

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película
QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de daridorexant equivalente a 25 mg de daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de daridorexant equivalente a 50 mg de daridorexant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor roxo claro, em forma de triângulo curvo e gravados com «25» num dos lados e «i» no outro lado.

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor laranja claro, em forma de triângulo curvo e gravados com «50» num dos lados e «i» no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

QUVIVIQ é indicado para o tratamento de doentes adultos que sofrem de insónia caracterizada por sintomas presentes há pelo menos 3 meses e impacto considerável no funcionamento diurno.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada para os adultos é de um comprimido de 50 mg uma vez por noite, tomado por via oral até 30 minutos antes da hora de deitar. Com base no julgamento clínico, alguns doentes podem ser tratados com 25 mg uma vez por noite (ver secções 4.4 e 4.5).

A dose diária máxima é 50 mg.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível. A adequação da continuação do tratamento deve ser avaliada num prazo de 3 meses e, depois desse período, deve ser avaliada periodicamente. Existem dados clínicos referentes a um período máximo de 12 meses de tratamento contínuo.

O tratamento pode ser descontinuado sem redução da posologia.

Dose omitida

Se o doente se esquecer de tomar QUVIVIQ à hora de deitar, essa dose não deve ser tomada durante a noite.

Compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático ligeiro, não é necessário qualquer ajuste da dose. Nos doentes com compromisso hepático moderado, a dose recomendada é de um comprimido de 25 mg uma vez por noite (ver secção 5.2). O daridorexant não foi estudado e não é recomendado nos doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal (incluindo grave), não é necessário qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Coadministração com inibidores moderados do CYP3A4

Quando utilizado com inibidores moderados do CYP3A4, a dose recomendada é de um comprimido de 25 mg uma vez por noite (ver secção 4.5).

O consumo de toranja ou de sumo de toranja à noite deve ser evitado.

Coadministração com depressores do sistema nervoso central (SNC)

No caso de coadministração com fármacos depressores do SNC, poderá ser necessário ajustar a dose de QUVIVIQ e/ou dos outros medicamentos, com base na avaliação clínica, devido a potenciais efeitos aditivos (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos (>65 anos). Os dados sobre doentes com mais de 75 anos são limitados. Não existem dados sobre doentes com mais de 85 anos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de daridorexant em doentes pediátricos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

QUVIVIQ pode ser tomado com ou sem alimentos. Porém, a toma de QUVIVIQ pouco depois de uma refeição grande pode reduzir o efeito sobre o início do sono (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Narcolepsia.
- Utilização concomitante com fortes inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Idosos

Devido ao risco geral de quedas nos idosos, o daridorexant deve ser utilizado com precaução nesta população, apesar de os estudos clínicos não terem demonstrado um aumento na incidência de quedas com daridorexant comparativamente com o placebo.

QUVIVIQ deve ser administrado com precaução em doentes com mais de 75 anos, uma vez que os dados sobre a eficácia e segurança nesta população são limitados.

Efeitos depressores no SNC

Dado que o daridorexant atua ao reduzir o estado de vigília, os doentes devem ser advertidos em relação ao envolvimento em atividades potencialmente perigosas, a conduzirem ou a utilizarem máquinas pesadas, a menos que se sintam totalmente despertos, sobretudo nos primeiros dias do tratamento (ver secção 4.7).

É preciso cuidado ao prescrever QUVIVIQ concomitantemente com medicamentos depressores do SNC devido a efeitos potencialmente aditivos, devendo considerar-se um ajuste da dose do QUVIVIQ ou dos depressores do SNC concomitantes.

Os doentes devem ser advertidos em relação à ingestão de álcool durante o tratamento com QUVIVIQ (ver secção 4.5).

Paralisia do sono, alucinações e sintomas do tipo cataplexia

Paralisia do sono, ou a incapacidade de se mexer ou de falar durante vários minutos durante a transição sono-vigília, e alucinações hipnagógicas/hipnopômicas, incluindo percepções vívidas e perturbadoras, podem ocorrer com daridorexant, sobretudo nas primeiras semanas de tratamento (ver secção 4.8).

Foram notificados sintomas semelhantes a cataplexia ligeira com antagonistas duplos do recetor da orexina.

Os médicos prescritores devem explicar a natureza destes acontecimentos aos doentes quando prescreverem QUVIVIQ. Se estes acontecimentos ocorrerem, os doentes têm de ser reexaminados e, consoante a natureza e gravidade dos acontecimentos, deve considerar-se a descontinuação do tratamento.

Agravamento da depressão e ideação suicida

Em doentes com depressão primária tratados com hipnóticos, foram notificados casos de agravamento da depressão e pensamentos e ações suicidas. Tal como acontece com outros hipnóticos, QUVIVIQ deve ser administrado com precaução em doentes que apresentem sintomas de depressão.

