

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži daridoreksantklorid u količini koja odgovara 25 mg daridoreksanta.

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži daridoreksantklorid u količini koja odgovara 50 mg daridoreksanta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

Svjetloljubičaste filmom obložene tablete oblika trokuta zaobljenih uglova, s utisnutim brojem „25” na jednoj strani i slovom „i” na drugoj strani.

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

Svjetlonarančaste filmom obložene tablete oblika trokuta zaobljenih uglova, s utisnutim brojem „50” na jednoj strani i slovom „i” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

QUVIVIQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s nesanicom koju karakterizira prisutnost simptoma najmanje 3 mjeseca i značajan utjecaj na funkcioniranje bolesnika tijekom dana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle je jedna tableta od 50 mg, jedanput na noć, a uzima se peroralno navečer, unutar 30 minuta prije odlaska u krevet. Na temelju kliničke procjene neki bolesnici mogu biti liječeni s 25 mg jedanput na noć (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Maksimalna dnevna doza iznosi 50 mg.

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. Prikadnost nastavka liječenja potrebno je ponovno procijeniti u roku od 3 mjeseca, kao i periodički nakon toga. Klinički podaci dostupni su za najviše 12 mjeseci kontinuiranog liječenja.

Liječenje se može prekinuti bez postupnog snižavanja doze.

Propuštena doza

Ako bolesnik zaboravi uzeti QUVIVIQ prije spavanja, tu dozu ne smije uzeti tijekom noći.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučena doza je jedna tableta od 25 mg jedanput na noć (vidjeti dio 5.2). Daridoreksant nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i u njih se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i teško oštećenje) nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4

Preporučena doza kod istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4 je jedna tableta od 25 mg jedanput na noć (vidjeti dio 4.5).

Konзумaciju grejpa ili soka od grejpa navečer treba izbjegavati.

Istodobna primjena s depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS)

U slučaju istodobne primjene s depresorima SŽS-a može biti potrebna prilagodba doze lijeka QUVIVIQ i/ili drugih lijekova. Prilagodba se provodi na temelju kliničke procjene, a zbog potencijalno aditivnih učinaka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (> 65 godina). Za bolesnike starije od 75 godina dostupni su ograničeni podaci. Za bolesnike starije od 85 godina nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost daridoreksanta u pedijatrijskih bolesnika nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

QUVIVIQ se može uzimati s hranom ili bez nje. Međutim, uzimanje lijeka QUVIVIQ ubrzo nakon obilnog obroka može smanjiti učinak na usnivanje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Narkolepsija.
- Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Starije osobe

Zbog općeg rizika od padova u starijih osoba, daridoreksant je potrebno primjenjivati s oprezom u ovoj populaciji. Iako, klinička ispitivanja nisu pokazala povećanje incidencije padova u osoba koje uzimaju daridoreksant u usporedbi s placebom.

QUVIVIQ je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika starijih od 75 godina jer su podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj populaciji ograničeni.

Depresorni učinak na SŽS

Budući da daridoreksant djeluje tako da smanjuje budnost, bolesnike treba upozoriti na opasnost koju predstavlja sudjelovanje u potencijalno opasnim aktivnostima, vožnja ili rukovanje teškim strojevima, ako se ne osjećaju potpuno budni, osobito tijekom prvih nekoliko dana liječenja (vidjeti dio 4.7).

Zbog potencijalno aditivnih učinaka potreban je oprez kad se QUVIVIQ propisuje istodobno s lijekovima koji su depresori SŽS-a te je potrebno razmotriti prilagodbu doze lijeka QUVIVIQ ili istodobno propisanih depresora SŽS-a

Bolesnike je potrebno upozoriti na opasnosti koje konzumacija alkohola predstavlja tijekom liječenja lijekom QUVIVIQ (vidjeti dio 4.5).

Paraliza sna, halucinacije i simptomi slični katapleksiji

Daridoreksant može izazvati pojavu paralize sna i nemogućnosti kretanja ili govora do nekoliko minuta tijekom prijelaza iz sna u budnost, kao i hipnagogne/hipnopompne halucinacije, uključujući živopisne i uznemirujuće percepcije, uglavnom tijekom prvih tjedana terapije (vidjeti dio 4.8).

Simptomi nalik na blagu katapleksiju prijavljeni su kod dvostrukih antagonista oreksinskih receptora.

Kod propisivanja terapije lijekom QUVIVIQ liječnici trebaju bolesnicima objasniti prirodu navedenih učinaka. Ako do navedenog dođe, potrebno je dodatno procjenjivanje bolesnika i, ovisno o prirodi i težini slučaja, razmatranje prekida liječenja.

Pogoršanje depresije i suicidalnih misli

U bolesnika koji primarno imaju depresiju, kod liječenja hipnoticima prijavljeno je pogoršanje depresije, kao i suicidalne misli i radnje. Kao i u slučaju drugih hipnotika, QUVIVIQ treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji pokazuju simptome depresije.

Tijekom kliničkih ispitivanja faze 3, u svim liječenim skupinama, uključujući placebo, prijavljeni su izolirani slučajevi suicidalnih misli u ispitanika s već postojećim psihijatrijskim stanjima i/ili stresnim životnim uvjetima. U bolesnika s depresijom mogu biti prisutne suicidalne sklonosti te mogu biti potrebne zaštitne mjere.

