

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur
QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur daridorexant hýdróklóríð, sem samsvarar 25 mg af daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur daridorexant hýdróklóríð, sem samsvarar 50 mg af daridorexant.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljós fjólubláar þríhyrningslaga filmuhúðaðar töflur, þrykktar með „25“ öðrum megin og „i“ hinum megin.

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljós appelsínugular þríhyrningslaga filmuhúðaðar töflur, þrykktar með „50“ öðrum megin og „i“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

QUVIVIQ er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sem þjáast af svefnleysi með einkenni sem eru viðvarandi í að minnst kosti 3 mánuði og hafa umtalsverð áhrif á virkni á dagtíma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er ein 50 mg tafla til inntöku einu sinni að kvöldi, innan 30 mínútna fyrir háttatíma. Byggt á klínísku mati gætu sumir sjúklinga fengið meðferð með 25 mg einu sinni að kvöldi (sjá kafla 4.4 og 4.5)

Hámarksskammtur á sólarhring er 50 mg.

Meðferðarlengd skal vera eins stutt og mögulegt er. Innan 3 mánaða skal meta hvort áframhaldandi meðferð sé viðeigandi og reglulega eftir það. Klínískar upplýsingar liggja fyrir um allt að 12 mánaða samfellda notkun.

Hætta má meðferð án þess að minnka skammta smám saman.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir að taka QUVIVIQ á háttatíma á ekki að taka skamtinn um nóttina.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi er ekki þörf á aðlögun skammta. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður skammtur ein 25 mg tafla einu sinni að kvöldi (sjá kafla 5.2). Daridorexant hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og notkun þess er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.m.t. verulega skerta) er ekki þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Samhliðagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A4 hemlum

Ráðlagður skammtur við notkun með í meðallagi öflugum CYP3A4 hemlum er ein 25 mg tafla einu sinni að kvöldi (sjá kafla 4.5).

Forðast skal neyslu greipaldins eða greipaldinsafa á kvöldin.

Samhliðagjöf með lyfjum sem bæla miðtaugakerfið

Við samhliðagjöf með lyfjum sem bæla miðtaugakerfið getur verið þörf á aðlögun á skömmtum QUVIVIQ og/eða hinna lyfjanna, byggt á klínísku mati, vegna mögulega samverkandi áhrifa (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun daridorexant hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

QUVIVIQ má taka með eða án matar. Ef QUVIVIQ er notað fljótlega eftir stóra máltíð getur það hins vegar dregið úr áhrifum á upphaf svefns (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Svefnflog.
- Samhliðanotkun með öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aldraðir

Vegna almennrar fallhættu hjá öldruðum skal gæta varúðar við notkun daridorexant hjá þessum aldurshópi þótt klínískar rannsóknir hafi ekki sýnt aukna tíðni falls með daridorexant samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar þegar QUVIVIQ er gefið sjúklingum eldri en 75 ára vegna þess að upplýsingar um verkun og öryggi hjá þessum aldurshópi eru takmarkaðar.

Bælandi áhrif á miðtaugakerfi

Vegna þess að daridorexant verkar með því að draga úr vökuvitund skal vara sjúklinga við því að stunda hugsanlega hættulegar athafnir, aka eða stjórna stórum vélum nema þeim finnist þeir hafa óskerta athygli, einkum á fyrstu dögum meðferðar (sjá kafla 4.7).

Gæta skal varúðar þegar QUVIVIQ er ávísað samhliða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið vegna hugsanlega samverkandi áhrifa og íhuga skal aðlögun skammts annað hvort QUVIVIQ eða samhliða lyfsins sem bælir miðtaugakerfið.

Vara skal sjúklinga við því að drekka áfengi meðan á meðferð með QUVIVIQ stendur (sjá kafla 4.5).

Svefnlömun, ofskynjanir og einkenni sem líkjast tilfinningaslekju

Við notkun daridorexant getur komið fram svefnlömun sem felur í sér að ekki er hægt að hreyfa sig eða tala í nokkrar mínútur á milli svefns og vöku, og svefnhöfga-/svefnrofaskynvilla, meðal annars greinileg og óhugnanleg skynjun, einkum á fyrstu vikum meðferðar (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá einkennum sem líkjast vægri tilfinningaslekju við notkun tvíþættra orexín viðtakahemla.

Þeir sem ávísa lyfinu skulu útskýra eðli þessara atvika fyrir sjúklingum þegar QUVIVIQ er ávísað. Ef þessi tilvik koma fram þarf að meta sjúklinga frekar og, allt eftir eðli og alvarleika atvikanna, skal íhuga að hætta notkun lyfsins.

Versnun þunglyndis eða sjálfsvígshugsana

Hjá sjúklingum sem voru þunglyndir fyrir og fá meðferð með svefnlyfjum, hefur verið greint frá versnun þunglyndis og sjálfsvígshugsana og -athafna. Eins og við á um önnur svefnlyf, skal gæta varúðar við gjöf QUVIVIQ hjá sjúklingum sem sýna einkenni þunglyndis.