Foram notificados casos isolados de ideação suicida em estudos clínicos de Fase 3, em participantes com condições psiquiátricas e/ou condições de vida stressantes pré-existent, em todos os grupos de tratamento, incluindo o placebo. Os doentes que sofrem de depressão poderão ter tendências suicidas, podendo ser necessário tomar medidas de proteção.

Doentes com comorbilidades psiquiátricas

QUVIVIQ deve ser administrado com precaução em doentes com comorbilidades psiquiátricas, uma vez que os dados sobre a eficácia e segurança nesta população de doentes são limitados.

Doentes com a função respiratória comprometida

O daridorexant não aumentou a frequência de acontecimentos de apneia/hipopneia nem causou a dessaturação de oxigénio em doentes com apneia obstrutiva do sono (AOS) ligeira a moderada (5 a <30 acontecimentos por hora de sono) ou grave (≥ 30 acontecimentos por hora de sono). Nem causou a dessaturação de oxigénio em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada. O daridorexant não foi estudado em doentes com DPOC grave ($VEF_1 < 40\%$ do previsto).

É necessária precaução ao prescrever QUVIVIQ a doentes com DPOC grave.

Potencial para abuso ou farmacodependência

Não houve evidências de abuso nem sintomas de privação indicativos de dependência física após descontinuação do tratamento em estudos clínicos realizados com daridorexant em doentes com insónia.

Num estudo sobre a tendência para abuso do daridorexant (50, 100 e 150 mg), realizado em consumidores de drogas recreativas sem insónia ($n=72$), o daridorexant (100 e 150 mg) gerou classificações de “gosto pela droga” semelhantes às do zolpidem (30 mg). Dado que as pessoas com historial de abuso ou dependência do álcool ou de outras substâncias podem ter um risco acrescido de abuso do QUVIVIQ, estes doentes devem ser acompanhados de perto.

Compromisso hepático

A utilização não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética do daridorexant

Inibidores do CYP3A4

Nos participantes saudáveis, a coadministração de daridorexant 25 mg com o inibidor moderado do CYP3A4 diltiazem (240 mg uma vez por dia) aumentou os parâmetros AUC e C_{max} da exposição ao daridorexant 2,4 vezes e 1,4 vezes, respetivamente. Nos doentes que tomam inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., eritromicina, ciprofloxacina, ciclosporina), a dose recomendada de QUVIVIQ é de 25 mg.

Não foi realizado qualquer estudo clínico com um inibidor forte do CYP3A4. A utilização concomitante de QUVIVIQ com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., itraconazol, claritromicina, ritonavir) é contraindicada (ver secção 4.3).

O consumo de toranja ou de sumo de toranja à noite deve ser evitado.

Indutores do CYP3A4

Nos participantes saudáveis, a coadministração com efavirenz (600 mg uma vez por dia), um indutor moderado do CYP3A4, baixou os parâmetros AUC e C_{max} da exposição ao daridorexant em 61 % e 35 %, respetivamente.

Com base nestes resultados, a utilização concomitante com um indutor moderado ou forte do CYP3A4 diminui substancialmente a exposição ao daridorexant, o que pode reduzir a eficácia.

Modificadores do pH gástrico

A solubilidade do daridorexant depende do pH. Nos participantes saudáveis, a coadministração com famotidina (40 mg), um inibidor da secreção do ácido gástrico, diminuiu a C_{max} do daridorexant em 39 %, ao passo que a AUC permaneceu inalterada.

Não é necessário qualquer ajuste da dose quando o QUVIVIQ é utilizado concomitantemente com tratamentos que reduzem a acidez gástrica.

Citalopram

Nos participantes saudáveis, a coadministração de 20 mg de citalopram, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética (PK) de 50 mg de daridorexant.

Efeitos do daridorexant na farmacocinética de outros medicamentos

Substratos do CYP3A4

Num estudo clínico realizado com participantes saudáveis que receberam daridorexant e midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, o daridorexant, na dose de 25 mg, não afetou a farmacocinética do midazolam, indicando a ausência de indução ou inibição do CYP3A4 nesta dose. Num estudo clínico realizado com participantes saudáveis que receberam 50 mg de daridorexant e midazolam, a exposição (AUC) ao midazolam aumentou em 42%, indicando uma inibição ligeira do CYP3A4. A administração concomitante de 50 mg de QUVIVIQ com substratos sensíveis do CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, sinvastatina em doses elevadas, tacrolímus) deve ser gerida com precaução. No mesmo estudo, o daridorexant 50 mg administrado durante 7 dias não induziu o CYP3A4, pelo que os contraceptivos podem ser coadministrados com QUVIVIQ.

