'effet du daridorexant sur la sécurité en milieu de nuit a été évalué dans un essai randomisé, contrôlé par placebo, mené chez 18 sujets adultes (âgés de < 65 ans) en bonne santé et 18 sujets âgés (≥ 65 ans) en bonne santé. La stabilité posturale, mesurée en évaluant l'oscillation du corps à l'aide d'un compteur d'oscillations du corps environ 5 minutes après le réveil, a été évaluée après un réveil programmé 4 heures après l'administration de 25 ou 50 mg de daridorexant. La capacité de réveil en réponse à un stimulus sonore et la fonction cognitive (mémoire) ont également été évaluées.

Dans le sous-groupe des adultes en bonne santé (âgés de < 65 ans), l'administration nocturne de 25 mg ou 50 mg de daridorexant a entraîné une augmentation de l'oscillation du corps par rapport au placebo, avec des différences de moyenne calculée selon la méthode des moindres carrés (IC 95 %) de respectivement 64,8 mm (16,0 - 113,7) et 97,3 mm (48,4 - 146,1).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le daridorexant dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de l'insomnie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le daridorexant est rapidement absorbé après administration orale et atteint des concentrations plasmatiques maximales en 1 à 2 heures. À une dose orale de 100 mg, la biodisponibilité absolue du daridorexant est de 62 %.

L'exposition plasmatique au daridorexant est proportionnelle à la dose entre 25 et 50 mg.

Effet de l'alimentation

Chez les sujets sains, l'alimentation n'a pas affecté l'exposition totale. Le $t_{\max}$ a été retardé de 1,3 heures et la $C_{\max}$ a diminué de 16 % après l'administration de 50 mg de daridorexant à la suite d'un repas riche en graisses et en calories.

Distribution

Le volume de distribution du daridorexant est de 31 L. Le daridorexant est fortement lié (99,7 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l'alpha-glycoprotéine acide. Le ratio sang/plasma est de 0,64.

Biotransformation

Le daridorexant subit un métabolisme important et est principalement métabolisé par le CYP3A4 (89 %). Les autres enzymes CYP n'ont pas d'importance clinique et contribuent individuellement à moins de 3 % de la clairance métabolique. Aucun des principaux métabolites humains (M1, M3 et M10) ne contribue à l'effet pharmacologique du médicament.

Le daridorexant inhibe plusieurs enzymes CYP *in vitro*. La plus forte inhibition a été observée sur le CYP3A4 avec un K_i de 4,6-4,8 μM (voir rubrique 4.5). L'inhibition des CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 était moins prononcée, avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 8,2 et 19 μM . Le daridorexant induit l'expression de l'ARNm de CYP3A4 dans les hépatocytes humains avec une CE_{50} de 2,3 μM et, dans une moindre mesure, de CYP2C9 et CYP2B6. La régulation positive de toutes les enzymes CYP est médiée par l'activation du récepteur PXR avec une CE_{50} de 3 μM . Le daridorexant n'induit pas le CYP1A2.

Le daridorexant inhibe divers transporteurs *in vitro* et a eu l'effet inhibiteur le plus fort sur la BCRP avec une CI_{50} de 3,0 μM (voir rubrique 4.5). L'inhibition d'autres transporteurs, dont l'OATP, l'OAT3, l'OCT1, le MATE-2K, le MATE1 et la P-gp/MDR1, était moins prononcée, avec des valeurs de CI_{50} allant de 8,4 à 71 μM .

Élimination

La principale voie d'excrétion est celle des fèces (environ 57 %), suivie de l'urine (environ 28 %). Seules des traces du composé parent ont été retrouvées dans les urines et les fèces.

La demi-vie terminale du daridorexant est d'environ 8 heures.

Le profil pharmacocinétique du daridorexant après administration de doses multiples a montré des paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux observés après administration d'une dose unique. Aucune accumulation n'a été observée.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du daridorexant n'a été détectée en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de la taille du corps. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles pour les patients âgés de plus de 75 ans.

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 25 mg de daridorexant, les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6) ont eu une exposition similaire au daridorexant non lié par rapport aux sujets sains. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), l'exposition au daridorexant non lié (ASC) et la demi-vie ont augmenté de 1,6 fois et de 2,1 fois, respectivement, par rapport aux sujets sains.

Sur la base de ces résultats, un ajustement posologique est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10), le daridorexant n'a pas été étudié et n'est pas recommandé.

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de 25 mg, les paramètres pharmacocinétiques du daridorexant étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets sains.

Sur la base de ces résultats, le daridorexant peut être administré aux patients présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le daridorexant n'a également montré aucun signe indiquant un potentiel d'abus ou une dépendance physique.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien à des expositions qui sont respectivement 72 fois et 14 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 50 mg/jour.

