

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte
QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daridoreksanthydroklorid tilsvarende 25 mg daridoreksant.

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daridoreksanthydroklorid tilsvarende 50 mg daridoreksant.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyslilla trekantede filmdrasjerte tabletter med buede sider, preget med «25» på den ene siden og «i» på den andre siden.

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysoransje trekantede filmdrasjerte tabletter med buede sider, preget med «50» på den ene siden og «i» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

QUVIVIQ er indisert for behandling av voksne pasienter med søvnløshet karakterisert ved symptomer som har vært til stede i minst tre måneder og som har betydelig innvirkning på funksjonsevnen om dagen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne er én tablett på 50 mg én gang per kveld, tatt oralt om kvelden innen 30 minutter før du legger deg. Basert på klinisk vurdering kan enkelte pasienter behandles med 25 mg én gang per kveld (se pkt. 4.4 og 4.5).

Maksimal daglig dose er 50 mg.

Behandlingen bør vare så kort som mulig. Det bør vurderes på nytt om fortsatt behandling er hensiktsmessig innen 3 måneder og jevnlig deretter. Kliniske data er tilgjengelige for opptil 12 måneders kontinuerlig behandling.

Behandlingen kan stoppes uten nedtitrering.

Glemt dose

Hvis en pasient glemmer å ta QUVIVIQ ved sengetid, skal denne dosen ikke tas i løpet av natten.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon er dosejustering ikke nødvendig. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er den anbefalte dosen én tablett på 25 mg én gang per kveld (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er daridoreksant ikke studert og anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert alvorlig) er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering med moderate CYP3A4-hemmere

Den anbefalte dosen ved bruk sammen med moderate CYP3A4-hemmere er én tablett på 25 mg én gang per kveld (se pkt. 4.5).

Inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice om kvelden bør unngås.

Samtidig administrering med midler som demper sentralnervesystemet (CNS)

Ved samtidig administrering med CNS-dempende legemidler kan det være nødvendig å justere dosen av QUVIVIQ og/eller de andre legemidlene, basert på klinisk evaluering, på grunn av potensielt additive effekter (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (> 65 år). Det finnes begrenset med data for pasienter som er eldre enn 75 år. Det finnes ingen data for pasienter som er eldre enn 85 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av daridoreksant hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

QUVIVIQ kan tas med eller uten mat. Imidlertid kan det å ta QUVIVIQ kort tid etter et stort måltid redusere effekten av legemidlet når du sovner (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Narkolepsi.
- Samtidig bruk med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eldre

På grunn av den generelle fallrisikoen hos eldre bør daridoreksant brukes med forsiktighet i denne populasjonen, selv om kliniske studier ikke viste en økning i forekomsten av fall for daridoreksant sammenlignet med placebo.

QUVIVIQ bør administreres med forsiktighet til pasienter som er eldre enn 75 år, siden data om effekt og sikkerhet er begrenset for denne populasjonen.

CNS-dempende effekter

Daridoreksant virker ved å redusere våkenhet og derfor bør pasienter advares mot å delta i potensielt farlige aktiviteter, kjøre bil eller betjene store maskiner, med mindre de føler seg fullstendig våkne, spesielt de første dagene av behandlingen (se pkt. 4.7).

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av QUVIVIQ samtidig med CNS-dempende legemidler på grunn av potensielt additive effekter, og en dosejustering av enten QUVIVIQ eller samtidige CNS-dempende legemidler bør vurderes.

Pasienter bør advares mot å drikke alkohol mens de behandles med QUVIVIQ (se pkt. 4.5).

Søvnparalyse, hallusinasjoner, og katapleksi-lignende symptomer

Søvnparalyse, manglende evne til å bevege seg eller snakke i opptil flere minutter under overganger mellom søvn og våkenhet, og hypnagoge/hypnopompe hallusinasjoner, inkludert livaktige og forstyrrende fornemmelser, kan oppstå med daridoreksant, hovedsakelig i de første ukene av behandlingen (se pkt. 4.8).

Symptomer som ligner mild katapleksi, er rapportert med doble oreksinreseptorantagonister.

Forskrivere bør forklare arten av disse hendelsene til pasienten når de forskriver QUVIVIQ. Dersom slike hendelser skulle oppstå, må pasienten vurderes ytterligere, og avhengig av arten og alvorlighetsgraden av hendelsene bør seponering av behandlingen vurderes.

Forverring av depresjon og selvmordstanker

Hos primært deprimerte pasienter som behandles med hypnotika, er det rapportert om forverring av depresjon og selvmordstanker og -handlinger. Som med andre hypnotika bør QUVIVIQ administreres med forsiktighet til pasienter som viser symptomer på depresjon.