Tilkynnt hefur verið um einangruð tilvik sjálfsvígshugsana í 3. stigs klínískum rannsóknum hjá einstaklingum sem fyrir voru með geðræn vandamál og/eða bjuggu við mikið álag, hjá öllum meðferðarhópum, einnig þeim sem fengu lyfleysu. Tilhneiging til sjálfsvígs getur verið til staðar hjá sjúklingum með þunglyndi og þörf gæti verið á verndarráðstöfunum.

Sjúklingar með samhliða geðræna sjúkdóma

Gæta skal varúðar við gjöf QUVIVIQ hjá sjúklingum með samhliða geðræna sjúkdóma vegna þess að upplýsingar um verkun og öryggi hjá þessum sjúklingahópi eru takmarkaðar.

Sjúklingar með skerta öndunarstarfsemi

Daridorexant hækkaði ekki tíðni tilvika öndunarstopps/vanöndunar og olli ekki minni súrefnismettun hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan (5 til < 30 tilvik á hverja klukkustund svefns) eða alvarlegan (≥ 30 tilvik á hverja klukkustund svefns) teppukæfisvefn (obstructive sleep apnoea)

(OSA)). Það olli heldur ekki minni súrefnismettun hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega langvinna lungnateppu (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)). Daridorexant hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega langvinna lungnateppu ($FEV_1 < 40\%$ af spágildi).

Gæta skal varúðar þegar QUVIVIQ er ávísað handa sjúklingum með alvarlega lungnateppu.

Hugsanleg misnotkun og fíkn

Í klínískum rannsóknum á daridorexant kom engin vísbending fram um lyfjamisnotkun eða fráhrarfseinkenni sem benda til fíknar þegar meðferð var hætt hjá einstaklingum með svefnleysi.

Í rannsókn á misnotkunarhneigð með daridorexant (50, 100 og 150 mg) sem var gerð hjá félagslegum lyfjanotendum (recreational drug users) sem þjáast ekki af svefnleysi ($n = 72$), kallaði daridorexant (100 og 150 mg) fram svipaðar „vinsældir lyfsins“ og zolpidem (30 mg). Vegna þess að einstaklingar með sögu um misnotkun eða fíkn tengda áfengi eða öðrum efnum geta verið í meiri hættu á misnotkun QUVIVIQ skal fylgjast náið með þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Notkun lyfsins er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf daridorexant

CYP3A4 hemlar

Samhliðagjöf daridorexant 25 mg með í meðallagi öfluga CYP3A4 hemlinum diltiazem (240 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum einstaklingum hækkaði daridorexant útsetningarbreyturnar AUC og C_{max} 2,4-falt og 1,4-falt, í sömu röð. Hjá sjúklingum sem nota í meðallagi öfluga CYP3A4 hemla (t.d. eryþrómycín, cíprófloxacín, cýklósporín) er ráðlagður skammtur QUVIVIQ 25 mg.

Engar klínískar rannsóknir hafa farið fram með öflugum CYP3A4 hemli. Samhliða notkun QUVIVIQ með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. itrakónazól, claritrómýcín, ritónavír) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

Forðast skal neyslu greipaldins eða greipaldinsafa á kvöldin.

CYP3A4 örvar

Samhliðagjöf efavírenz (600 mg einu sinni á dag), sem er í meðallagi öflugur CYP3A4 örvi, hjá heilbrigðum einstaklingum lækkaði daridorexant útsetningarbreyturnar AUC og C_{max} um 61% og 35%, í sömu röð.

Byggt á þessum niðurstöðum lækkar samhliða notkun með í meðallagi öflugum eða öflugum CYP3A4 örva útsetningu daridorexant verulega, sem getur dregið úr verkun.

Sýrustillandi magalyf

Leysni daridorexant er háð sýrustigi. Samhliðagjöf með famotidíni (40 mg), hemill á seytingu magasýru, hjá heilbrigðum einstaklingum lækkaði C_{max} fyrir daridorexant um 39% á meðan AUC hélst óbreytt.

Ekki er þörf á að skammtaáðlögun þegar QUVIVIQ er notað samhliða lyfjameðferð til að lækka sýrustig í maga.

Citalopram

Samhliðagjöf 20 mg citalopram, sem er sértækur serótónín endurupptökuhemill (SSRI), hjá heilbrigðum einstaklingum hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf 50 mg daridorexant.

Áhrif daridorexant á lyfjahvörf annarra lyfja

Hvarfefni CYP3A4

Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu daridorexant og midazólám, sem er næmt hvarfefni CYP3A4, hafði daridorexant í 25 mg skammti ekki áhrif á lyfjahvörf midazólám, sem bendir til þess að CYP3A4 hafi ekki örvandi eða hamlandi áhrif í þessum skammti. Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 50 mg daridorexant og midazólám, hækkaði útsetning (AUC) midazólám um 42%, sem bendir til vægt hamlandi áhrifa á CYP3A4. Gæta skal varúðar þegar 50 mg QUVIVIQ er gefið samhliða næmum hvarfefnum CYP3A4 með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. háskammta simvastatín, takrólímús). Í sömu rannsókninni örvaði gjöf 50 mg daridorexant í 7 daga ekki CYP3A4, því má gefa getnaðarvarnarlyf með QUVIVIQ.