Chez les chiens sous stimulation positive au jeu, des épisodes de faiblesse musculaire soudaine, rappelant la cataplexie, ont été observés en tant qu'effets pharmacologiques exagérés du daridorexant à partir de la semaine 7 et ne se sont pas produits après l'arrêt du traitement. Une dose globale sans effet observé a été établie à des expositions égales à 45 fois (femelles) et 78 fois (mâles) l'exposition humaine à 50 mg/jour pour la fraction libre.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Povidone
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silicium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Glycérol
Talc (E553)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172 ; comprimés de 50 mg)
Oxyde de fer rouge (E172 ; comprimés de 25 mg et 50 mg)
Oxyde de fer noir (E172 ; comprimés de 25 mg et 50 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes en chlorure de polyvinyle (PVC) recouvert de chlorure de polyvinylidène (PVdC) et laminé d'un film de PVC. Le conditionnement se compose d'une plaquette thermoscellée par une feuille d'aluminium, emballée dans une boîte en carton. Conditionnement de 10, 20 ou 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés
daridorexant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 25 mg de daridorexant (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés

20 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

QUVIVIQ 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

QUVIVIQ 25 mg comprimés
daridorexant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Idorsia

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés
daridorexant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de daridorexant (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

QUVIVIQ 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

QUVIVIQ 50 mg comprimés
daridorexant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Idorsia

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

daridorexant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que QUVIVIQ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre QUVIVIQ
3. Comment prendre QUVIVIQ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver QUVIVIQ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que QUVIVIQ et dans quel cas est-il utilisé

QUVIVIQ contient la substance active daridorexant, qui appartient à la classe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs de l'orexine ».

QUVIVIQ vise à traiter l'insomnie chez les adultes.

Comment QUVIVIQ fonctionne-t-il ?

L'orexine est une substance produite par le cerveau qui aide à vous maintenir éveillé. En bloquant l'action de l'orexine, QUVIVIQ vous permet de vous endormir plus vite et de rester endormi plus longtemps, et améliore votre capacité à fonctionner normalement pendant la journée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre QUVIVIQ

Ne prenez jamais QUVIVIQ

- si vous êtes allergique au daridorexant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez de narcolepsie, une maladie qui provoque un endormissement soudain et inattendu à tout moment.
- si vous prenez des médicaments susceptibles d'augmenter le taux de QUVIVIQ dans votre sang, tels que :
 - des médicaments oraux pour traiter des infections fongiques tels que le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'itraconazole.
 - certains médicaments pour traiter des infections bactériennes tels que les antibiotiques clarithromycine, josamycine, télicycline, troléandomycine.

- certains médicaments pour traiter l'infection par le VIH tels que le ritonavir, l'élvitégravir, l'indinavir, le saquinavir, le télaprévir, le danoprévir, le lopinavir, le nelfinavir, le bocéprévir.
- certains médicaments pour traiter le cancer comme le céritinib, l'idélalisib, le ribociclib, le tucatinib.

Demandez à votre médecin si le médicament que vous prenez vous empêche de prendre QUVIVIQ.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre QUVIVIQ si vous :

- souffrez de dépression ou avez ou avez déjà eu des pensées suicidaires
- souffrez d'un trouble psychiatrique
- prenez actuellement des médicaments qui agissent sur votre cerveau, tels que des traitements contre l'anxiété ou la dépression
- avez pris régulièrement des drogues (sauf sous forme de médicaments) ou avez été dépendant à des drogues ou à l'alcool
- avez des problèmes de foie : selon leur sévérité, QUVIVIQ peut ne pas être recommandé ou une dose plus faible peut être nécessaire.
- vous avez des difficultés respiratoires (telles qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère)
- avez des antécédents de chute et si vous avez plus de 65 ans (car le risque de chute est généralement plus élevé chez les patients de plus de 65 ans)

Votre médecin peut vouloir surveiller les effets du médicament sur vous.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant le traitement par QUVIVIQ :

- paralysie du sommeil : incapacité temporaire de bouger ou de parler pouvant durer jusqu'à plusieurs minutes au moment du réveil ou de l'endormissement
- hallucinations : voir ou entendre des choses vives ou inquiétantes qui ne sont pas réelles au moment du réveil ou de l'endormissement

Si vous souffrez de dépression et que votre état s'aggrave ou que vous avez l'intention de vous faire du mal, appelez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car QUVIVIQ n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et QUVIVIQ

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car :

- certains antibiotiques (érythromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, rifampicine), immunodépresseurs (ciclosporine), antifongiques (itraconazole), traitements contre le cancer (céritinib), ou traitements contre le VIH (ritonavir, éfavirenz) peuvent augmenter ou diminuer le taux de QUVIVIQ dans le sang. Certains de ces médicaments peuvent être contre-indiqués avec QUVIVIQ (voir rubrique « Ne prenez jamais QUVIVIQ »). Votre médecin vous conseillera à ce sujet.
- certains médicaments qui agissent au niveau de votre cerveau (p. ex., diazépam, alprazolam) peuvent interagir avec QUVIVIQ. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.
- certains médicaments destinés à traiter les troubles de la coagulation sanguine tels que le dabigatran peuvent interagir avec QUVIVIQ, ce qui nécessiterait certaines précautions. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.

