ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film
QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene daridorexant cloridrato equivalente a 25 mg di daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene daridorexant cloridrato equivalente a 50 mg di daridorexant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di forma triangolare arcuata, di colore viola chiaro, con impresso "25" su un lato e "i" sull'altro lato.

QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di forma triangolare arcuata, di colore arancione chiaro, con impresso "50" su un lato e "i" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

QUVIVIQ è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno tre mesi e con un considerevole impatto sulla funzionalità durante il giorno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti è di una compressa da 50 mg per notte, assunta per via orale la sera entro 30 minuti prima di coricarsi. Sulla base della valutazione clinica, alcuni pazienti potrebbero dover assumere una dose di 25 mg per notte (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La dose massima giornaliera è 50 mg.

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. L'opportunità di proseguire il trattamento deve essere valutata entro 3 mesi dal suo inizio e successivamente con cadenza periodica. Sono disponibili dati clinici fino a 12 mesi di trattamento continuativo.

Il trattamento può essere interrotto senza una riduzione graduale della dose.

Dose dimenticata
Se un paziente dimentica di assumere QUVIVIQ prima di coricarsi, la dose saltata non deve essere assunta durante la notte.

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose raccomandata è di una compressa da 25 mg per notte (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica severa, daridorexant non è stato studiato e non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale (inclusa compromissione renale severa) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A4
La dose raccomandata in caso di utilizzo in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A4 è di una compressa da 25 mg per notte (vedere paragrafo 4.5).

La sera deve essere evitato il consumo di pompelmo o succhi di frutta a base di pompelmo.

Co-somministrazione con depressori del sistema nervoso centrale (SNC)
In caso di co-somministrazione con depressori del SNC, può essere necessario un aggiustamento della dose di QUVIVIQ e/o degli altri medicinali, in base alla valutazione clinica, a causa dei potenziali effetti additivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (>65 anni). Sono disponibili dati limitati in pazienti con età superiore a 75 anni. Non vi sono dati disponibili in pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di daridorexant nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

QUVIVIQ può essere assunto con o senza cibo. Tuttavia, l'assunzione di QUVIVIQ subito dopo un pasto abbondante può ridurre l'effetto sull'insorgenza del sonno (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Narcolessia
- Uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anziani

A causa del rischio generale di cadute negli anziani, daridorexant deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione, sebbene gli studi clinici non abbiano mostrato un aumento dell'incidenza di cadute con daridorexant rispetto al placebo.

QUVIVIQ deve essere somministrato con cautela in pazienti di età superiore a 75 anni poiché i dati sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione sono limitati.

Effetti dei depressori del SNC

Daridorexant agisce riducendo lo stato di veglia, pertanto i pazienti devono essere avvisati di non intraprendere attività potenzialmente pericolose, guidare veicoli o manovrare macchinari pesanti a meno che non si sentano pienamente vigili, specialmente nei primi giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.7).

QUVIVIQ deve essere prescritto con cautela in concomitanza con medicinali depressori del SNC a causa di effetti potenzialmente additivi e deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di QUVIVIQ o del depressore del SNC concomitante.

I pazienti devono essere avvisati di non assumere alcolici durante il trattamento con QUVIVIQ (vedere paragrafo 4.5).

Paralisi nel sonno, allucinazioni e sintomi simili a cataplessia

Con daridorexant possono verificarsi paralisi nel sonno, incapacità di muoversi o parlare fino ad alcuni minuti durante la transizione dal sonno alla veglia e allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche, incluse percezioni vivide e disturbanti, soprattutto durante le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi simili a cataplessia lieve sono stati segnalati con doppi antagonisti dei recettori dell'orexina.

I medici prescrittori devono spiegare la natura di questi eventi ai pazienti quando prescrivono QUVIVIQ. Se tali eventi dovessero verificarsi, i pazienti devono essere ulteriormente valutati e, in base alla natura e alla severità degli eventi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Peggioramento della depressione e dell'idea suicida

Nei pazienti con depressione primaria trattati con ipnotici è stato riferito un peggioramento della depressione e dei pensieri e delle azioni suicidi. Come altri ipnotici, QUVIVIQ deve essere somministrato con cautela nei pazienti che mostrano sintomi di depressione.

Negli studi clinici di fase 3 sono stati segnalati casi isolati di idea suicida in soggetti con preesistenti patologie psichiatriche e/o condizioni di vita stressanti in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo. Nei pazienti depressi possono essere presenti tendenze suicide e possono essere necessarie misure protettive.

Pazienti con comorbilità psichiatriche

QUVIVIQ deve essere somministrato con cautela in pazienti con comorbilità psichiatriche poiché i dati sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione sono limitati.