Bolesnici s psihijatrijskim komorbiditetima

QUVIVIQ treba primjenjivati oprezno u bolesnika s psihijatrijskim komorbiditetima, jer su podaci o djelotvornosti i sigurnosti u takvih bolesnika ograničeni.

Bolesnici s ugroženom respiratornom funkcijom

Daridoreksant nije povećao učestalost slučajeva apneje/hipopneje niti je uzrokovao desaturaciju kisikom u bolesnika s blagom do umjerenom (5 do < 30 događaja na sat sna) ili teškom ($\geq$ 30 događaja na sat sna) opstruktivnom apnejom u snu (engl. *obstructive sleep apnoea*, OSA). Također, nije

uzrokovao desaturaciju kisikom u bolesnika s umjerenim oblikom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Daridoreksant nije ispitan u bolesnika s teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti ($FEV_1 < 40$ % predviđenog).

Potreban je oprez ako se QUVIVIQ propisuje bolesnicima s teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti.

Mogućnost zlorabe i ovisnosti

U kliničkim ispitivanjima daridoreksanta u ispitanika s nesanicom nije bilo dokaza zlorabe ili simptoma ustezanja koji bi upućivali na fizičku ovisnost nakon prestanka uzimanja lijeka.

U ispitivanju potencijala zlorabe daridoreksanta (50, 100 i 150 mg) provedenoj kod rekreativnih korisnika droga koji ne pate od nesanice ($n = 72$), daridoreksant (100 i 150 mg) imao je slične ocjene kao zolpidem (30 mg). Budući da osobe s anamnezom zlorabe ili ovisnosti o alkoholu ili drugim supstancama mogu biti izložene povećanom riziku od zlorabe lijeka QUVIVIQ, te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku daridoreksanta

Inhibitori CYP3A4

U zdravih ispitanika istodobna primjena daridoreksanta od 25 mg s diltiazemom, umjerenim inhibitorom CYP3A4 (240 mg jedanput dnevno), povećala je parametre izloženosti daridoreksantu, AUC za 2,4 puta i C_{max} za 1,4 puta. U bolesnika koji uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (npr. eritromicin, ciprofloksacin, ciklosporin) preporučena doza lijeka QUVIVIQ iznosi 25 mg.

Nije provedeno nijedno kliničko ispitivanje s jakim inhibitorom CYP3A4. Istodobna primjena lijeka QUVIVIQ i jakih inhibitora CYP3A4 (npr. itakonazola, klaritromicina, ritonavira) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Konзумaciju grejpa ili soka od grejpa navečer treba izbjegavati.

Induktori CYP3A4

U zdravih osoba istodobna primjena s efavirenzom (600 mg jedanput dnevno), umjerenim induktorom CYP3A4, smanjila je parametre izloženosti daridoreksantu, AUC za 61 %, a C_{max} za 35 %.

Ovi rezultati upućuju na to da istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorom CYP3A4 značajno smanjuje izloženost daridoreksantu, što može smanjiti djelotvornost.

Lijekovi koji utječu na želučani pH

Topljivost daridoreksanta ovisi o pH vrijednosti. U zdravih osoba istodobna primjena s famotidinom (40 mg), inhibitorom lučenja želučane kiseline, smanjila je C_{max} daridoreksanta za 39 %, a AUC je ostao nepromijenjen.

Nije potrebna prilagodba doze kad se QUVIVIQ primjenjuje istodobno s lijekovima koji smanjuju želučanu kiselost.

Citalopram

U zdravih ispitanika istodobna primjena 20 mg citaloprama, selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI), nije imala nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku 50 mg daridoreksanta.

Učinak daridoreksanta na farmakokinetiku drugih lijekova

Supstrati CYP3A4

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika koji su primali daridoreksant i midazolam, osjetljivi supstrat CYP3A4, daridoreksant u dozi od 25 mg nije utjecao na farmakokinetiku midazolama, što upućuje na izostanak indukcije ili inhibicije CYP3A4 pri toj dozi. U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika koji su uzimali daridoreksant u dozi od 50 mg i midazolam, izloženost (AUC) midazolamu povećala se za 42 %, što upućuje na blagu inhibiciju CYP3A4. Istodobna primjena lijeka QUVIVIQ u dozi od 50 mg s osjetljivim supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks (npr. simvastatin u visokoj dozi, takrolimus) treba se provoditi s oprezom. U istom ispitivanju, daridoreksant u dozi od 50 mg koji se primjenjivao 7 dana nije inducirao CYP3A4, stoga se kontraceptivi mogu primjenjivati zajedno s lijekom QUVIVIQ.

Supstrati CYP2C9

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika koji su primali daridoreksant i varfarin, osjetljivi supstrat CYP2C9, daridoreksant u dozi od 50 mg nije utjecao na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina, što upućuje na izostanak učinka na CYP2C9. Supstrati CYP2C9 mogu se primjenjivati s lijekom QUVIVIQ bez prilagodbe doze.

Supstrati BCRP-a ili P-gp prijenosnika

U kliničkim ispitivanjima provedenim u zdravih ispitanika koji su primali daridoreksant u dozi od 25 mg i 50 mg i rosuvastatin, supstrat BCRP-a, daridoreksant nije utjecao na farmakokinetiku rosuvastatina, što upućuje na izostanak inhibicije BCRP-a. Supstrati BCRP-a mogu se primjenjivati s lijekom QUVIVIQ bez prilagodbe doze.

