

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje daridoreksantinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg daridoreksanta.

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje daridoreksantinijev klorid v količini, ki ustreza 50 mg daridoreksanta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijolične filmsko obložene tablete v obliki zaobljenega trikotnika z oznako »25«, vtisnjeno na eni, in oznako »i« vtisnjeno na drugi strani tablete.

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžne filmsko obložene tablete v obliki zaobljenega trikotnika z oznako »50«, vtisnjeno na eni, in oznako »i« vtisnjeno na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo QUVIVIQ je indicirano za zdravljenje nespečnosti pri odraslih bolnikih, pri katerih so značilni simptomi prisotni vsaj 3 mesece in imajo precejšen vpliv na funkcioniranje čez dan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je ena tableta 50 mg enkrat na noč, vzeta peroralno, zvečer, najpozneje 30 minut pred spanjem. Na podlagi klinične presoje se lahko nekatere bolnike zdravi s 25 mg enkrat na noč (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Največji dnevni odmerek je 50 mg.

Zdravljenje mora biti čim krajše. V roku 3 mesecev in nato v rednih presledkih je treba oceniti ustreznost neprekinjenega zdravljenja. Na voljo so klinični podatki za največ 12 mesecev neprekinjenega zdravljenja.

Zdravljenje se lahko prekine brez postopnega zmanjševanja odmerka.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik zvečer pred spanjem pozabi vzeti zdravilo QUVIVIQ, ga ne sme vzeti ponoči.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je priporočeni odmerek ena tableta 25 mg enkrat na noč (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro daridoreksanta niso preučevali, zato njegova uporaba ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro (vključno s hudo ledvično okvaro) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je priporočeni odmerek ena tableta 25 mg enkrat na noč (glejte poglavje 4.5).

Zvečer se je treba izogibati uživanju grenivke ali grenivkinega soka.

Sočasna uporaba z zaviralci osrednjega živčevja

v primeru sočasne uporabe z zaviralci osrednjega živčevja bo morda treba na podlagi klinične ocene prilagoditi odmerek zdravila QUVIVIQ in/ali drugega zdravila zaradi morebitnih aditivnih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši bolniki

Odmerka pri starejših bolnikih (> 65 let) ni treba prilagajati. Za bolnike, starejše od 75 let, so na voljo omejeni podatki. Podatki za bolnike, starejše od 85 let, niso na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost daridoreksanta pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Zdravilo QUVIVIQ se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Vendar lahko jemanje zdravila QUVIVIQ kmalu po obilnem obroku zmanjša učinek na nastop spanca (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- narkolepsija,
- sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Starejši

Zaradi splošnega tveganja za padce pri starejših osebah, je treba pri tej populaciji daridoreksant uporabljati previdno, čeprav klinične študije niso pokazale povečanja incidence padcev pri jemanju daridoreksanta v primerjavi s placebom.

Zdravilo QUVIVIQ je treba uporabljati previdno pri bolnikih, starejših od 75 let, saj so podatki o učinkovitosti in varnosti pri tej populaciji omejeni.

Učinki zaviranja osrednjega živčevja

Daridoreksant deluje tako, da zmanjša budnost, zato je treba bolnike opozoriti, naj zlasti prvih nekaj dni zdravljenja, ne opravljajo potencialno nevarnih dejavnosti, ne vozijo in ne upravljajo s težkimi stroji, razen če se počutijo popolnoma budne (glejte poglavje 4.7).

Pri predpisovanju zdravila QUVIVIQ sočasno z zaviralci osrednjega živčevja je potrebna previdnost zaradi morebitnega aditivnega učinka. Pri sočasni uporabi je treba premisliti o prilagoditvi odmerka zdravila QUVIVIQ ali zaviralcev osrednjega živčevja.

Bolnike je treba opozoriti glede uživanja alkohola med zdravljenjem z zdravilom QUVIVIQ (glejte poglavje 4.5).

Spalna paraliza, halucinacije in simptomi, podobni katapleksiji

Pri zdravljenju z daridoreksantom se, zlasti v prvih tednih zdravljenja, lahko pojavijo spalna paraliza, tj. do večminutna nezmožnost premikanja ali govora pri prehodu med spanjem in budnostjo ter hipnagogne/hipnopompne halucinacije, vključno z živimi in vznemirljivimi zaznavami (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi dvojnih antagonistov oreksinskih receptorjev so poročali o simptomih, podobnih blagi katapleksiji.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo QUVIVIQ, morajo bolnikom pojasniti naravo teh dogodkov. Če pride do takšnih dogodkov, je treba bolnika dodatno oceniti ter glede na naravo in stopnjo teh dogodkov premisliti o prekinitvi zdravljenja.

Slabšanje depresije in samomorilne misli

Pri primarno depresivnih bolnikih, ki je prejemajo uspevala, so poročali o poslabšanju depresije ter samomorilnih mislih in dejanjih. Kot pri vseh uspevalih, je treba pri bolnikih, ki kažejo simptome depresije, zdravilo QUVIVIQ uporabljati previdno.

V 3. fazi kliničnih študij so v vseh zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, poročali o izoliranih primerih samomorilnih misli pri preskušancih z obstoječimi psihiatričnimi motnjami in/ali stresnimi življenjskimi pogoji. Pri bolnikih z depresijo so lahko prisotna samomorilna nagnjenja in bodo morda potrebni zaščitni ukrepi.