Hvarfefni CYP2C9

Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu daridorexant og warfarín, sem er næmt hvarfefni CYP2C9, hafði daridorexant í 50 mg skömmtum ekki áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif warfaríns, sem bendir til þess að það hafi engin áhrif á CYP2C9. Gefa má hvarfefni CYP2C9 með QUVIVIQ án skammtaáðlögunar.

Hvarfefni BCRP eða P-gp flutningspróteína

Í klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 25 mg og 50 mg daridorexant og rósuvasatín, sem er hvarfefni BCRP, hafði daridorexant ekki áhrif á lyfjahvörf rósuvasatín, sem bendir til þess að það hafi ekki hamlandi áhrif á BCRP. Gefa má hvarfefni BCRP með QUVIVIQ án skammtaáðlögunar.

Í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu daridorexant 50 mg og dabigatran etexílat, sem er næmt hvarfefni P-gp, hækkaði AUC og C_{max} fyrir dabigatran um 42% og 29%, í sömu röð, sem bendir til vægrar hömlunar P-gp. Gæta skal varúðar við samhliðagjöf QUVIVIQ með hvarfefnum P-gp með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. digoxín).

Alkóhól

Hjá heilbrigðum einstaklingum leiddi samtímis inntaka alkóhóls til lengri frásogstíma daridorexants (t_{max} hækkaði um 1,25 klst.). Útsetning daridorexant (C_{max} og AUC) og $t_{1/2}$ voru óbreytt.

Citalopram

Samhliðagjöf 50 mg daridorexant hjá heilbrigðum einstaklingum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf citalopram við jafnvægi.

Lyfhrifafræðilegar milliverkanir

Alkóhól

Samhliðagjöf 50 mg daridorexant með alkóhóli leiddi til samverkandi áhrifa á hughreyfigetu.

Citalopram

Engin marktæk milliverkun á hughreyfigetu sást þegar 50 mg daridorexant var gefið samhliða 20 mg citalopram hjá heilbrigðum einstaklingum við jafnvægi.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun daridorexant á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þar af leiðandi skal eingöngu nota QUVIVIQ á meðgöngu ef klínískt ástand móður krefst meðferðar með daridorexant.

Brjóstagjöf

Fyrirbyggjandi upplýsingar hjá 10 konum með barn á brjósti sem fengu 50 mg daridorexant benda til þess að daridorexant í brjóstamjólk sé mjög lítið, þar sem hluti daridorexant skammts handa móður sem skilst út í brjóstamjólk er 0,02%.

Ekki er hægt að útiloka óhóflegan svefnhöfga hjá börnum á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með QUVIVIQ.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif útsetningar daridorexant á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svefnlyf hafa mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Í slembiraðaðri, tvíblindri víxlrannsókn með virkum samanburði við lyfleysu voru metin áhrif gjafar daridorexant að kvöldi á akstursgetu næsta morgun með aksturshermi, 9 klukkustundum eftir skammtagjöf hjá heilbrigðum einstaklingum sem ekki þjást af svefnleysi á aldrinum 50 til 79 ára. Prófað var eftir 1 nótt (upphafsskammt) og eftir 4 nætur í röð af daridorexant 50 mg meðferð. Lyfið Zopiclone 7,5 mg var notað í virkum samanburði.

Morguninn eftir gjöf fyrsta skammts, skerti daridorexant aksturhæfni í hermi samkvæmt mældri breytingu á staðlaðri akstursstöðu (Standard Deviation of the Lateral Position (SDLP)). Engin áhrif á aksturshæfni sáust eftir 4 nætur af samfelldri lyfjagjöf. Zopiclone skerti marktækt aksturshæfni í hermi mælt á báðum tímapunktum.

Vara skal sjúklinga við því að stunda hugsanlega hættulegar athafnir, aka eða stjórna stórum vélum nema þeim finnist þeir vera með óskerta athygli, sérstaklega fyrstu daga meðferðar (sjá kafla 4.4) Til þess að lágmarka áhættu er mælt með því að um það bil 9 klukkustundir líði á milli notkunar QUVIVIQ og aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru höfuðverkur og svefnhöfgi.

Meirihluti aukaverkana voru vægar eða í meðallagi miklar. Engar vísbendingar sáust um að tíðni eða alvarleiki aukaverkana væri skammtaháður. Aukaverkanir hjá öldruðum einstaklingum voru í samræmi við það sem sást hjá yngri einstaklingum.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru sýndar aukaverkanir sem komu fram í rannsókn 1 og rannsókn 2 eða við notkun eftir markaðssetningu.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Öryggi daridorexant var metið í þremur 3. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Samtals fengu 1.847 einstaklingar (þ.m.t. um 40% aldraðir einstaklingar ≥ 65 ára) daridorexant 50 mg (N = 308), 25 mg (N = 618), 10 mg (N = 306) eða lyfleysu (N = 615). Samtals fengu 576 einstaklingar meðferð með daridorexant í að minnsta kosti 6 mánuði og 331 í að minnsta kosti 12 mánuði.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (meðal annars útbrot, ofsakláði)	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Ofskynjanir	Sjaldgæfar
	Öðlilegir draumar, martraðir	Sjaldgæfar
	Svefnanganga	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
	Svefnhöfgi	Algengar
	Sundl	Algengar
	Svefnlömum	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Svefnhöfgi

Greint var frá svefnhöfga hjá 3% og 2% einstaklinga sem fengu meðferð með daridorexant 25 mg og 50 mg, í sömu röð, samanborið við 2% einstaklinga sem fengu lyfleysu.

