

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** QUVIVIQ 25 mg comprimidos recubiertos con película. QUVIVIQ 50 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** QUVIVIQ 25 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene daridorexant hidrocloreuro equivalente a 25 mg de daridorexant. QUVIVIQ 50 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene daridorexant hidrocloreuro equivalente a 50 mg de daridorexant. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). QUVIVIQ 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película en forma de arco triangular de color violeta claro, con «25» grabado en una cara e «i» en la otra. QUVIVIQ 50 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película en forma de arco triangular de color naranja claro, con «50» grabado en una cara e «i» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** QUVIVIQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio caracterizado por presencia de síntomas durante al menos 3 meses e impacto considerable en la actividad diurna. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada para adultos es un comprimido de 50 mg una vez por noche, tomado por vía oral en los 30 minutos antes de acostarse por la noche. Según el criterio clínico, algunos pacientes pueden ser tratados con 25 mg una vez por noche (ver las secciones 4.4 and 4.5). La dosis máxima diaria es de 50 mg. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Dentro del plazo de 3 meses, y posteriormente de manera periódica, se debe reevaluar la continuación del tratamiento. Hay datos clínicos disponibles de hasta 12 meses de tratamiento continuo. El tratamiento se puede suspender sin reducción de la dosis. *Dosis olvidadas.* Si un paciente olvida tomar QUVIVIQ a la hora de acostarse, no debe tomar esa dosis durante la noche. *Insuficiencia hepática.* En pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una sola vez por noche (ver sección 5.2). Daridorexant no se ha estudiado y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4). *Insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal (incluida la grave), no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). *Coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A4.* La dosis recomendada cuando se emplea con inhibidores moderados de la CYP3A4 es de un comprimido de 25 mg una sola vez por noche (ver sección 4.5). Se debe evitar el consumo de pomelo o zumo de pomelo por la noche. *Coadministración con depresores del sistema nervioso central (SNC).* En caso de coadministración con medicamentos depresores del SNC pueden ser necesarios ajustes de dosis de QUVIVIQ y/o de otros medicamentos, basándose en la evaluación clínica, debido a la posibilidad de efectos aditivos (ver las secciones 4.4 y 4.5). *Pacientes de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (> 65 años). Los datos disponibles de pacientes mayores de 75 años son limitados. No hay datos disponibles de pacientes mayores de 85 años. *Población pediátrica.* No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de daridorexant en pacientes pediátricos. No se dispone de datos. *Forma de administración.* Vía oral. QUVIVIQ puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, tomar QUVIVIQ poco después de una comida copiosa puede reducir el efecto sobre el inicio del sueño (ver sección 5.2). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Narcolepsia. Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Población de edad avanzada.* Debido al riesgo general de caída de las personas de edad avanzada, daridorexant se debe usar con precaución en esta población, aunque los ensayos clínicos no mostraron un aumento de la incidencia de caídas con daridorexant en comparación con placebo. QUVIVIQ se debe administrar con precaución a pacientes mayores de 75 años debido a que los datos de eficacia y seguridad en esta población son limitados. *Efectos depresores del SNC.