Bolniki s pridruženimi psihiatričnimi motnjami

Zdravilo QUVIVIQ je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pridruženimi psihiatričnimi motnjami, saj so podatki o učinkovitosti in varnosti pri tej populaciji bolnikov omejeni.

Bolniki z oslabeлим delovanjem dihal

Daridoreksant ni povečal pogostnosti apneje/hipopneje ali zmanjšal saturacije kisika pri bolnikih z blago do zmerno (5 do < 30 dogodkov na uro spanca) ali hudi (≥ 30 dogodkov na uro spanca) obstruktivno apnejo v spanju (*OSA – obstructive sleep apnoea*). Prav tako ni zmanjšal saturacije kisika pri bolnikih z zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Daridoreksanta niso preučevali pri bolnikih s hudo KOPB ($FEV_1 < 40$ % napovedne vrednosti).

Pri predpisovanju zdravila QUVIVIQ bolnikom s hudo KOPB je potrebna previdnost.

Možna zloraba in odvisnost

V kliničnih študijah pri preskušancih z nespečnostjo ni bilo znakov zlorabe ali odtegnitvenih simptomov po prekinitvi zdravljenja z daridoreksantom.

V študiji nevarnosti zlorabe daridoreksanta (50, 100 in 150 mg), ki so jo izvedli pri rekreativnih (občasnih) uživalcih drog brez nespečnost ($n = 72$), je bil daridoreksant (100 in 150 mg) ocenjen kot podobno »privlačen« kot zolpidem (30 mg). Pri osebah z zlorabo alkohola ali drugih snovi ali zasvojenostjo z alkoholom ali drugimi snovmi v anamnezi je lahko tveganje za zlorabo zdravila QUVIVIQ povečano, zato je treba te bolnike pozorno spremljati.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporaba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko daridoreksanta

Zaviralci CYP3A4

Pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba daridoreksanta 25 mg in zmerne zaviralca CYP3A4 diltiazema (240 mg enkrat na dan) povečala parametre izpostavitve daridoreksantu, in sicer AUC 2,4-krat, C_{max} pa 1,4 -krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zmerno zaviralce CYP3A4 (npr. eritromicin, ciprofloksacin, ciklosporin) je priporočeni odmerek zdravila QUVIVIQ 25 mg.

Z močnim zaviralcem CYP3A4 niso izvedli nobenih kliničnih študij. Sočasna uporaba zdravila QUVIVIQ in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itakonazola, klaritromicina, ritonavirja) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zvečer se je treba izogibati uživanju grenivke ali grenivkega soka.

Spodbujevalci CYP3A4

Pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba z efavirenzom (600 mg enkrat na dan), zmernim spodbujevalcem CYP3A4, zmanjšala parametre izpostavitve daridoreksantu, in sicer AUC za 61 %, C_{max} pa za 35 %.

Na podlagi teh rezultatov sočasna uporaba z zmernim ali močnim spodbujevalcem CYP3A4 bistveno zmanjša izpostavitve daridoreksantu, kar lahko zmanjša učinkovitost.

Modifikatorji pH v želodcu

Topnost daridoreksanta je odvisna od vrednosti pH. Pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba s famotidinom (40 mg), zaviralcem izločanja želodčne kisline, zmanjšala vrednost $C_{\max}$ daridoreksanta za 39 %, medtem ko je vrednost AUC ostala nespremenjena.

Pri sočasni uporabi zdravila QUVIVIQ in zdravil, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, odmerka ni treba prilagajati.

Citalopram

Pri zdravih preskušancih sočasna uporaba 20 mg citaloprama, selektivnega zaviralca ponovnega privzema serotonina (*SSRI – selective serotonin re-uptake inhibitor*), ni imela nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko 50 mg daridoreksanta.

Učinek daridoreksanta na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP3A4

V klinični študiji pri zdravih preskušancih, ki so prejeli daridoreksant in midazolam, občutljiv substrat CYP3A4, daridoreksant pri odmerku 25 mg ni vplival na farmakokinetiko midazolama, kar kaže na odsotnost spodbujanja ali zaviranja CYP3A4 pri tem odmerku. V klinični študiji pri zdravih preskušancih, ki so prejeli 50 mg daridoreksanta in midazolama, se je izpostavljenost (AUC) midazolamu povečala za 42 %, kar kaže na blago inhibicijo CYP3A4. Pri sočasnem dajanju 50 mg zdravila QUVIVIQ z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. simvastatin v visokem odmerku, takrolimus) je treba ravnati previdno. V isti študiji daridoreksant 50 mg, ki so ga dajali 7 dni, ni inducirjal CYP3A4, zato se kontracepcijska sredstva lahko daje sočasno z zdravilom QUVIVIQ.

Substrati CYP2C9

V klinični študiji pri zdravih preskušancih, ki so prejeli daridoreksant in varfarin, občutljiv substrat CYP2C9, daridoreksant pri odmerku 50 mg ni vplival na farmakokinetiko in farmakodinamiko varfarina, kar kaže na odsotnost učinka na CYP2C9. Substrate CYP2C9 se lahko daje skupaj z zdravilom QUVIVIQ brez prilagajanja odmerka.

