

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

QUVIVIQ 25 mg Filmtabletten
QUVIVIQ 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

QUVIVIQ 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Daridorexanthydrochlorid entsprechend 25 mg Daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Daridorexanthydrochlorid entsprechend 50 mg Daridorexant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

QUVIVIQ 25 mg Filmtabletten

Hellviolette konvex-dreieckige Filmtabletten mit der Prägung „25“ auf der einen Seite und „i“ auf der anderen Seite.

QUVIVIQ 50 mg Filmtabletten

Hellorange konvex-dreieckige Filmtabletten mit der Prägung „50“ auf der einen Seite und „i“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

QUVIVIQ wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Je nach klinischer Einschätzung können einige Patienten mit 25 mg einmal pro Nacht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.

Es liegen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor.

Die Behandlung kann ohne Titration auf eine niedrigere Dosis beendet werden.

Versäumte Einnahme

Wenn ein Patient die Einnahme von QUVIVIQ vor dem Zubettgehen vergisst, sollte die Einnahme nicht während der Nacht nachgeholt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosis eine 25-mg-Tablette einmal pro Nacht (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Daridorexant nicht untersucht und eine Einnahme wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis eine 25-mg-Tablette einmal pro Nacht (siehe Abschnitt 4.5).

Der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft am Abend sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit dämpfendem Effekt auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) kann eine Dosisanpassung von QUVIVIQ und/oder der anderen Arzneimittel erforderlich sein, je nach Beurteilung der klinischen Situation aufgrund potenziell additiver Wirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten über 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Für Patienten, die älter als 85 Jahre sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daridorexant bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

QUVIVIQ kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Einnahme von QUVIVIQ unmittelbar nach einer großen Mahlzeit kann jedoch die Wirkung auf das Einschlafen reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Narkolepsie.
- Gleichzeitige Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Personen

Wegen der allgemeinen Sturzgefahr bei älteren Personen sollte Daridorexant in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden, obwohl in klinischen Studien keine Zunahme

der Sturzhäufigkeit unter Daridorexant im Vergleich zu Placebo beobachtet worden ist.

Bei Patienten über 75 Jahren sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.

ZNS-dämpfende Wirkungen

Daridorexant wirkt vermindern auf die Wachheit, deshalb sollten Patienten insbesondere in den ersten Tagen der Behandlung vor potenziell risikoreichen Tätigkeiten, dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen schwerer Maschinen auf mögliche Gefahren aufmerksam gemacht werden, es sei denn, sie fühlen sich völlig wach (siehe Abschnitt 4.7).

Bei gleichzeitiger Verordnung von QUVIVIQ und Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS ist aufgrund von potenziell additiven Wirkungen Vorsicht geboten und es sollte eine Dosisanpassung von QUVIVIQ oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das ZNS in Betracht gezogen werden.

Patienten sollte hinsichtlich des Konsums von Alkohol während der Behandlung mit QUVIVIQ zur Vorsicht geraten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafparalyse, Halluzinationen und Katalexie-ähnliche Symptome

Bei der Anwendung von Daridorexant kann eine Schlafparalyse, d. h. eine bis zu mehreren Minuten dauernde Unfähigkeit, sich während des Schlaf-Wach-Übergangs zu bewegen oder zu sprechen, sowie hypnagog/hypnopompe Halluzinationen, einschließlich eindringlicher und verstörender Wahrnehmungen, auftreten, hauptsächlich in den ersten Wochen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Anwendung von dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten wurden Symptome, die einer leichten Kataplexie ähneln, berichtet.

Verordnende Ärzte sollten bei der Verordnung von QUVIVIQ Patienten über die Art dieser Ereignisse aufklären. Sollten solche Ereignisse auftreten, müssen die Patienten weiter untersucht werden und es sollte je nach Art und Schweregrad der Ereignisse ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Verschlechterung einer Depression und Suizidgedanken

Bei Patienten mit primärer Depression, die mit Hypnotika behandelt werden, wurde eine Verschlechterung der Depression und Suizidgedanken und Suizidversuche berichtet. Wie andere Hypnotika auch, sollte QUVIVIQ bei Patienten mit Anzeichen einer Depression mit Vorsicht angewendet werden.