* Daridorexant actúa reduciendo la vigilia, por lo que se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades potencialmente peligrosas, conducir u operar maquinaria pesada salvo que no presenten ningún tipo de somnolencia, especialmente en los primeros días de tratamiento (ver sección 4.7). Debido a los efectos potencialmente aditivos, se debe actuar con precaución al prescribir QUVIVIQ de forma concomitante con medicamentos depresores del SNC, y se debe considerar un ajuste de la dosis de QUVIVIQ o de los depresores del SNC concomitantes. Se debe advertir a los pacientes respecto al consumo de alcohol durante el tratamiento con QUVIVIQ (ver sección 4.5). Parálisis del sueño, alucinaciones y síntomas de tipo catapléjico. Con daridorexant puede ocurrir parálisis del sueño, una incapacidad para moverse o hablar durante varios minutos durante las transiciones sueño-vigilia, y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas, incluyendo percepciones vividas e inquietantes, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Con antagonistas duales del receptor de la orexina se han notificado síntomas similares a la catapleja leve. El médico debe explicar a los pacientes la naturaleza de estos acontecimientos cuando les prescriba QUVIVIQ. Si estos acontecimientos ocurren, es necesario evaluar al paciente y, dependiendo de la naturaleza y la intensidad de los acontecimientos, se debe considerar la suspensión del tratamiento. *Empeoramiento de la depresión y la ideación suicida.* En pacientes deprimidos tratados con hipnóticos, se ha notificado empeoramiento de la depresión y de los pensamientos y acciones suicidas. Al igual que otros hipnóticos, QUVIVIQ se debe administrar con precaución a pacientes que muestren síntomas de depresión. En los ensayos clínicos de fase III se han notificado casos aislados de ideación suicida en sujetos con patologías psiquiátricas y/o condiciones de vida estresantes, en todos los grupos de tratamiento, incluido el de placebo. Los pacientes con depresión pueden presentar tendencias suicidas y pueden ser necesarias medidas protectoras. *Pacientes con comorbilidades psiquiátricas.* QUVIVIQ se debe administrar con precaución a pacientes con comorbilidades psiquiátricas debido a que los datos de eficacia y seguridad en esta población de pacientes son limitados. *Pacientes con función respiratoria comprometida.* Daridorexant no aumentó la frecuencia de episodios de apnea/hipopnea ni causó desaturación de oxígeno en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) leve a moderada (5 a < 30 episodios por hora de sueño) o grave (≥ 30 episodios por hora de sueño). Tampoco causó desaturación de oxígeno en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada. Daridorexant no se ha estudiado en pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 40 % del previsto). Se debe prescribir QUVIVIQ con precaución a pacientes con EPOC grave. *Potencial de abuso y dependencia.* En los ensayos clínicos de daridorexant en sujetos con insomnio, no hubo indicios de abuso o síntomas de abstinencia indicativos de dependencia física tras la suspensión del tratamiento. En un ensayo para evaluar el potencial de abuso de daridorexant (50, 100 y 150 mg) realizado en usuarios de estupefacientes sin insomnio (n = 72), daridorexant (100 y 150 mg) la calificación de «afinidad por el fármaco» fue similar a la de zolpidem (30 mg). Debido a que los sujetos con antecedentes de abuso o adicción al alcohol o a otras sustancias pueden presentar mayor riesgo de abuso de QUVIVIQ, estos pacientes se supervisarán estrechamente. *Insuficiencia hepática.* Su uso no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2). **Excipientes.** Sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio». **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de daridorexant.* *Inhibidores de la CYP3A4.* En sujetos sanos, la coadministración de daridorexant 25 mg con el inhibidor moderado de la CYP3A4 diltiazem (240 mg una vez al día) aumentó los parámetros de exposición a daridorexant AUC y C_{max}, 2,4 veces y 1,4 veces, respectivamente. En pacientes que tomaban inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, ciprofloxacilo, ciclosporina), la dosis recomendada de QUVIVIQ es de 25 mg. No se ha realizado ningún ensayo clínico con un inhibidor potente de CYP3A4. El uso concomitante de QUVIVIQ con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, claritromicina, ritonavir) está contraindicado (ver sección 4.3). El consumo de pomelo o zumo de pomelo por la noche debe evitarse. *Inductores de la CYP3A4.* En sujetos sanos, la coadministración con efavirenz (600 mg una vez al día), un inductor moderado de la CYP3A4, causó reducciones de los parámetros de exposición a daridorexant AUC y C_{max} del 61 % y el 35 %, respectivamente. Según estos resultados, el uso concomitante con un inductor moderado o potente de la CYP3A4 reduce sustancialmente la exposición a daridorexant, lo cual puede reducir la eficacia. *Modificadores del pH gástrico.