Substrati BCRP ali prenašalci P-gp

V kliničnih študijah pri zdravih preskušancih, ki so prejeli 25 mg in 50 mg daridoreksanta in rosuvastatina, substrat prenašalca BCRP, daridoreksant ni vplival na farmakokinetiko rosuvastatina, kar kaže na odsotnost zaviranja BCRP. Substrate BCRP se lahko daje skupaj z zdravilom QUVIVIQ brez prilagajanja odmerka.

V klinični študiji pri zdravih preskušancih, ki so prejeli daridoreksant pri odmerku 50 mg in dabigatran eteksilat, občutljivega substrata P-gp, sta se AUC in $C_{\max}$ dabigatrana povečali za 42 % in 29 %, kar kaže na blago inhibicijo P-gp. Pri sočasnem dajanju zdravila QUVIVIQ s substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin) je treba ravnati previdno.

Alkohol

Pri zdravih preskušancih je sočasno jemanje z alkoholom privedlo do podaljšanja absorpcije daridoreksanta ($t_{\max}$ se je podaljšal za 1,25 ure). Izpostavljenost daridoreksantu ($C_{\max}$ in AUC) in $t_{1/2}$ se nista spremenila.

Citalopram

Pri zdravih preskušancih ob sočasni uporabi 50 mg daridoreksanta ni bilo vpliva na farmakokinetiko citaloprama v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakodinamične interakcije

Alkohol

Sočasna uporaba 50 mg daridoreksanta in alkohola je povzročila aditivne učinke na psihomotorične sposobnosti.

Citalopram

Pri sočasni uporabi 50 mg daridoreksanta in 20 mg citaloprama v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih preskušancih niso opazili pomembnih interakcij z vplivom na psihomotorične sposobnosti.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi daridoreksanta pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Posledično se zdravilo QUVIVIQ lahko med nosečnostjo uporablja le, če je zdravljenje z daridoreksantom potrebno zaradi kliničnega stanja nosečnice.

Dojenje

Razpoložljivi podatki iz študije laktacije pri 10 zdravih doječih ženskah, ki so prejemale 50 mg daridoreksanta, kažejo, da je koncentracija daridoreksanta v materinem mleku nizka, delež materinega odmerka daridoreksanta, ki se izloča v materino mleko pa je 0,02 %.

Tveganja za čezmerno zaspanost pri dojenih novorojencih ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom QUVIVIQ, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o učinku izpostavitve daridoreksantu na plodnost pri človeku niso na voljo. Študije pri živalih ne kažejo učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Hipnotiki imajo pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno učinkovino nadzorovani, navzkrižni študiji so učinke nočne uporabe daridoreksanta na sposobnost vožnje ocenili s simulatorjem vožnje naslednje jutro, 9 ur po odmerjanju, pri zdravih preskušancih brez nespečnosti, starih od 50 do 79 let. Testiranje so izvedli po 1 noči (začetno odmerjanje) in po 4 zaporednih nočeh zdravljenja s 50 mg daridoreksanta. Kot primerjalno učinkovino so uporabili 7,5 mg zopiklona.

Zjutraj po uporabi prvega odmerka je daridoreksant poslabšal sposobnost vožnje na simulatorju, izmerjeno s standardnim odklonom stranskega položaja (*SDLP – Standard Deviation of the Lateral Position*). Po štirih zaporednih nočeh uporabe ni bil zaznan noben učinek na sposobnost vožnje. Zopiklon je pomembno poslabšal sposobnost vožnje s simulatorjem pri obeh časovnih točkah.

Bolnike je treba opozoriti, naj ne opravljajo potencialno nevarnih dejavnosti, ne vozijo in ne upravljajo težkih strojev, razen če se počutijo popolnoma budne, zlasti v prvih nekaj dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Da bi zmanjšali tveganje se priporoča presledek približno 9 ur med jemanjem zdravila QUVIVIQ in vožnjo ali uporabo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročana resna neželena učinka, sta bila glavobol in somnolenca.

Večina neželenih učinkov je bilo blagih do zmernih. Znakov odvisnosti pogostnosti ali resnosti neželenih učinkov od odmerka niso opazili. Profil neželenih učinkov pri starejših preskušancih je bil skladen z mlajšimi.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so se pojavili v Študiji 1 in Študiji 2 ali izkušeni iz obdobja po dajanju na trg.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Varnost daridoreksanta so ocenili v treh s placebom nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze. Skupno 1847 preskušancev (vključno s približno 40 % starejših [starih ≥ 65 let]) je prejelo 50 mg (N = 308) 25 mg (N = 618) ali 10 mg (N = 306) daridoreksanta ali placebo (N = 615). Skupno 576 preskušancev je daridoreksant prejemalo vsaj 6 mesecev, 331 pa vsaj 12 mesecev.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (vključno z izpuščajem, urtikarijo)	občasni
Psihiatrične motnje	halucinacije	občasni
	nenormalne sanje, nočne more	občasni
	somnambulizem	Občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	somnolenca	Pogosti
	omotica	Pogosti
	spalna paraliza	Občasni
Bolezni prebavil	navzea	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	Pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Somnolenca

O somnolenci je poročalo 3 % preskušancev, ki so prejeli 25 mg daridoreksanta, 2 % preskušancev, ki so prejeli 50 mg daridoreksanta, v primerjavi z 2 % preskušancev, ki so prejeli placebo.