Pazienti con funzione respiratoria compromessa

Daridorexant non ha aumentato la frequenza degli eventi di apnea/ipopnea e non ha causato desaturazione di ossigeno nei pazienti con apnea ostruttiva nel sonno (*Obstructive Sleep Apnoea*, OSA) da lieve a moderata (da 5 a <30 eventi per ora di sonno) o severa (≥30 eventi per ora di sonno). Inoltre, non ha causato desaturazione di ossigeno in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* COPD) moderata. Daridorexant non è stato studiato nei pazienti con COPD severa (FEV_1 <40% del valore teorico).

QUVIVIQ deve essere prescritto con cautela nei pazienti con COPD severa.

Potenziale abuso e dipendenza

Negli studi clinici con daridorexant su soggetti affetti da insonnia, non ci sono state evidenze di abuso o sintomi di astinenza indicativi di una dipendenza fisica dopo l'interruzione del trattamento.

In uno studio sul potenziale di abuso di daridorexant (50, 100 e 150 mg) condotto su consumatori di droghe a scopo ricreativo che non soffrivano di insonnia (n = 72), daridorexant (100 e 150 mg) ha prodotto punteggi di "gradimento del farmaco" simili a zolpidem (30 mg). Gli individui con una storia di abuso o dipendenza da alcol o da altre sostanze possono presentare un maggior rischio di abuso di QUVIVIQ, di conseguenza questi pazienti devono essere seguiti con attenzione.

Compromissione epatica

L'uso non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti

Sodio
Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di daridorexant

Inibitori del CYP3A4
Nei soggetti sani, la co-somministrazione di daridorexant 25 mg con l'inibitore moderato del CYP3A4 diltiazem (240 mg una volta al giorno) ha aumentato i parametri di esposizione a daridorexant AUC e C_{max} rispettivamente di 2,4 e 1,4 volte. Nei pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, ciprofloxacina, ciclosporina), la dose raccomandata di QUVIVIQ è 25 mg.

Non sono stati condotti studi con un forte inibitore del CYP3A4. L'uso concomitante di QUVIVIQ con inibitori forti del CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, claritromicina, ritonavir) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La sera deve essere evitato il consumo di pompelmo o succhi di frutta a base di pompelmo.

Induttori del CYP3A4
Nei soggetti sani, la co-somministrazione con efavirenz (600 mg una volta al giorno), un induttore moderato del CYP3A4, ha ridotto i parametri dell'esposizione a daridorexant AUC e C_{max} rispettivamente del 61% e del 35%.

Alla luce di questi risultati, l'uso concomitante con un induttore moderato o forte del CYP3A4 riduce notevolmente l'esposizione a daridorexant, diminuendone potenzialmente l'efficacia.

Modificatori del pH gastrico
La solubilità di daridorexant è pH-dipendente. Nei soggetti sani, la co-somministrazione con famotidina (40 mg), un inibitore della secrezione di acido gastrico, ha ridotto la C_{max} di daridorexant del 39% mentre la AUC è rimasta invariata.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando QUVIVIQ è utilizzato in concomitanza con trattamenti che riducono l'acidità gastrica.

Citalopram
Nei soggetti sani, la co-somministrazione di 20 mg di citalopram, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di daridorexant 50 mg.

Effetto di daridorexant sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP3A4
In uno studio clinico condotto su soggetti sani che hanno ricevuto daridorexant e midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, daridorexant alla dose di 25 mg non ha influenzato la farmacocinetica di midazolam, indicando l'assenza di induzione o inibizione del CYP3A4 a questa dose. In uno studio clinico condotto su soggetti sani che hanno ricevuto 50 mg di daridorexant e midazolam, l'esposizione (AUC) al midazolam è aumentata del 42%, indicando una lieve inibizione del CYP3A4. La somministrazione simultanea di 50 mg di QUVIVIQ con substrati sensibili del CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (ad es. simvastatina ad alto dosaggio, tacrolimus,) deve essere monitorata attentamente. Nello stesso studio, 50 mg di daridorexant somministrati per 7 giorni non hanno indotto il CYP3A4, pertanto i contraccettivi possono essere somministrati insieme a QUVIVIQ.

Substrati del CYP2C9
In uno studio clinico condotto su soggetti sani che hanno ricevuto daridorexant e warfarin, un substrato sensibile del CYP2C9, daridorexant alla dose di 50 mg non ha influenzato la farmacocinetica e la farmacodinamica del warfarin, indicando un'assenza di effetto sul CYP2C9. I substrati del CYP2C9 possono essere somministrati con QUVIVIQ senza alcun aggiustamento della dose.

Substrati dei trasportatori (BCRP o P-gp)
In studi clinici condotti su soggetti sani che hanno ricevuto 25 mg e 50 mg di daridorexant e rosuvastatina, un substrato della BCRP, daridorexant non ha influenzato la farmacocinetica di rosuvastatina, indicando l'assenza di un'inibizione della BCRP. I substrati della BCRP possono essere somministrati con QUVIVIQ senza alcun aggiustamento della dose.