Isolerte tilfeller av selvmordstanker er rapportert i kliniske fase 3-studier på forsøkspersoner med preeksisterende psykiatriske tilstander og/eller stressende levekår på tvers av alle behandlingsgrupper, inkludert placebo. Suicidale tendenser kan finnes hos pasienter med depresjon, og beskyttelsestiltak kan være nødvendig.

Pasienter med psykiatriske komorbiditeter

QUVIVIQ bør administreres med forsiktighet til pasienter som har psykiatriske komorbiditeter, siden data om effekt og sikkerhet er begrenset for denne pasientpopulasjonen.

Pasienter med nedsatt luftveisfunksjon

Daridoreksant økte ikke forekomsten av apné-/hypopnéhendelser og forårsaket ikke oksygenesaturasjon hos pasienter med mild til moderat (5 til < 30 hendelser per time med søvn) eller alvorlig (≥ 30 hendelser per time med søvn) obstruktiv søvnapné (OSA). Det forårsaket heller ikke

oksygendesaturasjon hos pasienter med moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Daridoreksant er ikke studert hos pasienter med alvorlig KOLS ($FEV_1 < 40\%$ av forventet).

Det bør utvises forsiktighet når QUVIVIQ forskrives til pasienter med alvorlig KOLS.

Potensial for misbruk og avhengighet

Det var ingen tegn på misbruk eller abstinenssymptomer som indikerer fysisk avhengighet ved seponering av behandling i kliniske studier med daridoreksant på forsøkspersoner med søvnløshet.

I en studie på muligheten for misbruk av daridoreksant (50, 100 og 150 mg) utført på rusmiddelbrukere som ikke led av søvnløshet ($n = 72$), ga daridoreksant (100 og 150 mg) lignende «drug liking»-gradering som zolpidem (30 mg). Personer med historie med misbruk eller avhengighet av alkohol eller andre stoffer kan ha økt risiko for å misbruke QUVIVIQ, og disse pasientene bør derfor følges nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ikke at pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bruker legemidlet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til daridoreksant

CYP3A4-hemmere

Hos friske personer økte samtidig administrering av daridoreksant 25 mg med den moderate CYP3A4-hemmeren diltiazem (240 mg én gang daglig) parameterne for daridoreksanteksponering AUC og C_{max} med henholdsvis 2,4 ganger og 1,4 ganger. Hos pasienter som tar moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, cyklosporin), er den anbefalte dosen QUVIVIQ 25 mg.

Det ble ikke utført noen klinisk studie med en sterk CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av QUVIVIQ med sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. itraconazol, klaritromycin, ritonavir) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice om kvelden bør unngås.

CYP3A4-induktorer

Hos friske forsøkspersoner reduserte samtidig administrering av efavirenz (600 mg én gang daglig), en moderat CYP3A4-induktor, parameterne for daridoreksanteksponering AUC og C_{max} med henholdsvis 61 % og 35 %.

Basert på disse resultatene reduserer samtidig bruk med en moderat eller sterk CYP3A4-induktor eksponeringen for daridoreksant betydelig, noe som kan redusere effekten.

Gastriske pH-modifikatorer

Løseligheten til daridoreksant er pH-avhengig. Hos friske personer reduserte samtidig administrering med famotidin (40 mg), en hemmer av magesyresekresjon, daridoreksant C_{max} med 39 % mens AUC forble uendret.

Ingen dosejustering er nødvendig når QUVIVIQ brukes samtidig med behandlinger som reduserer surheten i magen.

Citalopram

Hos friske forsøkspersoner hadde samtidig administrering av 20 mg citalopram, en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI), ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til 50 mg daridoreksant.

Effekt av daridoreksant på farmakokinetikken til andre legemidler

Substrater av CYP3A4

I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner som fikk daridoreksant og midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, påvirket ikke daridoreksant i en dose på 25 mg farmakokinetikken til midazolam, noe som indikerer fravær av CYP3A4-induksjon eller -hemming ved denne dosen. I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner som fikk 50 mg daridoreksant og midazolam, økte eksponeringen (AUC) for midazolam med 42 %, noe som indikerer en mild CYP3A4-hemming. Samtidig administrering av 50 mg QUVIVIQ med sensitive CYP3A4-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. høydose simvastatin, takrolimus) bør gjøres med forsiktighet. I den samme studien induserte ikke daridoreksant 50 mg administrert i 7 dager CYP3A4, derfor kan prevensjonsmidler gis samtidig med QUVIVIQ.

