

DAYVIGO®
(lemborexante)

Eisai Laboratórios Ltda.
Comprimidos Revestidos
5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAYVIGO® (lemborexante)

APRESENTAÇÕES

Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos de 5 mg.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

DAYVIGO® 5 mg: Cada comprimido revestido contém: 5 mg de lemborexante

Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DAYVIGO® é indicado para o tratamento da insônia, caracterizada por dificuldades no início do sono ou manutenção do sono.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DAYVIGO® foi avaliado em dois ensaios clínicos em pacientes com insônia caracterizada por dificuldades no início e/ou manutenção do sono (Estudo 303 e Estudo 304).

O Estudo 303 foi um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 6 meses, em pacientes adultos com 18 anos ou mais que atendiam aos critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para transtorno de insônia. Os pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 325), DAYVIGO® 5 mg (n = 323) ou DAYVIGO® 10 mg (n = 323) uma vez à noite. O desfecho primário de eficácia foi a alteração média do valor basal até o final do tratamento aos 6 meses para a latência de início do sono (SOL) relatada pelo paciente (subjettiva), transformada em log, definida como os minutos estimados desde o momento em que o paciente tentou dormir até o início do sono. Os desfechos secundários de eficácia pré-especificados para a manutenção do sono foram a alteração do valor basal até ao final do tratamento aos 6 meses para a eficiência do sono relatada pelo paciente (sSE) e para a vigília após o início do sono relatada pelo paciente (sWASO). sSE é definido como a proporção de tempo gasto dormindo por tempo na cama. sWASO é definido como o tempo de vigília desde o início do sono até a hora de acordar. Os desfechos primários e secundários de eficácia pré-especificados foram medidos pelo diário do sono.

As características demográficas dos pacientes no Estudo 303 foram semelhantes nos braços de tratamento. Os pacientes tinham uma idade média de 55 anos (variação de 18 a 88) e eram 68% do sexo feminino, 72% brancos, 8% negros ou afro-americanos, 17% japoneses e 3,5% outros; 28% eram idosos (≥ 65 anos).

O exame dos subgrupos por idade, raça e sexo não sugeriu diferenças na resposta ao DAYVIGO®. No Estudo 303, DAYVIGO® 5 mg e 10 mg demonstraram superioridade estatisticamente significativa na medida de eficácia primária, sSOL, em comparação com o placebo (Tabela 1). DAYVIGO® 5 mg e 10 mg também mostraram superioridade estatisticamente significativa em sSE e sWASO.

Tabela 1: Resultados de eficácia primária e secundária para mudança do valor basal no início do sono e manutenção do sono aos 6 meses em pacientes com insônia (Estudo 303)

Desfechos	Grupo de tratamento	Número de pacientes ITT	Média do valor basal ^a (DP)	Mês 6 Média LS (EP)	Efeito do tratamento (IC 95%)
Início do sono sSOL (minutos)	DAYVIGO [®] 5 mg [*]	316	43,0 (31,5)	20,0 (1,1)	0,7 (0,6, 0,8)
	DAYVIGO [®] 10 mg [*]	315	45,0 (33,4)	19,2 (1,1)	0,7 (0,6, 0,8)
	Placebo	318	45,0 (31,8)	27,3 (1,4)	(razão vs placebo) ^b
Manutenção do sono sSE (%)	DAYVIGO [®] 5 mg [*]	316	63,1 (18,2)	75,9 (0,9)	4,5 (2,2, 6,9)
	DAYVIGO [®] 10 mg [*]	315	62,0 (17,2)	75,9 (0,9)	4,7 (2,4, 7,0)
	Placebo	318	61,3 (17,8)	71,4 (0,8)	(%) ^c
Manutenção do sono sWASO (minutos)	DAYVIGO [®] 5 mg [*]	316	132,8 (82,5)	87,9 (3,7)	-17,5 (-27,3, -7,6)
	DAYVIGO [®] 10 mg [*]	315	136,8 (87,4)	92,7 (3,7)	-12,7 (-22,4, -3,0)
	Placebo	318	132,5 (80,2)	105,3 (3,6)	(minutos) ^c

ITT (intenção de tratar); sSOL (latência subjetiva para início do sono); DP (desvio padrão); LS (mínimos quadrados); EP (erro padrão); IC (intervalo de confiança não ajustado); sSE (eficiência subjetiva do sono); sWASO (despertar subjetivo após o início do sono)

a Para o desfecho de Início do sono sSOL, a média refere-se à média geométrica (MG), que foi utilizada devido à distribuição log-normal aproximada dos desfechos. O DP para a média geométrica é calculado como $MG \times DP$ (sSOL transformado em log); SE para a média geométrica dos mínimos quadrados é calculado da mesma forma que o DP.

b Para o desfecho de Início do sono sSOL, o efeito do tratamento refere-se à razão de [sSOL do 6º mês / sSOL basal] para DAYVIGO[®] versus placebo, de modo que uma razão menor corresponda a uma melhora maior.

c O efeito do tratamento refere-se à diferença de tratamento entre DAYVIGO[®] versus placebo, de modo que um valor maior para sSE e um valor menor para sWASO correspondem a uma melhora maior.

* Doses que foram estatisticamente significativamente superiores ($p < 0,05$) ao placebo após ajuste de multiplicidade.

Nota: "s" minúsculo indica que a avaliação foi "subjetiva", ou seja, nos casos em que a avaliação foi relatada pelo paciente.

O Estudo 304 foi um ensaio clínico de 1 mês, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por ativo, multicêntrico e de grupos paralelos em pacientes adultos do sexo feminino com 55 anos ou mais e pacientes do sexo masculino com 65 anos ou mais que atenderam aos critérios DSM-5 para transtorno de insônia. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ($n = 208$), DAYVIGO[®] 5 mg ($n = 266$) ou 10 mg ($n = 269$) ou comparador ativo ($n = 263$) uma vez à noite.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média na latência transformada em log para sono persistente (LPS) do valor basal até o final do tratamento (Dias 29/30), conforme medido por

monitoramento de polissonografia (PSG) durante a noite. LPS foi definido como o número de minutos desde as luzes apagadas até os primeiros 10 minutos consecutivos sem vigília. Os objetivos de eficácia secundários pré-especificados no Estudo 304 foram a alteração média do valor basal até ao final do tratamento (Dias 29/30) na eficiência do sono (SE) e na vigília após o início do sono (WASO) medida por PSG.

As características demográficas e basais dos pacientes no Estudo 304 foram semelhantes nos braços de tratamento. Os pacientes tinham uma idade média de 63 anos (variação de 55 a 88) e eram 86% do sexo feminino, 72% brancos, 25% negros ou afro-americanos e 2% outros; 45% eram idosos (≥ 65 anos).