* La solubilidad de daridorexant depende del pH. En sujetos sanos, la coadministración con famotidina (40 mg), un inhibidor de la secreción ácida gástrica, redujo la C_{max} de daridorexant en un 39 %, mientras que el AUC no varió. No es necesario ajustar la dosis cuando QUVIVIQ se usa concomitantemente con tratamientos que reducen la acidez gástrica. *Citalopram.* En sujetos sanos, la coadministración de 20 mg de citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de 50 mg de daridorexant. *Efecto de daridorexant sobre la farmacocinética de otros medicamentos.* *Sustratos de la CYP3A4.* En un ensayo clínico realizado en sujetos sanos que recibían daridorexant y midazolam, un sustrato sensible de la CYP3A4, daridorexant a una dosis de 25 mg no afectó la FC de midazolam, lo cual indica ausencia de inducción o inhibición de la CYP3A4 a esta dosis. En un ensayo clínico realizado en sujetos sanos que recibían 50 mg de daridorexant y midazolam, la exposición (AUC) a midazolam aumentó un 42%, lo que indica una inhibición leve de CYP3A4. La administración simultánea de 50 mg QUVIVIQ con sustratos sensibles de la CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., simvastatina a alta dosis, tacrolimus) deberá realizarse con precaución. En el mismo ensayo, daridorexant 50 mg administrado durante 7 días no indujo CYP3A4, por lo que pueden administrarse conjuntamente anticonceptivos con QUVIVIQ. *Sustratos de CYP2C9.* En un ensayo clínico realizado en sujetos sanos que recibían daridorexant y warfarina, un sustrato sensible de la CYP2C9, daridorexant a una dosis de 50 mg no afectó a la FC y FD de la warfarina, lo que indica una ausencia de efecto sobre CYP2C9. Los sustratos de CYP2C9 pueden administrarse con QUVIVIQ sin necesidad de ajustes de dosis. *Sustratos de la BCRP o transportadores P-gp.* En ensayos clínicos realizados en sujetos sanos que recibían 25 mg y 50 mg de daridorexant y rosuvastatina, un sustrato de la BCRP, daridorexant no afectó la FC de rosuvastatina, lo cual indica ausencia de inducción o inhibición de la BCRP. Los sustratos de BCRP pueden administrarse con QUVIVIQ sin necesidad de ajustes de dosis. En un ensayo clínico realizado en sujetos sanos que recibían daridorexant 50 mg y dabigatran etexilato, un sustrato sensible de la P-gp, la AUC y la C_{max} de dabigatran aumentaron en un 42% y 29%, respectivamente, lo que indica una inhibición leve de la P-gp. La administración simultánea de QUVIVIQ con sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) deberá realizarse con precaución. *Alcohol.* En sujetos sanos, el consumo concomitante de alcohol resultó en una absorción prolongada de daridorexant (el t_{max} aumentó en 1,25 h). La exposición a daridorexant (C_{max} y AUC) y el t_{1/2} no variaron. *Citalopram.* En sujetos sanos, la FC de citalopram en estado de equilibrio no resultó afectada por la coadministración de 50 mg de daridorexant. *Interacciones farmacodinámicas.* *Alcohol.* La coadministración de 50 mg de daridorexant con alcohol causó efectos aditivos en el rendimiento psicomotor. *Citalopram.* En sujetos sanos, no se observó una interacción relevante sobre el rendimiento psicomotor cuando se administraron conjuntamente 50 mg de daridorexant con 20 mg de citalopram en estado de equilibrio. **Población pediátrica.** Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* No hay datos disponibles relativos al uso de daridorexant en mujeres embarazadas. Los ensayos realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, QUVIVIQ solo se debe usar durante el embarazo si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con daridorexant. *Lactancia.