Substrater av CYP2C9

I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner som fikk daridoreksant og warfarin, et sensitivt CYP2C9-substrat, påvirket ikke daridoreksant i en dose på 50 mg farmakokinetikken og farmakodynamikken til warfarin, noe som indikerer fravær av effekt på CYP2C9. CYP2C9-substrater kan administreres med QUVIVIQ uten dosejustering.

Substrater av BCRP eller P-gp-transportere

I kliniske studier utført på friske forsøkspersoner som fikk 25 mg og 50 mg daridoreksant og rosuvastatin, et BCRP-substrat, påvirket ikke daridoreksant farmakokinetikken til rosuvastatin, noe som indikerer fravær av hemming av BCRP. BCRP-substrater kan administreres med QUVIVIQ uten dosejustering.

I en klinisk studie utført på friske forsøkspersoner som fikk daridoreksant 50 mg og dabigatran etexilat, et sensitivt P-gp-substrat, økte dabigatran AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis 42 % og 29 %, noe som indikerer en mild P-gp-hemming. Samtidig administrering av QUVIVIQ med P-gp-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin) bør gjøres med forsiktighet.

Alkohol

Hos friske personer førte samtidig inntak med alkohol til forlenget absorpsjon av daridoreksant ($t_{\max}$ økte med 1,25 t). Daridoreksant-eksponering ($C_{\max}$ og AUC) og $t_{1/2}$ forble uendret.

Citalopram

Hos friske forsøkspersoner ble farmakokinetikken til citalopram ved stabil tilstand ikke påvirket av samtidig administrering av 50 mg daridoreksant.

Farmakodynamiske interaksjoner

Alkohol

Samtidig administrering av 50 mg daridoreksant med alkohol førte til additive effekter på psykomotorisk evne.

Citalopram

Ingen relevant interaksjon på psykomotorisk evne ble observert da 50 mg daridoreksant ble administrert samtidig med 20 mg citalopram hos friske forsøkspersoner ved stabil tilstand.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av daridoreksant hos gravide kvinner. Studier på dyr indikerte ikke skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Følgelig skal QUVIVIQ brukes under graviditet kun hvis den kliniske tilstanden til den gravide kvinnen krever behandling med daridoreksant.

Amming

Tilgjengelige data fra en laktasjonsstudie med 10 friske ammende kvinner som fikk 50 mg daridoreksant indikerer at forekomsten av daridoreksant i morsmelk er lav, med en utskillelse i morsmelk på 0,02 % av mors dose med daridoreksant.

En risiko for overdreven søvnighet hos det ammede spedbarnet kan ikke utelukkes. Det må tas en avgjørelse om å avbryte amming eller å avbryte/avstå fra QUVIVIQ-behandling, tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved terapi for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av eksponering for daridoreksant på menneskelig fertilitet. Studier på dyr indikerer ingen innvirkning på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sovemidler har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

En randomisert, dobbeltblind, placebo- og aktiv-kontrollert «cross-over»-studie evaluerte effekten av administrering av daridoreksant om kvelden på kjøreevnen neste morgen, ved bruk av en kjøresimulator, 9 timer etter dosering hos friske forsøkspersoner i alderen 50 til 79 år som ikke led av søvnløshet. Testing ble utført etter 1 kveld (første dose) og etter 4 påfølgende kvelder med behandling med 50 mg daridoreksant. 7,5 mg zopiklon ble brukt som aktiv komparator.

Om morgenen etter administrering av første dose, svekket daridoreksant de simulerte kjøreevnene målt etter SDLP (kjøretøyets grad av vingling i veibanen). Det ble ikke oppdaget noen effekt på kjøreevnen etter 4 påfølgende kvelder med administrering. Zopiklon svekket den simulerte kjøreevnen betydelig på begge tidspunktene.

Pasienter bør advares om å delta i potensielt farlige aktiviteter, kjøre bil eller bruke store maskiner med mindre de føler seg fullstendig våkne, spesielt de første dagene av behandlingen (se pkt. 4.4). For å minimere denne risikoen anbefales det en periode på ca. 9 timer mellom inntak av QUVIVIQ og bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hodepine og søvnighet.

De fleste bivirkningene var milde til moderate. Det ble ikke observert noen bevis på at dosen hadde noe å si for frekvens eller alvorlighetsgrad av bivirkningene. Bivirkningsprofilen for eldre personer samsvarte med bivirkningsprofilen for yngre personer.

Bivirkningstabell

I tabell 1 er oppført bivirkninger som oppsto i Studie 1 og Studie 2 eller etter markedsføring.

Frekvensen av bivirkninger er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter fallende alvorlighetsgrad.