No Estudo 304, DAYVIGO® 5 mg e 10 mg demonstraram superioridade estatisticamente significativa na medida de eficácia primária, LPS, em comparação com o placebo (Tabela 2). DAYVIGO® 5 mg e 10 mg demonstraram melhora estatisticamente significativa em SE e WASO em comparação ao placebo.

Tabela 2: Resultados de eficácia primária e secundária para mudança do valor basal no início do sono e manutenção do sono em 1 mês em pacientes com insônia (Estudo 304)

Desfechos	Grupo de tratamento	Número de pacientes ITT	Média do valor basal ^a (DP)	Dia 29/30 Média LS (EP) ^a	Efeito do tratamento (IC 95%)
Início do sono LPS (minutos)	DAYVIGO® 5 mg*	266	33,0 (27,2)	15,5 (0,8)	0,8 (0,7, 0,9)
	DAYVIGO® 10 mg*	269	33,3 (27,2)	14,5 (0,7)	0,7 (0,6, 0,8)
	Placebo	208	33,6 (25,9)	20,0 (1,1)	(razão vs placebo) ^b
Manutenção do sono SE (%)	DAYVIGO® 5 mg*	266	68,4 (11,3)	80,7 (0,5)	7,1 (5,6, 8,5)
	DAYVIGO® 10 mg*	269	67,8 (10,8)	82,7 (0,5)	8,0 (6,6, 9,5)
	Placebo	208	68,9 (9,6)	74,6 (0,6)	(%) ^c
Manutenção do sono WASO (minutos)	DAYVIGO® 5 mg*	266	113,4 (39,0)	68,3 (2,2)	-24,0 (-30,0, -18,0)
	DAYVIGO® 10 mg*	269	114,8 (40,0)	66,9 (2,2)	-25,3 (-31,4, -19,3)
	Placebo	208	111,7 (37,2)	92,2 (2,5)	(minutos) ^c

ITT (intenção de tratar); LPS (latência para sono persistente); DP (desvio padrão); LS (mínimos quadrados); EP (erro padrão); IC (intervalo de confiança não ajustado); SE (eficiência do sono); WASO (despertar após o início do sono)

a Para o desfecho LPS do início do sono, a média refere-se à média geométrica, que foi utilizada devido à distribuição log aproximada dos resultados; O DP para a média geométrica é calculado como $MG \cdot DP$ (LPS transformado em log); O EP para a média geométrica dos mínimos quadrados é calculado da mesma forma que o DP.

b Para o desfecho LPS, o efeito do tratamento refere-se à razão de [Dia 29/30 LPS / basal LPS] para DAYVIGO® versus placebo, de modo que uma razão menor corresponda a uma melhora maior.

c O efeito do tratamento refere-se à diferença de tratamento entre DAYVIGO® versus placebo, de modo que um valor maior para SE e um valor menor para WASO correspondem a uma melhora maior.

* Doses que foram estatisticamente significativamente superiores ($p < 0,05$) ao placebo após ajuste de multiplicidade.

Os efeitos de DAYVIGO® no início do tratamento foram geralmente consistentes com pontos de tempo posteriores.

Referências Bibliográficas

1. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparação de lemborexante com placebo e hemitartrato de zolpidem de liberação prolongada para o tratamento de idosos com transtorno de insônia: Estudo clínico randomizado de Fase 3. JAMA Netw Open. 2019; 2 (12): e1918254.
2. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, et al. Eficácia e tolerabilidade a longo prazo do lemborexante em comparação com placebo em adultos com transtorno de insônia: Resultados do estudo clínico randomizado de Fase 3 - SUNRISE 2 - *Sleep*. 2020;zsaa123. doi:10.1093/sleep/zsaa123

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de Ação

O lemborexante é um antagonista competitivo de ambos os receptores de orexina, OX1R e OX2R, com maior afinidade pelo OX2R. Pertence à classe farmacológica dos antagonistas dos receptores da orexina. O sistema de sinalização do neuropeptídeo orexina é um promotor central da vigília. Pensa-se que o bloqueio da ligação dos neuropeptídeos promotores da vigília, orexina A e orexina B, aos receptores OX1R e OX2R suprime o estado de vigília.

3.2 Farmacodinâmica

O lemborexante liga-se aos receptores de orexina OX1R e OX2R e atua como um antagonista competitivo (valores IC_{50} de 6,1 nM e 2,6 nM, respectivamente). Um metabólito principal do lemborexante, M10, fisiologicamente inativo, liga-se com afinidade comparável à do medicamento aos receptores de orexina OX1R e OX2R (valores IC_{50} de 4,2 nM e 2,9 nM), respectivamente.

Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito do lemborexante no intervalo QTc utilizando uma análise de alta precisão foi medido em estudos de doses múltiplas em indivíduos saudáveis que receberam doses diárias de até 75 mg. A relação concentração-resposta foi analisada usando um modelo linear de efeitos mistos. O efeito QTc previsto pelo modelo na concentração mais alta observada foi de 1,1 ms ($IC_{90\%}$: -3,49 a 5,78), indicando que um efeito de prolongamento do QTc > 10 ms pode ser excluído na dose 7,5 vezes da dose máxima recomendada. Assim, o lemborexante não prolonga o intervalo QTc em doses clinicamente relevantes.

3.3 Farmacocinética

Após doses únicas de 2,5 a 75 mg de lemborexante, a média geométrica de C_{max} (pico de concentração máxima) e $ASC_{(0-24h)}$ (área sob a curva) aumentaram ligeiramente menos do que proporcionalmente à dose. A extensão do acúmulo de lemborexante no estado de equilíbrio é de 1,5 a 3 vezes nesse intervalo de dose.

Absorção

Em pacientes saudáveis, o perfil farmacocinético do lemborexante foi examinado após doses únicas de até 200 mg e após administração única diária de até 75 mg por 14 dias. O lemborexante é absorvido rapidamente, com um tempo para atingir o pico de concentração (t_{max}) de aproximadamente 1 a 3 horas. A extensão do acúmulo de lemborexante no estado de equilíbrio é de 1,5 a 2 vezes no intervalo de doses. A meia-vida efetiva de 5 mg e 10 mg é de 17 e 19 horas, respectivamente. A concentração plasmática 9 horas após a administração é de aproximadamente 10% a 13% da C_{max} .

A ingestão de lemborexante com uma refeição rica em gordura resultou em uma diminuição na taxa de absorção, como demonstrado por uma diminuição de 23% na C_{max} e um atraso na t_{max} de 2 horas e um aumento de 18% na ASC da exposição total.

O tempo para o início do sono pode demorar, se administrado logo após ou com uma refeição.

Distribuição

O volume de distribuição do lemborexante é de 1970 L. A ligação proteica do lemborexante em amostras clínicas é de aproximadamente 94%. A razão concentração sanguínea/plasma de lemborexante é 0,65.