Svefnlömum og ofskynjanir

Greint var frá svefnlömum hjá 0,5% og 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með daridorexant 25 mg og 50 mg, í sömu röð, samanborið við engan sem fékk lyfleysu. Greint var frá svefnhöfga- og svefnrofaskynvillu, hjá 0,6% einstaklinga sem fengu daridorexant 25 mg samanborið við engin tilvik með daridorexant 50 mg eða lyfleysu. Svefnlömum og ofskynjanir koma aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum lyfjafræðirannsóknum fengu heilbrigðir einstaklingar staka skammta sem námu allt að 200 mg daridorexant (4-faldur ráðlagður skammtur). Við skammta sem voru hærri en

meðferðarskammtar sáust aukaverkanirnar svefnhöfði, vöðvaslappleiki, athyglisruflanir, þreyta, höfuðverkur og hægðatregða.

Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtun daridorexant. Við ofskömmtun skal veita almenna meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð og fylgjast skal náið með sjúklingum. Skilun er ekki líkleg til árangurs vegna þess að daridorexant hefur mikla próteinbindingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, orexínblokkar, ATC- flokkur: N05CJ03

Verkunarháttur

Daridorexant er tvíþættur orexín viðtakahemill sem verkar á bæði orexín 1 og orexín 2 viðtaka og jafnt á báða. Orexín taugapeptíðin (orexín A og orexín B) verka á orexín viðtaka til að stuðla að vökuvitund. Daridorexant mótverkar virkjun orexín taugapeptíða á orexín viðtaka og dregur þar af leiðandi úr vökuvilja, sem auðveldar svefn, án þess að breyta hlutföllum svefnstiga (samkvæmt mælingum með heilarafriti í nagdýrum eða svefnmælingum hjá sjúklingum sem þjást af svefnleysi).

Verkun og öryggi

Verkun daridorexant var metin í tveimur fjölsetra slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs rannsóknum á tveimur samhlíða hópum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 og rannsókn 2, sem voru með sama sniði.

Samtals var 1.854 einstaklingum sem þjást af svefnröskunum (óánægja með gæði eða lengd svefns í að minnsta kosti 3 mánuði, með klínískt marktækri þjáningu eða skerðingu á virkni á dagtíma) slembiraðað til að fá daridorexant eða lyfleysu einu sinni á sólarhring, á kvöldin, í 3 mánuði. Í rannsókn 1 var 930 einstaklingum slembiraðað til að fá daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) eða lyfleysu (N = 310). Í rannsókn 2 var 924 einstaklingum slembiraðað til að fá daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) eða lyfleysu (N = 308). Hlutfall einstaklinga með svefnleysisskor á svefnleysiskvarða (Insomnia Severity Index, ISI) í upphafi var 12% á bilinu 8–14, 58% á bilinu 15–21 og 30% á bilinu 22–28.

Í lok 3 mánaða meðferðartímans var í báðum staðfestingarrannsóknunum 7 daga lokatímabil með lyfleysu en eftir það gátu einstaklingar skráð sig í 9 mánaða tvíblinda framhaldsrannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn 3). Samtals fengu 576 einstaklingar meðferð með daridorexant í að minnsta kosti 6 mánuði af samanlagðri meðferð, þar af fékk 331 meðferð í að minnsta kosti 12 mánuði.

Í rannsókn 1, var meðalaldur einstaklinga 55,4 ár (á bilinu 18 til 88 ára), þar sem 39,1% einstaklinga voru ≥ 65 ára, að meðtöldum 5,8% sem voru ≥ 75 ára. Meirihlutinn var konur (67,1%).

Í rannsókn 2, var meðalaldur einstaklinga 56,7 ár (á bilinu 19 til 85 ára), þar sem 39,3% einstaklinga voru ≥ 65 ára, að meðtöldum 6,1% sem voru ≥ 75 ára. Meirihlutinn var konur (69,0%).

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum voru breyting frá upphafi fram að mánuði 1 og mánuði 3 miðað við tíma þar til varanlegur svefn hefst (Latency to Persistent Sleep (LPS)) og vökur eftir að svefn hófst (Wake After Sleep Onset (WASO)), samkvæmt hlutlægum svefnmælingum á svefnrannsóknarsetri. Tími þar til varanlegur svefn hefst (LPS) er mælikvarði á innleiðslu svefns og vökur eftir að svefn hófst (WASO) er mælikvarði á svefnheldni.

Aukaendapunktur í lækkingu röð mikilvægis með leiðréttingu fyrir höfnunarmistökum (Type 1 error control) voru heildarsvefntími (Total Sleep Time, sTST) samkvæmt mati sjúklinga á hverjum morgni

heima við með því að nota svefndagbók með spurningalista (Sleep Diary Questionnaire (SDQ)) og virkni á dagtíma samkvæmt mati sjúklunga með því að nota hluta sem snýr að syfju úr spurningalista um einkenni og áhrif svefnleysis á dagtíma (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSQ)), á hverju kvöldi heima við. Heildarskor samkvæmt IDSQ og skor á sviði árvekni/vitundar og skaps voru einnig metin til að ljúka mati á virkni á dagtíma.