* Los datos disponibles de un estudio en la lactancia en 10 mujeres sanas en período de lactancia que recibieron daridorexant 50 mg indican que la presencia de daridorexant en la leche materna es baja, siendo la fracción de la dosis materna de daridorexant excretada a la leche materna del 0,02 %. No se puede descartar un riesgo de somnolencia excesiva del lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con QUVIVIQ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No existen datos relativos al efecto de la exposición a daridorexant sobre la fertilidad humana. Los ensayos realizados en animales no han indicado efectos sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los hipnóticos tienen una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Un ensayo aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo y comparador activo evaluó los efectos de la administración nocturna de daridorexant sobre el rendimiento en la conducción de la mañana siguiente, mediante un simulador de conducción, 9 horas después de la dosis, en sujetos sanos sin insomnio de 50 a 79 años. Las pruebas se efectuaron después de 1 noche (dosis inicial) y tras 4 noches consecutivas de tratamiento con daridorexant 50 mg. Como comparador activo se usó zopiclona 7,5 mg. La mañana siguiente a la administración de la primera dosis, daridorexant afectó al rendimiento en la conducción simulada determinado mediante la Desviación estándar de la posición lateral (SDLP). No se detectaron efectos sobre el rendimiento de la conducción tras la administración durante 4 noches consecutivas. La zopiclona alteró significativamente el rendimiento de la conducción simulada en ambos puntos de valoración. Se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades potencialmente peligrosas, conducir u operar maquinaria pesada a menos que se sientan completamente despiertos, especialmente en los primeros días de tratamiento (ver sección 4.4). Para reducir este riesgo al mínimo, se recomienda que transcurra un período de aproximadamente 9 horas entre la toma de QUVIVIQ y la conducción o el uso de máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** *Resumen del perfil de seguridad.* Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y somnolencia. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron señales de relación entre la dosis y la frecuencia o la intensidad de las reacciones adversas. El perfil de reacciones adversas en sujetos de edad avanzada fue compatible con el de los sujetos más jóvenes. **Tabla de reacciones adversas.** La Tabla 1 muestra las reacciones adversas ocurridas en el Ensayo 1 y el Ensayo 2. La frecuencia de las reacciones adversas se ha definido usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La seguridad de daridorexant se evaluó en tres ensayos clínicos de fase III controlados con placebo. En total, 1.847 sujetos (incluyendo aproximadamente un 40 % de sujetos de edad avanzada [≥ 65 años de edad]) recibieron daridorexant 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); o 10 mg (N = 306), o placebo (N = 615). Un total de 576 sujetos recibieron tratamiento con daridorexant durante al menos 6 meses y 331 durante al menos 12 meses.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones	Poco frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
	Parálisis del sueño	Poco frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Fatiga	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		

Descripción de una selección de reacciones adversas. *Somnolencia.* Se notificó somnolencia en el 3 % y el 2 % de los sujetos tratados con daridorexant 25 mg y 50 mg, respectivamente, en comparación con el 2 % de los sujetos que recibieron placebo. *Parálisis del sueño y alucinaciones.* Se notificó parálisis del sueño en el 0,5 % y el 0,3 % de los pacientes que recibieron daridorexant 25 mg y 50 mg, respectivamente, en comparación con ningún caso notificado con placebo. Se notificaron alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas en el 0,6 % de los sujetos que recibían daridorexant 25 mg en comparación con ningún caso con daridorexant 50 mg o placebo. La parálisis del sueño y las alucinaciones ocurren principalmente durante las primeras semanas de tratamiento. *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9. Sobredosis.** En los ensayos de farmacología clínica se administraron dosis únicas de hasta 200 mg de daridorexant (4 veces la dosis recomendada) a sujetos sanos. A dosis supratrapéuticas, se observaron las siguientes reacciones adversas: somnolencia, debilidad muscular, alteración de la atención, fatiga, cefalea y estreñimiento. No existe un antídoto específico para la sobredosis de daridorexant. En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente e instaurar, cuando sea necesario, medidas de apoyo y vigilar estrechamente a los pacientes. Es poco probable que la diálisis sea eficaz ya que daridorexant está unido a proteínas en una elevada proporción. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: psicoféuticos, antagonistas del receptor de la orexina, código ATC: N05CJ03. *Mecanismo de acción.* Daridorexant es un antagonista dual del receptor de la orexina, que actúa sobre los receptores orexina 1 y orexina 2 y es equipotente sobre ambos. Los neuropeptidos orexina (orexina A y orexina B) actúan sobre los receptores de la orexina promoviendo la vigilia. Daridorexant antagoniza la activación de los receptores de la orexina por los neuropeptidos orexina y, como consecuencia, disminuye la activación de la vigilia, facilitando el sueño sin alterar la estructura del sueño (evaluado mediante registro