A ligação *in vitro* do lemborexante e seu principal metabólito circulante, M10 (N-óxido de lemborexante) às proteínas plasmáticas humanas variou de 87,4% a 88,7% e 91,5% a 92,0%, respectivamente, em concentrações de 100 a 1000 ng/mL. Nessas concentrações *in vitro*, o lemborexante estava ligado principalmente à albumina sérica humana, lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de alta densidade. As razões das concentrações no sangue/plasma de lemborexante e de M10 *in vitro* foram de 0,610 a 0,656 e 0,562 a 0,616, respectivamente, em concentrações de 100 a 1000 ng/mL.

Metabolismo

O lemborexante é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e, em menor grau, pelo CYP3A5. M10 é o principal metabólito circulante (12% do original). A contribuição deste metabólito para a atividade farmacológica do lemborexante é considerada mínima.

Eliminação

A principal via de eliminação é através das fezes, com 57,4% da dose radiomarcada recuperada nas fezes e 29,1% na urina. A porcentagem de lemborexante excretado inalterado na urina é desprezível (<1% da dose). A meia-vida efetiva de 5 mg e 10 mg de lemborexante é de 17 e 19 horas, respectivamente.

Populações Especiais

Idade, Sexo, Raça/Etnia e IMC

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do lemborexante com relação à idade, sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal.

Pacientes Idosos

Com base na análise farmacocinética da população em pacientes que receberam 5 ou 10 mg de lemborexante uma vez ao dia, a depuração aparente foi 26% menor em idosos (> 65 anos de idade). Contudo, este efeito não foi clinicamente relevante.

Do número total de pacientes tratados com DAYVIGO® (n = 1418) em estudos controlados da Fase 3, 491 pacientes tinham 65 anos ou mais e 87 pacientes tinham 75 anos ou mais. No geral, os resultados de eficácia para pacientes com idade <65 anos foram semelhantes em comparação com pacientes com idade ≥ 65 anos. Em uma análise conjunta do Estudo 303 (os primeiros 30 dias) e do Estudo 304, a incidência de sonolência em pacientes ≥ 65 anos com DAYVIGO® 10

mg foi maior (9,8%) em comparação com 7,7% em pacientes <65 anos. A incidência de sonolência com DAYVIGO® 5 mg foi semelhante nos pacientes com idade ≥ 65 anos (4,9%) e < 65 anos (5,1%). A incidência de sonolência nos pacientes tratados com placebo foi de 2% ou menos, independentemente da idade.

Pacientes Pediátricos

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do lemborexante em pacientes pediátricos (Vide Item 8. Posologia e Modo de usar).

Pacientes com Comprometimento Renal

O comprometimento renal grave (depuração da creatinina urinária ≤30 mL/min/1,73m²) aumentou a exposição ao lemborexante (ASC) em 1,5 vezes, mas não teve efeito na C_{max}. Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal (Vide Item 8. Posologia e Modo de usar).

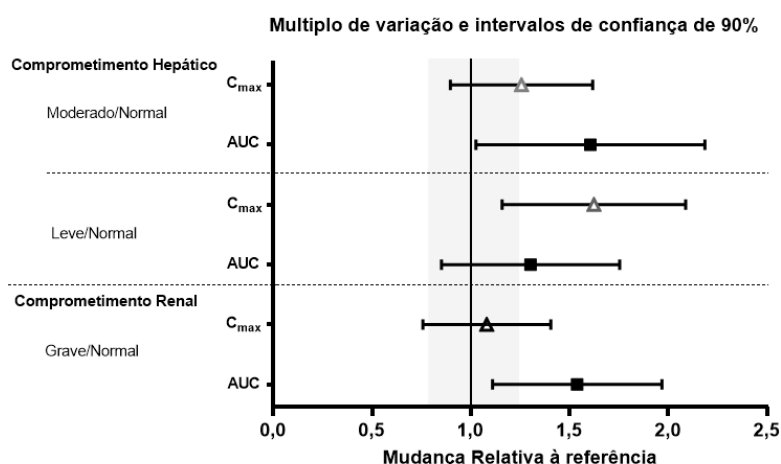
Pacientes com Comprometimento Hepático

O lemborexante não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave. O uso nesta população não é recomendado.

A insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B) aumentou a ASC e a C_{max} de lemborexante em 1,5 vezes. A meia-vida terminal foi aumentada apenas em pacientes com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh). Não foi observada relação entre esses achados e a função hepática (Vide Item 8. Posologia e Modo de usar).

As exposições ao lemborexante em pacientes com insuficiência hepática e renal estão resumidas na Figura 1.

Figura 1. Efeitos do comprometimento hepático e renal na farmacocinética de lemborexante



Estudos de interação medicamentosa

Efeitos de outras drogas no lemborexante

Os efeitos de outros fármacos na farmacocinética do lemborexante (10 mg) são apresentados na Figura 2 como alteração em relação ao lemborexante sozinho (teste/referência). Utilizando um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), é previsto um efeito fraco quando inibidores fracos de CYP3A (por exemplo, fluoxetina) são coadministrados com lemborexante (aumento de exposição inferior a duas vezes, quando comparado ao uso de lemborexante sem administração

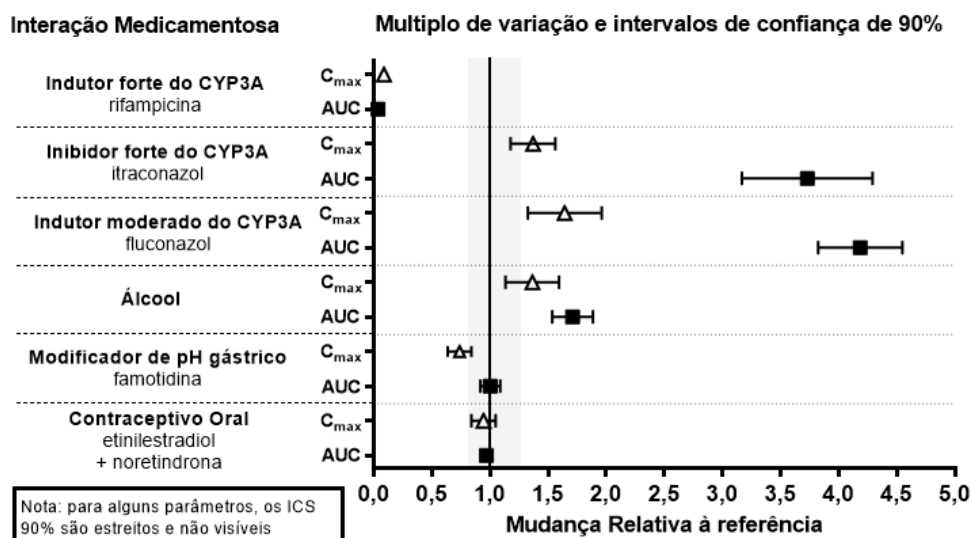
concomitante de inibidores fracos de CYP3A). A administração concomitante de inibidores moderados (por exemplo, fluconazol) ou fortes (por exemplo, itraconazol) do CYP3A aumentou significativamente a exposição ao lemborexante. Os indutores do CYP3A (por exemplo, rifampicina) diminuíram significativamente a exposição ao lemborexante (Vide Item 6. Interações Medicamentosas).