Substratos do CYP2C9

Num estudo clínico realizado com participantes saudáveis que receberam daridorexant e varfarina, um substrato sensível do CYP2C9, o daridorexant na dose de 50 mg não afetou a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina, indicando uma ausência de efeito no CYP2C9. Os substratos do CYP2C9 podem ser administrados com QUVIVIQ sem ajuste de dose.

Substratos da BCRP ou transportadores da gp-P

Num estudo clínico realizado com participantes saudáveis que receberam daridorexant 25 e 50 mg e rosuvastatina, um substrato da BCRP, o daridorexant não afetou a farmacocinética da rosuvastatina, indicando a ausência de inibição da BCRP. Os substratos da BCRP podem ser administrados com QUVIVIQ sem ajuste de dose.

Num estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis que receberam daridorexant 50 mg e dabigatrano etexilato, um substrato sensível da P-gp, a AUC e a C_{max} do dabigatrano aumentaram 42% e 29%, respetivamente, indicando uma inibição ligeira da P-gp. A administração concomitante de QUVIVIQ com substratos da P-gp com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina) deve ser gerida com precaução.

Álcool

Nos participantes saudáveis, a ingestão concomitante com álcool levou a uma absorção prolongada de daridorexant (o t_{max} aumentou 1,25 h). A exposição ao daridorexant (C_{max} e AUC) e o $t_{1/2}$ permaneceram inalterados.

Citalopram

Nos participantes saudáveis, a PK do citalopram no estado de equilíbrio não foi afetada pela coadministração de 50 mg de daridorexant.

Interações farmacodinâmicas

Álcool

A coadministração de 50 mg de daridorexant com álcool levou a efeitos aditivos no desempenho psicomotor.

Citalopram

Não se observou qualquer interação relevante no desempenho psicomotor quando 50 mg de daridorexant foram coadministrados com 20 mg de citalopram em participantes saudáveis no estado de equilíbrio.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de daridorexant em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Consequentemente, QUVIVIQ não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com daridorexant.

Amamentação

Os dados disponíveis de um estudo sobre amamentação em 10 mulheres lactantes a receber 50 mg de daridorexant indicam que a presença de daridorexant no leite humano é baixa, com uma fração de 0,02% da dose materna de daridorexant a ser excretada no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco de sonolência excessiva para o bebé amamentado. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com QUVIVIQ, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados referentes ao efeito da exposição ao daridorexant na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam qualquer impacto na fertilidade dos machos ou das fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos dos hipnóticos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Um estudo cruzado aleatorizado, realizado em dupla ocultação e controlado por placebo e comparador ativo avaliou os efeitos da administração noturna do daridorexant no desempenho da condução na manhã seguinte através de um simulador de condução, 9 horas após a administração em participantes saudáveis sem insónia entre os 50 aos 79 anos de idade. Os testes realizaram-se após 1 noite (administração inicial) e após 4 noites consecutivas de tratamento com daridorexant 50 mg. A zopiclona 7,5 mg foi utilizada como o medicamento comparador ativo.

De manhã, após a administração da primeira dose, o daridorexant prejudicou o desempenho da condução simulada, conforme determinado pela medição do desvio padrão da posição lateral (SDLP). Não foi detetado qualquer efeito no desempenho da condução após 4 noites consecutivas de

administração. A zopiclona prejudicou significativamente o desempenho da condução simulada em ambos os pontos temporais.

Os doentes devem ser advertidos em relação ao envolvimento em atividades potencialmente perigosas, a conduzirem ou a utilizarem máquinas pesadas, a menos que se sintam totalmente despertos, sobretudo nos primeiros dias de tratamento (ver secção 4.4). De modo a minimizar este risco, recomenda-se um período de cerca de 9 horas entre tomar QUVIVIQ e conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência foram dor de cabeça e sonolência.

A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas em intensidade. Não se constatou qualquer evidência de uma relação entre a dose e a frequência ou gravidade das reações adversas. O perfil das reações adversas nos participantes idosos foi consistente com o dos participantes mais jovens.

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 1 mostra as reações adversas que ocorreram no Estudo 1 e no Estudo 2 ou na experiência pós-comercialização.

A frequência das reações adversas foi definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

A segurança do daridorexant foi avaliada em três estudos clínicos de Fase 3 controlados por placebo. Um total de 1 847 participantes (incluindo cerca de 40 % de participantes idosos [≥ 65 anos]) receberam daridorexant 50 mg (N=308); 25 mg (N=618); ou 10 mg (N=306), ou placebo (N=615). Um total de 576 participantes foram tratados com daridorexant durante pelo menos 6 meses e 331 durante pelo menos 12 meses.