Sikkerheten til daridoreksant ble evaluert i tre placebokontrollerte fase 3 kliniske studier. Totalt 1847 forsøkspersoner (inkludert ca. 40 % eldre forsøkspersoner [≥ 65 år gamle]) fikk daridoreksant 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); eller 10 mg (N = 306), eller placebo (N = 615). Totalt 576 personer ble behandlet med daridoreksant i minst 6 måneder og 331 i minst 12 måneder.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet (inkludert utslett, urtikaria)	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Hallusinasjon	Mindre vanlige
	Uvanlige drømmer, mareritt	Mindre vanlige
	Somnambulisme	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Søvnighet	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Søvnparalyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Søvnighet

Søvnighet ble rapportert hos 3 % og 2 % av forsøkspersonene behandlet med henholdsvis daridoreksant 25 mg og 50 mg, sammenlignet med 2 % av forsøkspersonene på placebo.

Søvnparalyse og hallusinasjoner

Søvnparalyse ble rapportert hos 0,5 % og 0,3 % av forsøkspersonene som fikk henholdsvis daridoreksant 25 mg og 50 mg, sammenlignet med ingen rapporter for placebo. Hypnagog og hypnopompe hallusinasjoner ble rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk daridoreksant 25 mg sammenlignet med ingen tilfeller med daridoreksant 50 mg eller placebo. Søvnparalyse og hallusinasjoner oppstår hovedsakelig i de første ukene av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske farmakologiske studier ble friske forsøkspersoner gitt enkeltdoser på opptil 200 mg daridoreksant (4 ganger anbefalt dose). Ved supratherapeutiske doser ble det observert bivirkninger som søvnighet, muskelsvakhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, utmattelse, hodepine og forstoppelse.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot overdose av daridoreksant. Ved overdose bør det gis generell symptomatisk og støttende medisinsk behandling og pasienten bør overvåkes nøye. Det er usannsynlig at dialyse vil være effektivt, da daridoreksant er sterkt proteinbundet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, oreksinreseptorantagonister, ATC-kode: N05CJ03

Virkningsmekanisme

Daridoreksant er en dobbel oreksinreseptorantagonist, som virker på både oreksin 1- og oreksin 2-reseptorer og ekvipotent på begge. Oreksin-neuropeptidene (oreksin A og oreksin B) virker på oreksinreseptorer for å fremme våkenhet. Daridoreksant antagoniserer aktiveringen av oreksinreseptorer av oreksin-neuropeptidene og reduserer følgelig driften mot våkenhet slik at pasienten kan sovne, uten å endre forholdet av søvnstadier (som vurdert ved elektroencefalografisk registrering hos gnagere eller polysomnografi hos pasienter med søvnløshet).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av daridoreksant ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe fase 3-studier, Studie 1 og Studie 2, som var identiske i utforming.

Totalt 1854 forsøkspersoner med søvnløshetsforstyrrelse (misnøye med søvnmengde eller -kvalitet i minst 3 måneder, med klinisk signifikante plager eller svekkelse av funksjonsevnen om dagen) ble randomisert til å motta daridoreksant eller placebo én gang daglig, om kvelden, i 3 måneder. Studie 1 randomiserte 930 forsøkspersoner til daridoreksant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) eller placebo (N = 310). Studie 2 randomiserte 924 forsøkspersoner til daridoreksant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) eller placebo (N = 308). Ved baseline var andelen forsøkspersoner med en score på Insomnia Severity Index (ISI) på 8–14, 15–21 og 22–28 henholdsvis 12 %, 58 % og 30 %.

Ved slutten av behandlingsperioden på 3 måneder inkluderte begge bekreftende studier en 7-dagers utløpsperiode for placebo, hvorefter forsøkspersonene kunne bli med i en 9-måneders dobbeltblind, placebokontrollert forlengelsesstudie (Studie 3). Totalt 576 forsøkspersoner ble behandlet med daridoreksant i minst 6 måneder med kumulativ behandling, inkludert 331 som ble behandlet i minst 12 måneder.

I Studie 1 hadde forsøkspersonene en gjennomsnittsalder på 55,4 år (fra 18 til 88 år), der 39,1 % av forsøkspersonene ≥ 65 år, inkludert 5,8 % ≥ 75 år. Flertallet var kvinner (67,1 %).

I Studie 2 hadde forsøkspersonene en gjennomsnittsalder på 56,7 år (fra 19 til 85 år), der 39,3 % av forsøkspersonene ≥ 65 år, inkludert 6,1 % ≥ 75 år. Flertallet var kvinner (69,0 %).

De primære effektendepunktene for begge studiene var endringen fra baseline til måned 1 og måned 3 i tid til vedvarende søvn (LPS – Latency to Persistent Sleep) og oppvåkning etter innsovning (WASO – Wake After Sleep Onset), målt objektivt ved polysomnografi i et søvnlaboratorium. LPS er et mål på søvninduksjon og WASO er et mål på opprettholdelse av søvn.