In uno studio clinico condotto su soggetti sani che hanno ricevuto daridorexant 50 mg e dabigatran etexilato, un substrato sensibile della P-gp, l'AUC e la Cmax di dabigatran sono aumentati rispettivamente del 42% e del 29%, indicando una lieve inibizione della P-gp. La somministrazione simultanea di QUVIVIQ con substrati della P-gp con un indice terapeutico ristretto (ad es. digossina) deve essere monitorata attentamente.

Alcol
Nei soggetti sani, l'assunzione concomitante di alcool ha determinato un assorbimento prolungato di daridorexant (t_{max} aumentato di 1,25 h). L'esposizione a daridorexant (C_{max} e AUC) e la $t_{1/2}$ sono rimaste invariate.

Citalopram
Nei soggetti sani, la farmacocinetica di citalopram allo stato stazionario non è stata influenzata dalla co-somministrazione di 50 mg di daridorexant.

Interazioni farmacodinamiche

Alcool
La co-somministrazione di 50 mg di daridorexant con alcool ha prodotto effetti additivi sulle capacità psicomotorie.

Citalopram
Non è stata osservata un'interazione rilevante sulle capacità psicomotorie quando daridorexant 50 mg è stato co-somministrato con 20 mg di citalopram in soggetti sani allo stato stazionario.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di daridorexant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Di conseguenza, QUVIVIQ deve essere usato durante la gravidanza solo se le condizioni cliniche della donna rendono necessario il trattamento con daridorexant.

Allattamento

I dati disponibili relativi ad uno studio sull'allattamento, condotto su 10 donne sane che allattavano durante il trattamento con 50 mg di daridorexant, indicano che la presenza di daridorexant nel latte materno è bassa, con una frazione di dose materna di daridorexant escreta nel latte pari allo 0,02%.

Il rischio di sonnolenza eccessiva nei neonati allattati non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con QUVIVIQ tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto dell'esposizione a daridorexant sulla fertilità degli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli ipnotici hanno una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Uno studio *cross-over* randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con sostanza attiva, ha valutato gli effetti della somministrazione notturna di daridorexant sulla capacità di guidare la mattina successiva, utilizzando un simulatore di guida, 9 ore dopo la somministrazione, in soggetti sani che non soffrivano di insonnia e di età compresa tra 50 e 79 anni. Il test è stato condotto dopo 1 notte (dosaggio iniziale) e dopo 4 notti consecutive di trattamento con daridorexant 50 mg. Come comparatore attivo è stato utilizzato zopiclone 7,5 mg.

Al mattino dopo la somministrazione della prima dose, daridorexant ha alterato le prestazioni di guida simulata, come misurato dalla deviazione standard della posizione laterale (*Standard Deviation of the Lateral Position*, SDLP). Non sono stati rilevati effetti sulle prestazioni di guida dopo 4 notti consecutive di assunzione. Zopiclone aveva compromesso notevolmente le prestazioni di guida simulata a entrambe le valutazioni.

I pazienti devono essere avvisati di non intraprendere attività potenzialmente pericolose, guidare veicoli o manovrare macchinari pesanti a meno che non si sentano pienamente vigili, soprattutto nei primi giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre al minimo tale rischio, si raccomanda di lasciar trascorrere circa 9 ore tra l'assunzione di QUVIVIQ e la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state cefalea e sonnolenza.

La maggior parte delle reazioni avverse è stata di intensità lieve o moderata. Non sono state osservate evidenze di una correlazione tra la dose e la frequenza o la severità delle reazioni avverse. Il profilo delle reazioni avverse nei soggetti anziani era in linea con quello dei soggetti più giovani.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse che si sono verificate nello Studio 1 e nello Studio 2 o nell'esperienza post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, < 1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

La sicurezza di daridorexant è stata valutata in tre studi clinici di fase 3 controllati con placebo. Un totale di 1847 soggetti (che includevano il 40% circa di anziani [≥65 anni]) ha ricevuto daridorexant 50 mg (N = 308), 25 mg (N = 618) o 10 mg (N = 306) oppure il placebo (N = 615). Un totale di 576 soggetti è stato trattato con daridorexant per almeno 6 mesi e 331 per almeno 12 mesi.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (incluse eruzione cutanea, orticaria)	Non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazione	Non comune
	Sogni anomali, incubi	Non comune
	Sonnambulismo	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Capogiro	Comune
	Paralisi nel sonno	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza
Sonnolenza è stata riferita nel 3% e 2% dei soggetti trattati, rispettivamente, con daridorexant 25 mg e 50 mg, rispetto al 2% dei soggetti trattati con placebo.