Áhrif daridorexant á svefn og virkni á dagtíma

Í báðum rannsóknunum jókst verkun daridorexant með hækkandi skammti á hlutlægar (LPS, WASO) og huglægar (sTST) svefnbreytur og einnig á virkni á dagtíma samkvæmt IDSQ matsskori, bæði eftir 1 mánuð og 3 mánuði.

Í rannsókn 1, sýndi 50 mg skammturinn tölfræðilega marktækar ($p < 0,001$) framfarir samanborið við lyfleysu miðað við alla aðal- og aukaendapunkta. Við 25 mg skammtinn náðist tölfræðilega marktækur munur miðað við bæði WASO og sTST í báðum rannsóknunum og miðað við LPS í rannsókn 1. 10 mg skammturinn hafði enga verkun.

Verkun daridorexant var svipuð hjá öllum undirhópum byggt á aldri, kyni, kynþætti og landsvæði.

Tafla 2: Verkun á svefnbreytur og virkni á dagtíma – rannsókn 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Lyfleysa N = 310
WASO (vökur eftir að svefn hófst, lágmark): svefnheldni, hlutlægt mat skv. PSG				
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-29 [-33; -25]	-18 [-22; -15]	-6 [-10; -2]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-23 [-28; -18]	-12 [-17; -7]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-29 [-33; -25]	-23 [-27; -19]	-11 [-15; -7]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-18 [-24; -13]	-12 [-17; -6]	
LPS (tími þar til varanlegur svefn hefst, lágmark): upphaf svefns, hlutlægt mat skv. PSG				
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-31 [-35; -28]	-28 [-32; -25]	-20 [-23; -17]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-11 [-16; -7]	-8 [-13; -4]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-35 [-38; -31]	-31 [-34; -27]	-23 [-26; -20]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-12 [-16; -7]	-8 [-12; -3]	
sTST (huglægur heildarsvefntími, lágmark): skv. mati sjúklings				
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	44 [38; 49]	34 [29; 40]	22 [16; 27]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	22 [14; 30]	13 [5; 20]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	58 [51; 64]	48 [41; 54]	38 [31; 44]

	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	20 [11; 29]	10 [1; 19]	
IDSQ heildarskor fyrir hluta um syfju (virkni á dagtíma): skv. mati sjúklings				
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-3,8 [-4,3; -3,2]	-2,8 [-3,3; -2,2]	-2,0 [-2,6; -1,5]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-1,8 [-2,5; -1,0]	-0,8 [-1,5; 0,0]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Breyting frá upphafi LSM (95% CL)	-5,7 [-6,4; -5,0]	-4,8 [-5,5; -4,1]	-3,8 [-4,5; -3,1]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-1,9 [-2,9; -0,9]	-1,0 [-2,0; 0,0]	

CL = öryggismörk; IDSQ = spurningalisti um einkenni og áhrif svefnleysis á dagtíma (Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); LSM = meðaltal minnstu fervika; PSG = svefnmæling; SD = staðalfrávik.

Tafla 3: Verkun á svefnbreytur og virkni á dagtíma – rannsókn 2

		25 mg N = 309	Lyfleysa N = 308
WASO (vökur eftir að svefn hófst, lágmark): svefnheldni, hlutlægt mat skv. PSG			
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	106 (49)	108 (49)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	80 (44)	93 (50)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-24 [-28; -20]	-13 [-17; -8]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-12 [-18; -6]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	80 (49)	91 (47)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-24 [-29; -19]	-14 [-19; -9]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-10 [-17; -4]	
LPS (tími þar til varanlegur svefn hefst, lágmark): upphaf svefns, hlutlægt mat skv. PSG			
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	69 (41)	72 (46)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	42 (39)	50 (40)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-26 [-31; -22]	-20 [-24; -16]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-6 [-12; -1]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	39 (37)	49 (46)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-29 [-33; -24]	-20 [-24; -15]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-9 [-15; -3]	
sTST (huglægur heildarsvefntími, lágmark): skv. mati sjúklings			
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	308 (53)	308 (52)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	353 (67)	336 (63)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	44 [38; 49]	28 [22; 33]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	16 [8; 24]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	365 (70)	347 (65)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	56 [50; 63]	37 [31; 43]

	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	19 [10; 28]	
IDSIQ heildarskor fyrir hluta um syfju (virkni á dagtíma): skv. mati sjúklings			
Upphafsgildi	Meðaltal (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Mánuður 1	Meðaltal (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-3,5 [-4,1; -2,9]	-2,8 [-3,3; -2,2]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-0,8 [-1,6; 0,1]	
Mánuður 3	Meðaltal (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Breyting frá upphafsgildi LSM (95% CL)	-5,3 [-6,0; -4,6]	-4,0 [-4,7; -3,3]
	Mismunur miðað við lyfleysu LSM (95% CL)	-1,3 [-2,2; -0,3]	

CL = öryggismörk; IDSIQ = spurningalisti um einkenni og áhrif svefnleysis á dagtíma (Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); LSM = meðaltal minnstu fervika; PSG = svefnmæling; SD = staðalfrávik.