electroencefalográfico en roedores o polisomnografía en pacientes con insomnio). **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia de daridorexant se evaluó en dos ensayos fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo y de grupos paralelos, el Ensayo 1 y el Ensayo 2, cuyos diseños eran idénticos. Un total de 1.854 sujetos con insomnio (insatisfacción con la cantidad o la calidad del sueño durante al menos 3 meses, con dificultad o deterioro clínicamente significativo de la actividad diurna) fueron aleatorizados para recibir daridorexant o placebo una vez al día, por la noche, durante 3 meses. En el Ensayo 1, 930 sujetos fueron aleatorizados para recibir daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) o placebo (N = 310). En el Ensayo 2, 924 sujetos fueron aleatorizados para recibir daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307) o placebo (N = 308). En la visita basal, los porcentajes de sujetos con una puntuación del Índice de gravedad del insomnio (ISI) entre 8–14, 15–21 y 22–28, fueron del 12 %, 58 % y 30 %, respectivamente. Al final del periodo de tratamiento de 3 meses, ambos ensayos confirmatorios incluyeron un periodo de lavado final de 7 días con placebo, después del cual los sujetos pudieron iniciar un ensayo de prolongación con enmascaramiento doble y controlado con placebo de 9 meses de duración (Ensayo 3). En total, 576 sujetos recibieron daridorexant al menos 6 meses de tratamiento acumulado, incluyendo 331 sujetos que recibieron tratamiento durante al menos 12 meses. En el Ensayo 1, la media de edad de los sujetos fue de 55,4 años (intervalo: 18 a 88 años), con un 39,1 % de sujetos \geq 65 años, incluyendo un 5,8 % de sujetos \geq 75 años. La mayoría eran mujeres (67,1 %). En el Ensayo 2, la media de edad de los sujetos fue de 56,7 años (intervalo: 19 a 85 años), con un 39,3 % de sujetos \geq 65 años, incluyendo un 6,1 % de sujetos \geq 75 años. La mayoría eran mujeres (69,0 %). Las variables primarias de eficacia de ambos ensayos fueron el cambio desde la visita basal hasta el Mes 1 y el Mes 3 en la Latencia hasta el sueño persistente (LSP) y el Despertar después del comienzo del sueño (WASO), determinados objetivamente mediante polisomnografía en un laboratorio de sueño. La LSP es una medida de la inducción del sueño y el WASO es una medida del mantenimiento del sueño. Las variables secundarias incluidas en la secuencia de pruebas estadísticas con control del error de tipo 1 fueron el tiempo total de sueño subjetivo registrado por el paciente (sTST), evaluado cada mañana en casa mediante un Cuestionario diario del sueño (SDQ) y la actividad diurna informada por el paciente, evaluado cada noche mediante el dominio de la tendencia al sueño del Cuestionario de síntomas diurnos e impacto del insomnio (IDSQ). La puntuación total IDSQ y las puntuaciones de los dominios de alerta/cognición y de estado de ánimo también se evaluaron para completar la evaluación de la actividad diurna. *Efecto de daridorexant sobre el sueño y la actividad diurna.* En los dos ensayos, la eficacia de daridorexant fue mayor al aumentar la dosis en las variables de sueño objetivas (LSP, WASO) y subjetivas (sTST), así como en la actividad diurna, evaluado mediante las puntuaciones IDSQ, en el Mes 1 y en el Mes 3. En el Ensayo 1, la dosis de 50 mg demostró mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,007$) frente a placebo en todos los criterios de valoración principales y secundarios. Con la dosis de 25 mg, en ambos ensayos se alcanzó la significación estadística en el WASO y sTST, y en el Ensayo 1 también en la LSP. La dosis de 10 mg no fue eficaz. La eficacia de daridorexant fue similar en todos los subgrupos de edad, sexo, raza y región.