- certains médicaments destinés à traiter les troubles cardiaques tels que la digoxine peuvent interagir avec QUVIVIQ, ce qui nécessiterait une certaine précaution. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.

QUVIVIQ avec des aliments, boissons et de l'alcool

La consommation d'alcool avec QUVIVIQ peut augmenter le risque de troubles de l'équilibre et de la coordination.

Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse le soir car cela peut augmenter le taux de QUVIVIQ dans le sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si QUVIVIQ peut nuire à votre futur bébé.

Une petite quantité de QUVIVIQ passe dans le lait maternel. Parlez à votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant la durée de votre traitement par QUVIVIQ.

On ne sait pas si QUVIVIQ affecte la fertilité humaine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Un intervalle d'environ 9 heures est recommandé entre la prise de QUVIVIQ et la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines le matin après avoir pris QUVIVIQ. Ne vous livrez pas à des activités potentiellement dangereuses si vous n'êtes pas sûr d'être pleinement éveillé, en particulier au cours des premiers jours de traitement.

QUVIVIQ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre QUVIVIQ

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Combien de QUVIVIQ devez-vous prendre

Votre médecin vous conseillera sur la dose de QUVIVIQ à prendre.

La dose recommandée est de 1 comprimé de 50 mg de QUVIVIQ par jour, le soir.

Si vous avez des problèmes de foie ou si vous prenez certains autres médicaments, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible de 1 comprimé de 25 mg de QUVIVIQ par jour, le soir.

La durée du traitement doit être la plus courte possible. La pertinence de poursuivre le traitement sera évaluée dans les 3 mois après le début du traitement par votre médecin et périodiquement par la suite.

- Prenez QUVIVIQ une fois par jour, par voie orale, le soir 30 minutes avant de vous coucher.
- Vous pouvez prendre QUVIVIQ avec ou sans nourriture, mais il peut mettre plus de temps à agir si vous le prenez avec ou juste après un repas copieux.

Si vous avez pris plus de QUVIVIQ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de QUVIVIQ que vous n'auriez dû, vous pouvez ressentir une envie de dormir excessive et une faiblesse musculaire. Contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre QUVIVIQ

Si vous oubliez de prendre QUVIVIQ au moment du coucher, vous ne devez pas le prendre plus tard dans la nuit, sinon vous risquez de vous sentir somnolent le matin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre QUVIVIQ

Le traitement par QUVIVIQ peut être arrêté sans qu'il soit nécessaire de réduire progressivement la dose, et sans effets nocifs.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- céphalée
- envie de dormir excessive
- sensations vertigineuses
- fatigue
- sensation de malaise (nausée)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- incapacité temporaire de bouger ou de parler (paralysie du sommeil) pouvant durer jusqu'à plusieurs minutes au moment de l'endormissement ou du réveil (voir rubrique 2).
- voir ou entendre des choses vives ou inquiétantes qui ne sont pas réelles (hallucinations ; voir rubrique 2)
- réactions allergiques (y compris éruption cutanée, urticaire)
- rêves anormaux, cauchemars
- somnambulisme

Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver QUVIVIQ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient QUVIVIQ

La substance active est le daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de daridorexant équivalent à 25 mg de daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de daridorexant équivalent à 50 mg de daridorexant.

Les autres composants sont :

Noyau des comprimés : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), povidone, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « QUVIVIQ contient du sodium »), dioxyde de silicium, stéarate de magnésium

Pelliculage : Hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460), glycérol, talc (E553), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172 ; comprimés de 50 mg uniquement).

Comment se présente QUVIVIQ et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé (comprimé)

QUVIVIQ 25 mg comprimés pelliculés

Comprimé triangulaire violet clair, avec 25 gravé sur une face et « i » (logo Idorsia) sur l'autre face.

QUVIVIQ 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé triangulaire orange clair, avec 50 gravé sur une face et « i » (logo Idorsia) sur l'autre face.

QUVIVIQ est disponible sous forme de plaquettes thermoformées de 10, 20 ou 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.