Paralisi nel sonno e allucinazioni
Paralisi nel sonno è stata riferita nello 0,5% e 0,3% dei soggetti che hanno ricevuto, rispettivamente, daridorexant 25 mg e 50 mg, rispetto a nessun caso segnalato con il placebo. Allucinazioni ipnagogiche e ipnopompiche sono state riferite nello 0,6% dei soggetti che hanno ricevuto

daridorexant 25 mg, rispetto a nessun caso segnalato con daridorexant 50 mg o il placebo. Paralisi nel sonno e allucinazioni si verificano soprattutto nelle prime settimane di trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici farmacologici, ai soggetti sani sono state somministrate dosi singole di daridorexant fino a 200 mg (4 volte la dose raccomandata). A dosi sovraterapeutiche, sono state osservate reazioni avverse di sonnolenza, debolezza muscolare, alterazione dell'attenzione, stanchezza, cefalea e stipsi.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di daridorexant. In caso di sovradosaggio, deve essere somministrata la cura di supporto e sintomatica generale e i pazienti devono essere attentamente monitorati. È improbabile che la dialisi sia efficace in quanto daridorexant è altamente legato alle proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, antagonisti del recettore dell'orexina, codice ATC: N05CJ03

Meccanismo d'azione

Daridorexant è un doppio antagonista del recettore dell'orexina che agisce sui recettori dell'orexina 1 e dell'orexina 2 ed è equipotente su entrambi. I neuropeptidi orexina (orexina A e orexina B) agiscono sui recettori dell'orexina per stimolare lo stato di veglia. Daridorexant contrasta l'attivazione dei recettori dell'orexina da parte dei neuropeptidi orexina e, di conseguenza, riduce il segnale di veglia, favorendo il sonno, senza alterare la proporzione delle fasi del sonno (come valutato dai tracciati dell'elettroencefalogramma di roditori o della polisonnografia in pazienti che soffrono di insonnia).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di daridorexant è stata valutata in due studi di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e a gruppi paralleli, Studio 1 e Studio 2, che avevano un disegno identico.

Un totale di 1854 soggetti affetti da disturbo dell'insonnia (qualità o quantità del sonno scadente da almeno 3 mesi, con sofferenza clinicamente significativa o compromissione della funzione diurna) è stato randomizzato a ricevere daridorexant o placebo una volta al giorno, la sera, per 3 mesi. Nello Studio 1, 930 soggetti sono stati randomizzati a ricevere daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) o placebo (N = 310). Nello Studio 2, 924 soggetti sono stati randomizzati a ricevere daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) o placebo (N = 308). Al basale, la percentuale di soggetti con un punteggio dell'indice di severità dell'insonnia (*Insomnia Severity Index*, ISI)) di 8-14, 15-21 e 22-28 era, rispettivamente, del 12%, 58% e 30%.

Al termine del periodo di trattamento di 3 mesi, entrambi gli studi confermativi hanno incluso un periodo di *run-out* con placebo di 7 giorni, dopo il quale i soggetti sono potuti entrare nello studio di estensione in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 9 mesi (Studio 3). Un totale di

576 soggetti è stato trattato con daridorexant per almeno 6 mesi di trattamento complessivo, di cui 331 soggetti trattati per almeno 12 mesi.

Nello Studio 1, i soggetti avevano un'età media di 55,4 anni (intervallo 18-88 anni), di cui il 39,1% era di età ≥65 anni, incluso un 5,8% con età ≥75 anni. La maggioranza erano donne (67,1%).

Nello Studio 2, i soggetti avevano un'età media di 56,7 anni (intervallo 19-85 anni), di cui il 39,3% era di età ≥65 anni, incluso un 6,1% con età ≥75 anni. La maggioranza erano donne (69,0%).

Gli endpoint primari di efficacia per entrambi gli studi sono stati la variazione dal basale al mese 1 e al mese 3 della latenza del sonno persistente (*Latency to Persistent Sleep*, LPS) e del tempo di veglia dopo l'addormentamento (*Wake After Sleep Onset*, WASO), misurati oggettivamente con la polisonnografia in un laboratorio del sonno. La LPS è una misura dell'induzione del sonno e la WASO è una misura del mantenimento del sonno.

Gli endpoint secondari inclusi nella gerarchia dei test statistici con un controllo dell'errore di tipo 1 sono stati il tempo di sonno totale riferito dal paziente (*patient-reported Total Sleep Time*, sTST), valutato ogni mattina a casa utilizzando un questionario diario del sonno (*Sleep Diary Questionnaire*, SDQ), e la funzionalità durante il giorno riferita dal paziente, valutata utilizzando il dominio della sonnolenza del questionario degli impatti e dei sintomi diurni dell'insonnia (*Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*, IDSIQ), compilato ogni sera a casa. Per un quadro completo della funzionalità durante il giorno, sono stati valutati anche il punteggio totale IDSIQ e i punteggi dei domini relativi all'allerta/ funzione cognitiva e all'umore.