Tabla 2: Eficacia sobre las variables del sueño y la actividad diurna – Ensayo 1

		50 mg N = 310	25 mg N = 310	Placebo N = 310
WASO (despertar después del comienzo del sueño, min.): mantenimiento del sueño, evaluado objetivamente mediante PSG				
Valor basal	Media (DE)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Mes 1	Media (DE)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Cambio desde la visita basal	-29	-18	-6
	MMC (LC 95 %)	[-33, -25]	[-22, -15]	[-10, -2]
	Diferencia respecto a placebo	-28	-12	
	MMC (LC 95 %)	[-23, -18]	[-17, -7]	
Mes 3	Media (DE)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Cambio desde la visita basal	-29	-23	-11
	MMC (LC 95 %)	[-33, -25]	[-27, -19]	[-15, -7]
	Diferencia respecto a placebo	-18	-12	
	MMC (LC 95 %)	[-24, -13]	[-17, -6]	
LSP (latencia hasta el sueño persistente, min): inicio del sueño, evaluado objetivamente mediante PSG				
Valor basal	Media (DE)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Mes 1	Media (DE)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Cambio desde la visita basal	-31	-28	-20
	MMC (LC 95 %)	[-35, -28]	[-32, -25]	[-23, -17]
	Diferencia respecto a placebo	-11	-8	
	MMC (LC 95 %)	[-16, -7]	[-13, -4]	
Mes 3	Media (DE)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Cambio desde la visita basal	-35	-31	-23
	MMC (LC 95 %)	[-38, -31]	[-34, -27]	[-26, -20]
	Diferencia respecto a placebo	-12	-8	
	MMC (LC 95 %)	[-16, -7]	[-12, -3]	
sTST (tiempo total de sueño subjetivo, min): informado por el paciente				
Valor basal	Media (DE)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Mes 1	Media (DE)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Cambio desde la visita basal	44	34	22
	MMC (LC 95 %)	[38, 49]	[29, 40]	[16, 27]
	Diferencia respecto a placebo	22	13	
	MMC (LC 95 %)	[14, 30]	[5, 20]	
Mes 3	Media (DE)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Cambio desde la visita basal	58	48	38
	MMC (LC 95 %)	[51, 64]	[41, 54]	[31, 44]
	Diferencia respecto a placebo	20	10	
	MMC (LC 95 %)	[11, 29]	[1, 19]	
Puntuación de dominio de la tendencia al sueño del IDSQ (actividad diurna): informado por el paciente				
Valor basal	Media (DE)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)
Mes 1	Media (DE)	18,6 (7,8)	19,4 (7,1)	20,3 (6,9)
	Cambio desde la visita basal	-3,8	-2,8	-2,0
	MMC (LC 95 %)	[-4,3, -3,2]	[-3,3, -2,2]	[-2,6, -1,5]
	Diferencia respecto a placebo	-1,8	-0,8	
	MMC (LC 95 %)	[-2,5, -1,0]	[-1,5, 0,0]	
Mes 3	Media (DE)	16,5 (8,1)	17,3 (7,6)	18,5 (7,8)
	Cambio desde la visita basal	-5,7	-4,8	-3,8
	MMC (LC 95 %)	[-6,4, -5,0]	[-5,5, -4,1]	[-4,5, -3,1]
	Diferencia respecto a placebo	-1,9	-1,0	
	MMC (LC 95 %)	[-2,9, -0,9]	[-2,0, 0,0]	
	Media (DE)	22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)

LC = límites de confianza; IDSQ = Cuestionario de síntomas diurnos e impacto del insomnio; MMC = media de los mínimos cuadrados; PSG = polisomnografía; DE = desviación estándar.

Insomnio de rebote. El potencial de insomnio de rebote se evaluó durante el periodo de lavado final con placebo después de 3 meses de tratamiento con daridorexant en el Ensayo 1 y el Ensayo 2, determinando el cambio desde la visita basal hasta el periodo de lavado final en el LSP, WASO y sTST. Para las tres variables, con la dosis recomendada de 50 mg, los valores medios durante el lavado final mejoraron en comparación con los valores basales (-15, -3 y 43 minutos para el LSP, WASO y sTST, respectivamente), lo cual indica que no se observaron signos de insomnio de rebote tras la suspensión del tratamiento. **Seguridad en medio de la noche.** Se evaluó el efecto del daridorexant en la seguridad en medio de la noche en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en 18 personas adultas sanas (< 65 años) y 18 de edad avanzada sanas (\geq 65 años). Se evaluó la estabilidad postural evaluando el balanceo corporal mediante un medidor del balanceo corporal aproximadamente 5 minutos después del despertar tras un despertar programado a las 4 horas de la administración de 25 o 50 mg de daridorexant. Se evaluaron la capacidad para despertarse en respuesta a un estímulo sonoro y la función cognitiva (memoria). En el subgrupo de adultos sanos (<65 años), la dosis de la noche de daridorexant 25 mg y 50 mg produjo un aumento de la oscilación corporal, con diferencias en la media de los mínimos cuadrados (IC del 95 %) de 64,8 mm (16,0; 113,7) y 97,3 mm (48,4; 146,1), respectivamente, en comparación con placebo. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con daridorexant en uno o más grupos de la población pediátrica en la indicación de insomnio (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Daridorexant se absorbe rápidamente tras su administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1–2 h. La biodisponibilidad absoluta de daridorexant es del 62 % a una dosis oral de 100 mg. La exposición plasmática a daridorexant es proporcional a la dosis, con dosis entre 25 y 50 mg. **Efecto de los alimentos.** En sujetos sanos, los alimentos no afectaron a la exposición total. El t_{max} de 50 mg de daridorexant se retrasó 1,3 h y la C_{max} disminuyó en un 16 % después de la administración de una comida con alto contenido en grasa y calorías. **Distribución.** El volumen de distribución de daridorexant es de 31 litros. Daridorexant se une en una alta proporción (99,7 %) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y en menor proporción a la glucoproteína ácida a. La proporción sangre : plasma es de 0,64. **Biotransformación.** Daridorexant sufre un extenso metabolismo y es metabolizado principalmente por el CYP3A4 (89 %). Otras enzimas del CYP no tienen relevancia clínica y, de forma individual, contribuyen a menos del 3 % del aclaramiento metabólico. Ninguno de los metabolitos humanos principales (M1, M3 y M10) contribuye al efecto farmacológico del medicamento. **In vitro,** daridorexant inhibe varias enzimas del CYP. La inhibición más potente se observó en la CYP3A4 con una K_i de 4,6–4,8 μ M (ver sección 4.5). La inhibición de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 fue menos pronunciada, con valores de IC_{50} en el intervalo de 8,2–19 μ M. Daridorexant induce la expresión del ARNm de la CYP3A4 en hepatocitos humanos con una CE_{50} de 2,3 μ M, y en menor grado, de CYP2C9 y CYP2B6. El aumento de todas las enzimas del CYP está mediado por la activación del receptor PXR con una CE_{50} de 3 μ M. Daridorexant no induce la CYP1A2. **In vitro,** inhibe diversos transportadores *in vitro*, y el efecto inhibitorio más potente lo mostró sobre la BCRP, con una IC_{50} de 3,0 μ M (ver sección 4.5). La inhibición de otros transportadores incluidos OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1 y P-gp/MDR1 fue menos pronunciada, con valores de IC_{50} en un intervalo de 8,4–71 μ M. **Eliminación.** La vía de excreción principal es a través de las heces (aproximadamente un 57 %), seguida de la orina (aproximadamente un 28 %). En orina y en heces solo se encontraron trazas del compuesto original. La semivida terminal de daridorexant es de aproximadamente 8 horas. El perfil FC de daridorexant tras la administración de dosis múltiples mostró parámetros FC similares a los observados tras la administración de una dosis única. No se observó acumulación. **Farmacocinética en poblaciones especiales.** No se detectaron diferencias clínicamente significativas en la FC de debido a la edad, el sexo, la raza o el tamaño corporal. Los datos disponibles de FC en pacientes mayores de 75 años son limitados. **Insuficiencia hepática.** Tras la administración de una dosis única de 25 mg de daridorexant a pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh: 5–6) la exposición a daridorexant libre fue similar en comparación con los sujetos sanos. En sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh: 7–9), la exposición a daridorexant libre (AUC) y la semivida aumentaron 1,6 veces y 2,1 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base de estos resultados, se recomienda ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2). Daridorexant no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child Pugh: \geq 10) y no está recomendado. **Insuficiencia renal.** Tras la administración de una dosis única de 25 mg, los parámetros FC de daridorexant fueron similares en sujetos con insuficiencia renal grave, en comparación con los sujetos sanos. De acuerdo con estos resultados, daridorexant

Tabla 3: Eficacia sobre las variables del sueño y la actividad diurna – Ensayo 2

		25 mg N = 309	Placebo N = 308
WASO (despertar después del comienzo del sueño, min.): mantenimiento del sueño, evaluado objetivamente mediante PSG			
Valor basal	Media (DE)	106 (49)	108 (49)
Mes 1	Media (DE)	80 (44)	93 (50)
	Cambio desde la visita basal	-24	-13