U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika koji su primali daridoreksant u dozi od 50 mg i dabigatraneteksilat, osjetljivi supstrat P-gp-a, AUC i $C_{\max}$ dabigatrana povećali su se za 42 % odnosno 29 %, što upućuje na blagu inhibiciju P-gp-a. Istodobna primjena lijeka QUVIVIQ sa supstratima P-gp-a koji imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin) treba se provoditi s oprezom.

Alkohol

U zdravih ispitanika istodobno uzimanje s alkoholom dovelo je do produžene apsorpcije daridoreksanta ($t_{\max}$ povećan za 1,25 h). Izloženost daridoreksantu ($C_{\max}$ i AUC) i $t_{1/2}$ bili su nepromijenjeni.

Citalopram

U zdravih ispitanika istodobna primjena 50 mg daridoreksanta nije utjecala na farmakokinetiku citaloprama u stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakodinamičke interakcije

Alkohol

Istodobno uzimanje 50 mg daridoreksanta i alkohola dovelo je do aditivnih učinaka na psihomotoriku.

Citalopram

Nije primijećena relevantna interakcija u pogledu učinka na psihomotoriku kod istodobne primjene 50 mg daridoreksanta i 20 mg citaloprama u zdravih ispitanika u stanju dinamičke ravnoteže.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni daridoreksanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Stoga se QUVIVIQ ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje trudnice ne zahtijeva liječenje daridoreksantom.

Dojenje

Dostupni podaci iz ispitivanja laktacije u 10 zdravih dojilja koje su primale 50 mg daridoreksanta pokazuju da je prisutnost daridoreksanta u majčinom mlijeku niska, s udjelom majčine doze daridoreksanta koji se izlučuje u majčino mlijeko od 0,02%.

Ne može se isključiti rizik od prekomjerne somnolencije u dojenčadi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom QUVIVIQ uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku izloženosti daridoreksantu na plodnost ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama nisu ukazala na utjecaj na plodnost u mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Hipnotici jako utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom ili aktivnim lijekom kontrolirano, ukriženo ispitivanje ocijenilo je učinke noćne primjene daridoreksanta na sposobnost upravljanja vozilima sljedećeg jutra, i to uz uporabu simulatora upravljanja vozilima 9 sati nakon uzimanja doze u slučaju zdravih ispitanika koji ne pate od nesanice, a koji su bili u dobi od 50 do 79 godina. Ispitivanje je provedeno nakon 1 noći (početno doziranje) i nakon 4 uzastopne noći liječenja s 50 mg daridoreksanta. Zopiklon (7,5 mg) korišten je kao aktivni komparator.

Jutro nakon primjene prve doze, daridoreksant je umanjio sposobnost upravljanja u simuliranoj vožnji mjereno standardnom devijacijom bočnog položaja (engl. *Standard Deviation of the Lateral Position*, SDLP). Nisu uočeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima nakon primjene 4 uzastopne noći. Zopiklon je značajno narušio sposobnost upravljanja u simuliranoj vožnji u obje vremenske točke.

Bolesnike treba upozoriti na opasnost koju predstavlja sudjelovanje u potencijalno opasnim aktivnostima, vožnja ili rukovanje teškim strojevima ako se ne osjećaju potpuno budni, naročito tijekom prvih nekoliko dana terapije (vidjeti dio 4.4). Kako bi se ovaj rizik sveo na najmanju moguću mjeru, preporučuje se vremenski razmak od približno 9 sati između uzimanja lijeka QUVIVIQ i upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i pospanost.

Većina nuspojava bila je blagog do umjerenog intenziteta. Nisu uočeni dokazi povezanosti između doze i učestalosti ili težine nuspojava. Profil nuspojava u starijih ispitanika bio je konzistentan s onim u mlađih ispitanika.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave koje su se javile u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2 ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definirana je prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U okviru svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Sigurnost daridoreksanta procijenjena je u tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3. Ukupno 1847 ispitanika (uključujući približno 40 % starijih ispitanika [≥ 65 godina]) primilo je daridoreksant od 50 mg (N = 308), 25 mg (N = 618), 10 mg (N = 306) ili placebo (N = 615). Ukupno 576 ispitanika liječeno je daridoreksantom najmanje 6 mjeseci, a 331 najmanje 12 mjeseci.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (uključujući osip, urtikariju)	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije	Manje često
	Neuobičajeni snovi, noćne more	Manje često
	Somnambulizam	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
	Somnolencija	Često
	Omaglica	Često
	Paraliza sna	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija

Somnolencija je prijavljena u 3 % ispitanika liječenih daridoreksantom od 25 mg i 2 % ispitanika liječenih daridoreksantom od 50 mg, u usporedbi s 2 % ispitanika na placebo.