In klinischen Studien der Phase III wurden vereinzelte Fälle von Suizidgedanken bei Teilnehmern mit vorbestehenden psychiatrischen Störungen und/oder belastenden Lebensumständen in allen Behandlungssarmen, einschließlich Placebo, berichtet. Bei Patienten mit Depressionen kann eine Suizidneigung vorhanden sein und Vorsichtsmaßnahmen können erforderlich sein.

QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten

Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen sollte QUVIVIQ mit Vorsicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind.

Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion

Daridorexant führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer (5 bis < 30 Ereignisse pro Schlafstunde) oder schwerer (≥ 30 Ereignisse pro Schlafstunde) obstruktiver Schlafapnoe (OSA) weder zu einer Erhöhung der Häufigkeit von Apnoe-/Hypopnoe-Ereignissen noch zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Auch bei Patienten mit mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) führte es nicht zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Daridorexant wurde bei Patienten mit schwerer COPD ($FEV_1 < 40\%$ des Solls) nicht untersucht.

QUVIVIQ sollte bei Patienten mit schwerer COPD mit Vorsicht verordnet werden.

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

In klinischen Studien mit Daridorexant gab es bei Studienteilnehmern mit Insomnie keine Anzeichen für einen Missbrauch oder Entzugerscheinungen, die auf eine körperliche Abhängigkeit nach dem Absetzen der Behandlung hinwiesen.

In einer Studie zur Untersuchung des Missbrauchspotenzials von Daridorexant (50, 100 und 150 mg) bei Menschen mit gelegentlichem Drogenkonsum ohne Insomnie ($n = 72$) zeigte sich bei Daridorexant (100 und 150 mg) eine ähnliche Bewertung der „Vorliebe/Beliebtheit“ wie bei Zolpidem (30 mg). Da Personen mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen ein erhöhtes Risiko für den Missbrauch von QUVIVIQ haben können, sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Daridorexant

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Daridorexant 25 mg und dem mäßig starken CYP3A4-Inhibitor Diltiazem (240 mg einmal täglich) die Expositionsparameter AUC und C_{max} für Daridorexant um den Faktor 2,4 bzw. 1,4. Bei Patienten, die mäßig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Cyclosporin) einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis QUVIVIQ 25 mg.

Es wurde keine klinische Studie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor durchgeführt. Die

gleichzeitige Anwendung von QUVIVIQ mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft am Abend sollte vermieden werden.

CYP3A4-Induktoren

Bei gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Gabe mit Efavirenz (600 mg einmal täglich), einem mäßig starken CYP3A4-Induktor, die Expositionsparameter AUC und C_{max} für Daridorexant um 61 % bzw. 35 %.

Basierend auf diesen Ergebnissen reduziert die gleichzeitige Anwendung eines mäßig starken oder starken CYP3A4-Induktors die Exposition gegenüber Daridorexant signifikant, was zu einer Verringerung der Wirksamkeit führen kann.

Magen-pH-Modifikatoren

Die Löslichkeit von Daridorexant ist pH-abhängig. Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Famotidin (40 mg), einem Hemmer der Magensäuresekretion, die C_{max} für Daridorexant um 39 %, während die AUC unverändert blieb.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von QUVIVIQ mit magensäurereduzierenden Arzneimitteln ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Citalopram

Bei gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Gabe von 20 mg Citalopram, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die PK von 50 mg Daridorexant.

Wirkungen von Daridorexant auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die Daridorexant und Midazolam, ein sensitives CYP3A4-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant bei einer Dosis von 25 mg nicht die PK von Midazolam, was bei dieser Dosis auf ein Fehlen einer CYP3A4-Induktion oder -Inhibition hinweist. In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die 50 mg Daridorexant und Midazolam erhielten, erhöhte sich die Exposition (AUC) gegenüber Midazolam um 42 %, was auf eine leichte CYP3A4-Inhibition hinweist. Die gleichzeitige Gabe von 50 mg QUVIVIQ und sensitiven CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. hochdosiertes Simvastatin, Tacrolimus) sollte mit Vorsicht erfolgen. In derselben Studie führte die Gabe von Daridorexant 50 mg über 7 Tage nicht zu einer CYP3A4-Induktion, sodass Kontrazeptiva zusammen mit QUVIVIQ angewendet werden können.

CYP2C9-Substrate

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die Daridorexant und Warfarin, ein sensitives CYP2C9-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant bei einer Dosis von 50 mg nicht die PK und PD von Warfarin, was auf das Fehlen eines Effekts auf CYP2C9 hinweist. QUVIVIQ kann gleichzeitig mit CYP2C9-Substraten ohne Dosisanpassung angewendet werden.