Effetto di daridorexant sul sonno e sulla funzionalità durante il giorno
Nei due studi, l'efficacia di daridorexant sulle variabili del sonno oggettive (LPS, WASO) e soggettive (sTST), oltre che sulla funzionalità durante il giorno valutata in base ai punteggi IDSIQ, era aumentata con l'aumentare della dose sia al mese 1 che al mese 3.

Nello Studio 1, la dose di 50 mg ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi ($p < 0{,}001$) rispetto al placebo in tutti gli endpoint primari e secondari. Per quanto riguarda la dose di 25 mg, la significatività statistica è stata uniformemente raggiunta per i parametri WASO e sTST in entrambi gli studi, e per la LPS nello Studio 1. La dose di 10 mg non si è dimostrata efficace.

L'efficacia di daridorexant è stata simile nei sottogruppi stratificati per età, sesso, etnia e regione.

Tabella 2. Efficacia sulle variabili del sonno e la funzionalità durante il giorno – Studio 1

		50 mg N = 310	**25 mg N = 310**	**Placebo N = 310**
WASO (tempo di veglia dopo l'addormentamento, min.): mantenimento del sonno, valutato oggettivamente mediante PSG				
Basale	Media (DS)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Mese 1	Media (DS)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Mese 3	Media (DS)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latenza del sonno persistente, min.): insorgenza del sonno, valutata obiettivamente mediante PSG				
Basale	Media (DS)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Mese 1	Media (DS)	34 (27)	38 (32)	46 (36)

	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Mese 3	Media (DS)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (tempo di sonno totale soggettivo, min.): riferito dal paziente				
Basale	Media (DS)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Mese 1	Media (DS)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Mese 3	Media (DS)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
Punteggio IDSIQ, dominio della sonnolenza (funzionalità durante il giorno): riferito dal paziente				
Basale	Media (DS)	22,5 (7,2)	22,2 (6,9)	22,3 (6,9)
Mese 1	Media (DS)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Mese 3	Media (DS)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

LC = limiti di confidenza; IDSIQ = questionario degli impatti e dei sintomi diurni dell'insonnia; LSM = media dei minimi quadrati; PSG = polisonnografia; DS = deviazione standard.

Tabella 3. Efficacia sulle variabili del sonno e la funzione diurna – Studio 2

		25 mg N = 309	**Placebo N = 308**
WASO (tempo di veglia dopo l'addormentamento, min.): mantenimento del sonno, valutato oggettivamente mediante PSG			
Basale	Media (DS)	106 (49)	108 (49)
Mese 1	Media (DS)	80 (44)	93 (50)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-12 [-18, -6]	
Mese 3	Media (DS)	80 (49)	91 (47)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-10 [-17, -4]	
LPS (latenza del sonno persistente, min.): insorgenza del sonno, valutata obiettivamente mediante PSG			
Basale	Media (DS)	69 (41)	72 (46)

Mese 1	Media (DS)	42 (39)	50 (40)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-6 [-12, -1]	
Mese 3	Media (DS)	39 (37)	49 (46)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-9 [-15, -3]	
sTST (tempo di sonno totale soggettivo, min.): riferito dal paziente			
Basale	Media (DS)	308 (53)	308 (52)
Mese 1	Media (DS)	353 (67)	336 (63)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	16 [8, 24]	
Mese 3	Media (DS)	365 (70)	347 (65)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	19 [10, 28]	
Punteggio IDSIQ, dominio della sonnolenza (funzionalità durante il giorno): riferito dal paziente			
Basale	Media (DS)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Mese 1	Media (DS)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
Mese 3	Media (DS)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Variazione rispetto al basale LSM (LC al 95%)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Differenza rispetto al placebo LSM (LC al 95%)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

LC = limiti di confidenza; IDSIQ = questionario degli impatti e dei sintomi diurni dell'insonnia; LSM = media dei minimi quadrati; PSG = polisonnografia; DS = deviazione standard.

Insonnia di rimbalzo

La possibilità di insonnia di rimbalzo è stata valutata nello Studio 1 e nello Studio 2, durante il periodo di *run-out* con placebo dopo 3 mesi di trattamento con daridorexant, considerando la variazione dei parametri LPS, WASO e sTST dal basale al periodo di *run-out.* Alla dose raccomandata di 50 mg, per tutti e tre gli endpoint i valori medi durante il periodo di *run-out* erano migliorati rispetto al basale (-15, -3 e 43 min. per LPS, WASO e sTST, rispettivamente), indicando che non sono stati osservati segni di insonnia di rimbalzo con l'interruzione del trattamento.