Paraliza sna i halucinacije

Paraliza sna prijavljena je u 0,5 % ispitanika liječenih daridoreksantom od 25 mg i 0,3 % ispitanika liječenih daridoreksantom od 50 mg, u usporedbi s 0 % ispitanika na placebo. Hipnagogne i hipnopompne halucinacije su prijavljene u 0,6 % ispitanika koji su liječeni daridoreksantom od 25 mg, u usporedbi s 0 % ispitanika liječenih daridoreksantom od 50 mg ili na placebo. Paraliza sna i halucinacije pojavljuju se uglavnom u prvim tjednima terapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima zdravim ispitanicima davane su pojedinačne doze do 200 mg daridoreksanta (4 puta veće od preporučene doze). Pri supratrapijskim dozama uočene su sljedeće nuspojave: somnolencija, mišićna slabost, poremećaji pažnje, umor, glavobolja i konstipacija.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje daridoreksantom. U slučaju predoziranja potrebno je osigurati opću simptomatsku i potpunu medicinsku skrb te pažljivo pratiti bolesnike. Malo je vjerojatno da će dijaliza biti učinkovita jer se daridoreksant u visokoj mjeri veže za proteine.

5. FARMAKODINAMIČKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, antagonisti oreksinskih receptora, ATK oznaka: N05CJ03

Mehanizam djelovanja

Daridoreksant je dvostruki antagonist oreksinskih receptora koji djeluje na oreksinske receptore tip 1 i tip 2 i to ekvipotentno na oba. Oreksinski neuropeptidi (oreksin A i oreksin B) djeluju na oreksinske receptore kako bi potaknuli budnost. Daridoreksant antagonizira aktivaciju oreksinskih receptora oreksinskim neuropeptidima te posljedično smanjuje nagon za budnosti omogućujući tako usnivanje, i to bez promjene udjela faza spavanja (kako je ocijenjeno elektroencefalografskim snimanjem u glodavaca ili polisomnografijom u bolesnika s nesanicom).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost daridoreksanta ocijenjena je u okviru dvaju multicentričnih, randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja faze 3 s paralelnim skupinama, odnosno u okviru Ispitivanja 1 i Ispitivanja 2, koja su bila identično osmišljena.

Ukupno 1854 ispitanika s nesanicom (nezadovoljstvo količinom ili kvalitetom sna u trajanju od najmanje 3 mjeseca, s klinički značajnim teškoćama ili poremećajem funkcioniranja tijekom dana) randomizirano je u skupinu koja je uzimala daridoreksant ili placebo jednom dnevno, navečer, u trajanju od 3 mjeseca. Ispitivanje 1 randomiziralo je 930 ispitanika u skupinu koja je uzimala daridoreksant od 50 mg (N = 310), u skupinu koja je uzimala daridoreksant od 25 mg (N = 310) ili u skupinu koja je uzimala placebo (N = 310). Ispitivanje 2 randomiziralo je 924 ispitanika u skupinu koja je uzimala daridoreksant od 25 mg (N = 309), u skupinu koja je uzimala daridoreksant od 10 mg (N = 307) ili u skupinu koja je uzimala placebo (N = 308). Na početku praćenja, udio ispitanika prema rezultatu indeksa težine nesanice (engl. *Insomnia Severity Index*, ISI) bio je sljedeći: 12 % imalo je rezultat 8-14, 58 % rezultat 15-21, a 30 % rezultat 22-58.

Na kraju razdoblja liječenja od 3 mjeseca oba su potvrdna ispitivanja uključila sedmodnevno završno razdoblje s placebom (*run-out*), nakon čega su ispitanici mogli biti uključeni u dvostruko slijepi, placebom kontrolirani produžetak ispitivanja u trajanju od 9 mjeseci (Ispitivanje 3). Ukupno 576 ispitanika najmanje je 6 mjeseci kumulativno liječeno daridoreksantom, uključujući 331 koji je liječen najmanje 12 mjeseci.

U Ispitivanju 1 prosječna dob ispitanika iznosila je 55,4 godine (raspon od 18 do 88 godina), a 39,1 % ispitanika imalo je 65 godina ili više, uključujući 5,8 % onih koji su imali 75 godina ili više. Većina je ispitanika bila ženskog spola (67,1 %).

U Ispitivanju 2 prosječna dob ispitanika iznosila je 56,7 godina (raspon od 19 do 85 godina), a 39,3 % ispitanika imalo je 65 godina ili više, dok je 6,1 % imalo 75 godina ili više. Većina je ispitanika bila ženskog spola (69,0 %).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bile su promjena u 1. i 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti za latenciju do postizanja kontinuiranog sna nakon gašenja svjetla (engl. *latency to persistent sleep*, LPS) i budnost nakon prvog usnivanja (WASO), koje su objektivno procijenjene polisomnografijom u laboratoriju za spavanje. LPS je mjera indukcije sna, a WASO je mjera održavanja sna.

Sekundarne mjere ishoda uključene u hijerarhiju statističkog ispitivanja s kontrolom grešaka tipa 1 bile su ukupno vrijeme spavanja koje su prijavili bolesnici (engl. *subjective total sleep time*, sTST), procijenjeno svako jutro kod kuće s pomoću Upitnika o dnevniku spavanja i funkcioniranja tijekom dana koje su prijavili bolesnici, procijenjeno pomoću domene za ocjenu pospanost u Upitniku o simptomima i utjecajima nesanice tijekom dana (engl. *insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire*, IDSIQ), i to svaku večer kod kuće. Ukupni rezultati upitnika IDSIQ, koji obuhvaćaju domenu „budnost/kognicija“ i domenu „raspoloženje“ također su ocijenjeni kako bi se upotpunila ocjena funkcioniranja tijekom dana.