O consumo isolado de álcool prejudicou a estabilidade postural medida pela oscilação corporal. Não houve evidência de um efeito aditivo no comprometimento da estabilidade postural quando o lemborexante foi coadministrado com álcool; O lemborexante não afetou a estabilidade postural quando administrado isoladamente. Foi observado um efeito aditivo negativo no desempenho cognitivo até 6 horas após a dose, quando coadministrado 10 mg de lemborexante com uma dose única de álcool (0,6 g/kg para mulheres e 0,7 g/kg para homens) (Vide Itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

A administração concomitante de um bloqueador H₂ (famotidina) com lemborexante diminuiu a C_{max} em 27% e atrasou a t_{max} em 0,5 horas, mas não teve efeito estatisticamente significativo na exposição geral ao lemborexante (ASC). Uma análise populacional dos dados da Fase 1-3 também não mostrou efeito de inibidores da bomba de prótons (IBP) na depuração aparente do lemborexante. Uma análise conjunta realizada em pacientes com histórico médico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em uso de IBPs ou bloqueadores de H₂ nos Estudos 303 e 304 mostrou que não houve efeito na latência do sono ou nos parâmetros de segurança. Assim, o lemborexante pode ser coadministrado com agentes redutores de ácido gástrico (IBPs ou bloqueadores H₂).

A administração concomitante de um contraceptivo oral contendo noretindrona (NE) e etinilestradiol (EE) com lemborexante não teve efeito estatisticamente significativo na farmacocinética do lemborexante.

Figura 2. Efeitos de medicamentos coadministrados na farmacocinética do lemborexante 10 mg



Efeitos do lemborexante em outras drogas

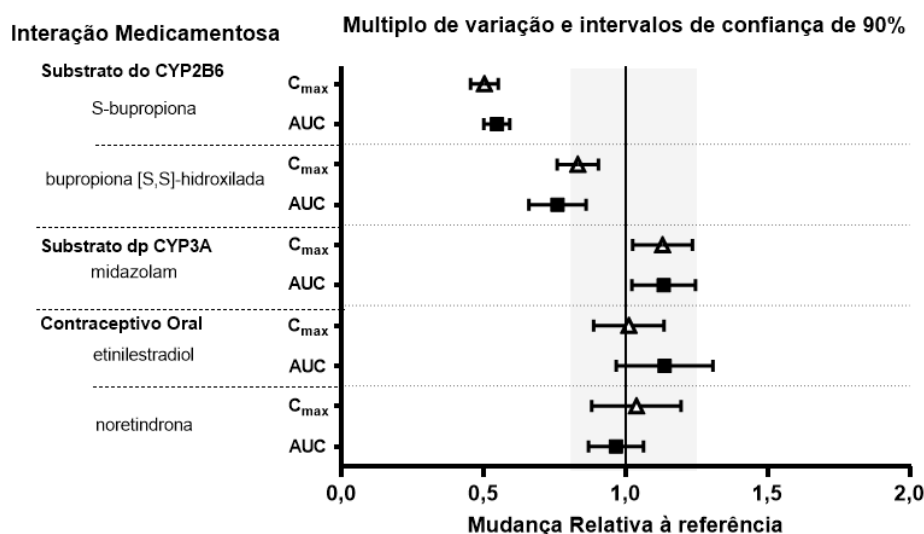
Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que o lemborexante e o M10 têm um potencial para induzir o CYP3A e um potencial fraco para inibir o CYP3A e induzir o CYP2B6.

O lemborexante e M10 não inibem outras isoformas do CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1) ou transportadores (P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2-K). O lemborexante e M10 não induzem CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 em concentrações clinicamente relevantes. O lemborexante é um substrato pobre de P-gp, mas M10 é um substrato de P-gp. O lemborexante e M10 não são substratos de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3 (Vide Item 6. Interações Medicamentosas).

Os efeitos *in vivo* específicos do lemborexante (10 mg) na farmacocinética da bupropiona, contraceptivos orais e midazolam são apresentados na Figura 3 como uma alteração em relação ao fármaco em interação, administrado isoladamente (teste/referência).

A administração concomitante de um contraceptivo oral contendo noretindrona (NE) e etinilestradiol (EE) com lemborexante (10 mg) não afetou a C_{max} e a ASC da NE ou a C_{max} da EE, e aumentou a ASC da EE em 13%. Esta última pequena alteração não é considerada clinicamente relevante.

Figura 3. Efeitos do lemborexante 10 mg na farmacocinética de medicamentos coadministrados



3.4 Dados de segurança não-clínica

Fertilidade

O lemborexante foi administrado por via oral em ratas em doses de 30, 100 ou 1000 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento e até o dia 6 da gestação. Essas doses são aproximadamente 12 a > 500 vezes a DMRH (dose máxima recomendada em humanos) baseada na ASC. Ciclos estrais irregulares e diminuição da taxa de gravidez foram observados em 60 vezes a DMRH com base na ASC, e números diminuídos de corpos lúteos, implantações e embriões vivos foram observados em > 500 vezes a DMRH com base na ASC. A exposição NOAEL de 30 mg/kg/dia é aproximadamente 12 vezes a DMRH baseada na ASC. O lemborexante não afetou a fertilidade quando administrado por via oral em ratos machos em doses de 30, 100 ou 1000 mg/kg/dia antes e durante todo o acasalamento; a dose mais alta é aproximadamente 138 vezes da DMRH baseada na ASC.

Carcinogênese

O lemborexante não aumentou a incidência de tumores em ratos tratados por 2 anos em doses orais de 30, 100 e 300 mg/kg/dia (machos) e 10, 30 e 100 mg/kg/dia (fêmeas), que são > 80 vezes da DMRH com base na ASC. O lemborexante não aumentou a incidência de tumores em camundongos Tg ras H2 tratados por 26 semanas em doses orais de 50, 150 e 500 mg/kg/dia.

Mutagênese

O lemborexante não foi mutagênico no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames) ou no teste de timidina quinase de linfoma de camundongo *in vitro*, e não foi clastogênico no teste de micronúcleo de rato *in vivo*.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

O lemborexante administrado em camundongos em doses orais de 10 ou 30 mg/kg resultou em comportamento característico da cataplexia quando administrado com chocolate. O chocolate é estimulante que demonstrou aumentar as ocorrências de cataplexia em camundongos narcolépticos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DAYVIGO® é contraindicado em pacientes com narcolepsia.