Sicurezza nel mezzo della notte

Uno studio randomizzato, controllato con placebo, ha valutato l'effetto di daridorexant sulla sicurezza nel mezzo della notte in 18 soggetti adulti sani (<65 anni) e in 18 anziani (≥65 anni). La stabilità posturale è stata valutata, in seguito ad un risveglio programmato 4 ore dopo la somministrazione di 25 o 50 mg di daridorexant, mediante la misurazione dell'oscillazione del corpo, eseguita con un apposito metro circa 5 minuti dopo il risveglio. Sono state valutate anche la capacità di svegliarsi in risposta ad uno stimolo sonoro e la funzione cognitiva (memoria).

Nel sottogruppo di adulti sani (<65 anni), il dosaggio notturno di 25 mg e 50 mg di daridorexant ha causato un aumento dell'oscillazione del corpo rispetto al placebo, con differenze nella media dei minimi quadrati (IC al 95%) di 64,8 mm (16,0; 113,7) e 97,3 mm (48,4; 146,1) rispettivamente.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con daridorexant in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'insonnia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Daridorexant viene assorbito rapidamente dopo la somministrazione orale e raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco entro 1–2 ore. Alla dose orale di 100 mg, daridorexant ha una biodisponibilità assoluta del 62%.

L'esposizione plasmatica a daridorexant è proporzionale alla dose tra 25 e 50 mg.

Effetto del cibo
Nei soggetti sani, il cibo non ha avuto effetti sull'esposizione totale. Il t_{max} di 50 mg di daridorexant è stato ritardato di 1,3 ore e la C_{max} era ridotta del 16% dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di calorie e di grassi.

Distribuzione

Daridorexant ha un volume di distribuzione di 31 L. Daridorexant si lega diffusamente (99,7%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina e in misura minore alla alfa-glicoproteina acida. Il rapporto sangue-plasma è 0,64.

Biotrasformazione

Daridorexant subisce un estensivo metabolismo ed è principalmente metabolizzato dal CYP3A4 (89%). Altri enzimi del CYP non sono clinicamente rilevanti e contribuiscono singolarmente per meno del 3% alla clearance metabolica. Nessuno dei principali metaboliti umani (M1, M3 e M10) contribuisce all'effetto farmacologico del medicinale.

Daridorexant inibisce vari enzimi del CYP *in vitro*. L'inibizione più forte è stata osservata su CYP3A4 con una K_i di 4,6–4,8 µM (vedere paragrafo 4.5). L'inibizione di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 è stata meno pronunciata, con valori di IC_{50} compresi tra 8,2 e 19 µM. Daridorexant induce l'espressione dell'mRNA del CYP3A4 negli epatociti umani con un EC_{50} di 2,3 µM e, in misura minore, del CYP2C9 e del CYP2B6. La sovra-regolazione di tutti gli enzimi del CYP è mediata dall' attivazione del recettore PXR con un EC_{50} di 3 µM. Daridorexant non induce il CYP1A2.

Daridorexant inibisce vari trasportatori *in vitro* e ha esercitato il massimo effetto inibitorio sulla BCRP, con una IC_{50} di 3,0 µM (vedere paragrafo 4.5). L'inibizione di altri trasportatori inclusi OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K e MATE1 e P-gp/MDR1, è stata meno pronunciata, con valori di IC_{50} compresi tra 8,4 e 71 µM.

Eliminazione

La via di escrezione primaria è attraverso le feci (approssimativamente il 57%), seguita dalle urine (approssimativamente il 28%). Nelle urine e nelle feci sono state ritrovate solo tracce del composto originario.

L'emivita terminale di daridorexant è di 8 ore circa.

Il profilo farmacocinetico di daridorexant dopo la somministrazione di dosi multiple ha mostrato parametri farmacocinetici simili a quelli osservati dopo la somministrazione di una dose singola. Non è stato osservato alcun accumulo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Nono sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di daridorexant in base a età, sesso, etnia o dimensione corporea. I dati disponibili relativi alla farmacocinetica nei pazienti di età >75 anni sono limitati.

Compromissione epatica
Dopo la somministrazione di una singola dose di 25 mg di daridorexant, i soggetti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh 5–6) hanno avuto un'esposizione simile a daridorexant non legato rispetto ai soggetti sani. Nei soggetti con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh 7–9), l'esposizione a daridorexant non legato (AUC) e l'emivita sono aumentate, rispettivamente, di 1,6 e 2,1 volte rispetto ai soggetti sani.

Sulla base di questi risultati, si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2).

Daridorexant non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh ≥10) e non è raccomandato.

Compromissione renale
Dopo la somministrazione di una singola dose da 25 mg, i parametri farmacocinetici di daridorexant sono stati simili nei soggetti con compromissione renale severa e nei soggetti sani.

Sulla base di questi risultati, daridorexant può essere somministrato nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado senza la necessità di un aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Inoltre, daridorexant non ha mostrato segni indicativi di un potenziale abuso o dipendenza fisica.