Quadro 1: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária)	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Alucinação	Pouco frequente
	Sonhos anormais, pesadelos	Pouco frequente
	Sonambulismo	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Frequente
	Sonolência	Frequente
	Tonturas	Frequente
	Paralisia do sono	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náusea	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequente

Descrição de determinadas reações adversas

Sonolência

Sonolência foi notificada em 3 % e 2 % dos participantes tratados com daridorexant 25 mg e 50 mg, respetivamente, em comparação com 2 % dos participantes que tomaram placebo.

Paralisia do sono e alucinações

Paralisia do sono foi notificada em 0,5 % e 0,3 % dos participantes que receberam daridorexant 25 mg e 50 mg, respetivamente, em comparação com nenhuma notificação no caso do placebo. Alucinações hipnagógicas e hipnopômicas foram notificadas em 0,6 % dos participantes que receberam daridorexant 25 mg, em comparação com nenhum caso com daridorexant 50 mg ou placebo. A paralisia do sono e as alucinações ocorrem maioritariamente nas primeiras semanas de tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em estudos de farmacologia clínica, foram administradas doses únicas de um máximo de 200 mg de daridorexant (4 vezes a dose recomendada) a participantes saudáveis. Em doses supratrapêuticas, foram observadas reações adversas de sonolência, fraqueza muscular, perturbação da atenção, fadiga, dor de cabeça e obstipação.

Não existe qualquer antídoto específico para uma sobredosagem de daridorexant. Em caso de sobredosagem, devem ser prestados cuidados médicos gerais sintomáticos e de suporte e os doentes devem ser monitorizados atentamente. Não é provável que a diálise seja eficaz uma vez que o daridorexant se liga em elevada proporção às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicodépticos, antagonista do recetor da orexina, código ATC: N05CJ03

Mecanismo de ação

O daridorexant é um antagonista duplo do recetor da orexina, que atua nos recetores da orexina 1 e da orexina 2 e é equipotente em ambos. Os neuropeptídeos da orexina (orexina A e orexina B) atuam nos recetores da orexina para promover o estado de vigília. O daridorexant antagoniza a ativação dos recetores da orexina pelos neuropeptídeos da orexina e, consequentemente, diminui o instinto de vigília, permitindo o sono, sem alterar a proporção das fases do sono (conforme avaliado por registos eletroencefalográficos em animais roedores ou por polissonografias em doentes com insónia).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do daridorexant foi avaliada em dois estudos multicêntricos aleatorizados de Fase 3, de grupos paralelos, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo – Estudo 1 e Estudo 2 – que eram idênticos em termos de desenho.

Um total de 1 854 participantes com insónia (insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, durante pelo menos 3 meses, com perturbação ou alteração clinicamente significativas no funcionamento durante o dia) foram aleatorizados para receberem daridorexant ou placebo uma vez por dia, à noite, durante 3 meses. O Estudo 1 aleatorizou 930 participantes para o daridorexant 50 mg (N=310) ou 25 mg (N=310) ou para o placebo (N=310). O Estudo 2 aleatorizou 924 participantes para o daridorexant 25 mg (N=309) ou 10 mg (N=307) ou para o placebo (N=308). No início do estudo, a proporção de participantes com uma pontuação do Índice de Gravidade da Insónia (ISI) entre 8–14, 15–21 e 22–28 era de 12%, 58% e 30%, respetivamente.

No final do período de tratamento de 3 meses, ambos os estudos de confirmação incluíram um período de 7 dias de *washout* (ou eliminação) do placebo, após o qual os participantes podiam ser admitidos num estudo de extensão de 9 meses realizado em dupla ocultação e controlado por placebo (Estudo 3). Um total de 576 participantes foram tratados com daridorexant durante pelo menos 6 meses com tratamento cumulativo, incluindo 331 tratados durante pelo menos 12 meses.

No Estudo 1, os participantes tinham uma idade média de 55,4 anos (entre os 18 e 88 anos), com 39,1 % dos participantes ≥ 65 anos, incluindo 5,8 % ≥ 75 anos. A maioria era do sexo feminino (67,1 %).

No Estudo 2, os participantes tinham uma idade média de 56,7 anos (entre os 19 e 85 anos), com 39,3 % dos participantes ≥ 65 anos, incluindo 6,1 % ≥ 75 anos. A maioria era do sexo feminino (69,0 %).

Os *endpoints* de eficácia primários para ambos os estudos eram a variação, desde o início até ao Mês 1 e Mês 3, na latência até ao sono persistente (LPS) e no tempo de vigília após início do sono (WASO), medidos objetivamente por polissonografia num laboratório do sono. A LPS é uma medição da indução do sono e o WASO é uma medição da manutenção do sono.

Os endpoints secundários incluídos na hierarquia de testes estatísticos com controlo de erros Tipo 1 eram o tempo total de sono comunicado pelo doente (sTST), avaliado todas as manhãs em casa através de um questionário diário do sono (SDQ), e o funcionamento durante o dia comunicado pelo doente, avaliado todas as noites em casa através da área da sonolência do questionário sobre os sintomas e impactos diurnos da insónia (IDSIQ). A pontuação total do IDSIQ, a pontuação de alerta/cognição e a pontuação do humor também foram avaliadas para completar a avaliação do funcionamento durante o dia.