BCRP-Substrate oder P-gp-Transporter

In klinischen Studien bei gesunden Probanden, die 25 mg und 50 mg Daridorexant und Rosuvastatin, ein BCRP-Substrat, erhielten, beeinflusste Daridorexant nicht die PK von Rosuvastatin, was auf ein Fehlen einer BCRP-Inhibition hinweist. QUVIVIQ kann gleichzeitig mit BCRP-Substraten ohne Dosisanpassung angewendet werden.

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden, die 50 mg Daridorexant und Dabigatranetexilat, ein sensitives P-gp-Substrat, erhielten, erhöhte sich die AUC und die C_{max} von Dabigatran um 42 % bzw. 29 %, was auf eine leichte P-gp-Inhibition hinweist. Die gleichzeitige Gabe von QUVIVIQ mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen.

Alkohol

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol zu einer verzögerten Aufnahme von Daridorexant (t_{max} erhöht um 1,25 h). Die Daridorexant-Exposition (C_{max} und AUC) und $t_{1/2}$ blieben unverändert.

Citalopram

Bei gesunden Probanden wurde die PK von Citalopram im Steady-State bei der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Daridorexant nicht beeinflusst.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Alkohol

Die gleichzeitige Gabe von 50 mg Daridorexant mit Alkohol führte zu additiven Wirkungen auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit.

Citalopram

Bei der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Daridorexant und 20 mg Citalopram bei gesunden Probanden wurden im Steady-State keine relevanten Wechselwirkungen mit Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Daridorexant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Daher sollte QUVIVIQ während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit Daridorexant aufgrund des klinischen Zustands der Schwangeren erforderlich ist.

Stillzeit

Verfügbare Daten aus einer Stillstudie an 10 gesunden stillenden Frauen, die 50 mg Daridorexant erhielten, deuten darauf hin, dass das Vorkommen von Daridorexant in der Muttermilch gering ist, wobei ein Anteil der mütterlichen Daridorexant-Dosis von 0,02 % in die Muttermilch übergeht.

Das Risiko einer übermäßigen Somnolenz beim gestillten Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit QUVIVIQ verzichtet werden soll / die Behandlung mit QUVIVIQ zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung einer Daridorexant-Exposition auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hypnotika haben einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte Cross-over-Studie evaluierte die Auswirkung der abendlichen Gabe von Daridorexant auf die Verkehrstüchtigkeit am Folgetag. Dies wurde untersucht mit Hilfe eines Fahrsimulators 9 Stunden nach der Dosierung bei gesunden Probanden ohne Insomnie im Alter zwischen 50 und 79. Der Test wurde nach einer Nacht (Initialdosis) und nach 4 aufeinanderfolgenden Nächten unter Behandlung mit Daridorexant 50 mg durchgeführt. Zopiclon 7,5 mg wurde als aktiver Komparator verwendet.

Am Morgen nach Gabe der Initialdosis ergab sich gemessen an der Standardabweichung der lateralen Fahrbahn-Position (Standard Deviation of the Lateral Position, SDLP) eine Beeinträchtigung der simulierten Verkehrstüchtigkeit durch Daridorexant. Nach weiteren 4 aufeinanderfolgenden Nächten unter Gabe von Daridorexant wurden keine Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit beobachtet. Zopiclon beeinträchtigte die simulierte Verkehrstüchtigkeit zu beiden Zeitpunkten signifikant.

Vor allem in den ersten Tagen der Therapie sollten Patienten bei potenziell gefährlichen Aktivitäten, dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen schwerer Maschinen vorsichtig sein, es sei denn, sie fühlen sich völlig wach (siehe Abschnitt 4.4). Zur Minimierung des Risikos wird empfohlen, etwa 9 Stunden zwischen der Einnahme von QUVIVIQ und dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen zu warten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz.

