

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **DAYVIGO^{MD}**

Comprimés de lemborexant

Comprimés à 5 mg et à 10 mg, voie orale

Norme interne

Hypnotique

Code ATC : N05CM21

Eisai limitée
6925 Century Avenue, bureau 701
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

Date d'autorisation initiale :
4 novembre 2020
Date de révision :
22 juin 2023

DAYVIGO^{MD} est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd., utilisée sous licence par Eisai Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 266529

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	2023-06
Section 7.1.2 Femmes qui allaitent	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives	18
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
	9.3 Interactions médicament-comportement	20
	9.4 Interactions médicament-médicament	20
	9.5 Interactions médicament-aliment	24
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	24
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
	10.1 Mode d'action.....	24
	10.2 Pharmacodynamie	24
	10.3 Pharmacocinétique	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	28
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	29
	14.1 Essais cliniques par indication	29
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DAYVIGO^{MD} (lemborexant) est indiqué pour :

- le traitement de l'insomnie, caractérisée par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DAYVIGO n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence d'importance clinique n'a été observée au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes aux doses recommandées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

DAYVIGO est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- les patients atteints de narcolepsie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'endormissement peut être retardé si le médicament est pris pendant ou juste après un repas (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).
- Il faut aviser les patients de ne pas prendre d'alcool avec DAYVIGO (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Alcool](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Alcool](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il convient d'avoir recours à la plus faible dose qui s'avère efficace pour le patient.

La dose recommandée de DAYVIGO est de 5 mg, pris qu'une seule fois par jour, le soir, quelques minutes avant le coucher et au moins 7 heures avant l'heure prévue du réveil. La dose peut être augmentée à la dose maximale recommandée de 10 mg, selon la réponse clinique et la tolérabilité.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de DAYVIGO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#),

[Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ([voir 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère. La dose maximale recommandée de DAYVIGO est de 5 mg une seule fois par jour, au coucher, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. DAYVIGO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

Utilisation avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A : Éviter l'utilisation concomitante de DAYVIGO et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. En cas d'administration concomitante avec de faibles inhibiteurs du CYP3A, la dose maximale recommandée de DAYVIGO est de 5 mg une seule fois par jour, au coucher ([voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Effets potentiels d'autres médicaments sur DAYVIGO, Inhibiteurs du CYP3A et 9.4 Interactions médicament-médicament, Effets d'autres médicaments sur DAYVIGO](#)).

L'administration concomitante de DAYVIGO et d'inducteurs du CYP3A n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'efficacité de DAYVIGO ([voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Effets potentiels d'autres médicaments sur DAYVIGO, Inducteurs du CYP3A et 9.4 Interactions médicament-médicament, Effets d'autres médicaments sur DAYVIGO](#)).

Utilisation avec des dépresseurs du SNC : Lorsque DAYVIGO est pris avec des dépresseurs du SNC, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de DAYVIGO et/ou des autres médicaments en raison d'effets additifs potentiels ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Agents agissant sur le SNC](#)).

4.3 Dose omise

Il faut aviser le patient de ne pas prendre DAYVIGO s'il oublie de prendre une dose, à moins d'avoir la possibilité de dormir durant au moins 7 heures avant de redevenir actif.

La dose habituelle peut être prise le lendemain, avant le coucher.

5 SURDOSAGE

L'expérience clinique concernant les surdoses de DAYVIGO chez l'humain est limitée. Dans le cadre des études de pharmacologie clinique, la fréquence de la somnolence s'est accrue proportionnellement à la dose administrée chez des patients en bonne santé ayant reçu des doses quotidiennes de DAYVIGO allant jusqu'à 75 mg.

En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien générales doivent être prises. Des liquides intraveineux doivent être administrés au besoin. Comme dans tous les cas de surdosage médicamenteux, il faut surveiller les signes vitaux et appliquer des mesures de soutien générales.

L'utilité de la dialyse dans le traitement du surdosage n'a pas été déterminée. Comme DAYVIGO se lie fortement aux protéines, l'hémodialyse ne devrait pas contribuer à son élimination.

Comme dans tous les cas de surdosage, il faut envisager la possibilité d'ingestion de multiples agents. Il faut songer à communiquer avec un centre antipoison pour obtenir les renseignements les plus récents sur la prise en charge d'un surdosage par un hypnotique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés de lemborexant à 5 mg et à 10 mg	<ul style="list-style-type: none">• hydroxypropylcellulose• lactose monohydraté• hydroxypropylcellulose faiblement substituée• stéarate de magnésium• pellicule d'enrobage : hypromellose 2910, polyéthylène glycol 8000, talc, dioxyde de titane et<ul style="list-style-type: none">• dans le cas du comprimé à 5 mg : oxyde de fer jaune;• dans le cas du comprimé à 10 mg : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

- Les comprimés pelliculés DAYVIGO à 5 mg sont jaune pâle, de forme ronde et biconvexes; ils portent l'inscription « 5 » gravée en creux d'un côté et « LEM » de l'autre.
- Les comprimés pelliculés DAYVIGO à 10 mg sont orange, de forme ronde et biconvexes; ils portent l'inscription « 10 » gravée en creux d'un côté et « LEM » de l'autre.