Učinak daridoreksanta na spavanje i funkcioniranje tijekom dana

U obama ispitivanjima učinkovitost daridoreksanta povećala se uz povećanje doze u pogledu objektivnih (LPS, WASO) i subjektivnih (sTST) varijabli spavanja, kao i u pogledu funkcioniranja tijekom dana, što je ocijenjeno rezultatima IDSIQ-a, i to u 1. i u 3. mjesecu.

U Ispitivanju 1, doza od 50 mg pokazala je statistički značajna ($p < 0,001$) poboljšanja u usporedbi s placebom za sve primarne i sekundarne mjere ishoda. Za dozu od 25 mg statistička je značajnost dosljedno postignuta za WASO i sTST u oba ispitivanja i za LPS u Ispitivanju 1. Doza od 10 mg nije bila učinkovita.

Djelotvornost daridoreksanta bila je slična u svim podskupinama na temelju dobi, spola, rase i regije.

Tablica 2. Djelotvornost s obzirom na varijable spavanja i funkcioniranje tijekom dana – Ispitivanje 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (budnost nakon prvog usnivanja, min): održavanje sna, objektivno procijenjeno polisomnografijom				
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-29 [-33; -25]	-18 [-22; -15]	-6 [-10; -2]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-23 [-28; -18]	-12 [-17; -7]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-29 [-33; -25]	-23 [-27; -19]	-11 [-15; -7]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-18 [-24; -13]	-12 [-17; -6]	
LPS (latencija do postizanja kontinuiranog sna, min): usnivanje, objektivno procijenjeno polisomnografijom				
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-31 [-35; -28]	-28 [-32; -25]	-20 [-23; -17]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-11 [-16; -7]	-8 [-13; -4]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-35	-31	-23

	LSM (95 % CL)	[-38; -31]	[-34; -27]	[-26; -20]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-12 [-16; -7]	-8 [-12; -3]	
sTST (subjektivno ukupno vrijeme spavanja, min) koji su prijavili bolesnici				
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	44 [38; 49]	34 [29; 40]	22 [16; 27]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	22 [14; 30]	13 [5; 20]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	58 [51; 64]	48 [41; 54]	38 [31; 44]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	20 [11; 29]	10 [1; 19]	
IDSIG, rezultat u domeni pospanosti (funkcioniranje tijekom dana) koji su prijavili bolesnici				
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-3,8 [-4,3; -3,2]	-2,8 [-3,3; -2,2]	-2,0 [-2,6; -1,5]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-1,8 [-2,5; -1,0]	-0,8 [-1,5; 0,0]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-5,7 [-6,4; -5,0]	-4,8 [-5,5; -4,1]	-3,8 [-4,5; -3,1]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-1,9 [-2,9; -0,9]	-1,0 [-2,0; 0,0]	

CL = granice pouzdanosti; IDSIG = Upitnik o simptomima i utjecajima nesanice tijekom dana; LSM = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; PSG = polisomnografija; SD = standardna devijacija.

Tablica 3. Djelotvornost s obzirom na varijable spavanja i funkcioniranje tijekom dana – Ispitivanje 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (budnost nakon prvog usnivanja, min): održavanje sna, objektivno procijenjeno polisomnografijom			
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	106 (49)	108 (49)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	80 (44)	93 (50)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-24 [-28; -20]	-13 [-17; -8]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-12 [-18; -6]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	80 (49)	91 (47)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-24 [-29; -19]	-14 [-19; -9]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-10 [-17; -4]	
LPS (latencija do postizanja kontinuiranog sna, min): usnivanje, objektivno procijenjeno polisomnografijom			
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	69 (41)	72 (46)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	42 (39)	50 (40)

	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-26 [-31; -22]	-20 [-24; -16]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-6 [-12; -1]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	39 (37)	49 (46)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-29 [-33; -24]	-20 [-24; -15]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-9 [-15; -3]	
sTST (subjektivno ukupno vrijeme spavanja, min) koji su prijavili bolesnici			
Polazna linija	Srednja vrijednost (SD)	308 (53)	308 (52)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	353 (67)	336 (63)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	44 [38; 49]	28 [22; 33]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	16 [8; 24]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	365 (70)	347 (65)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	56 [50; 63]	37 [31; 43]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	19 [10; 28]	
IDSIG, rezultat u domeni pospanosti (funkcioniranje tijekom dana) koji su prijavili bolesnici			
Početna vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-3,5 [-4,1; -2,9]	-2,8 [-3,3; -2,2]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-0,8 [-1,6; 0,1]	
3. mjesec	Srednja vrijednost (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Promjena u odnosu na početnu vrijednost LSM (95 % CL)	-5,3 [-6,0; -4,6]	-4,0 [-4,7; -3,3]
	Razlika u odnosu na placebo LSM (95 % CL)	-1,3 [-2,2; -0,3]	

CL = granice pouzdanosti; IDSIG = Upitnik o simptomima i utjecajima nesanice tijekom dana; LSM = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; PSG = polisomnografija; SD = standardna devijacija.

Povratna nesanica

Potencijal za povratnu (*rebound*) nesanicu ocijenjen je tijekom završnog razdoblja uzimanja placeba nakon 3 mjeseca liječenja daridoreksantom u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2, i to na temelju promjena vrijednosti LPS, WASO i sTST u završnom razdoblju u odnosu na početne vrijednosti. Pri preporučenoj dozi od 50 mg za sve tri mjere ishoda srednje su se vrijednosti u završnom razdoblju poboljšale u usporedbi s početnom vrijednosti (-15 za LPS, -3 za WASO i 43 min za sTST), što upućuje na to da nisu uočeni znakovi povratne nesanice nakon prekida liječenja.