Die meisten Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität. Es fand sich kein Hinweis auf eine Dosisbeziehung für die Häufigkeit oder den Schweregrad der Nebenwirkungen. Das Sicherheitsprofil bei älteren Personen entsprach dem bei jüngeren Personen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in Studie 1 und Studie 2 oder nach der Markteinführung auftraten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird unter Verwendung der folgenden Häufigkeitskategorien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Sicherheit von Daridorexant wurde in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien beurteilt. Insgesamt 1847 Teilnehmer (einschließlich ungefähr 40 % älterer Teilnehmer (≥ 65 Jahre alt)) erhielten Daridorexant 50 mg (N = 308), 25 mg (N = 618) oder 10 mg (N = 306) oder Placebo (N = 615). Insgesamt 576 Teilnehmer wurden über mindestens 6 Monate und 331 über mindestens 12 Monate mit Daridorexant behandelt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz

Somnolenz wurde berichtet bei 3 % bzw. 2 % der Teilnehmer, die 25 mg bzw. 50 mg Daridorexant erhielten, verglichen mit 2 % der Teilnehmer unter Placebo.

Schlafparalyse und Halluzinationen

Schlafparalyse wurde bei 0,5 % bzw. 0,3 % der Teilnehmer, die 25 mg bzw. 50 mg Daridorexant erhielten, berichtet, im Vergleich zu keinem der Teilnehmer unter Placebo. Bei 0,6 % der Teilnehmer, die 25 mg Daridorexant erhielten, wurden hypnagogische/hypnopompische Halluzinationen berichtet, im Vergleich zu keinem Auftreten unter 50 mg Daridorexant oder Placebo. Schlafparalyse und Halluzinationen treten hauptsächlich während der ersten Behandlungswochen auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Studien zur klinischen Pharmakologie erhielten gesunde Probanden Einzeldosen von bis zu 200 mg Daridorexant (das 4-Fache der empfohlenen Dosis). Bei supratherapeutischen Dosierungen wurden die unerwünschten Ereignisse Somnolenz, Muskelschwäche, Aufmerksamkeitsstörung, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Verstopfung beobachtet.

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daridorexant. Im Fall einer Überdosierung sollte eine allgemeine symptomatische und supportive medizinische Versorgung bereitgestellt werden und die Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden. Eine Dialyse ist wahrscheinlich keine effektive Therapie, weil Daridorexant stark proteingebunden ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Orexin-Rezeptorantagonisten, ATC-Code: N05CJ03

Wirkmechanismus

Daridorexant ist ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist, der sowohl auf Orexin-1- als auch auf Orexin-2-Rezeptoren und mit gleicher Potenz auf beide wirkt. Die Orexin-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag, Urtikaria)	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen	Gelegentlich
	Abnorme Träume, Albträume	Gelegentlich
	Schlafwandeln	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Somnolenz	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Schlafparalyse	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Häufig

Neuropeptide (Orexin A und Orexin B) wirken auf die Orexin-Rezeptoren und fördern die Wachheit. Daridorexant antagonisiert die Aktivierung der Orexin-Rezeptoren durch die Orexin-Neuropeptide, verringert somit die Wachheit und erleichtert das Einschlafen, ohne das Verhältnis der Schlafphasen zu verändern (wie mittels elektroenzephalographischer Aufzeichnung bei Nagetieren oder Polysomnographie bei Patienten mit Insomnie untersucht).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Daridorexant wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppen-Studien der Phase III, Studie 1 und Studie 2, mit identischem Studiendesign beurteilt.

Insgesamt wurden 1854 Teilnehmer mit Schlafstörungen (Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität seit mindestens 3 Monaten, mit klinisch signifikanter Belastung und Beeinträchtigung der Tagesaktivität) randomisiert, um entweder Daridorexant oder Placebo einmal täglich (abends) über 3 Monate zu erhalten. Studie 1 randomisierte 930 Teilnehmer auf Daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) oder Placebo (N = 310). Studie 2 randomisierte 924 Teilnehmer auf Daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) oder Placebo (N = 308). Zu Baseline betrugen die Anteile der Teilnehmer mit einer Gesamtpunktzahl von 8–14, 15–21 und 22–28 gemäß Insomnia Severity Index (ISI) 12 %, 58 % bzw. 30 %.

Am Ende des 3-monatigen Behandlungszeitraums umfassten beide konfirmatorischen Studien eine 7-tägige Placebo-Run-Out-Phase, nach der die Teilnehmer in eine 9-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Verlängerungsstudie (Studie 3) aufgenommen werden konnten. Insgesamt 576 Teilnehmer wurden kumuliert über mindestens 6 Monate mit Daridorexant behandelt, einschließlich 331 Teilnehmern, die über mindestens 12 Monate behandelt wurden.

In Studie 1 betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 55,4 Jahre (Spanne 18 bis 88 Jahre), wobei 39,1 % der Teilnehmer ≥ 65 Jahre alt waren, einschließlich 5,8 % ≥ 75 Jahre. Die Mehrzahl war weiblichen Geschlechts (67,1 %).