DAYVIGO est offert en flacons de 30 ou de 90 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Effets déprimeurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne

Les hypnotiques, y compris DAYVIGO, peuvent altérer l'état de veille, même lorsqu'ils sont utilisés de la façon prescrite. L'administration concomitante avec des déprimeurs du SNC (p. ex., les benzodiazépines, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques et l'alcool) accroît le risque de dépression du SNC, ce qui peut causer une altération de l'état de veille diurne. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de DAYVIGO et des déprimeurs du SNC quand ils sont administrés en concomitance,

en raison d'effets potentiellement additifs. L'utilisation de DAYVIGO avec d'autres médicaments pour le traitement de l'insomnie n'est pas recommandée (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Agents agissant sur le SNC](#)).

Il faut aviser les patients de ne pas prendre d'alcool avec DAYVIGO, en raison des effets additifs (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Alcool](#)).

Le risque d'altération de l'état de veille diurne, y compris d'altération de la capacité de conduire un véhicule, est accru si le patient prend DAYVIGO alors qu'il ne peut avoir une nuit complète de sommeil (au moins 7 heures) ou si la dose prise est supérieure à celle recommandée. Si DAYVIGO est pris dans de telles circonstances, il faut déconseiller au patient de prendre le volant ou de se livrer à d'autres activités exigeant toute sa vigilance (voir [10.2 Pharmacodynamie, Études particulières sur l'innocuité, Effets sur la conduite automobile](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

Comme DAYVIGO peut causer de la somnolence, les patients peuvent être plus exposés aux chutes, surtout s'ils sont âgés.

Les effets dépresseurs sur le SNC peuvent persister pendant plusieurs jours chez certains patients après l'arrêt du traitement par DAYVIGO. Il faut prescrire au patient la plus faible dose efficace (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation avec des dépresseurs du SNC](#)).

Comportements complexes liés au sommeil

Des comportements complexes liés au sommeil, notamment « la conduite somnambulique » (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un hypnotique) et d'autres comportements complexes (p. ex., cuisiner et manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison ou avoir des relations sexuelles), sans conserver aucun souvenir de l'événement, ont été associés à l'utilisation d'hypnotiques tels que DAYVIGO. Ces événements peuvent survenir tant chez les personnes qui n'ont jamais pris d'hypnotiques auparavant que chez celles qui en ont déjà pris. Bien que des comportements complexes liés au sommeil puissent se manifester avec DAYVIGO quand il est pris seul à des doses thérapeutiques, la consommation d'alcool et la prise d'autres dépresseurs du SNC peuvent accroître le risque de tels comportements.

Malgré que des comportements complexes liés au sommeil aient été signalés chez des patients ayant ou non des antécédents de somnambulisme, il est possible que le risque de ces comportements complexes augmente chez certains patients prédisposés pendant le traitement par DAYVIGO. Chez les patients qui souffrent d'autres troubles qui altèrent le sommeil et provoquent des réveils fréquents (p. ex., apnée du sommeil, trouble des mouvements périodiques des membres, syndrome des jambes sans repos), le risque de comportements complexes liés au sommeil peut aussi être accru.

En raison du risque pour le patient et la communauté, il faut abandonner sur-le-champ le traitement par DAYVIGO en cas de comportements complexes liés au sommeil.

Paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques et symptômes semblables à la cataplexie

Une paralysie du sommeil, soit l'incapacité de bouger ou de parler durant un laps de temps allant jusqu'à plusieurs minutes au cours des transitions entre le sommeil et l'éveil, et des hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques, y compris des perceptions d'apparence réelle et perturbantes pour le patient, peuvent survenir pendant le traitement par DAYVIGO. Les prescripteurs doivent expliquer la nature de ces manifestations aux patients au moment de leur prescrire DAYVIGO.

Des symptômes semblables à la cataplexie légère peuvent se manifester avec DAYVIGO. Ces symptômes peuvent comprendre des périodes de faiblesse dans les jambes de quelques secondes à quelques minutes, peuvent survenir aussi bien la nuit que le jour et ne pas être associés à un événement déclencheur identifiable (p. ex., rire ou surprise).

Nécessité de diagnostiquer les maladies concomitantes

Étant donné que les troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'un trouble physique ou psychiatrique, le traitement de l'insomnie ne doit être amorcé qu'après une évaluation minutieuse de l'état du patient. La persistance de l'insomnie après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de la présence d'un trouble psychiatrique ou physique susceptible d'en être la cause première et devant être évalué. L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouvelles anomalies cognitives ou comportementales peuvent résulter d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent non diagnostiqué et survenir en cours de traitement par des hypnotiques comme DAYVIGO.

Interactions médicamenteuses – Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de DAYVIGO et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Effets potentiels d'autres médicaments sur DAYVIGO, Inhibiteurs du CYP3A](#)).