Non sono stati osservati effetti avversi negli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nei cani a esposizioni, rispettivamente, 72 e 14 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 50 mg/die.

Nei cani sottoposti a stimolazione positiva al gioco sono stati osservati dalla settimana 7 in poi effetti farmacologici esagerati riconducibili a daridorexant, quali episodi di improvvisa debolezza muscolare, simili alla cataplessia, che non si sono verificati dopo l'interruzione del trattamento. Un livello generale senza effetti osservati è stato stabilito a esposizioni 45 volte (donne) e 78 volte (uomini) l'esposizione umana a 50 mg/die per la frazione libera.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)

Povidone
Croscarmellosa sodica
Biossido di silicio
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Glicerolo
Talco (E553)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172; compresse da 50 mg)
Ossido di ferro rosso (E172; compresse da 25 mg e 50 mg)
Ossido di ferro nero (E172; compresse da 25 mg e 50 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister con film di cloruro polivinilico (PVC) rivestito con cloruro di polivinilidene (PVdC) e laminato con PVC sigillato con una lamina di alluminio, confezionato in una scatola.

Confezione da 10, 20 o 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film
daridorexant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 25 mg di daridorexant (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

QUVIVIQ 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUVIVIQ 25 mg compresse
daridorexant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Idorsia

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film
daridorexant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di daridorexant (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

QUVIVIQ 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUVIVIQ 50 mg compresse
daridorexant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Idorsia

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film
QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film
daridorexant

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è QUVIVIQ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere QUVIVIQ
3. Come prendere QUVIVIQ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare QUVIVIQ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è QUVIVIQ e a cosa serve

QUVIVIQ contiene il principio attivo daridorexant, che appartiene alla classe dei medicinali chiamati "antagonisti dei recettori dell'orexina".

QUVIVIQ serve per trattare l'insonnia negli adulti.

Come agisce QUVIVIQ
L'orexina è una sostanza prodotta dal cervello che contribuisce a tenere svegli. Bloccando l'azione dell'orexina, QUVIVIQ le permette di addormentarsi più velocemente, di dormire più a lungo e migliora la capacità di svolgere le normali attività durante il giorno.

2. Cosa deve sapere prima di prendere QUVIVIQ

Non prenda QUVIVIQ
- se è allergico a daridorexant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di narcolessia, una malattia che fa addormentare improvvisamente e imprevedibilmente in qualsiasi momento.
- se sta assumendo medicinali che possono aumentare i livelli di QUVIVIQ nel tuo sangue, come per esempio:
  - medicinali per uso orale per il trattamento delle infezioni da fungo, come per esempio ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, itraconazolo.
  - alcuni medicinali utilizzati nel trattamento delle infezioni batteriche, come per esempio gli antibiotici claritromicina, josamicina, telitromicina, troleandomicina.

- alcuni medicinali utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV, come per esempio ritonavir, elvitegravir, indinavir, saquinavir, telaprevir, danoprevir, lopinavir, nelfinavir, boceprevir.
- alcuni medicinali utilizzati nel trattamento del cancro, come per esempio ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib.

Chieda al suo medico se i medicinali che sta assumendo le precludono la possibilità di assumere QUVIVIQ.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere QUVIVIQ se:

- ha una depressione o ha mai avuto pensieri suicidi
- ha disturbi psichiatrici
- sta assumendo medicinali che influiscono sul cervello come trattamenti per l'ansia o la depressione
- ha assunto regolarmente droghe o è stato dipendente da droghe o alcool
- ha problemi al fegato: in base alla loro gravità QUVIVIQ potrebbe non essere raccomandato o potrebbe essere necessario un dosaggio inferiore
- ha difficoltà a respirare (come malattia polmonare ostruttiva cronica severa)
- ha una storia di cadute e un'età superiore a 65 anni (perché esiste generalmente un più alto rischio di cadute in pazienti di età >65 anni).

Il medico potrebbe voler monitorare gli effetti che il medicinale ha su di lei.

Si rivolga al medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di QUVIVIQ:

- paralisi nel sonno: un'incapacità temporanea di muoversi o parlare che può durare per diversi minuti al risveglio o all'addormentamento;
- allucinazioni: vedere o sentire cose vivide o inquietanti che non sono reali al risveglio o all'addormentamento.

Se soffre di depressione e manifesta un peggioramento o ha pensieri autolesionisti, si rivolga immediatamente al medico.