In Studie 2 betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 56,7 Jahre (Spanne 19 bis 85 Jahre), wobei 39,3 % der Teilnehmer ≥ 65 Jahre alt waren, einschließlich 6,1 % ≥ 75 Jahre. Die Mehrzahl war weiblichen Geschlechts (69,0 %).

Die primären Endpunkte zur Wirkung für beide Studien waren die – mittels Polysomnographie im Schlaflabor objektiv gemessene – Veränderung der Einschlaf latenz (Latency to Persistent Sleep, LPS) und die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 1 und Monat 3. LPS gilt als Maß für das Einschlafen und WASO als Maß für das Durchschlafen.

Die sekundären Endpunkte gemäß der statistischen Testhierarchie mit Typ-1-Fehler-Kontrolle umfassten die empfundene Ge-

samtschlafdauer wie vom Patienten berichtet (subjective Total Sleep Time, sTST), die jeden Morgen zuhause mittels Schlaf-tagebuch-Fragebogens (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) erfasst wurde, und die vom Patienten berichtete Tagesaktivität, die jeden Abend zuhause mittels Schläfrigkeits-Symptomskala des Erhebungsbogens zu Symptomen und Auswirkungen der Insomnie am Tag (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) erfasst wurde. Der IDSIQ-Gesamtwert, der Wert für Wahrnehmungsfähigkeit/Kognition und der Wert der Stimmungs-Symptomskala wurden ebenfalls bewertet, um die Beurteilung der Leistungsfähigkeit am Tag zu vervollständigen.

Wirkung von Daridorexant auf den Schlaf und die Leistungsfähigkeit am Tag

In beiden Studien erhöhte sich mit steigender Dosis sowohl zu Monat 1 als auch zu Monat 3 die Wirkung von Daridorexant auf die objektiven (LPS, WASO) und subjektiv empfundenen (sTST) Schlafvariablen sowie auf die Tagesaktivität, gemessen anhand der IDSIQ-Symptomskalen.

In Studie 1 zeigte die 50-mg-Dosis statistisch signifikante ($p < 0,001$) Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bei allen primären und sekundären Endpunkten. Mit der 25-mg-Dosis wurde für WASO und sTST in beiden Studien konsistent statistische Signifikanz erreicht und für LPS in Studie 1. Die 10-mg-Dosis war nicht wirksam.

Die Wirksamkeit von Daridorexant war über die Alters-, Geschlechts-, Ethnien- und regionale Subgruppen hinweg ähnlich.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5 und Tabelle 3 auf Seite 6

Wiedereinsetzende Schlafstörung

Das Potenzial für eine wiedereinsetzende Schlafstörung wurde während der Placebo-Run-Out-Phase nach einer 3-monatigen Behandlung mit Daridorexant in Studie 1 und Studie 2 beurteilt, indem die Veränderung von Baseline bis zur Auslaufphase in Bezug auf LPS, WASO und sTST untersucht wurde. Bei der empfohlenen Dosis von 50 mg waren für alle drei Endpunkte die Mittelwerte in der Auslaufphase im Vergleich zur Baseline (–15, –3 und 43 Min. für LPS, WASO und sTST) verbessert, was darauf hindeutet, dass keine Anzeichen von wiedereinsetzender Insomnie nach dem Abbruch der Behandlung beobachtet wurden.

Sicherheit mitten in der Nacht

Die Wirkung von Daridorexant auf die Sicherheit mitten in der Nacht wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 18 gesunden Erwachsenen (< 65 Jahre) und 18 gesunden älteren Probanden (≥ 65 Jahre) untersucht. Die posturale Stabilität, gemessen durch die Bewertung der Körperschwankung mit einem Körperschwankungsmessgerät etwa 5 Minuten nach dem Aufwachen, wurde nach einem geplanten Aufwachen 4 Stunden nach der Verabreichung von 25 oder 50 mg Daridorexant beurteilt. Die Fähigkeit, als Reaktion auf einen Schallreiz aufzuwachen, und die kognitive Funktion (Gedächtnis) wurden ebenfalls bewertet.