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com narcolepsia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Comprometimento diurno

O lemborexante, como outros medicamentos promotores do sono, pode prejudicar a vigília diurna, mesmo quando usado conforme prescrito. Os efeitos depressores do SNC podem persistir em alguns pacientes por até vários dias após a interrupção de DAYVIGO®. O médico deve aconselhar o paciente sobre o potencial de sonolência no dia seguinte. O risco de comprometimento diurno é aumentado se o lemborexante for administrado com menos de uma noite inteira de sono restante ou se for administrada uma dose maior que a recomendada (Vide Item 8. Posologia e Modo de usar).

Se DAYVIGO® for administrado nestas circunstâncias, os pacientes devem ser advertidos para não dirigir ou executar outras atividades que exijam total estado de alerta.

O uso de lemborexante com outros medicamentos para tratar a insônia não é recomendado. A co-administração com outros depressores do SNC (por exemplo, benzodiazepínicos, opioides, antidepressivos tricíclicos, álcool) aumenta o risco de depressão do SNC, que pode causar comprometimento diurno. Os ajustes posológicos de DAYVIGO® e de depressores do SNC concomitantes podem ser necessários quando administrados em conjunto devido aos efeitos potencialmente aditivos.

Como DAYVIGO® pode causar sonolência, os pacientes, principalmente os idosos, correm maior risco de queda.

O uso de álcool e lemborexante não é recomendado.

Efeitos na estabilidade postural e na memória do dia seguinte

O efeito do lemborexante na estabilidade postural no dia seguinte e no desempenho cognitivo (testes de atenção e memória) foi avaliado em 2 estudos randomizados, controlados por placebo e por ativo em indivíduos saudáveis e pacientes com insônia com 55 anos ou mais. Não houve

diferenças significativas entre o lemborexante (5 mg ou 10 mg) e o placebo na estabilidade postural ou memória no dia seguinte.

Segurança no meio da noite em pacientes mais velhos (com 55 anos ou mais)

O efeito do lemborexante foi avaliado em um estudo randomizado, controlado por placebo e por ativo, com um despertar programado 4 horas após o início das 8 horas no leito. A estabilidade postural, a capacidade de despertar em resposta a um estímulo sonoro e a atenção e a memória foram testadas após o despertar programado. A administração noturna de lemborexante 5 mg e 10 mg resultou em comprometimento do equilíbrio (medido pela área de oscilação corporal) em 4 horas, em comparação com o placebo.

A capacidade de despertar com som no meio da noite foi avaliada por meio de um audiômetro que emitia tons de 1000 Hz até 105 dB. Não houve diferenças significativas entre DAYVIGO® (5 mg ou 10 mg) e placebo na capacidade de despertar ao som. Uma bateria de avaliação de desempenho computadorizada foi administrada para avaliar a atenção e a memória após o despertar noturno (4 horas após a dose) em indivíduos que receberam DAYVIGO® 5 mg ou 10 mg. DAYVIGO® foi associado a um agravamento dependente da dose nas medidas de atenção e memória, em comparação com o placebo.

Os pacientes devem ser alertados sobre o potencial de instabilidade postural no meio da noite, bem como deficiência de atenção e memória.

Insônia de rebote

A insônia de rebote foi avaliada comparando o sSOL e o sWASO registrados no diário do sono entre o período de triagem e as duas semanas após a descontinuação do tratamento no Estudo 303 (12 meses) e no Estudo 304 (1 mês). As análises das médias dos grupos e da proporção de pacientes com insônia de rebote sugerem que o lemborexante não estava associado à insônia de rebote após a descontinuação do tratamento.

Abuso

Em um estudo de tendência de abuso realizado em usuários que fazem uso excessivo de indutores do sono (n = 39), o lemborexante 10 mg, 20 (duas vezes a dose máxima recomendada) e 30 mg (três vezes a dose máxima recomendada) produziu respostas estatisticamente semelhantes às respostas dos sedativos zolpidem (30 mg) e suvorexanto (40 mg) nas classificações subjetivas de "apreciação da droga", "apreciação geral à drogas", "desejo de repetir o uso" e "sensação de bem estar ao uso" e outras medidas de efeitos subjetivos sobre drogas. Como indivíduos com histórico de abuso ou dependência de álcool ou outras drogas podem estar em maior risco de abuso e dependência ao lemborexante, esses pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados.

Dependência

Nos estudos em animais e nos ensaios clínicos que avaliaram a dependência física, a administração crônica de lemborexante não produziu sinais ou sintomas de abstinência após a descontinuação do medicamento. Isso sugere que o lemborexante não produz dependência física.

Efeitos de abstinência

Nos ensaios de segurança e eficácia controlados por 12 meses e 1 mês (Estudo 303, Estudo 304, respectivamente), os efeitos de abstinência foram avaliados pelo Questionário de sintomas de abstinência de benzodiazínicos de Tyrer após a descontinuação do medicamento em estudo em pacientes que receberam 5 mg ou 10 mg de lemborexante. Não houve evidência de efeitos de

abstinência após a descontinuação de lemborexante em qualquer dose.

Paralisia do sono, alucinações hipnagógicas / hipnopômicas e sintomas semelhantes a cataplexia

Paralisia do sono, incapacidade de se mover ou falar por vários minutos durante as transições sono-vigília e alucinações hipnagógicas / hipnopômicas, incluindo percepções vívidas e perturbadoras, podem ocorrer com o uso de DAYVIGO®. Os prescritores devem explicar a natureza desses eventos para os pacientes ao prescrever DAYVIGO®. Sintomas semelhantes à cataplexia leve podem ocorrer com DAYVIGO®. Tais sintomas podem incluir períodos de fraqueza nas pernas com duração de segundos a alguns minutos, podem ocorrer à noite ou durante o dia e podem não estar associados a um evento desencadeante identificado (por exemplo, riso ou surpresa).

Comportamentos complexos do sono

Foi relatado que comportamentos complexos de sono, incluindo sonambulismo, direção sonolenta e envolvimento em outras atividades sem estar totalmente acordado (por exemplo, preparar e comer alimentos, fazer ligações, fazer sexo), ocorrem com o uso de hipnóticos, como DAYVIGO®. Esses eventos podem ocorrer tanto em pacientes que utilizam o medicamento pela primeira vez, quanto em pacientes que já fazem o uso do medicamento. Os pacientes geralmente não se lembram desses eventos. Comportamentos complexos de sono podem ocorrer após o primeiro uso ou qualquer uso subsequente de DAYVIGO®, com ou sem o uso concomitante de álcool e outros depressores do SNC (Vide Item 6. Interações Medicamentosas). Suspenda DAYVIGO® imediatamente se um paciente apresentar um comportamento complexo de sono.

Pacientes com função respiratória comprometida

DAYVIGO® foi estudado na apneia obstrutiva do sono (AOS) leve a grave e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave em ensaios clínicos de curto prazo.

Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

O efeito depressor respiratório de DAYVIGO® foi avaliado após 8 noites consecutivas de tratamento com DAYVIGO® 10 mg em um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado de dois períodos em 37 pacientes com AOS leve (índice de apneia-hipopneia <15 eventos por hora de sono). Após a administração de 10 mg uma vez ao dia, a diferença média de tratamento (DAYVIGO® – placebo) no Dia 8 para o índice de apneia-hipopneia foi de -0,06 (IC 95%: -1,95 a 1,83).

DAYVIGO® também foi avaliado após 8 noites consecutivas de tratamento com DAYVIGO® 10 mg em um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado de dois períodos em 33 pacientes com AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia ≥ 15 eventos por hora de sono). Após a administração de 10 mg uma vez ao dia, a diferença média de tratamento (DAYVIGO® – placebo) no Dia 8 para o índice de apneia-hipopneia foi de 0,80 (IC 95%: -4,88 a 3,29). Devido às limitações do estudo, incluindo a curta duração do estudo, não podem ser excluídos efeitos respiratórios clinicamente significativos de DAYVIGO® na AOS, inclusive para tratamento de longo prazo.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

O efeito depressor respiratório de DAYVIGO® foi avaliado após 8 noites consecutivas de tratamento com DAYVIGO® 10 mg em um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado de dois períodos em 30 pacientes com DPOC moderada a grave (volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) /Relação da capacidade vital forçada (CVF) ≤ 70% e 30% ≤

VEF1 < 80% do previsto). Após a administração de 10 mg uma vez ao dia, a diferença média de tratamento (DAYVIGO® – placebo) no Dia 8 para a saturação média de oxigênio capilar periférico durante o sono foi de 0,47 (IC 95%: 0,07 a 0,87).

DAYVIGO® não foi estudado em pacientes com DPOC com VEF1 <30% do previsto.

Os efeitos respiratórios clinicamente significativos de DAYVIGO® em pacientes com função respiratória comprometida não podem ser excluídos.

Agravamento da Depressão / Pensamento Suicida

Em estudos clínicos de DAYVIGO® em pacientes com insônia, a incidência de pensamento suicida ou qualquer comportamento suicida, conforme avaliado pelo questionário “Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS)”, foi maior em pacientes que receberam DAYVIGO® do que naqueles que receberam placebo (0,3% para DAYVIGO® 10 mg, 0,4% para DAYVIGO® 5 mg e 0,2% para o placebo). Particularmente, em pacientes deprimidos tratados com hipnóticos, foi relatado o agravamento da depressão e pensamentos e ações suicidas (incluindo suicídios consumados). Tendências suicidas podem estar presentes em tais pacientes e medidas de proteção podem ser necessárias. A superdosagem intencional é mais comum neste grupo de pacientes; portanto, o menor número possível de comprimidos de DAYVIGO® deve ser prescrito para pacientes deprimidos tratados com hipnóticos. O surgimento de qualquer novo sinal ou sintoma comportamental de preocupação requer uma avaliação cuidadosa e imediata.

Necessidade de avaliar para diagnósticos comórbidos

Como os distúrbios do sono podem ser a manifestação inicial de um transtorno médico e/ou psiquiátrico, o tratamento da insônia deve ser iniciado somente após uma avaliação cuidadosa do paciente. A ausência de remissão da insônia após 7 a 10 dias de tratamento pode indicar a presença de uma doença psiquiátrica e/ou médica primária que deve ser avaliada. O agravamento da insônia ou o surgimento de novas anormalidades cognitivas ou comportamentais pode ser o resultado de um transtorno psiquiátrico ou médico subjacente não reconhecido e pode surgir ao longo do tratamento com medicamentos que promovem o sono, como DAYVIGO®.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de lemborexante em mulheres grávidas. O lemborexante só deve ser usado durante a gravidez se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

A administração de lemborexante em ratas prenhes durante a organogênese em 2 estudos separados em doses orais de 60, 200 e 600 mg/kg/dia ou 20, 60 e 200 mg/kg/dia resultou em atrasos no crescimento, embriotoxicidade e más formações na dose de 600 mg/kg/dia, que proporcionaram exposições plasmáticas maternas que foram 388 vezes a exposição plasmática na dose máxima recomendada em humanos (DMRH) com base na ASC. A exposição materna no nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) (200 mg/kg) foi aproximadamente 143 vezes a exposição no DMRH com base na ASC.

A administração de lemborexante em coelhas prenhes durante a organogênese nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg resultou em uma maior incidência de variações esqueléticas, mas nenhuma embriotoxicidade ou más formações na dose de 100 mg/kg/dia, o que proporcionou exposições aproximadamente 139 vezes a exposição no DMRH com base na ASC. A exposição NOAEL (30 mg/kg) foi 23 vezes a exposição no DMRH com base na ASC.

A administração oral de lemborexante (30, 100 e 300 mg/kg/dia) em ratas prenhes durante a gestação e lactação resultou em diminuição do peso corporal, comprimento do fêmur e reflexo de sobressalto acústico na prole. A exposição NOAEL (100 mg/kg) foi 93 vezes a exposição no DMRH com base na ASC.

Embora o lemborexante tenha sido teratogênico em doses muito altas, com toxicidade materna, quando administrado em ratas durante a organogênese, esta teratogenicidade não foi reprodutível na dose máxima tolerada (MTD) e a alta margem de segurança no NOAEL (143 vezes a exposição humana com base nas ASC na DMRH proposta de 10 mg). No entanto, não existem estudos adequados em mulheres grávidas. Portanto, DAYVIGO® somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício justificar claramente o potencial risco para o feto.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo dos riscos

Os dados disponíveis de um estudo sobre lactação em 8 mulheres indicam que o lemborexante é transferido para o leite materno. A quantidade média de lemborexante recuperada no leite humano foi de 0,0174 mg após uma dose materna de 10 mg e os resultados estabeleceram uma dose média diária para bebês de 0,0029 mg/kg/dia, com base no peso corporal nominal do bebê de 6 kg e uma dose relativa para bebês de menos de 2% da dose materna. Estes dados apoiam que a transferência de lemborexante para o leite materno é baixa. Aproximadamente 70% da quantidade total de lemborexante excretada no leite foi excretada 24 horas após a administração de uma dose materna única. Não existem dados sobre os efeitos do lemborexante no lactente ou na produção de leite. Os bebês expostos ao DAYVIGO® através do leite materno devem ser monitorados quanto à sedação excessiva. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe por DAYVIGO® e quaisquer efeitos adversos potenciais do DAYVIGO® para o bebê ou da condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em humanos. Estudos em animais demonstraram ciclos estrais irregulares e diminuição da taxa de gravidez de ratas quando utilizadas doses 60 vezes a dose máxima recomendada em humanos (Vide Item 3. Características Farmacológicas - 3.4 Dados de segurança não-clínica).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por ativo, de quatro períodos avaliou os efeitos da administração noturna de lemborexante no desempenho da capacidade de dirigir na manhã seguinte, aproximadamente 9 horas após a administração em 24 pacientes idosos saudáveis (≥ 65 anos, idade média 67 anos; 14 homens, 10 mulheres) e 24 pacientes adultos (idade média 49 anos; 12 homens, 12 mulheres). A medida principal do resultado do desempenho de condução foi a alteração no desvio padrão da posição lateral (SDLP). O teste foi realizado após uma noite (dose única) e após oito noites consecutivas de tratamento com lemborexante.