Spalna paraliza in halucinacije

O spalni paralizni je poročalo 0,5 % preskušancev, ki so prejeli 25 mg daridoreksanta, 0,3% preskušancev, ki so prejeli 50 mg daridoreksanta, v primerjavi z nič preskušancev, ki so prejeli placebo. O hipnagognih in hipnopompnih halucinacijah je poročalo 0,6 % preskušancev, ki so prejeli 25 mg daridoreksanta, medtem ko v skupini, ki je prejela 50 mg daridoreksanta ali placebo ni bilo nobenega primera. Spalna paraliza in halucinacije se pojavljajo zlasti v prvih tednih zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih farmakoloških študijah so zdravi preskušanci prejeli enkratne odmerke do 200 mg daridoreksanta (4-kratni priporočeni odmerek). Pri odmerkih, ki presegajo terapevtske, so opazili neželene učinke somnolence, mišične šibkosti, motenj pozornosti, utrujenosti, glavobola in zaprtja.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje daridoreksanta ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti splošno simptomatsko in podporno zdravstveno oskrbo, bolnike pa je treba pozorno spremljati. Daridoreksant se v veliki meri veže na beljakovine, zato ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, antagonist oreksinskih receptorjev, oznaka ATC: N05CJ03

Mehanizem delovanja

Daridoreksant je dvojni antagonist oreksinskih receptorjev, ki ima enako močan učinek na oreksinske receptorje 1 in 2. Oreksinska neuropeptida (oreksin A in oreksin B) delujeta na oreksinske receptorje in tako spodbujata budnost. Daridoreksant ima antagonistični učinek na oreksinske neuropeptide, ki aktivirajo oreksinske receptorje in posledično zmanjšuje težnjo po budnosti ter omogoča, da oseba zaspi, ne da bi spremenil deleže faz spanja (ocenjeno z elektroencefalografom pri glodalcih ali polisomnografijo pri bolnikih z nespečnostjo).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost daridoreksanta so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze z vzporednimi skupinami, Študije 1 in Študije 2, ki sta bili zasnovani identično.

Skupno 1854 preskušancev z nespečnostjo (nezadovoljnih s količino in kakovostjo spanja vsaj 3 mesece, s klinično pomembno stisko ali poslabšanjem funkcioniranja čez dan) je bilo randomizirano, tako da so 3 mesece prejeli daridoreksant ali placebo enkrat na dan, zvečer. V Študiji 1 so randomizirali 930 preskušancev, tako da so prejeli 50 mg daridoreksanta (N = 310), 25 mg daridoreksanta (N = 310) ali placebo (N = 310). V Študiji 2 so randomizirali 924 preskušancev, tako da so prejeli 25 mg daridoreksanta (N = 309), 10 mg daridoreksanta (N = 307) ali placebo (N = 308). Ob izhodišču je delež preskušancev z oceno indeksa stopnje nespečnosti (ISI – *Insomnia Severity Index*) 8–14, 15–21 oziroma 22–28 znašal 12 %, 58 % oziroma 30 %.

Na koncu 3-mesečnega obdobja zdravljenja so v obe potrditveni študiji vključili 7-dnevno zaključno obdobje s placebom, po katerem so preskušanci lahko vstopili v 9-mesečno, dvojno slepo, s placebom nadzorovano nadaljevalno študijo (Študijo 3). Skupno 576 preskušancev je kumulativno vsaj 6 mesecev prejelo zdravljenje z daridoreksantom, vključno s 331 preskušanci, ki so zdravljenje prejeli vsaj 12 mesecev.

V Študiji 1 je bila povprečna starost preskušancev 55,4 let (razpon od 18 do 88 let), pri tem je bilo 39,1 % starih ≥ 65 let, vključno s 5,8 % starih ≥ 75 let. Večina so bile ženske (67,1 %).

V Študiji 2 je bila povprečna starost preskušancev 56,7 let (razpon od 19 do 85 let), pri tem je bilo 39,3 % starih ≥ 65 let, vključno s 6,1 % starih ≥ 75 let. Večina so bile ženske (69,0%).

Primarni opazovani dogodki učinkovitosti v obeh študijah so bili sprememba od izhodišča do 1. meseca in 3. meseca pri latenci do trajnega spanja (*LPS – latency to persistent sleep*) in prebujanju po začetku spanja (*WASO – wake after sleep onset*), ki so ju objektivno merili s polisomnografijo v spalnem laboratoriju. LPS je merilo indukcije spanja, WASO pa vzdrževanja spanja.

Sekundarni opazovani dogodki, vključeni v hierarhijo statističnega testiranja s kontrolo napak tipa 1, so bili skupni čas spanja, o katerem so poročali bolniki (*sTST – subjective Total Sleep Time*), ki so ga ocenili vsako jutro doma z vprašalnikom za dnevnik spanja (*SDQ – Sleep Diary Questionnaire*), in funkcioniranje čez dan, o katerem so poročali bolniki, ki so ga ocenili v domeni o zaspanosti v vprašalniku o simptomih in vplivih nespečnosti čez dan (*IDSIQ – Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*) in so ga izpolnili doma vsak večer. Za zaključek ocene o funkcioniranju čez dan so ocenili tudi skupni rezultat vprašalnika IDSIQ, rezultat domene o budnosti/kogniciji in rezultate domene o počutju.