Afturkast svefnleysis

Hugsanlegt afturkast svefnleysis var metið á lokatímabilinu með lyfleysu eftir 3 mánaða meðferð með daridorexant í rannsókn 1 og rannsókn 2, þar sem skoðuð var breyting á LPS, WASO og sTST frá upphafi til lokatímabils. Við ráðlagðan 50 mg skammt voru framfarir í meðalgildum fyrir alla þrjá endapunktana á lokatímabilinu samanborið við í upphafi (-15, -3 og 43 mín. fyrir LPS, WASO og sTST, í sömu röð), sem gefur til kynna að engin merki um afturkast svefnleysis voru sjáanleg þegar meðferð var hætt.

Öryggi um miðja nótt

Áhrif daridorexant á öryggi um miðja nótt hefur verið metið í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 18 heilbrigðum fullorðnum (< 65 ára) og 18 heilbrigðum öldruðum (≥ 65 ára) einstaklingum. Stöðugleiki líkamsstöðu, mældur með því að meta líkamsjafnvægi með sérstökum mæli líkamsjafnvægis u.þ.b. 5 mín. eftir vöknun, var metinn með áætlaðri vöknun 4 klst. eftir gjöf 25 og 50 mg daridorexant. Geta til að vakna við hljóðáreiti og andleg virkni (minni) voru einnig metin.

Hjá undirhópi heilbrigðra fullorðinna einstaklinga (< 65 ára) leiddi 25 mg og 50 mg næturskammtur til minnkaðs líkamsjafnvægis og nam munurinn á meðaltali minnstu fervika (95% CI) 64,8 mm (16,0; 113,7) og 97,3 mm (48,4; 146,1), í sömu röð, samanborið við lyfleysu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á daridorexant hjá einum eða fleiri undirhópum barna við svefnleysi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Daridorexant frásogast hratt eftir inntöku og nær hámarkspéttni í plasma innan 1–2 klukkustunda. Við 100 mg skammt til inntöku er nýting daridorexant 62%.

Útsetning daridorexant í plasma er skammtaháð á bilinu 25 og 50 mg.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði matur ekki áhrif á heildarútsetningu. Seinkun var á $t_{\max}$ um 1,3 klukkustundir og $C_{\max}$ lækkaði um 16% fyrir 50 mg daridorexant eftir fitu- og orkuríka máltíð.

Dreifing

Dreifingarrúmmál daridorexant er 3 l. Daridorexant er mikið bundið (99,7%) plasmapróteinum, aðallega albúminum og í minna mæli alfa-sýru glýkópróteini. Hlutfallið milli blóðs og plasma er 0,64.

Umbrot

Daridorexant umbrotnar að miklu leyti og aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (89%). Önnur CYP ensím eru ekki klínískt mikilvæg og stuðla hvert um sig að minna en 3% af útskilnaði með umbroti. Ekkert aðalumbrotsefna í mönnum (M1, M3 og M10) stuðlar að lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins.

Daridorexant hamlar nokkur CYP ensím *in vitro*. Öflugasta hömlunin sást á CYP3A4 með K_i sem nam 4,6–4,8 μM (sjá kafla 4.5). Hömlun CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 var minni, með IC_{50} gildi á bilinu 8,2–19 μM . Daridorexant örvar CYP3A4 mRNA tjáningu í lifrarfrumum manna með EC_{50} sem nemur 2,3 μM og, í minna mæli, CYP2C9 og CYP2B6. Stýrð fjölgun allra CYP ensíma verður fyrir tilstilli virkjunar PXR viðtaka með EC_{50} sem nemur 3 μM . Daridorexant örvar ekki CYP1A2.

Daridorexant hamlar mismunandi ferjuprótein *in vitro* og hefur öflugustu hamlandi áhrifin á BCRP með IC_{50} sem nemur 3,0 μM (sjá kafla 4.5). Hömlun annarra ferjupróteina, meðal annars OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 og P-gp/MDR1 var minni, með IC_{50} gildi á bilinu 8,4–71 μM .

Brotthvarf

Helsta útskilnaðarleiðin er með saur (u.þ.b. 57%), og svo með þvagi (u.þ.b. 28%). Óbreytt lyfjaform fannst aðeins í snefilmagni í þvagi og saur.

Endanlegur helmingunartími daridorexant er u.þ.b. 8 klukkustundir.

Lyfjahvörf daridorexant eftir gjöf margra skammta sýndu svipaðar lyfjahvarfabreytur og þær sem sáust eftir gjöf staks skammts. Engin uppsöfnun sást.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Enginn klínískt marktækur munur fannst á lyfjahvörfum daridorexant á grundvelli aldurs, kyns, kynþáttar eða líkamsstærðar. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 25 mg daridorexant skammts voru einstaklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor 5–6) með svipaða útsetningu fyrir óbundnu daridorexant samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor 7–9) hækkaði útsetning fyrir óbundnu daridorexant (AUC) 1,6-falt og helmingunartími 2,1-falt, samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Byggt á þessum niðurstöðum er skammtaaðlögun ráðlögð hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Daridorexant hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor ≥ 10) og notkun þess er ekki ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks 25 mg skammt voru lyfjahvörf daridorexant svipuð hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Byggt á þessum niðurstöðum má gefa daridorexant sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi af hvaða stigi sem er, án þess að þörf sé á skammtaaðlögun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Daridorexant hefur heldur ekki valdið neinum teiknum sem benda til hugsanlegrar misnotkunar eða líkamlegrar fíknar.