Embora DAYVIGO® nas doses de 5 mg e 10 mg não tenha causado prejuízo estatisticamente significativo no desempenho da condução de veículos na manhã seguinte, a capacidade de dirigir

foi prejudicada em alguns indivíduos que administraram 10 mg de lemborexante. Os pacientes que usam a dose de 10 mg devem ser alertados sobre o potencial de comprometimento no desempenho da condução de veículos na manhã seguinte, uma vez que há uma variação individual na sensibilidade ao lemborexante. Os resultados de uma análise de simetria corroboram os achados do resultado primário.

Uma análise de simetria pode ser usada para determinar se existe um desequilíbrio estatisticamente significativo entre o número de indivíduos com diferenças entre medicamento e placebo maiores que o critério de 2,4 cm (comprometimento) *versus* o número de indivíduos com diferenças entre medicamento e placebo menores que -2,4 cm (melhoria). No caso do lemborexante, não houve desequilíbrio que sugerisse comprometimento.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, até se sentir totalmente acordado, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Atenção: Contém lactose abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: DAYVIGO® 5 mg contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito potencial de outras drogas no DAYVIGO®

Inibidores fracos, moderados e fortes do CYP3A

O metabolismo pelo CYP3A é a principal via de eliminação do lemborexante. A administração concomitante de DAYVIGO® com inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, fluconazol, verapamil) ou fortes inibidores do CYP3A (por exemplo, itraconazol, claritromicina) aumentou a exposição (ASC) do lemborexante em aproximadamente 4 vezes e na C_{max} em 1,6 vezes. Espera-se que outros inibidores moderados e fortes do CYP3A tenham efeitos semelhantes nos níveis plasmáticos de lemborexante. Utilizando um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), é previsto um efeito fraco (aumento da exposição do lemborexante menor que duas vezes) quando inibidores fracos de CYP3A (por exemplo, fluoxetina) são coadministrados com lemborexante. Evite o uso concomitante de lemborexante 5 ou 10 mg com inibidores moderados ou fortes do CYP3A (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar). A dose máxima recomendada de DAYVIGO® é de 5 mg quando coadministrado com inibidores fracos do CYP3A. Inibidores fracos do CYP3A: clorzoxazona, ranitidina (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar).

Indutores CYP3A moderados e fortes

Evite a administração concomitante de DAYVIGO® com indutores CYP3A moderados ou fortes. A administração concomitante com um forte indutor do CYP3A resultou em uma redução de 97% na exposição sistêmica. Isso pode resultar em uma diminuição da eficácia de DAYVIGO® (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar).

Exemplos de indutores fortes do CYP3A: rifampicina, carbamazepina, erva de São João.

Exemplos de indutores moderados do CYP3A: bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila.

Estudos *in vitro* com transportadores

O lemborexante é um substrato pobre da P-gp, mas seu principal metabólito (M10) é um substrato da P gp. O lemborexante e o M10 não são substratos do BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3 (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Álcool

A C_{max} e a ASC do lemborexante aumentaram 35% e 70%, respectivamente, quando coadministrado com álcool. O lemborexante não afetou as concentrações de álcool. O álcool não deve ser consumido com lemborexante (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar).

Interações medicamento-alimento

Devido ao atraso no T_{máx} após a ingestão de alimentos, o tempo para o início do sono pode ser atrasado se tomado com ou logo após uma refeição.

Efeito potencial de DAYVIGO® sobre outras drogas

Estudos clínicos com substratos do CYP3A ou CYP2B6

Embora os estudos *in vitro* demonstrem uma fraca inibição ou indução de CYP3A, o estudo clínico de interação para avaliação não demonstrou relevância clínica na interação, uma vez que o lemborexante não induz ou inibe o CYP3A4 quando coadministrado com midazolam (um substrato do CYP3A4). O lemborexante induz fracamente o CYP2B6 com base em estudo com bupropiona como substrato do CYP2B6.

Impacto clínico: uma vez que o lemborexante induz fracamente o CYP2B6, os pacientes que tomam medicamentos que são substratos do CYP2B6 devem ser monitorados caso haja sinais de eficácia reduzida desses medicamentos (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Os substratos do CYP3A e CYP2B6 podem ser coadministrados com lemborexante (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Intervenção: os pacientes que recebem DAYVIGO® e substratos do CYP2B6 concomitantemente devem ser monitorados para uma resposta clínica adequada. O aumento das doses de substratos do CYP2B6 pode ser considerado conforme necessário.

Exemplos de substratos de CYP2B6: bupropiona, metadona.

Estudos *in vitro* com substratos do CYP

In vitro, o lemborexante e M10 têm um potencial para induzir o CYP3A e um potencial fraco para inibir o CYP3A e induzir o CYP2B6. O lemborexante e M10 não têm potencial para inibir outras isoformas do CYP (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Os efeitos *in vivo* específicos do lemborexante (10 mg) na farmacocinética da bupropiona, contraceptivos orais e midazolam são apresentados na Figura 3 do Item 3. Características Farmacológicas).

Estudos *in vitro* com substratos de transportadores

O lemborexante e M10 não têm potencial para inibir a gp-P, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT 2, MATE1 e MATE2-K (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: 60 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem

original.

Características do medicamento

DAYVIGO® 5 mg: Comprimido revestido amarelo pálido, redondo e biconvexo, com a gravação “LCM” numa das faces e “5” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Uso oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

A dose recomendada de DAYVIGO® é de 5 mg, administrada não mais que uma vez por noite, e alguns minutos antes de ir para a cama, com pelo menos 7 horas restantes antes da hora planejada de despertar. A dose pode ser aumentada para a dose máxima recomendada de 10 mg com base na resposta clínica e tolerabilidade do paciente.

A dose máxima recomendada de DAYVIGO® é de 10 mg, uma vez ao dia. DAYVIGO® deve ser utilizado na dose mais baixa e durante o menor período, conforme clinicamente indicado.

O tempo para o início do sono pode demorar, se administrado logo após ou com uma refeição (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Os pacientes devem ser aconselhados a não consumir álcool em combinação com DAYVIGO® (Vide Itens 3. Características Farmacológicas, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Uso com inibidores da CYP3A

Coadministração com inibidores moderados ou fortes do CYP3A

Evite o uso concomitante de DAYVIGO® com inibidores da CYP3A moderados ou fortes (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 6. Interações Medicamentosas).