Učinki daridoreksanta na spanje in funkcioniranje čez dan

V obeh študijah se je učinek daridoreksanta na objektivne (LPS, WASO) in subjektivne (sTST) spremenljivke spanja in funkcioniranje čez dan, ocenjeno z rezultati vprašalnika IDSIQ povečeval z večanjem odmerka po 1 mesecu in 3 mesecih.

V Študiji 1, je odmerek 50 mg pri vseh primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih kazal statistično pomembna ($p < 0.001$) izboljšanja glede na placebo. Pri odmerku 25 mg je bilo izboljšanje dosledno statistično pomembno pri spremenljivkah WASO in sTST v obeh študijah ter pri LPS v Študiji 1. Odmerek 10 mg ni bil učinkovit.

Učinkovitost daridoreksanta je bila podobna v vseh podskupinah na podlagi starosti, spola, rase in regije.

Preglednica 2: Učinek na spremenljivke spanja in funkcioniranje čez dan – Študija 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (prebujanje po začetku spanja, min.): vzdrževanje spanja, objektivno ocenjeno s PSG				
Izhodišče	Povprečje (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
1. mesec	Povprečje (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
3. mesec	Povprečje (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latenca do trajnega spanja, min.): začetek spanja, objektivno ocenjeno s PSG				
Izhodišče	Povprečje (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
1. mesec	Povprečje (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
3. mesec	Povprečje (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]

	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (subjektivni skupni čas spanja): na podlagi poročanja bolnikov				
Izhodišče	Povprečje (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
1. mesec	Povprečje (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
3. mesec	Povprečje (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Rezultat domene o zaspanosti v vprašalniku IDSQ (funkcioniranje čez dan): na podlagi poročanja bolnikov				
Izhodišče	Povprečje (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
1. mesec	Povprečje (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
3. mesec	Povprečje (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

CL = meje zaupanja (*confidence limits*); IDSQ = Vprašalnik o simptomih in učinkih nespečnosti čez dan (*Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*); LSM = povprečje najmanjših kvadratov (*least squares mean*); PSG = polisomnografija; SD = standardni odklon (*standard deviation*).

Preglednica 3: Učinek na spremenljivke spanja in dnevne dejavnosti – Študija 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (prebujanje po začetku spanja, min.): vzdrževanje spanja, objektivno ocenjeno s PSG			
Izhodišče	Povprečje (SD)	106 (49)	108 (49)
1. mesec	Povprečje (SD)	80 (44)	93 (50)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-12 [-18, -6]	
3. mesec	Povprečje (SD)	80 (49)	91 (47)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-10 [-17, -4]	
LPS (latenca do trajnega spanja, min.): začetek spanja, objektivno ocenjeno s PSG			
Izhodišče	Povprečje (SD)	69 (41)	72 (46)
1. mesec	Povprečje (SD)	42 (39)	50 (40)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	-6 [-12, -1]	
3. mesec	Povprečje (SD)	39 (37)	49 (46)

	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	–29 [–33, –24]	–20 [–24, –15]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	–9 [–15, –3]	
sTST (subjektivni skupni čas spanja): na podlagi poročanja bolnikov			
Izhodišče	Povprečje (SD)	308 (53)	308 (52)
1. mesec	Povprečje (SD)	353 (67)	336 (63)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	16 [8, 24]	
3. mesec	Povprečje (SD)	365 (70)	347 (65)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	19 [10, 28]	
Rezultat domene o zaspanosti v vprašalniku IDSIQ (funkcioniranje čez dan): na podlagi poročanja bolnikov			
Izhodišče	Povprečje (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
1. mesec	Povprečje (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	–3,5 [–4,1, –2,9]	–2,8 [–3,3, –2,2]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	–0,8 [–1,6, 0,1]	
3. mesec	Povprečje (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Sprememba glede na izhodišče LSM (95-% CL)	–5,3 [–6,0, –4,6]	–4,0 [–4,7, –3,3]
	Razlika glede na placebo LSM (95-% CL)	–1,3 [–2,2, –0,3]	

CL = meje zaupanja (*confidence limits*); IDSIQ = Vprašalnik o simptomih in učinkih nespečnosti čez dan (*Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*); LSM = povprečje najmanjših kvadratov (*least squares mean*); PSG = polisomnografija; SD = standardni odklon (*standard deviation*).

Povrnitev nespečnosti

Možnost povrnitve nespečnosti so ocenili v zaključnem obdobju s placebom po 3 mesecih zdravljenja z daridoreksantom v Študiji 1 in Študiji 2, kjer so opazovali spremembo LPS, WASO in sTST od izhodišča do zaključnega obdobja. Pri priporočenem odmerku 50 mg so bile povprečne vrednosti vseh treh opazovanih dogodkov boljše kot ob izhodišču (LPS –15 min, WASO –3 min in sTST 43 min), kar pomeni, da niso opazili znakov povrnitve nespečnosti po prekinutvi zdravljenja.