Efeito do daridorexant no sono e no funcionamento durante o dia

Nos dois estudos, a eficácia do daridorexant aumentou com o aumento da dose nas variáveis objetivas (LPS, WASO) e subjetivas (sTST) do sono, bem como no funcionamento durante o dia conforme avaliado pelas pontuações do IDSIQ, tanto no Mês 1 como no Mês 3.

No Estudo 1, a dose de 50 mg mostrou melhorias estatisticamente significativas ($p < 0,001$) em comparação com o placebo em todos os *endpoints* primários e secundários. No caso da dose de 25 mg, a importância estatística foi consistentemente alcançada no WASO e no sTST em ambos os estudos e na LPS no Estudo 1. A dose de 10 mg não se revelou eficaz.

A eficácia do daridorexant foi semelhante em todos os subgrupos com base na idade, no sexo, na raça e na região.

Quadro 2: Eficácia nas variáveis do sono e no funcionamento durante o dia – Estudo 1

		50 mg N=310	25 mg N=310	Placebo N=310
WASO (tempo de vigília após início do sono, min): manutenção do sono, avaliada objetivamente por PSG				
Início do estudo	Média (DP)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Mês 1	Média (DP)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Mês 3	Média (DP)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latência até ao sono persistente, min): início do sono, avaliado objetivamente por PSG				

Início do estudo	Média (DP)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Mês 1	Média (DP)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Mês 3	Média (DP)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (tempo total de sono subjetivo, min): comunicado pelo doente				
Início do estudo	Média (DP)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Mês 1	Média (DP)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Mês 3	Média (DP)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Pontuação da área da sonolência do IDSIQ (funcionamento durante o dia): comunicada pelo doente				
Início do estudo	Média (DP)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Mês 1	Média (DP)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Mês 3	Média (DP)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

IC = intervalo de confiança; IDSIQ = questionário sobre os sintomas e impactos diurnos da insónia; MMQ = média dos mínimos quadrados; PSG = polissonografia; DP = desvio padrão.

Quadro 3: Eficácia nas variáveis do sono e no funcionamento durante o dia – Estudo 2

		25 mg N=309	Placebo N=308
WASO (tempo de vigília após início do sono, min): manutenção do sono, avaliada objetivamente por PSG			
Início do estudo	Média (DP)	106 (49)	108 (49)
Mês 1	Média (DP)	80 (44)	93 (50)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-12 [-18, -6]	
Mês 3	Média (DP)	80 (49)	91 (47)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-10 [-17, -4]	

LPS (latência até ao sono persistente, min): início do sono, avaliado objetivamente por PSG			
Início do estudo	Média (DP)	69 (41)	72 (46)
Mês 1	Média (DP)	42 (39)	50 (40)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-6 [-12, -1]	
Mês 3	Média (DP)	39 (37)	49 (46)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-9 [-15, -3]	
sTST (tempo total de sono subjetivo, min): comunicado pelo doente			
Início do estudo	Média (DP)	308 (53)	308 (52)
Mês 1	Média (DP)	353 (67)	336 (63)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	16 [8, 24]	
Mês 3	Média (DP)	365 (70)	347 (65)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	19 [10, 28]	
Pontuação da área da sonolência do IDSIQ (funcionamento durante o dia): comunicada pelo doente			
Início do estudo	Média (DP)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Mês 1	Média (DP)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
Mês 3	Média (DP)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Variação desde o início MMQ (IC 95%)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Diferença para o placebo MMQ (IC 95%)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

IC = intervalo de confiança; IDSIQ = questionário sobre os sintomas e impactos diurnos da insónia; MMQ = média dos mínimos quadrados; PSG = polissonografia; DP = desvio padrão.

Insónia de repercussão

O potencial para insónia de repercussão foi avaliado durante o período de *washout* do placebo após 3 meses de tratamento com daridorexant no Estudo 1 e Estudo 2, examinando a variação desde o início até ao período de washout na LPS, no WASO e no sTST. Na dose recomendada de 50 mg, para todos os três *endpoints*, os valores médios no período de *washout* foram melhores comparativamente com o início (-15, -3 e 43 min para a LPS, o WASO e o sTST, respetivamente), indicando que não foi observado qualquer sinal de insónia de repercussão após a descontinuação do tratamento.