Bambini e adolescenti
Questo medicinale non è destinato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché QUVIVIQ non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e QUVIVIQ
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale perché:

- alcuni antibiotici (eritromicina, ciprofloxacina, claritromicina, rifampicina), immunosoppressori (ciclosporine), agenti antifungini (itraconazolo) trattamenti per il cancro (ceritinib) o trattamenti per l'HIV (ritonavir, efavirenz) possono aumentare o ridurre il livello di QUVIVIQ nel sangue. Alcuni di questi medicinali potrebbero essere controindicati con QUVIVIQ (vedere paragrafo "Non assuma QUVIVIQ"). Il medico potrà consigliarla.
- alcuni medicinali che agiscono sul cervello (ad es. diazepam, alprazolam) potrebbero interagire con QUVIVIQ. Il medico potrà consigliarla.
- alcuni medicinali per il trattamento del disturbo della coagulazione sanguigna, come dabigatran, potrebbero interagire con QUVIVIQ e per questo richiedere alcune precauzioni. Il medico potrà consigliarla.
- alcuni medicinali per il trattamento dello scompenso cardiaco, come per esempio la digossina, potrebbero interagire con QUVIVIQ e per questo richiedere alcune precauzioni, Il medico potrà consigliarla.

QUVIVIQ con cibo, bevande e alcool
Assumere alcolici con QUVIVIQ può aumentare il rischio di alterazione dell'equilibrio e della coordinazione.

Eviti il pompelmo o succhi di frutta a base di pompelmo la sera in quanto potrebbero aumentare il livello di QUVIVIQ nel sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se QUVIVIQ possa nuocere al feto.

Una ridotta quantità di QUVIVIQ viene escreta nel latte materno. Chieda consiglio al medico in merito al miglior modo per allattare il bambino durante il trattamento con QUVIVIQ.

Non è noto se QUVIVIQ abbia effetti sulla fertilità umana.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Si raccomanda di lasciar trascorrere circa 9 ore tra l'assunzione di QUVIVIQ e la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Usi cautela quando guida o utilizza macchinari al mattino dopo aver assunto QUVIVIQ. Non intraprenda attività potenzialmente pericolose se non si sente pienamente vigile, specialmente nei primi giorni di trattamento.

QUVIVIQ contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere QUVIVIQ

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto QUVIVIQ assumere
Il medico le indicherà qual è la dose di QUVIVIQ da assumere.

La dose raccomandata è una compressa da 50 mg di QUVIVIQ per notte.

Se ha problemi al fegato o assume alcuni altri medicinali, il medico potrebbe prescriverle una dose inferiore, ovvero una compressa da 25 mg di QUVIVIQ per notte.

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. L'opportunità di proseguire il trattamento sarà valutata dal medico entro 3 mesi dal relativo inizio e successivamente con cadenza periodica.

- Assuma QUVIVIQ per bocca, una volta per notte, mezz'ora prima di coricarsi.
- Può assumere QUVIVIQ con o senza cibo, tuttavia potrebbe volerci più tempo prima che agisca se assunto subito dopo un pasto abbondante.

Se prende più QUVIVIQ di quanto deve
Se assume più QUVIVIQ di quanto deve, potrebbe manifestare eccessiva sonnolenza e debolezza muscolare. Contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere QUVIVIQ
Se dimentica di prendere QUVIVIQ al momento di coricarsi, non deve assumerlo successivamente durante la notte, altrimenti potrebbe avere della sonnolenza al mattino. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con QUVIVIQ
Il trattamento con QUVIVIQ può essere interrotto senza bisogno di ridurre gradualmente la dose, e senza effetti dannosi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- mal di testa
- sonnolenza eccessiva
- capogiro
- stanchezza
- nausea

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- temporanea incapacità di muoversi o parlare (paralisi nel sonno) fino ad alcuni minuti quando si addormenta o quando si sveglia (vedere paragrafo 2)
- vedere o sentire cose vivide o inquietanti che non sono reali (allucinazioni; vedere paragrafo 2)
- reazioni allergiche (incluse eruzione cutanea, orticaria)
- sogni anomali, incubi
- camminare nel sonno

Si rivolga al medico se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare QUVIVIQ

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene QUVIVIQ
Il principio attivo è daridorexant.

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene daridorexant cloridrato equivalente a 25 mg di daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene daridorexant cloridrato equivalente a 50 mg di daridorexant.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: mannitolo (E421), cellulosa microcristallina (E460), povidone, croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 “QUVIVIQ contiene sodio”), biossido di silicio, magnesio stearato;
- film di rivestimento: ipromellosa (E464), cellulosa microcristallina (E460), glicerolo, talco (E553), biossido di titanio (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro giallo (E172; solo compresse da 50 mg).

Descrizione dell’aspetto di QUVIVIQ e contenuto della confezione
Compressa rivestita con film (compressa)

QUVIVIQ 25 mg compresse rivestite con film
Compressa triangolare, viola chiaro, con 25 su un lato e “i” (logo Idorsia) sull’altro lato.

QUVIVIQ 50 mg compresse rivestite con film
Compressa triangolare, arancione chiaro, con 50 su un lato e “i” (logo Idorsia) sull’altro lato.

QUVIVIQ è disponibile in blister da 10, 20 o 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

Produttore
Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.