Coadministração com Inibidores Fracos de CYP3A

A dose máxima recomendada de DAYVIGO® é de 5 mg quando coadministrada com inibidores fracos do CYP3A (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 6. Interações Medicamentosas).

Uso com indutores CYP3A

Coadministração com indutores moderados ou fortes do CYP3A

Evite o uso concomitante de DAYVIGO® com indutores moderados ou fortes do CYP3A (Vide Itens 3. Características Farmacológicas e 6. Interações Medicamentosas).

Populações Especiais

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

A exposição de DAYVIGO® (ASC) foi aumentada em pacientes com insuficiência renal grave. Pacientes com insuficiência renal grave podem apresentar risco aumentado de sonolência (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve. A dose máxima recomendada de DAYVIGO® é de 5 mg em pacientes com insuficiência hepática moderada. DAYVIGO® não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático grave (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Pacientes Idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes adultos nas doses recomendadas (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do lemborexante não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade). DAYVIGO® não é recomendado em pacientes pediátricos (Vide Item 3. Características Farmacológicas).

Função Respiratória Comprometida

Os dados produzidos nos estudos são limitados e um efeito na função respiratória não deve ser excluído (Vide Item 5. Advertências e Precauções - Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em ensaios clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança de DAYVIGO® foi avaliada em 1.418 pacientes adultos com transtorno de insônia (idades de 18 a 88 anos) em dois ensaios de eficácia controlados (Estudo 303 e Estudo 304).

O estudo 303 foi um ensaio controlado por placebo de 6 meses que avaliou DAYVIGO® 5 ou 10 mg uma vez por noite, seguido por um período de extensão de grupo paralelo de 6 meses em que os 639 pacientes inicialmente tratados com DAYVIGO® continuaram com a mesma dose e 258 pacientes que receberam placebo foram re-randomizados para receber DAYVIGO® 5 ou 10 mg, uma vez por noite. No Estudo 303, 434 pacientes foram tratados com DAYVIGO® durante um ano.

O estudo 304 foi um ensaio de 30 dias, ativo e placebo controlado que avaliou 266 indivíduos que usaram DAYVIGO® 5 mg, uma vez à noite e 269 indivíduos que usaram DAYVIGO® 10 mg, uma vez à noite.

Sonolência foi a reação adversa mais comum (reportada em 5% ou mais dos pacientes tratados com DAYVIGO® e pelo menos duas vezes a incidência reportada no grupo placebo) no Estudo 303 (primeiros 30 dias) e no Estudo 304 (10% para DAYVIGO® 10 mg, 7% para DAYVIGO® 5 mg e 1% para placebo).

A Tabela 3 apresenta as reações adversas com base nos dados agrupados dos primeiros 30 dias do Estudo 303 (estudo de eficácia controlada de 6 meses) e do Estudo 304 (estudo de eficácia controlada de 1 mês), onde a incidência foi $\geq 2\%$ em pacientes tratados com DAYVIGO® e maior do que em pacientes tratados com placebo.

Tabela 3: Reações adversas relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com DAYVIGO® e com maior frequência do que os pacientes tratados com placebo durante os primeiros 30 dias do estudo 303 e do estudo 304

	Placebo n=528 (%)	DAYVIGO®	
		5 mg n=580 (%)	10 mg n=582 (%)
Sonolência ou fadiga*	1,3	6,9	9,6
Dor de cabeça	3,4	5,9	4,5
Pesadelo ou sonhos anormais	0,9	0,9	2,2

*Combina os termos de preferência sonolência, letargia, fadiga, lentidão

Reações adversas que resultam na descontinuação do tratamento

A incidência de descontinuação devido a reações adversas em pacientes tratados com DAYVIGO® 5 mg ou 10 mg foi de 3,5% para 5 mg e 6,1% para 10 mg em comparação com 2,7% para placebo.

A reação adversa mais comum que levou à descontinuação foi sonolência (lemborexante 5 mg 1,3%, lemborexante 10 mg 2,3%, placebo 0,6%).

Outras reações adversas

Outras reações adversas com incidência $< 2\%$, mas maiores do que o placebo, são apresentadas abaixo. A lista a seguir não inclui reações adversas: 1) para as quais a relação causal com o medicamento era improvável, 2) que eram genéricas/gerais e por isso não informativas ou 3) que não foram consideradas como tendo implicações clinicamente significativas.

Paralisia do sono

A paralisia do sono, uma incapacidade de se mover ou falar por vários minutos durante as transições sono-vigília, pode ocorrer com o uso de DAYVIGO®. Nos estudos clínicos de fase 3, o DAYVIGO® foi associado à paralisia do sono: DAYVIGO® 5 mg 1,3% ou DAYVIGO® 10 mg 1,6% em comparação com nenhum relato no grupo placebo (Vide Item 5. Advertências e Precauções).

Alucinações hipnagógicas

Alucinações hipnagógicas foram relatadas em 0,7% e 0,1% dos pacientes que receberam DAYVIGO® 10 mg e 5 mg, respectivamente, em comparação com nenhum relato no grupo placebo (Vide Item 5. Advertências e Precauções).

- Dois eventos de comportamento complexo do sono foram relatados, ambos em pacientes que receberam DAYVIGO® 10 mg (Vide Item 5. Advertências e Precauções).

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existe uma experiência clínica limitada da superdosagem com lemborexante. Em estudos de farmacologia clínica, pacientes saudáveis aos quais foram administradas doses múltiplas de até 75 mg (7,5 vezes a dose máxima recomendada) de DAYVIGO® mostraram aumentos dependentes da dose na frequência da sonolência.

Não há antídoto específico disponível para uma superdosagem de DAYVIGO®. Em caso de superdosagem, deve ser utilizada prática médica padrão para o tratamento.

Um centro de intoxicação de referência deve ser contatado para obter informações atualizadas.

O valor da diálise no tratamento da superdosagem não foi determinado com lemborexante. Como lemborexante se liga fortemente às proteínas, não se espera que a hemodiálise contribua para a eliminação de lemborexante

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7310.0007.

Importado e Registrado por:

Eisai Laboratórios Ltda., Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644, São Paulo - SP CEP: 04548-005
CNPJ: 08.416.362/0001-70

Produzido por:

Eisai Manufacturing Limited,
Hertfordshire - Reino Unido.

Comercializado por:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-580-3028.

Venda sob prescrição. O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/07/2026.



DVG_BR_PS_v10

CCDS V 3.0 MAY 2020 + USPI MAY 2023

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg x 28
01/04/2026	0318192/26-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- APRESENTAÇÕES	VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg x 28
25/03/2026	0286129/26-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2025	1174280/25-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	13/10/2025	- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg x 14
03/03/2026	0206683/26-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/02/2021	0648228/21-7	11306 Medicamento Novo - Registro de Medicamento Novo	07/04/2025	Inclusão inicial do texto de bula	VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg x 14