Segurança a meio da noite

O efeito de daridorexant na segurança a meio da noite foi avaliado num ensaio aleatorizado, controlado com placebo em 18 adultos saudáveis (<65 anos) e 18 indivíduos idosos saudáveis (≥65 anos). A estabilidade postural medida através da avaliação da oscilação do corpo utilizando um aparelho de medição da oscilação do corpo, aproximadamente 5 minutos após o despertar, foi avaliada após um despertar programado 4 horas depois da administração de 25 ou 50 mg de daridorexant. A

capacidade de despertar em resposta a um estímulo sonoro e a função cognitiva também foram avaliadas.

No subgrupo de adultos saudáveis (<65 anos), a administração noturna de 25 mg e 50 mg de daridorexant resultou num aumento da oscilação, com diferenças na média dos mínimos quadrados (IC de 95%) de 64,8 mm (16,0, 113,7) e 97,3 mm (48,4, 146,1), respetivamente, em comparação com o placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o daridorexant em um ou mais subgrupos da população pediátrica em insónia (ver secção 4.2 para mais informações sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O daridorexant é rapidamente absorvido após a administração oral e atinge a máxima concentração plasmática num período de 1–2 h. Com uma dose oral de 100 mg, o daridorexant tem uma biodisponibilidade absoluta de 62 %.

A exposição plasmática ao daridorexant é proporcional entre 25 e 50 mg.

Efeito dos alimentos

Nos participantes saudáveis, os alimentos não afetaram a exposição total. O t_{max} de 50 mg de daridorexant foi atrasado 1,3 h e a C_{max} diminuiu 16 % após a ingestão de uma refeição de alto teor de gordura e de alto teor calórico.

Distribuição

O daridorexant tem um volume de distribuição de 31 L. O daridorexant liga-se extensamente (99,7 %) às proteínas plasmáticas, maioritariamente à albumina e, em menor grau, à glicoproteína ácida alfa. A relação sangue/plasma é de 0,64.

Biotransformação

O daridorexant possui um metabolismo extensivo, sendo principalmente metabolizado pelo CYP3A4 (89 %). Outras enzimas CYP não têm relevância clínica e contribuem individualmente para menos de 3 % da clearance metabólica. Nenhum dos principais metabolitos humanos (M1, M3 e M10) contribui para o efeito farmacológico do medicamento.

O daridorexant inibe várias enzimas CYP *in vitro*. A inibição mais forte foi observada no CYP3A4 com uma K_i de 4,6–4,8 μ M (ver secção 4.5). A inibição do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 foi menos acentuada, com valores da IC_{50} no intervalo de 8,2–19 μ M. Daridorexant induz a expressão do ARNm do CYP3A4 em hepatócitos humanos com uma EC_{50} de 2,3 μ M e, em menor grau, do CYP2C9 e do CYP2B6. O aumento da expressão de todas as enzimas CYP é mediado pela ativação do recetor PXR com uma EC_{50} de 3 μ M. Daridorexant não induz o CYP1A2.

Daridorexant inibe vários transportadores *in vitro* e tem o efeito inibidor mais forte na BCRP com uma IC_{50} de 3,0 μ M (ver secção 4.5). A inibição de outros transportadores, incluindo OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 e gp-P/MDR1, foi menos acentuada, com valores da IC_{50} no intervalo de 8,4–71 μ M.

Eliminação

A principal via de excreção são as fezes (aproximadamente 57 %), seguida da urina (aproximadamente 28 %). Foram apenas detetados vestígios do composto precursor na urina e nas fezes.

A semivida terminal do daridorexant é de cerca de 8 horas.

O perfil PK do daridorexant na sequência de uma administração multidose mostrou parâmetros PK semelhantes aos observados após uma administração de dose única. Não se observou qualquer acumulação.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram detetadas diferenças clinicamente significativas na PK do daridorexant com base na idade, no sexo, na raça ou no tamanho corporal. Os dados PK sobre os doentes com mais de 75 anos são limitados.

Compromisso hepático

Na sequência da administração de uma dose única de 25 mg de daridorexant, os participantes com um compromisso hepático ligeiro (pontuação Child-Pugh 5–6) tiveram uma exposição semelhante ao daridorexant não ligado comparativamente com os participantes saudáveis. Nos participantes com compromisso hepático moderado (pontuação Child-Pugh 7–9), a exposição ao daridorexant não ligado (AUC) e a semivida aumentaram 1,6 vezes e 2,1 vezes, respetivamente, em comparação com os participantes saudáveis.

Com base nestes resultados, recomenda-se um ajuste na dose para os doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso hepático grave (pontuação Child-Pugh ≥ 10), o daridorexant não foi estudado e não é recomendado.

Compromisso renal

Na sequência da administração de uma dose única de 25 mg, os parâmetros PK do daridorexant foram semelhantes nos participantes com compromisso renal grave comparativamente com os participantes saudáveis.