Sigurnost usred noći

Učinak daridoreksanta na sigurnost usred noći procijenjen je u randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju na 18 zdravih odraslih (< 65 godina) i 18 zdravih starijih (≥ 65 godina) ispitanika. Posturalna stabilnost mjerena procjenom njihovanja tijela pomoću mjerača njihovanja tijela približno 5 minuta nakon buđenja procijenjena je nakon planiranog buđenja 4 sata nakon primjene 25 ili 50 mg daridoreksanta. Također su procijenjene sposobnost buđenja na zvučni podražaj i kognitivna funkcija (pamćenje).

U podskupini zdravih odraslih osoba (< 65 godina), noćno doziranje daridoreksanta od 25 mg i 50 mg rezultiralo je pojačanim njihanjem tijela, s razlikom u srednjoj vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata (95 % CI) od 64,8 mm (16,0; 113,7) odnosno 97,3 mm (48,4; 146,1), u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja daridoreksanta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s nesanicom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Daridoreksant se brzo apsorbira nakon peroralne primjene i postiže vršnu koncentraciju u plazmi unutar 1 – 2 h. Daridoreksant ima apsolutnu bioraspoloživost od 62 % pri peroralnoj dozi od 100 mg.

Izloženost daridoreksantu u plazmi razmjerna je dozi za raspon doze od 25 do 50 mg.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika hrana nije utjecala na ukupnu izloženost. Vrijednost $t_{\max}$ za 50 mg daridoreksanta odgođena je 1,3 h, a vrijednost $C_{\max}$ smanjila se 16 % nakon obroka s visokim udjelom masti i visokom kalorijskom vrijednosti.

Distribucija

Daridoreksant ima volumen distribucije od 31 L. Daridoreksant se u velikoj mjeri (99,7 %) veže na proteine plazme, i to uglavnom na albumin, a u manjoj mjeri na α -kiselu glikoprotein. Omjer krvi i plazme iznosi 0,64.

Biotransformacija

Daridoreksant se ekstenzivno metabolizira, i to primarno s pomoću enzima CYP3A4 (89 %). Ostali CYP enzimi nisu od kliničke važnosti i pojedinačno pridonose s manje od 3 % metaboličkog klirensa. Nijedan od glavnih ljudskih metabolita (M1, M3 i M10) ne pridonosi farmakološkom učinku lijeka.

Daridoreksant inhibira nekoliko CYP enzima *in vitro*. Najjača inhibicija uočena je na CYP3A4 s $K_i = 4,6 - 4,8 \mu\text{M}$ (vidjeti dio 4.5). Inhibicija enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 bila je manje izražena s vrijednostima IC_{50} u rasponu od 8,2–19 μM . Daridoreksant inducira ekspresiju CYP3A4 mRNA u humanim hepatocitima s EC_{50} od 2,3 μM i, u manjoj mjeri, CYP2C9 i CYP2B6. Regulacija na više (*up-regulation*) svih CYP enzima posredovana je aktiviranjem PXR receptora s EC_{50} od 3 μM . Daridoreksant ne inducira CYP1A2.

Daridoreksant inhibira različite prijenosnike *in vitro*, a najjači inhibitorni učinak ima na BCRP s $IC_{50} = 3,0 \mu\text{M}$ (vidjeti dio 4.5). Inhibicija drugih prijenosnika, uključujući OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 i P-gp/MDR1 bila je manje izražena, s vrijednostima IC_{50} koje se kreću od 8,4–71 μM .

Eliminacija

Primarni put izlučivanja je putem izmeta (približno 57 %), a zatim putem urina (oko 28 %). U urinu i izmetu ishodišni je spoj pronađen samo u tragovima.

Terminalni poluvijek daridoreksanta otprilike je 8 sati.

Farmakokinetički profil daridoreksanta nakon višekratnog doziranja pokazao je slične farmakokinetičke parametre kao i nakon primjene jedne doze. Nije uočena akumulacija.

Farmakokinetika kod posebnih skupina

Nisu otkrivene klinički značajne razlike u farmakokinetici daridoreksanta na temelju dobi, spola, rase ili tjelesne veličine. U bolesnika starijih od 75 godina dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jedne doze daridoreksanta od 25 mg ispitanici s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 5 – 6) imali su sličnu izloženost nevezanom daridoreksantu u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 7 – 9) izloženost nevezanom daridoreksantu (AUC) povećala se 1,6 puta, a poluvijek 2,1 puta, u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Na temelju ovih rezultata preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 10) daridoreksant nije ispitivan te se ne preporučuje.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jedne doze od 25 mg farmakokinetički parametri daridoreksanta bili su slični u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika.

Ovi rezultati upućuju na to da se daridoreksant može primijeniti u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije bez potrebe za prilagodbom doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Daridoreksant također nije pokazao znakove koji bi upućivali na potencijal za zlouporabe ili fizičku ovisnost.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i pasa nisu uočeni štetni učinci pri izloženosti koja je 72 puta, odnosno 14 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 50 mg/dan.