Sekundære endepunkter inkludert i det statistiske testhierarkiet med Type 1-feilkontroll var pasientrapportert total søvntid (sTST – Total Sleep Time), evaluert hjemme hver morgen ved hjelp av et spørreskjema for søvndagbok (SDQ – Sleep Diary Questionnaire), og pasientrapportert

funksjonsevne om dagen, vurdert ved bruk av søvnighetsdomenet i spørreskjemaet om symptomer og innvirkninger av søvnløshet på dagtid (IDSIQ – Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire) hver kveld hjemme. Den totale IDSIQ-poengsummen samt domenescorene for Årvåkenhet/kognisjon og Humør ble også evaluert for å fullføre vurderingen av funksjonsevnen om dagen.

Effekt av daridoreksant på søvn og funksjonsevnen om dagen

På tvers av de to studiene økte effekten av daridoreksant med økende dose på objektive (LPS, WASO) og subjektive (sTST) søvnvariabler, så vel som på funksjonsevnen om dagen, vurdert med IDSIQ-scorer, både ved måned 1 og måned 3.

I Studie 1 viste dosen på 50 mg statistisk signifikante ($p < 0,001$) forbedringer sammenlignet med placebo på alle primære og sekundære endepunkter. For dosen på 25 mg ble det konsekvent oppnådd statistisk signifikans på WASO og sTST på tvers av begge studiene, og på LPS i Studie 1. Dosen på 10 mg var ikke effektiv.

Effekten av daridoreksant var lik på tvers av undergrupper basert på alder, kjønn, rase og region.

Tabell 2: Effekt på søvnvariabler og funksjonsevnen om dagen – Studie 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (oppvåkning etter innsovning, min): opprettholdelse av søvn, vurdert objektivt med PSG				
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (tid til vedvarende søvn, min): innsovning, vurdert objektivt med PSG				
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (subjektiv total søvntid, min): pasientrapportert				
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]

	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Poengsum for IDSIQ søvnighetsdomene (funksjonsevne om dagen): pasientrapportert				
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

CL = konfidensgrenser; IDSIQ = spørreskjema om symptomer og innvirkninger av søvnløshet på dagtid; LSM = minste kvadraters gjennomsnitt; PSG = polysomnografi; SD = standardavvik.

Tabell 3: Effekt på søvnvariabler og funksjonsevnen om dagen – Studie 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (oppvåkning etter innsovning, min): opprettholdelse av søvn, vurdert objektivt med PSG			
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	106 (49)	108 (49)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	80 (44)	93 (50)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-12 [-18, -6]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	80 (49)	91 (47)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-10 [-17, -4]	
LPS (tid til vedvarende søvn, min): innsovning, vurdert objektivt med PSG			
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	69 (41)	72 (46)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	42 (39)	50 (40)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-6 [-12, -1]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	39 (37)	49 (46)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-9 [-15, -3]	
sTST (subjektiv total søvntid, min): pasientrapportert			
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	308 (53)	308 (52)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	353 (67)	336 (63)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	16 [8, 24]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	365 (70)	347 (65)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]

	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	19 [10, 28]	
Poengsum for IDSIQ søvnighetsdomene (funksjonsevne om dagen): pasientrapportert			
Baseline	Gjennomsnittlig (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Måned 1	Gjennomsnittlig (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
Måned 3	Gjennomsnittlig (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Endring fra baseline LSM (95 % CL)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Forskjell til placebo LSM (95 % CL)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

CL = konfidensgrenser; IDSIQ = spørreskjema om symptomer og innvirkninger av søvnløshet på dagtid; LSM = minste kvadraters gjennomsnitt; PSG = polysomnografi; SD = standardavvik.

Tilbakevendende søvnløshet

Potensialet for tilbakevendende søvnløshet ble vurdert i løpet av utløpsperioden for placebo etter 3 måneders behandling med daridoreksant i Studie 1 og Studie 2 ved å se på endringene i LPS, WASO og sTST fra baseline til utløpsperioden. Ved anbefalt dose på 50 mg var gjennomsnittsverdiene ved utløp forbedret sammenlignet med baseline (-15, -3 og 43 minutter for henholdsvis LPS, WASO og sTST) for alle tre endepunktene, noe som indikerer at ingen tegn til tilbakevendende søvnløshet ble observert ved seponering av behandlingen.