Com base nestes resultados, o daridorexant pode ser administrado aos doentes com qualquer grau de compromisso na função renal sem necessidade de ajuste na dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. O daridorexant também não mostrou sinais indicativos de potencial abuso ou dependência física.

Não foram observados efeitos adversos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, com exposições 72 vezes e 14 vezes, respetivamente, a exposição humana com a dose máxima recomendada de 50 mg/dia.

Nos cães sujeitos a estimulação positiva em brincadeira, foram observados, como efeitos farmacológicos exagerados do daridorexant, episódios de fraqueza muscular súbita, remanescente de cataplexia, a partir da Semana 7, que não ocorreram após cessação do tratamento. Foi estabelecido um nível sem efeitos adversos observados a exposições 45 vezes (fêmeas) e 78 vezes (machos) a exposição humana de 50 mg/dia para a fração livre.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Povidona
Croscarmellose sódica
Dióxido de silício
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Celulose microcristalina (E460)
Glicerol
Talco (E553)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172, comprimidos de 50 mg)
Óxido de ferro vermelho (E172, comprimidos de 25 mg e 50 mg)
Óxido de ferro preto (E172, comprimidos de 25 mg e 50 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Policloreto de vinilo (PVC) revestido com policloreto de vinilideno (PVdC) e laminado com blister de película de PVC selado com um blister de folha de alumínio, embalado numa embalagem de cartão.

Embalagem de 10, 20 ou 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película
daridorexant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de daridorexant (sob a forma de cloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

20 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

QUVIVIQ 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

QUVIVIQ 25 mg comprimidos
daridorexant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Idorsia

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película
daridorexant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de daridorexant (sob a forma de cloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

20 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

QUVIVIQ 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

QUVIVIQ 50 mg comprimidos
daridorexant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Idorsia

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

daridorexant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é QUVIVIQ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar QUVIVIQ
3. Como tomar QUVIVIQ
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar QUVIVIQ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é QUVIVIQ e para que é utilizado

QUVIVIQ contém a substância ativa daridorexant, que pertence à classe de medicamentos denominados “antagonistas do recetor da orexina”.

QUVIVIQ destina-se a tratar a insónia em adultos.

Como funciona o QUVIVIQ

A orexina é uma substância produzida pelo cérebro que ajuda a mantê-lo acordado. Ao bloquear a ação da orexina, QUVIVIQ permite-lhe adormecer mais depressa e permanecer a dormir por mais tempo, e melhora a sua capacidade de funcionar normalmente durante o dia.

2. O que precisa de saber antes de tomar QUVIVIQ

Não tome QUVIVIQ

- se tem alergia ao daridorexant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem narcolepsia, uma condição médica que faz com que adormeça súbita e inesperadamente em qualquer altura.
- se estiver a tomar medicamentos que possam aumentar o nível de QUVIVIQ no seu sangue, como:
 - medicamentos orais para tratar infeções fúngicas, como o cetoconazol, posaconazol, voriconazole itraconazol.
 - determinados medicamentos para tratar infeções bacterianas, como os antibióticos claritromicina, josamicina, telitromicina e troleandomicina.

- determinados medicamentos para tratar a infeção pelo VIH, como o ritonavir, elvitegravir, indinavir, saquinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir.
- determinados medicamentos para tratar o cancro como o ceritinib, idelalisib, ribociclib e tucatinib.

Consulte o seu médico sobre se o medicamento que está a tomar o impede de tomar QUVIVIQ.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar QUVIVIQ se:

- tiver depressão ou se teve ou alguma vez teve pensamentos suicidas
- tiver uma perturbação psiquiátrica
- estiver a tomar medicamentos que afetam o cérebro, como tratamentos para a ansiedade ou a depressão
- tomou drogas regularmente (exceto na forma de medicamentos) ou esteve viciado em drogas ou álcool
- tem problemas no fígado – dependendo da gravidade, QUVIVIQ pode não ser recomendado ou poderá ser necessária uma dose mais baixa
- tem dificuldades em respirar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crónica grave)
- tiver um historial de quedas ou se tiver mais de 65 anos (porque há normalmente um risco acrescido de cair nos doentes com >65 anos)

O seu médico poderá querer monitorizar a forma como o medicamento o afeta.

Informe o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis ao tomar QUVIVIQ:

- paralisia do sono: incapacidade temporária de se mexer ou falar durante vários minutos ao acordar ou adormecer
- alucinações: ver ou ouvir coisas vívidas ou perturbadoras que não são reais ao acordar ou adormecer

Se tiver depressão e sentir um agravamento da mesma ou tiver pensamentos de se magoar, contacte imediatamente o seu médico.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade porque QUVIVIQ não foi testado neste grupo etário.