Varnost sredi noči

Učinek daridoreksanta na varnost sredi noči so ocenili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 18 zdravih odraslih (< 65 let) in 18 zdravih starejših (≥ 65 let) preskušancih. Posturalno stabilnost, izmerjeno z ocenjevanjem zibanja telesa z merilnikom zibanja telesa približno 5 minut po prebujenju so ocenili po načrtovanem prebujenju 4 ure po uporabi 25 ali 50 mg daridoreksanta. Ocenili so tudi zmožnost zbujanja kot odziv na zvočni dražljaj in kognitivno funkcijo (spomin).

Pri podskupini zdravih odraslih (< 65 let) je nočno odmerjanje 25 mg in 50 mg daridoreksanta povzročilo večje zibanje telesa z razlikami v povprečju najmanjših kvadratov (95-% IZ) 64,8 mm (16,0; 113,7) in 97,3 mm (48,4; 146,1), v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z daridoreksantom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri nespečnosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se daridoreksant hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 1–2 h. Pri peroralnem odmerku 100 mg je absolutna biološka uporabnost daridoreksanta enaka 62 %.

Pri odmerkih od 25 do 50 mg je izpostavitve daridoreksanta v plazmi odvisna od odmerka.

Učinek hrane

Pri zdravih preskušancih hrana ni vplivala na skupno izpostavitve. Po zaužitju obroka z veliko vsebnostjo maščob in veliko kalorično vrednostjo je bila vrednost $t_{\max}$ odmerka 50 mg daridoreksanta dosežena 1,3 h pozneje, vrednost $C_{\max}$ pa je bila zmanjšana za 16 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve daridoreksanta je 31 l. Daridoreksant se v veliki meri (99,7 %) veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin, v manjši meri pa tudi α -kisli glikoprotein. Razmerje koncentracij v krvi in plazmi je 0,64.

Biotransformacija

Daridoreksant se presnavlja obsežno, predvsem prek encima CYP3A4 (89 %). Drugi encimi CYP niso klinično pomembni in posamezno prispevajo manj kot 3 % presnovnega očistka. Noben izmed pomembnejših presnovkov pri človeku (M1, M3 in M10) ne prispeva k farmakološkemu učinku zdravila.

Daridoreksant zavira več encimov CYP *in vitro*. Najmočnejše zaviranje so opazili pri CYP3A4, pri katerem je bila vrednost K_i enaka 4,6–4,8 μM (glejte poglavje 4.5). Zaviranje CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 je bilo manj izrazito, z vrednostmi IC_{50} v razponu od 8,2 do 19 μM . Daridoreksant inducira izražanje mRNA CYP3A4 v človeških hepatocitih, pri katerem vrednost EC_{50} znaša 2,3 μM , ter v manjšem obsegu tudi CYP2C9 in CYP2B6. Povečanje izražanja vseh encimov CYP poteka prek aktivacije pregnanskega X-receptorja (PXR), pri čemer vrednost EC_{50} znaša 3 μM . Daridoreksant ne inducira CYP1A2.

Daridoreksant zavira različne prenašalce *in vitro*, največji zaviralni učinek pa ima na BCRP, kjer je bila vrednost IC_{50} enaka 3,0 μM (glejte poglavje 4.5). Zaviranje drugih prenašalcev, vključno z OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 in P-gp/MDR1, je bilo manj izrazito, z vrednostmi IC_{50} v razponu od 8,4 do 71 μM .

Izločanje

Primarna pot izločanja je blato (približno 57 %), nato pa urin (približno 28 %). V urinu in blatu so našli samo sledi prvotne učinkovine.

Končni razpolovni čas daridoreksanta je približno 8 ur.

Po uporabi več odmerkov je imel farmakokinetični profil daridoreksanta podobne farmakokinetične parametre, kot po enem odmerku. Niso opazili nikakršnega kopičenja.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki daridoreksanta glede na starost, spol, raso ali telesno maso niso opazili. Za bolnike, starejše od 75 let, so na voljo omejeni farmakokinetični podatki.

Jetrna okvara

Po uporabi enkratnega odmerka 25 mg daridoreksanta so imeli preskušanci z blago jetrno okvaro (stopnja 5–6 po Child-Pughovi lestvici) podobno izpostavitv nevezanemu daridoreksantu, kot zdravi preskušanci. Pri preskušancih z zmerno jetrno okvaro (stopnja 7–9 po Child-Pughovi lestvici) se je izpostavitv nevezanemu daridoreksantu (AUC) povečala 1,6-krat, razpolovni čas pa 2,1-krat v primerjavi z zdravimi preskušanci.

Na podlagi teh rezultatov je pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja ≥ 10 po Child-Pughovi lestvici), daridoreksanta niso preučevali in njegova uporaba ni priporočena.

Ledvična okvara

Po uporabi enkratnega odmerka 25 mg so bili farmakokinetični parametri daridoreksanta pri preskušancih s hudo ledvično okvaro podobni kot pri zdravih preskušancih.

Na podlagi teh rezultatov se daridoreksant lahko uporablja pri bolnikih s katero koli stopnjo ledvične okvare brez potrebe po prilagoditvi odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Daridoreksant tudi ni pokazal nobenega znaka za možnost zlorabe ali nastanka telesne odvisnosti.

V študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in psih, pri izpostavljenostih, ki so pri podganah 72-krat, pri psih pa 14-krat presegale izpostavljenost pri človeku ob največjem priporočenem odmerku 50 mg/dan, niso opazili nobenih neželenih učinkov.

Pri psih ob pozitivni spodbudi z igro so od 7. tedna dalje kot pretirane farmakološke učinke daridoreksanta opazili epizode nenadne mišične šibkosti, podobne kot pri katapleksiji, ki pa se po prekinitvi zdravljenja ni več pojavljala. Skupna raven brez opaženega učinka je bila določena pri izpostavljenostih, ki so pri nevezani učinkovini 45-krat (samice) in 78-krat (samci) presegale izpostavljenost pri človeku pri odmerku 50 mg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon
premreženi natrijev karmelozat
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

mikrokristalna celuloza (E460)
glicerol
smukec (E553)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172; 50-mg tablete)
rdeči železov oksid (E172; 25- in 50-mg tablete)
črni železov oksid (E172; 25- in 50-mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne potrebuje nobenih posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), prevlečen s polivinilidenkloridom (PVdC) in laminiran s folijo iz PVC, zatesnjen s pretisnim omotom iz aluminijeve folije in pakiran v škatli.

Velikosti pakiranja 10, 20 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1638/001
EU/1/22/1638/002
EU/1/22/1638/003
EU/1/22/1638/004
EU/1/22/1638/005
EU/1/22/1638/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete
daridoreksant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg daridoreksanta (v obliki daridoreksantinijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

QUVIVIQ 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

QUVIVIQ 25 mg tablete
daridoreksant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Idorsia

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGO

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete
daridoreksant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg daridoreksanta (v obliki daridoreksantinijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

QUVIVIQ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

QUVIVIQ 50 mg tablete
daridoreksant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Idorsia

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

daridoreksant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo QUVIVIQ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo QUVIVIQ
3. Kako jemati zdravilo QUVIVIQ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila QUVIVIQ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo QUVIVIQ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo QUVIVIQ vsebuje učinkovino daridoreksant, ki spada v razred zdravil, imenovanih »antagonisti oreksinskih receptorjev«.

Zdravilo QUVIVIQ se uporablja za zdravljenje nespečnosti pri odraslih.

Kako zdravilo QUVIVIQ deluje

Oreksin je snov, ki jo proizvajajo možgani in vam pomaga, da ostanete budni. Zdravilo QUVIVIQ zavira učinek oreksina, kar vam pomaga, da hitreje zaspate, spite dlje časa in izboljša vašo sposobnost normalnega funkcioniranja čez dan.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo QUVIVIQ

Ne jemljite zdravila QUVIVIQ:

- če ste alergični na daridoreksant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate narkolepsijo, bolezen, zaradi katere kadar koli nenadoma in nepričakovano zaspate.
- če jemljete zdravila, ki lahko povišajo raven zdravila QUVIVIQ v krvi, kot so:
 - peroralna zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot so ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, itrakonazol;
 - določena zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, kot so antibiotiki klaritromicin, josamicin, telitromicin, troleandomicin;
 - določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, kot so ritonavir, elvitegravir, indinavir, sakinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir;
 - določena zdravila za zdravljenje raka, kot so ceritinib, idelalizib, ribociklib, tukatinib.

Vprašajte zdravnika, ali zaradi zdravila, ki ga jemljete, ne smete jemati zdravila QUVIVIQ.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila QUVIVIQ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate depresijo ali imate ali ste kdaj imeli samomorilne misli;
- če imate psihiatrično motnjo;
- če trenutno jemljete zdravila, ki vplivajo na možgane, na primer zdravila proti tesnobi ali depresiji;
- če redno jemljete mamila (kar ne vključuje zdravil) ali ste bili odvisni od mamil ali alkohola;
- če imate težave z jetri: glede na njihovo resnost morda uporaba zdravila QUVIVIQ ni priporočljiva, ali pa je treba uporabiti manjši odmerek;
- če imate težave z dihanjem (kot je huda kronična obstruktivna pljučna bolezen);
- če imate v anamnezi padce in ste starejši od 65 let (pri bolnikih, ki so stari > 65 let, namreč običajno obstaja večje tveganje za padce).

Zdravnik bo morda želel spremljati, kako to zdravilo vpliva na vas.

Obvestite zdravnika, če med jemanjem zdravila QUVIVIQ opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

- spalna paraliza: začasna nezmožnost premikanja ali govorjenja, ki traja nekaj minut, ko se zbudite ali preden zaspate;
- halucinacije: vidne ali slišne žive ali vznemirjajoče stvari, ki niso resnične, ko se zbudite ali preden zaspate.