Engar aukaverkanir sáust í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekinna skammta í rottum og hundum við útsetningu sem var 72-föld og 14-föld, í sömu röð, útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt 50 mg/dag.

Hjá hundum sem fengu jákvæða örvun við leik sáust skyndileg köst vöðvamáttleysis sem minna á tilfinningaslekju, sem öfgakennd lyfjafræðileg áhrif daridorexant, frá viku 7 og síðar og komu ekki fram eftir að meðferð var hætt. Staðfest var að almennt sáust engin áhrif við útsetningu sem var 45-föld (kvendýr) og 78-föld (karldýr) útsetning manna við 50 mg/dag fyrir fría hlutann.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Povidón
Krosskarmellósa natríum
Silíkontvíoxíð
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Glýseról
Talkúm (E533)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172; 50 mg töflur)
Rautt járnoxíð (E172; 25 mg og 50 mg töflur)
Svart járnoxíð (E172; 25 mg og 50 mg töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna úr pólývínýlklóríði (PVC) húðuðu með pólývínýlidenklóríði (PVdC) með álmindri PVC filmu innsiglið með þynnu úr álfilmu, pakkað í pappaðskju.

Pakkningastærð með 10, 20 eða 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur
daridorexant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg daridorexant (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur

20 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

QUVIVIQ 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI– UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

QUVIVIQ 25 mg töflur
daridorexant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Idorsia

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur
daridorexant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg daridorexant (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

QUVIVIQ 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI– UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

QUVIVIQ 50 mg töflur
daridorexant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Idorsia

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

daridorexant

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um QUVIVIQ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota QUVIVIQ
3. Hvernig nota á QUVIVIQ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á QUVIVIQ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um QUVIVIQ og við hverju það er notað

QUVIVIQ inniheldur virka efnið daridorexant, sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast „orexín viðtakahemlar“.

QUVIVIQ er ætlað til að meðhöndla svefnleysi hjá fullorðnum.

Hvernig QUVIVIQ virkar

Orexín er efni sem heilinn framleiðir sem hjálpar þér að halda þér vakandi. Með því að blokka verkum orexíns, gerir QUVIVIQ þér kleift að sofna hraðar og sofa lengur og bætir getu þína til að virka eðlilega á daginn.

2. Áður en byrjað er að nota QUVIVIQ

Ekki má nota QUVIVIQ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir daridorexant eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
 - ef þú ert með svefnflog, ástand sem veldur því að þú sofnar skyndilega og óvænt hvenær sem er.
 - ef þú tekur lyf sem geta aukið magn QUVIVIQ í blóðinu eins og:
 - lyf til inntöku við sveppasýkingum eins og ketokónazól, posakónazól, vorikónazól, itrakónazól.
 - sum lyf við bakteríusýkingum eins og sýklalyfin klaritrómycín, jósamycín, telitrómycín, troleandomycín.
 - sum lyf við HIV-sýkingu eins og ritonavír, elvitegravír, indinavír, sakvínavír, telaprevír, danóprevír, lopinavír, nefinavír, bóceprevír.
 - sum krabbameinslyf eins og ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib.
- Spurðu lækinn hvort lyfið sem þú tekur komi í veg fyrir að þú takir QUVIVIQ.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en QUVIVIQ er notað ef þú:

- ert með þunglyndi eða ert með eða hefur verið með sjálfsvígshugsanir
- ert með gæðrænan sjúkdóm
- notar lyf sem hafa áhrif á heilann eins og meðferð við kvíða eða þunglyndi
- hefur reglulega notað ávana- og fíkniefni (nema sem lyf) eða verið háð/ur lyfjum eða áfengi
- ert með lifrarávandamál: allt eftir því hversu alvarlega það er, getur verið að notkun QUVIVIQ sé ekki ráðlögð eða að nota þurfi minni skammt
- ert með öndunarerfiðleika (svo sem alvarlega langvinna lungnateppu)
- ert með sögu um að detta og ert eldri en 65 ára (vegna þess að almennt er meiri fallhætta hjá sjúklingum > 65 ára).

Læknirinn gæti viljað fylgjast með því hvaða áhrif lyfið hefur á þig.

Láttu læknum vita ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum á meðan þú notar QUVIVIQ:

- svefnlömun: tímabundið er ekki hægt að hreyfa sig eða tala í allt að nokkrar mínútur þegar vaknað er eða sofnað
- ofskynjanir: sjá eða heyra greinilega eða truflandi hluti sem eru ekki raunverulegir þegar þú vaknar eða sofnar

Ef þú ert með þunglyndi og finnur fyrir versnun eða hugsunum um sjálfsskaða skaltu hafa strax samband við læknum.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem QUVIVIQ hefur ekki verið prófað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða QUVIVIQ

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð vegna þess að:

- sum sýklalyf (erýtrómycín, ciprófloxacín, klaritrómycín, rifampicín), ónæmisbælandi lyf (cýklósporín), sveppalyf (itrakónazól), krabbameinsmeðferðir (ceritinib) eða HIV-meðferðir (ritonavír, efavírenz) geta aukið eða minnkað magn QUVIVIQ í blóðinu. Verið getur að notkun sumra þessara lyfja sé ekki ráðlögð með QUVIVIQ (sjá kaflann „Ekki má nota QUVIVIQ“).
- Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi þetta.
- sum lyf sem hafa áhrif á heilann (t.d. díazepam, alprazolam) geta milliverkað við QUVIVIQ. Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi þetta.
- sum lyf við blóðstorkukvillum eins og dabigatran geta milliverkað við QUVIVIQ, sem gæti krafist þess að varúðar sé gætt. Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi þetta.
- sum lyf við skertri starfsemi hjartans eins og digoxín geta milliverkað við QUVIVIQ, sem gæti krafist þess að varúðar sé gætt. Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi þetta.