Outros medicamentos e QUVIVIQ

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos porque:

- determinados antibióticos (eritromicina, ciprofloxacina, claritromicina, rifampicina), imunossupressores (ciclosporina), agentes antifúngicos (itraconazol), tratamentos para o cancro (ceritinib), ou tratamentos contra o VIH (ritonavir, efavirenz), podem aumentar ou diminuir o nível de QUVIVIQ no sangue. Alguns destes medicamentos são contraindicados com QUVIVIQ (ver secção “Não tome QUVIVIQ”). O seu médico informá-lo-á sobre esta possibilidade.
- determinados medicamentos que funcionam no cérebro (p. ex., diazepam, alprazolam) poderão interagir com o QUVIVIQ. O seu médico informá-lo-á sobre esta possibilidade.
- determinados medicamentos para tratar alterações na coagulação sanguínea, como o dabigatrano, poderão interagir com QUVIVIQ, o que requer alguma precaução. O seu médico informá-lo-á sobre esta possibilidade.
- determinados medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca, como a digoxina, poderão interagir com QUVIVIQ, o que requer alguma precaução. O seu médico informá-lo-á sobre esta possibilidade.

QUVIVIQ com alimentos, bebidas e álcool

A ingestão de álcool com QUVIVIQ pode aumentar o risco de equilíbrio e coordenação alterados.

Evite a ingestão de toranja ou de sumo de toranja à noite, pois podem aumentar o nível de QUVIVIQ no sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se QUVIVIQ pode ser nocivo para o seu nascituro.

Uma pequena quantidade de QUVIVIQ passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de amamentar o seu bebé durante o tratamento com QUVIVIQ.

Não se sabe se QUVIVIQ afeta a fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Recomenda-se um período de cerca de 9 horas entre tomar QUVIVIQ e conduzir ou utilizar máquinas. Tenha cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas de manhã após tomar QUVIVIQ. Não inicie atividades potencialmente perigosas se achar que pode não estar totalmente alerta, sobretudo nos primeiros dias de tratamento.

QUVIVIQ contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar QUVIVIQ

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual a dose a tomar de QUVIVIQ

O seu médico dir-lhe-á a dose de QUVIVIQ que deve tomar.

A dose recomendada é um comprimido de 50 mg de QUVIVIQ por noite.

Se tiver problemas de fígado ou se tomar determinados outros medicamentos, o seu médico poderá prescrever-lhe uma dose mais baixa de um comprimido de 25 mg de QUVIVIQ por noite.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível. A adequação da continuação do tratamento deve ser avaliada num prazo de 3 meses e, depois desse período, periodicamente pelo seu médico.

- Tome QUVIVIQ uma vez por noite, pela boca, na meia hora antes de se deitar à noite.
- Pode tomar QUVIVIQ com ou sem alimentos; porém, pode demorar mais tempo a fazer efeito se o tomar com uma refeição ou logo após uma refeição grande.

Se tomar mais QUVIVIQ do que deveria

Se tomar mais QUVIVIQ do que deveria, pode sentir excesso de sonolência e fraqueza muscular. Contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar QUVIVIQ

Se se esquecer de tomar QUVIVIQ à hora de deitar, não deve tomá-lo mais tarde durante a noite, pois poderá sentir-se sonolento de manhã. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar QUVIVIQ

O tratamento com QUVIVIQ pode ser suspenso sem necessidade de reduzir a dose gradualmente e sem efeitos nocivos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- sonolência excessiva
- tonturas
- cansaço
- indisposição (náusea)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- incapacidade temporária de se mexer ou falar (paralisia do sono) durante vários minutos ao adormecer ou ao acordar (ver secção 2)
- ver ou ouvir coisas de uma forma vívida ou perturbadora que não são reais (alucinações) (ver secção 2)
- reações alérgicas (incluindo erupção cutânea, urticária)
- sonhos anormais, pesadelos
- sonambulismo

Fale com o seu médico se sentir algum destes efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar QUVIVIQ

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de QUVIVIQ

A substância ativa é o daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém cloridrato de daridorexant equivalente a 25 mg de daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém cloridrato de daridorexant equivalente a 50 mg de daridorexant.

Os outros componentes são:

Núcleo dos comprimidos: manitol (E421), celulose microcristalina (E460), povidona, croscarmellose sódica (ver secção 2 “QUVIVIQ contém sódio”), dióxido de silício, estearato de magnésio.

Revestimento de película: hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460), glicerol, talco (E553), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172; apenas comprimidos de 50 mg).

Qual o aspeto de QUVIVIQ e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película (comprimido)

QUVIVIQ 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido triangular de cor roxo claro, com «25» gravado num dos lados e «i» (logótipo da Idorsia) no outro.

QUVIVIQ 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido triangular de cor laranja claro, com «50» gravado num dos lados e «i» (logótipo da Idorsia) no outro.

QUVIVIQ está disponível em embalagens blister de 10, 20 ou 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.