U pasa pod pozitivnom stimulacijom epizode iznenadne slabosti mišića koje podsjećaju na katapleksiju uočene su kao povećan farmakološki učinak daridoreksanta od 7. tjedna nadalje, a nisu se pojavile nakon prestanka liječenja. Ukupna razina pri kojoj nisu zamijećeni učinci utvrđena je pri izloženosti koja je 45 puta (ženke) i 78 puta (mužjaci) veća od ljudske izloženosti pri 50 mg/dan za slobodnu frakciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Manitol (E421)
Mikrokristalična celuloza (E460)
Povidon
Umrežena karmelozanatrij
Silicijev dioksid

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Hipromeloza (E464)

Mikrokristalična celuloza (E460)

Glicerol

Talk (E553)

Titanijev dioksid (E171)

Žuti željezov oksid (E172; tablete od 50 mg)

Crveni željezov oksid (E172; tablete od 25 mg i 50 mg)

Crni željezov oksid (E172; tablete od 25 mg i 50 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od polivinilklorida (PVC) obloženi polivinilidenkloridom (PVdC) i laminirani PVC filmom, zatvoreni pokrovnom aluminijskom folijom, pakirani u kutiju.

Pakiranje od 10, 20 ili 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1638/001

EU/1/22/1638/002

EU/1/22/1638/003

EU/1/22/1638/004

EU/1/22/1638/005

EU/1/22/1638/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete
daridoreksant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg daridoreksanta (u obliku daridoreksantklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta

20 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

QUVIVIQ 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

QUVIVIQ 25 mg tablete
daridoreksant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Idorsia

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete
daridoreksant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg daridoreksanta (u obliku daridoreksantklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta

20 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

QUVIVIQ 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

QUVIVIQ 50 mg tablete
daridoreksant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Idorsia

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: informacije za bolesnika

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

daridoreksant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je QUVIVIQ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati QUVIVIQ
3. Kako uzimati QUVIVIQ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati QUVIVIQ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je QUVIVIQ i za što se koristi

QUVIVIQ sadrži djelatnu tvar daridoreksant. Daridoreksant pripada skupini lijekova koja se zove „antagonisti oreksinskih receptora”.

QUVIVIQ je namijenjen liječenju nesanice u odraslih.

Kako QUVIVIQ djeluje

Oreksin je tvar koju proizvodi mozak, a koja pomaže da ostanete budni. Blokiranjem djelovanja oreksina, QUVIVIQ Vam omogućuje da brže zaspate i da dulje održite san, te tako poboljšava Vašu sposobnost da normalno funkcionirate tijekom dana.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati QUVIVIQ

Nemojte uzimati QUVIVIQ

- ako ste alergični na daridoreksant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
 - ako imate narkolepsiju, stanje koje dovodi do toga da iznenada i neočekivano zaspate u bilo kojem trenutku.
 - ako uzimate lijekove koji mogu povećati razinu lijeka QUVIVIQ u Vašoj krvi kao što su:
 - oralni lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, itrakonazol
 - određeni lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija kao što su antibiotici klaritromicin, josamicin, telitromicin, troleandomicin
 - određeni lijekovi za liječenje HIV infekcije kao što su ritonavir, elvitegravir, indinavir, sakvinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir
 - određeni lijekovi za liječenje raka kao što su ceritinib, idelalisib, ribociklib, tukatinib.
- Pitajte svog liječnika onemogućavaju li Vam lijekovi koje uzimate uzimanje lijeka QUVIVIQ.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete QUVIVIQ ako:

- patite od depresije ili imate ili ste imali samoubilačke misli
- patite od psihičkog poremećaja
- trenutačno uzimate lijekove koji utječu na mozak, poput terapije protiv anksioznosti ili depresije
- ste redovito uzimali droge (osim u terapijske svrhe) ili bili ovisni o njima ili alkoholu
- imate problema s jetrom: ovisno o njihovoj ozbiljnosti, QUVIVIQ Vam možda neće biti preporučen ili će Vam biti potrebna niža doza.
- imate poteškoća s disanjem (kao što je teška kronična opstruktivna plućna bolest)
- u povijesti bolesti imate padove ili ste stariji od 65 godina (jer u bolesnika starijih od 65 godina općenito postoji veći rizik od pada).

Vaš će liječnik možda htjeti pratiti utjecaj lijeka na Vas.

Ako tijekom uzimanja lijeka QUVIVIQ primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava obavijestite svog liječnika:

- paralizu sna: privremenu nesposobnost pomicanja ili govora u trajanju od nekoliko minuta nakon buđenja ili usnivanja
- halucinacije: nakon buđenja ili usnivanja vidite ili čujete žive ili uznemiravajuće stvari koje nisu stvarne

Ako imate depresiju i doživite pogoršanje ili razmišljate o samoozljeđivanju, odmah nazovite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer QUVIVIQ nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i QUVIVIQ

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer:

- određeni antibiotici (eritromicin, ciprofloksacin, klaritromicin, rifampicin), imunosupresivi (ciklosporin), antimikotici (itakonazol), lijek protiv raka (ceritinib) ili lijekovi protiv HIV-a (ritonavir, efavirenz) mogu povećati ili smanjiti razinu lijeka QUVIVIQ u krvi. Neki od tih lijekova mogu biti kontraindicirani uz lijek QUVIVIQ (pogledajte dio „Nemojte uzimati QUVIVIQ”). Vaš liječnik savjetovat će Vas o tome.
- određeni lijekovi koji djeluju na Vaš mozak (npr. diazepam, alprazolam) mogli bi stupiti u interakciju s lijekom QUVIVIQ. Vaš liječnik savjetovat će Vas o tome.
- određeni lijekovi za liječenje poremećaja zgrušavanja krvi, kao što su dabigatran, mogli bi stupiti u interakciju s lijekom QUVIVIQ, što bi zahtijevalo određene mjere opreza. Vaš liječnik savjetovat će Vas o tome.
- određeni lijekovi za liječenje oštećenja funkcije srca, kao što je digoksin, mogli bi stupiti u interakciju s lijekom QUVIVIQ, što bi zahtijevalo određene mjere opreza. Vaš liječnik savjetovat će Vas o tome.