	MMC (LC 95 %)	[-28, -20]	[-17, -8]
	Diferencia respecto a placebo	-12	
	MMC (LC 95 %)	[-18, -6]	
Mes 3	Media (DE)	80 (49)	91 (47)
	Cambio desde la visita basal	-24	-14
	MMC (LC 95 %)	[-29, -19]	[-19, -9]
	Diferencia respecto a placebo	-10	
	MMC (LC 95 %)	[-17, -4]	
LSP (latencia hasta el sueño persistente, min): inicio del sueño, evaluado objetivamente mediante PSG			
Valor basal	Media (DE)	69 (41)	72 (46)
Mes 1	Media (DE)	42 (39)	50 (40)
	Cambio desde la visita basal	-26	-20
	MMC (LC 95 %)	[-31, -22]	[-24, -16]
	Diferencia respecto a placebo	-6	
	MMC (LC 95 %)	[-12, -1]	
Mes 3	Media (DE)	39 (37)	49 (46)
	Cambio desde la visita basal	-29	-20
	MMC (LC 95 %)	[-33, -24]	[-24, -15]
	Diferencia respecto a placebo	-9	
	MMC (LC 95 %)	[-15, -3]	
sTST (tiempo total de sueño subjetivo, min): informado por el paciente			
Valor basal	Media (DE)	308 (53)	308 (52)
Mes 1	Media (DE)	353 (67)	336 (63)
	Cambio desde la visita basal	44	28
	MMC (LC 95 %)	[38, 49]	[22, 33]
	Diferencia respecto a placebo	16	
	MMC (LC 95 %)	[8, 24]	
Mes 3	Media (DE)	365 (70)	347 (65)
	Cambio desde la visita basal	56	37
	MMC (LC 95 %)	[50, 63]	[31, 43]
	Diferencia respecto a placebo	19	
	MMC (LC 95 %)	[10, 28]	
Puntuación de dominio de la tendencia al sueño del IDSQ (actividad diurna): informado por el paciente			
Valor basal	Media (DE)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Mes 1	Media (DE)	18,7 (6,5)	19,8 (6,3)
	Cambio desde la visita basal	-3,5	-2,8
	MMC (LC 95 %)	[-4,1, -2,9]	[-3,3, -2,2]
	Diferencia respecto a placebo	-0,8	
	MMC (LC 95 %)	[-1,6, 0,1]	
Mes 3	Media (DE)	17,0 (7,0)	18,4 (6,6)
	Cambio desde la visita basal	-5,3	-4,0
	MMC (LC 95 %)	[-6,0, -4,6]	[-4,7, -3,3]
	Diferencia respecto a placebo	-1,3	
	MMC (LC 95 %)	[-2,2, -0,3]	

LC = límites de confianza; IDSQ = Cuestionario de síntomas diurnos e impacto del insomnio; MMC = media de los mínimos cuadrados; PSG = polisomnografía; DE = desviación estándar.

se puede administrar a pacientes con deterioro de la función renal de cualquier grado sin necesidad de ajuste de dosis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los ensayos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Daridorexant tampoco mostró ningún signo indicativo de potencial de abuso o dependencia física. En ensayos de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros no se observaron efectos adversos con niveles de exposición de 72 veces y 14 veces, respectivamente, el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 50 mg/día. En perros bajo estimulación positiva, se observaron episodios de debilidad muscular repentina, que recordaban a la cataplejía, como efectos farmacológicos exagerados de daridorexant a partir de la semana 7 y que cesaron después de suspender el tratamiento. Se estableció un nivel general de no observación de efectos con exposiciones de 45 veces (hembras) y 78 veces (machos) el nivel de exposición humana con 50 mg/día para la fracción libre. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido, Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Povidona, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Película protectora, Hipromelosa (E464), Celulosa microcristalina (E460), Glicerol, Talco (E553), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172; comprimidos de 50 mg), Óxido de hierro rojo (E172; comprimidos de 25 mg y 50 mg), Óxido de hierro negro (E172; comprimidos de 25 mg y 50 mg). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 36 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blister de cloruro de polivinilo (PVC) recubierto con cloruro de polivinilideno (PVdC) y laminado con película de PVC sellado con una hoja de aluminio, envasado en una caja de cartón. Envases que contienen 10, 20 o 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Marie-Curie-Strasse 8, 79539 Lörrach, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 29 de abril de 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2024. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** QUVIVIQ 50 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos recubiertos con película (760148): PVP: 95,02 €, PVP (IVA): 98,82 €. QUVIVIQ 25 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos recubiertos con película (759854): PVP: 95,02 €, PVP (IVA): 98,82 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA:** Medicamento no incluido en la prestación farmacéutica del SNS.