Sikkerhet om natten

Effekten av daridoreksant på sikkerheten om natten ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert studie med 18 friske voksne (< 65 år) og 18 friske eldre (≥ 65 år) forsøkspersoner. Postural stabilitet målt ved å vurdere kroppssvai ved hjelp av en kroppssvaimåler ca. 5 minutter etter oppvåkning, ble vurdert etter en planlagt oppvåkning 4 timer etter administrering av 25 eller 50 mg daridoreksant. Evnen til å våkne som respons på et lydstimulus og kognitiv funksjon (hukommelse) ble også evaluert.

Hos undergruppen med friske voksne (< 65 år) førte nattlig dosering av 25 mg og 50 mg daridoreksant til økt kroppssvai, med forskjeller i minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI) på henholdsvis 64,8 mm (16,0, 113,7) og 97,3 mm (48,4, 146,1), sammenlignet med placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med daridoreksant i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved søvnløshet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Daridoreksant absorberes raskt etter oral administrering og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 1-2 timer. Ved oral dose på 100 mg har daridoreksant en absolutt biotilgjengelighet på 62 %.

Plasmaeksposering for daridoreksant er doseproporsjonal mellom 25 og 50 mg.

Effekt av mat

Hos friske forsøkspersoner påvirket ikke mat den totale eksponeringen. t_{max} for 50 mg daridoreksant ble forsinket med 1,3 timer og C_{max} ble redusert med 16 % etter inntak av et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold.

Distribusjon

Daridoreksant har et distribusjonsvolum på 31 l. Daridoreksant er i stor grad bundet (99,7 %) til plasmaproteiner, mest til albumin og i mindre grad til α -syre-glykoprotein. Forholdet mellom blod og plasma er 0,64.

Biotransformasjon

Daridoreksant gjennomgår omfattende metabolisme og metaboliseres primært av CYP3A4 (89 %). Andre CYP-enzymmer er ikke klinisk relevante og bidrar individuelt til mindre enn 3 % av metabolsk clearance. Ingen av de viktigste humane metabolittene (M1, M3 og M10) bidrar til den farmakologiske effekten av legemidlet.

Daridoreksant hemmer flere CYP-enzymmer *in vitro*. Den sterkeste hemmingen ble sett på CYP3A4 med en K_i på 4,6–4,8 μM (se pkt. 4.5). Hemming av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 var mindre fremtredende med IC_{50} -verdier i området 8,2–19 μM . Daridoreksant induserer CYP3A4 mRNA-ekspressjon i menneskelige hepatocytter med en EC_{50} på 2,3 μM og, i mindre omfang, CYP2C9 og CYP2B6. Oppregulering av alle CYP-enzymmer medieres via aktivering av PXR-reseptoren med en EC_{50} på 3 μM . Daridoreksant induserer ikke CYP1A2.

Daridoreksant hemmer ulike transportere *in vitro* og hadde den sterkeste hemmende effekten på BCRP med en IC_{50} på 3,0 μM (se pkt. 4.5). Hemming av andre transportere inkludert OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 og P-gp/MDR1 var mindre fremtredende med IC_{50} -verdier fra 8,4–71 μM .

Eliminasjon

Den primære utskillelsesveien er via avføring (ca. 57 %), etterfulgt av urin (ca. 28 %). Kun spor av overordnet forbindelse ble funnet i urin og avføring.

Den terminale halveringstiden for daridoreksant er ca. 8 timer.

Den farmakokinetiske profilen til daridoreksant etter administrering av flere doser viste lignende farmakokinetiske parametere som dem som ble observert etter administrering av enkeltdoser. Ingen akkumulering ble observert.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Det ble ikke påvist noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til daridoreksant basert på alder, kjønn, rase eller kroppsstørrelse. Det finnes begrenset med data om farmakokinetikk for pasienter som er eldre enn 75 år.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en enkeltdose på 25 mg daridoreksant hadde forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 5–6) en lignende eksponering for ubundet daridoreksant som friske forsøkspersoner. Hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 7–9), økte eksponeringen for ubundet daridoreksant (AUC) og halveringstid med henholdsvis 1,6 ganger og 2,1 ganger sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Basert på disse resultatene anbefales en dosejustering for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score ≥ 10) er daridoreksant ikke studert og anbefales ikke.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av en enkeltdose på 25 mg var de farmakokinetiske parameterne til daridoreksant lignende hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Basert på disse resultatene kan daridoreksant gis til pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon uten behov for dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Daridoreksant viste heller ingen tegn som tydet på misbrukspotensial eller fysisk avhengighet.

Det ble ikke observert noen bivirkninger i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering på rotter og hunder ved eksponeringer som er henholdsvis 72 ganger og 14 ganger menneskelig eksponering ved maksimal anbefalt dose på 50 mg/dag.