In der Untergruppe der gesunden Erwachsenen (< 65 Jahre) führte die nächtliche Gabe von 25 mg und 50 mg Daridorexant im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Körperschwankung mit Unterschieden im Mittelwert gemäß Methode der kleinsten Quadrate (Konfidenzintervall 95 %) von jeweils 64,8 mm (16,0, 113,7) bzw. 97,3 mm (48,4, 146,1).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für QUVIVIQ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Schlafstörungen (Insomnie) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Daridorexant wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und erreicht innerhalb von 1–2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen. Bei einer oralen Dosis von 100 mg beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Daridorexant 62 %.

Die Daridorexant-Plasmaexposition ist bei Dosen zwischen 25 mg und 50 mg dosisproportional.

Auswirkung von Nahrung

Bei gesunden Personen wirkte sich eine Nahrungsaufnahme nicht auf die Gesamtexposition aus. Nach der Einnahme einer fett- und energiereichen Mahlzeit war die $t_{\max}$ von 50 mg Daridorexant um 1,3 h verlängert und die $C_{\max}$ um 16 % verringert.

Verteilung

Daridorexant besitzt ein Verteilungsvolumen von 31 l. Daridorexant wird weitgehend (99,7 %) an Plasmaproteine gebunden, und zwar überwiegend an Albumin sowie in geringerem Maße an saures Alpha-1-Glycoprotein. Das Blut/Plasma-Verhältnis beträgt 0,64.

Biotransformation

Daridorexant wird extensiv, primär über CYP3A4 (89 %), metabolisiert. Andere CYP-Enzyme haben keine klinische Relevanz und tragen jeweils zu weniger als 3 % der metabolischen Clearance bei. Keiner der humanen Hauptmetaboliten (M1, M3 und M10) trägt zur pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels bei.

Daridorexant hemmt mehrere CYP-Enzyme *in vitro*. Die stärkste Hemmung wurde bei CYP3A4 mit einer K_i von 4,6–4,8 μM beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Weniger stark ausgeprägt war die Inhibition von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 mit IC_{50} -Werten im Bereich von 8,2–19 μM . Daridorexant induziert die mRNA-Expression von CYP3A4 in humanen Hepatozyten mit einer EC_{50} von 2,3 μM und in geringerem Ausmaß auch diese von CYP2C9 und CYP2B6. Die Hochregulierung aller CYP-Enzyme erfolgt über die Aktivierung des PXR-Rezeptors mit einer EC_{50} von 2,3 μM . Daridorexant induziert nicht CYP1A2.

Daridorexant hemmt verschiedene Transporter *in vitro* und zeigte die stärkste hem-

Tabelle 2: Wirkung auf die schlafbezogenen Endpunkte und die Tagesaktivität – Studie 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, Min.): Durchschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG				
Baseline	Mittelwert (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Monat 1	Mittelwert (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (Einschlafzeit, Min.): Einschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG				
Baseline	Mittelwert (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Monat 1	Mittelwert (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (empfundene Gesamtschlafdauer, Min.): vom Patienten berichtet				
Baseline	Mittelwert (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Monat 1	Mittelwert (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	
IDSQ Schläfrigkeits-Symptomskala (Tagesaktivität): vom Patienten berichtet				
Baseline	Mittelwert (SD)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Monat 1	Mittelwert (SD)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-3,8 [-4,3, -3,2]	-2,8 [-3,3, -2,2]	-2,0 [-2,6, -1,5]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-1,8 [-2,5, -1,0]	-0,8 [-1,5, 0,0]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-5,7 [-6,4, -5,0]	-4,8 [-5,5, -4,1]	-3,8 [-4,5, -3,1]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-1,9 [-2,9, -0,9]	-1,0 [-2,0, 0,0]	

KI = Konfidenzintervall; IDSQ = Erhebungsbogen zu Symptomen und Auswirkungen der Insomnie am Tag (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); LSM = Mittelwert gemäß Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean); PSG = Polysomnographie; SD = Standardabweichung.

mende Wirkung bei BCRP mit einer IC₅₀ von 3,0 µM (siehe Abschnitt 4.5). Die Inhibition anderer Transporter wie OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K und MATE1 und P-gp/MDR1 war mit IC₅₀-Werten im Bereich von 8,4 bis 71 µM weniger stark ausgeprägt.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt primär über die Fäzes (ungefähr 57 %), gefolgt vom Urin (ungefähr 28 %). Nur Spuren unverstoffwechselter Substanz wurden im Urin und den Fäzes nachgewiesen.

Die terminale Halbwertszeit von Daridorexant beträgt ungefähr 8 Stunden.