Notkun QUVIVIQ með mat, drykk og áfengi

Áfengisneysla með QUVIVIQ getur aukið hættuna á skertu jafnvægissskyni og samhæfingu.

Þú skalt forðast greipaldin eða greipaldinsafa á kvöldin vegna þess að það getur aukið magn QUVIVIQ í blóðinu.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort QUVIVIQ geti skaðað ófætt barnið.

Lítið magn af QUVIVIQ berst í brjóstamjólk. Þú skalt ræða við lækinn um hvernig sé best að gefa barninu á meðan á meðferð með QUVIVIQ stendur.

Ekki er þekkt hvort QUVIVIQ hafi áhrif á frjósemi manna.

Akstur og notkun véla

Mælt er með því að um það bil 9 klukkustundir líði á milli notkunar QUVIVIQ og aksturs eða notkunar véla. Þú skalt gæta varúðar við akstur eða notkun véla á morgnana eftir notkun QUVIVIQ. Þú skalt ekki stunda hugsanlega hættulegar athafnir ef þú ert ekki viss um að hafa óskerta athygli, sérstaklega á fyrstu dögum meðferðar.

QUVIVIQ inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á QUVIVIQ

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið QUVIVIQ á að nota

Lækinn mun ráðlegga þér um hvaða skammta af QUVIVIQ á að nota.

Ráðlagður skammtur er ein 50 mg QUVIVIQ tafla á hverju kvöldi.

Ef þú ert með lifrarvandamál eða tekur ákveðin lyf getur verið að lækinn ávísi þér lægri skammti með einni 25 mg QUVIVIQ töflu á hverju kvöldi.

Meðferðarlengd á að vera eins stutt og hægt er. Innan 3 mánaða og reglulega eftir það mun lækinn meta hvort viðeigandi sé að halda meðferðinni áfram.

- Taktu QUVIVIQ einu sinni að kvöldi, um munn, hálf tíma fyrir háttatíma.
- Taka má QUVIVIQ með eða án matar, hins vegar gæti það tekið lengri tíma að virka ef þú tekur það með eða rétt á eftir stórra máltíð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira QUVIVIQ en mælt er fyrir um getur verið að þú finnir fyrir óhóflegri syfju og vöðvamáttleysi. Hafðu strax samband við lækinn.

Ef gleymist að taka QUVIVIQ

Ef þú gleymir að taka QUVIVIQ á háttatíma skaltu ekki taka lyfið seinna um nóttina, annars gætir þú fundið fyrir syfju um morguninn. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota QUVIVIQ

Hætta má meðferð með QUVIVIQ án þess að minnka skammtinn smám saman, og án skaðlegra áhrifa.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þetta lyf getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- óhófleg syfja
- sundl
- þreyta
- ógleði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- að geta tímabundið ekki hreyft sig eða talað (svefnlömun) í allt að nokkrar mínútur þegar farið er að sofa eða vaknað (sjá kafla 2).
- sjá eða heyra greinilega og óhugnanlega hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir; sjá kafla 2)
- ofnæmisviðbrögð (meðal annars útbrot, ofsakláði)
- óeðlilegir draumar, martraðir
- svefnganga

Ráðfærðu þig við lækinn ef eitthvað af þessu kemur fyrir þig.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á QUVIVIQ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

QUVIVIQ inniheldur

Virka innihaldsefnið er daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur daridorexant hýdróklóríð, sem samsvarar 25 mg af daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur daridorexant hýdróklóríð, sem samsvarar 50 mg af daridorexant.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarnar: mannitól (E421), örkristallaður sellulósi (E460), povidón, kroskarmellósa natríum (sjá kafla 2, „QUVIVIQ inniheldur natríum“), silíkontvíoxíð magnesíumsterat.

Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), örkristallaður sellulósi (E460), glýseról, talkúm (E553), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172) gult járnnoxíð (E172; 50 mg töflur eingöngu).

Lýsing á útliti QUVIVIQ og pakkningastærðir

Filmuhúðuð tafla (tafla)

QUVIVIQ 25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósfiðubla þríhyrningslaga tafla með „25“ öðrum megin og „i“ (Idorsia lógó) hinum megin.

QUVIVIQ 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósappelsínugul þríhyrningslaga tafla með „50“ öðrum megin og „i“ (Idorsia lógó) hinum megin.

QUVIVIQ er fáanlegt í þynnupakkningum með 10, 20 eða 30 filmuhúðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach

Þýskaland

Framleiðandi

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach

Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.