Hos hunder under positiv stimulering ved lek ble det observert episoder med plutselig muskelsvakhet som minnet om katapleksi, som overdrevne farmakologiske effekter av daridoreksant fra uke 7 og utover. Dette forekom ikke etter at behandlingen ble avsluttet. Et samlet nivå uten observert effekt ble etablert ved eksponeringer som er 45 ganger (kvinner) og 78 ganger (menn) eksponeringen for mennesker ved 50 mg/dag for den frie fraksjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Povidon
Kroskarmelllose-natrium
Silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Glyserol
Talkum (E553)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172; tabletter på 50 mg)
Rødt jernoksid (E172; tabletter på 25 mg og 50 mg)
Svart jernoksid (E172; tabletter på 25 mg og 50 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet har ingen spesielle krav til oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC) belagt med polyvinylidenklorid (PVdC) og laminert med PVC-filmblisterpakning forseglet med en aluminiumsfolieblisterpakning, pakket i kartongeske.

Pakningsstørrelse på 10, 20 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte
daridoreksant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 25 mg daridoreksant (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

10 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

QUVIVIQ 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

QUVIVIQ 25 mg tabletter
daridoreksant

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Idorsia

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte
daridoreksant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 50 mg daridoreksant (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

10 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

QUVIVIQ 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

QUVIVIQ 50 mg tabletter
daridoreksant

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Idorsia

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

daridoreksant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva QUVIVIQ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker QUVIVIQ
3. Hvordan du bruker QUVIVIQ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer QUVIVIQ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva QUVIVIQ er og hva det brukes mot

QUVIVIQ inneholder det aktive stoffet daridoreksant, som tilhører en legemiddelklasse som kalles «oreksinreseptorantagonister».

QUVIVIQ er til behandling av søvnløshet hos voksne.

Hvordan QUVIVIQ fungerer

Oreksin er et stoff hjernen produserer som bidrar til å holde deg våken. Ved å blokkere virkningen av oreksin gjør QUVIVIQ det mulig for deg å sovne raskere og sove lenger om natten, samt hjelper deg med å fungere normalt om dagen.

2. Hva du må vite før du bruker QUVIVIQ

Bruk ikke QUVIVIQ

- dersom du er allergisk overfor daridoreksant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har narkolepsi, en tilstand som får deg til å plutselig og uventet sovne når som helst.
- hvis du tar legemidler som kan øke nivået av QUVIVIQ i blodet, som:
 - orale legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner, som ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, itraconazol.
 - visse legemidler som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner, som antibiotikaene klaritromycin, josamycin, telitromycin, troleandomycin.
 - visse legemidler som brukes til å behandle hiv-infeksjon, som ritonavir, elvitegravir, indinavir, sakinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir.
 - visse legemidler som brukes til å behandle kreft, som ceritinib, idelalisib, ribosiklib, tukatinib.

Spør legen om legemidlet du tar, hindrer deg i å ta QUVIVIQ.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker QUVIVIQ hvis du

- har depresjon eller har eller har hatt selvmordstanker
- har en psykiatrisk lidelse
- tar legemidler som påvirker hjernen, for eksempel behandling for angst eller depresjon
- har jevnlig tatt rusmidler (unntatt som medisin) eller vært avhengig av rusmidler eller alkohol
- har leverproblemer: avhengig av alvorlighetsgraden kan det hende at QUVIVIQ ikke anbefales eller at det er nødvendig med lavere dose
- har pustevansker (som alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom)
- har fallhistorikk og er eldre enn 65 år (fordi det generelt er større risiko for at pasienter > 65 år faller)

Legen din vil kanskje overvåke hvordan medisinen påvirker deg.

Kontakt legen dersom du opplever noen av følgende bivirkninger mens du tar QUVIVIQ:

- søvnparalyse: forbigående tilstand der du ikke kan bevege deg eller snakke i opptil flere minutter når du våkner eller sovner
- hallusinasjoner: se eller høre forstyrrende ting som ikke er virkelige, når du våkner eller sovner

Hvis du har depresjon og du opplever en forverring eller har tanker om å skade deg selv, ring legen umiddelbart.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til barn og ungdom under 18 år fordi QUVIVIQ ikke er testet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og QUVIVIQ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler fordi:

- visse antibiotika (erytromycin, ciprofloksacin, klaritromycin, rifampicin), immundempende midler (ciklosporin), soppdrepende midler (itrakonazol), kreftbehandlinger (ceritinib) eller hiv-behandlinger (ritonavir, efavirenz) kan øke eller redusere nivået av QUVIVIQ i blodet. Noen av disse legemidlene kan være kontraindiserte med QUVIVIQ (se avsnittet «Bruk ikke QUVIVIQ»). Legen vil gi deg veiledning om dette.
- visse legemidler som virker i hjernen (f.eks. diazepam, alprazolam) kan påvirke QUVIVIQ. Legen vil gi deg veiledning om dette.
- visse legemidler som brukes til å behandle blødersykdommer, som dabigatran, kan påvirke QUVIVIQ, noe som vil kreve noen forholdsregler. Legen vil gi deg veiledning om dette.
- visse legemidler som brukes til å behandle hjertesvikt, som digoksin, kan påvirke QUVIVIQ, noe som vil kreve noen forholdsregler. Legen vil gi deg veiledning om dette.