Das PK-Profil von Daridorexant nach Mehrfachgabe ergab ähnliche PK-Parameter wie nach Gabe einer Einzeldosis. Es wurde keine Akkumulation beobachtet.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der PK von Daridorexant in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Ethnie oder Körpergröße nachgewiesen. Zu Patienten über 75 Jahren stehen nur limitierte PK-Daten zur Verfügung.

Leberfunktionsstörung

Nach der Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Daridorexant zeigten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) eine ähnliche Exposition gegenüber ungebundenem Daridorexant wie gesunde Personen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9) erhöhte sich die Exposition gegenüber ungebundenem Daridorexant (AUC) und die Halbwertszeit um den Faktor 1,6 bzw. 2,1 im Vergleich zu gesunden Personen.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) wurde Daridorexant nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg waren die PK-Parameter von Daridorexant bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich wie bei gesunden Personen.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann Daridorexant bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades ohne Dosisanpassung angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daridorexant zeigte außerdem keine Anzeichen für ein Missbrauchspotenzial oder eine körperliche Abhängigkeit.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunden wurden bei Expositionen, die einer 72-mal bzw. 14-mal höheren Exposition entsprechen, als es der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis von 50 mg/Tag entspricht, keine Nebenwirkungen beobachtet.

Als übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Daridorexant wurden bei Hunden unter positiver Stimulation beim Spielen ab Woche 7 Episoden plötzlicher Muskelschwäche beobachtet, die an eine Kataplexie erinnerten und die nach einem Abbruch der Behandlung nicht mehr auftraten. Der NOEL (No-Observed-Effect-Level) wurde insgesamt bei einer Exposition erreicht, die im Vergleich

QUVIVIQ 25 mg/50 mg Filmtabletten

Tabelle 3: Wirkung auf die schlafbezogenen Endpunkte und die Tagesaktivität – Studie 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, Min.): Durchschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG			
Baseline	Mittelwert (SD)	106 (49)	108 (49)
Monat 1	Mittelwert (SD)	80 (44)	93 (50)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-12 [-18, -6]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	80 (49)	91 (47)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-10 [-17, -4]	
LPS (Einschlaflatenz, Min.): Einschlafen, objektiv beurteilt mittels PSG			
Baseline	Mittelwert (SD)	69 (41)	72 (46)
Monat 1	Mittelwert (SD)	42 (39)	50 (40)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-6 [-12, -1]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	39 (37)	49 (46)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-9 [-15, -3]	
stST (empfundene Gesamtschlafdauer Min.): vom Patienten berichtet			
Baseline	Mittelwert (SD)	308 (53)	308 (52)
Monat 1	Mittelwert (SD)	353 (67)	336 (63)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	16 [8, 24]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	365 (70)	347 (65)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	56 [50, 63]	37 [31, 43]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	19 [10, 28]	
IDSQ Schläfrigkeits-Symptomskala (Tagesaktivität): vom Patienten berichtet			
Baseline	Mittelwert (SD)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Monat 1	Mittelwert (SD)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-3,5 [-4,1, -2,9]	-2,8 [-3,3, -2,2]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-0,8 [-1,6, 0,1]	
Monat 3	Mittelwert (SD)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert LSM (95 %-KI)	-5,3 [-6,0, -4,6]	-4,0 [-4,7, -3,3]
	Unterschied zu Placebo LSM (95 %-KI)	-1,3 [-2,2, -0,3]	

KI = Konfidenzintervall; IDSQ = Erhebungsbogen zu Symptomen und Auswirkungen der Insomnie am Tag (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); LSM = Mittelwert gemäß Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean); PSG = Polysomnographie; SD = Standardabweichung.

zur Dosierung von 50 mg/Tag beim Menschen das 45-Fache (weibliche Tiere) bzw. 78-Fache (männliche Tiere) der Exposition gegenüber der ungebundenen Fraktion beträgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Povidon K30

Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Glycerol
Talkum (E 553)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172; 50-mg-Tabletten)
Eisen(III)-oxid (E 172; 25-mg- und 50-mg-Tabletten)
Eisen(II,III)-oxid (E 172; 25-mg- und 50-mg-Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC) mit Polyvinylidenchlorid(PVdC)-Beschichtung, PVC-Laminierung und Versiegelung aus Aluminiumfolie, in Faltschachteln verpackt.

Packungen mit 10, 20 oder 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