QUVIVIQ s hranom, pićem i alkoholom

Uzimanje alkohola s lijekom QUVIVIQ može povećati rizik od poremećaja ravnoteže i koordinacije.

Navečer izbjegavajte grejp ili sok od grejpa jer oni mogu povećati razinu lijeka QUVIVIQ u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li QUVIVIQ naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Mala količina lijeka QUVIVIQ prelazi u majčino mlijeko. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu hranjenja novorođenčeta tijekom Vašeg liječenja lijekom QUVIVIQ.

Nije poznato utječe li QUVIVIQ na ljudsku plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Preporučuje se vremenski razmak od približno 9 sati između uzimanja lijeka QUVIVIQ i upravljanja vozilima i strojevima. Budite oprezni pri upravljanju vozilima i strojevima jutro nakon uzimanja lijeka QUVIVIQ. Nemojte obavljati potencijalno opasne aktivnosti ako niste sigurni da ste potpuno budni, naročito ubrzo nakon buđenja tijekom prvih nekoliko dana terapije.

QUVIVIQ sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati QUVIVIQ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko je lijeka QUVIVIQ potrebno uzimati

Vaš će Vas liječnik savjetovati o dozi lijeka QUVIVIQ koju trebate uzeti.

Preporučena doza je jedna tableta od 50 mg lijeka QUVIVIQ. Uzima se jedna tableta na noć.

Ako imate problema s jetrom ili uzimate neke druge lijekove, liječnik Vam može propisati nižu dozu u obliku jedne tablete lijeka QUVIVIQ od 25 mg po noći.

Trajanje terapije treba biti što je moguće kraće. Vaš će liječnik nakon 3 mjeseca procijeniti je li prikladno da nastavite s terapijom, a procjenu će ponavljati periodički nakon toga.

- Lijek QUVIVIQ uzimajte jedanput na noć, kroz usta, pola sata prije odlaska na spavanje.
- Lijek QUVIVIQ možete ali i ne morate uzimati uz obrok, no ako ga uzmete uz ili odmah nakon obilnog obroka možda će mu trebati više vremena da počne djelovati.

Ako uzmete više lijeka QUVIVIQ nego što biste trebali

Ako uzmete više lijeka QUVIVIQ nego što biste trebali, možete biti prekomjerno pospani i osjećati slabost mišića. Odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek QUVIVIQ

Ako ste QUVIVIQ zaboravili uzeti prije spavanja, ne smijete ga uzeti kasnije tijekom noći jer biste se ujutro mogli osjećati pospano. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati QUVIVIQ

Liječenje lijekom QUVIVIQ može se prekinuti, a da pritom nije potrebno postepeno smanjivati dozu i prekid neće imati nikakve štetne učinke.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovaj lijek može izazvati sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se javiti u manje od jedne na deset osoba):

- glavobolja
- pretjerana pospanost
- omaglica
- umor
- mučnina

Manje česte (mogu se javiti u manje od jedne na 100 osoba):

- privremena nemogućnost kretanja ili govora (paraliza sna) do nekoliko minuta pri usnivanju ili tijekom buđenja (pogledajte dio 2.).
- vidite i čujete živopisne i uznemirujuće stvari koje ne postoje (halucinacije, pogledajte dio 2.)
- alergijske reakcije (uključujući osip, koprivnjaču)
- neuobičajeni snovi, noćne more
- mjesečarenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se dogodi bilo što od navedenog.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati QUVIVIQ**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikad nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što QUVIVIQ sadrži

Djelatna tvar je daridoreksant.

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži daridoreksantklorid u količini koja odgovara 25 mg daridoreksanta.

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži daridoreksantklorid u količini koja odgovara 50 mg daridoreksanta.

Drugi sastojci su sljedeći:

Jezgra tablete: manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), povidon, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „QUVIVIQ sadrži natrij”), silicijev dioksid, magnezijev stearat

Film ovojnica: hipromeloza (E464), mikrokristalična celuloza (460), glicerol, talk (E553), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172; samo tablete od 50 mg).

Kako QUVIVIQ izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta (tableta)

QUVIVIQ 25 mg filmom obložene tablete

Svjetlopljubičasta trokutasta tableta s brojem 25 s jedne strane i slovom „i” (logo tvrtke Idorsia) s druge strane.

QUVIVIQ 50 mg filmom obložene tablete

Svjetlonarančasta trokutasta tableta s brojem 50 s jedne strane i slovom „i” (logo tvrtke Idorsia) s druge strane.

QUVIVIQ je dostupan u blister pakiranjima od 10, 20 i 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.