Če imate depresijo in opazite poslabšanje, ali imate misli o samopoškodovanju, takoj pokličite zdravnika.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo QUVIVIQ

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, ker:

- nekateri antibiotiki (eritromicin, ciprofloksacin, klaritromicin, rifampicin), zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin), antimikotiki (itraconazol), zdravila za zdravljenje raka (ceritinib) ali zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (ritonavir, efavirenz), lahko povečajo ali zmanjšajo raven zdravila QUVIVIQ v krvi. Nekatera od teh zdravil so lahko kontraindicirana skupaj z zdravilom QUVIVIQ (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila QUVIVIQ«). O tem vam bo svetoval zdravnik;
- nekatera zdravila, ki delujejo na možgane (npr. diazepam, alprazolam), lahko medsebojno delujejo z zdravilom QUVIVIQ. O tem vam bo svetoval zdravnik;
- nekatera zdravila za zdravljenje motnje strjevanja krvi, kot je dabigatran, lahko medsebojno delujejo z zdravilom QUVIVIQ, zaradi česar je potrebna previdnost. O tem vam bo svetoval zdravnik;
- nekatera zdravila za zdravljenje oslabiljenega delovanja srca, kot je digoksin, lahko medsebojno delujejo z zdravilom QUVIVIQ, zaradi česar je potrebna previdnost. O tem vam bo svetoval zdravnik.

Zdravilo QUVIVIQ skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Uživanje alkohola skupaj z zdravilom QUVIVIQ lahko poveča tveganje za poslabšanje ravnotežja in koordinacije.

Zvečer se izogibajte uživanju grenivke ali grenivkega soka, saj lahko povečata raven zdravila QUVIVIQ v krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo QUVIVIQ lahko škoduje nerojenemu otroku.

Majhna količina zdravila QUVIVIQ se izloča v materino mleko. Posvetujte se z zdravnikom glede najboljšega načina za hranjenje dojenčka med zdravljenjem z zdravilom QUVIVIQ.

Ni znano, ali zdravilo QUVIVIQ vpliva na plodnost pri človeku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila QUVIVIQ in vožnjo ali uporabo strojev se priporoča presledek približno 9 ur. Zjutraj po jemanju zdravila QUVIVIQ bodite previdni glede vožnje in upravljanja strojev. Ne opravljajte dejavnosti, ki bi lahko bile nevarne, če niste prepričani, da ste popolnoma budni, zlasti tik potem, ko se zbudite v prvih nekaj dneh zdravljenja.

Zdravilo QUVIVIQ vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo QUVIVIQ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila QUVIVIQ je treba vzeti

Zdravnik vam bo svetoval, kakšen odmerek zdravila QUVIVIQ morate vzeti.

Priporočeni odmerek je ena 50-mg tableta zdravila QUVIVIQ na noč.

Če imate težave z jetri ali jemljete nekatera druga zdravila, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek ene 25-mg tablete zdravila QUVIVIQ na noč.

Zdravljenje mora biti čim krajše. Zdravnik bo v roku 3 mesecev in nato v rednih presledkih ponovno ocenjeval ustreznost nadaljnjega zdravljenja.

- Zdravilo QUVIVIQ zaužijte enkrat na noč, in sicer zvečer pol ure pred spanjem.
- Zdravilo QUVIVIQ lahko jemljete s hrano ali brez nje, vendar pa lahko, če ga vzamete ob obilnem obroku ali takoj po njem, traja dlje časa, da začne delovati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila QUVIVIQ, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila QUVIVIQ, kot bi smeli, se lahko pojavita prekomerna zaspanost in mišična šibkost. Takoj se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo QUVIVIQ

Če pred spanjem pozabite vzeti zdravilo QUVIVIQ, ga ne smete vzeti pozneje ponoči, sicer ste lahko zjutraj dremavi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo QUVIVIQ

Zdravljenje z zdravilom QUVIVIQ se lahko prekine brez postopnega zmanjševanja odmerka in brez škodljivih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri jemanju tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- čezmerna zaspanost
- omotica
- utrujenost
- siljenje na bruhanje (navzea)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- začasna nezmožnost premikanja ali govora (spalna paraliza), ki traja do nekaj minut, preden zaspate ali ob prebujanju (glejte poglavje 2)
- vidne ali slišne žive ali vznemirljive stvari, ki niso resnične (halucinacije; glejte poglavje 2)
- alergijske reakcije (vključno z izpuščajem in koprivnico)
- nenormalne sanje, nočne more
- mesečnost

Če se pri vas pojavi kateri koli izmed teh učinkov, se posvetujta z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila QUVIVIQ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne potrebuje nobenih posebnih pogojev za shranjevanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo QUVIVIQ

Učinkovina je daridoreksant.

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje daridoreksantinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg daridoreksanta.

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje daridoreksantinijev klorid v količini, ki ustreza 50 mg daridoreksanta.

Druge sestavine zdravila so:

jedro tablete: manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), povidon, natrijev karmelozat (glejte poglavje 2, »Zdravilo QUVIVIQ vsebuje natrij«), silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Filmska obloga: hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), glicerol, smukec (E553), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172; samo 50-mg tablete).

Izgled zdravila QUVIVIQ in vsebina pakiranja

Filmsko obložena tableta (tableta)

QUVIVIQ 25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijoličasta, trikotna tableta s »25« na eni in »i« (logotip družbe Idorsia) na drugi strani tablete.

QUVIVIQ 50 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžna, trikotna tableta s »50« na eni in »i« (logotip družbe Idorsia) na drugi strani tablete.

Zdravilo QUVIVIQ je na voljo v pretisnih omotih z 10, 20 ali 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.