Inntak av QUVIVIQ sammen med mat, drikke og alkohol

Inntak av alkohol med QUVIVIQ kan øke risikoen for nedsatt balanse og koordinasjon.

Unngå grapefrukt eller grapefruktjuice om kvelden, da de kan øke nivået av QUVIVIQ i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om QUVIVIQ kan skade det ufødte barnet ditt.

En liten mengde QUVIVIQ går over i morsmelken. Snakk med legen om den beste måten å mate babyen din på mens du behandles med QUVIVIQ.

Det er ikke kjent om QUVIVIQ påvirker menneskelig fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det anbefales en periode på ca. 9 timer mellom inntak av QUVIVIQ og bilkjøring eller bruk av maskiner. Vær forsiktig med å kjøre bil eller bruke maskiner om morgenen etter at du har tatt QUVIVIQ. Ikke delta i potensielt farlige aktiviteter hvis du ikke er sikker på at du er helt våken, spesielt rett etter du har våknet de første dagene av behandlingen.

QUVIVIQ inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker QUVIVIQ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye QUVIVIQ du skal ta

Legen vil gi deg veiledning om QUVIVIQ-dosen du skal ta.

Den anbefalte dosen er én tablett QUVIVIQ på 50 mg per kveld.

Hvis du har leverproblemer eller tar visse andre legemidler, kan legen skrive ut en lavere dose på én tablett QUVIVIQ på 25 mg per kveld til deg.

Behandlingen bør vare så kort som mulig. Legen vurderer om behandlingen fortsatt er hensiktsmessig for deg innen 3 måneder og jevnlig deretter.

- Ta QUVIVIQ oralt én gang per kveld innen en halvtime før du legger deg om kvelden.
- Du kan ta QUVIVIQ med eller uten mat, men det kan ta lengre tid å virke hvis du tar det med eller rett etter et stort måltid.

Dersom du tar for mye av QUVIVIQ

Hvis du tar for mye QUVIVIQ, kan du bli svært søvnig og oppleve muskelsvakhet. Snakk med legen umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta QUVIVIQ

Hvis du glemmer å ta QUVIVIQ ved sengetid, bør du ikke ta det senere på natten, ellers kan du føle deg døsig om morgenen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med QUVIVIQ

Behandling med QUVIVIQ kan avsluttes uten å redusere dosen gradvis og uten skadelige virkninger.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- hodepine

- overdreven søvnighet
- svimmelhet
- tretthet
- kvalme

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- midlertidig manglende evne til å bevege seg eller snakke (søvnparalyse) i opptil flere minutter når du sovner eller våkner (se avsnitt 2)
- se eller høre livaktige eller forstyrrende ting som ikke er ekte (hallusinasjoner) (se avsnitt 2)
- allergiske reaksjoner (inkludert utslett, urtikaria)
- uvanlige drømmer, mareritt
- søvngjengeri

Snakk med legen din hvis noen av disse skjer med deg.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer QUVIVIQ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle krav til oppbevaring.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av QUVIVIQ

Virkestoffet er daridoreksant.

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder daridoreksanthydroklorid tilsvarende 25 mg daridoreksant.

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder daridoreksanthydroklorid tilsvarende 50 mg daridoreksant.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerner: mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon, kroscarmellose-natrium (se avsnitt 2 «QUVIVIQ inneholder natrium»), silisiumdioksid, magnesiumstearat.

Filmdrasjering: hypromellose (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), glyserol, talkum (E553), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), gult jernoksid (E172; kun tabletter på 50 mg).

Hvordan QUVIVIQ ser ut og innholdet i pakningen

Tablett, filmdrasjert (tablett)

QUVIVIQ 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyslilla, trekantet tablett med «25» på den ene siden og «i» (Idorsia-logoen) på den andre siden.

QUVIVIQ 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysoransje, trekantet tablett med «50» på den ene siden og «i» (Idorsia-logoen) på den andre siden.

QUVIVIQ er tilgjengelig i blisterpakninger med 10, 20 eller 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.