Lactose

Le lactose est un ingrédient non médicinal de DAYVIGO. Les patients qui présentent de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose (galactosémie ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre DAYVIGO.

Dépendance et tolérance

Comme tout hypnotique, DAYVIGO doit être prescrit avec prudence aux personnes ayant des antécédents de dépendance aux médicaments ou à l'alcool, ou d'usage abusif de ces substances, en raison du risque de mésusage ou d'usage abusif.

Usage abusif

Dans une étude sur le risque d'abus menée auprès de personnes utilisant des sédatifs à des fins récréatives (n = 39), DAYVIGO (10, 20 et 30 mg) a produit des réponses semblables à celles produites par le zolpidem (30 mg) et le suvorexant (40 mg) et plus marquées (différence statistiquement significative) que celles produites par le placebo selon les évaluations subjectives positives comme « l'attrait du médicament », « l'attrait global du médicament », « l'envie de reprendre le médicament » et « les effets agréables du médicament ». Les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie peuvent présenter un risque accru d'usage abusif de DAYVIGO et de dépendance à ce

médicament. Par conséquent, ils doivent être étroitement suivis.

Dépendance

Au cours des essais cliniques menés sur DAYVIGO, l'utilisation prolongée de DAYVIGO n'a été associée à aucun signe manifeste de dépendance physique ou de symptômes de sevrage selon le questionnaire de Tyrer sur les symptômes de sevrage des benzodiazépines.

Insomnie de rebond

L'insomnie de rebond a été évaluée un mois et un an après l'arrêt du traitement par DAYVIGO par rapport au placebo et aux valeurs initiales, tant chez des patients âgés que chez des patients adultes plus jeunes traités par DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les mesures du délai d'endormissement ou du temps d'éveil après endormissement par rapport aux valeurs initiales ou au placebo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

DAYVIGO peut entraîner une diminution de la capacité à conduire une automobile et de la vigilance. Il convient de cesser le traitement ou de diminuer la dose à 5 mg chez les patients qui conduisent un véhicule ou utilisent des machines s'ils viennent à manifester de la somnolence diurne. Le risque d'altération de l'état de veille diurne est accru si le patient prend DAYVIGO alors qu'il ne peut avoir une nuit complète de sommeil ou si la dose prise est supérieure à celle recommandée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne](#)). Si DAYVIGO est pris dans de telles circonstances, il faut déconseiller au patient de prendre le volant ou de se livrer à d'autres activités exigeant toute sa vigilance.

Dans le cadre d'une étude conçue pour évaluer les effets de l'administration de DAYVIGO au coucher sur la capacité à conduire une automobile le lendemain matin, environ 9 heures après l'administration de la dose, aucune altération statistiquement significative de la capacité à conduire une automobile n'a été notée comparativement au placebo chez des patients adultes et des patients âgés traités par DAYVIGO à la dose de 5 mg ou de 10 mg ([voir 10.2 Pharmacodynamie, Études particulières sur l'innocuité, Effets sur la conduite automobile](#)). La capacité à conduire a toutefois été altérée chez quelques sujets traités par DAYVIGO à 10 mg.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

DAYVIGO n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation dans cette population n'est pas recommandée ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

L'exposition à DAYVIGO (ASC et C_{max}) et la demi-vie terminale ont augmenté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). La dose maximale recommandée de DAYVIGO est de 5 mg une seule fois par jour, au coucher, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'exposition à DAYVIGO (ASC) a été plus grande, mais la demi-vie terminale n'a pas été modifiée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, le risque de somnolence peut être accru ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

Fonctions mentale et psychique

Pensées anormales et modifications du comportement

Diverses modifications cognitives et comportementales (p. ex., perte de mémoire [amnésie], anxiété, hallucinations et autres symptômes neuropsychiatriques) ont été signalées lors de l'utilisation d'hypnotiques tels que DAYVIGO.

Aggravation de la dépression/idées suicidaires

Au cours d'études cliniques sur l'utilisation de DAYVIGO chez des patients souffrant d'insomnie, l'incidence des idées suicidaires ou de comportements suicidaires quelconques, évaluée au moyen d'un questionnaire, a été plus élevée chez les patients traités par DAYVIGO que chez ceux recevant un placebo (0,3 % avec DAYVIGO à 10 mg, 0,4 % avec DAYVIGO à 5 mg et 0,2 % avec un placebo).

Des cas d'aggravation de la dépression, d'idées suicidaires et de comportements suicidaires (y compris des suicides) ont été signalés chez des patients souffrant de dépression primaire traités par des hypnotiques. Comme ces patients peuvent avoir des tendances suicidaires, des mesures de protection peuvent être nécessaires. Le surdosage intentionnel étant plus fréquent dans ce groupe de patients, il faut prescrire le plus petit nombre possible de comprimés à la fois.

Il faut encourager les patients, les membres de leur famille et les soignants à être à l'affût des signes d'aggravation de la dépression, y compris les idées et les comportements suicidaires. De tels symptômes doivent être signalés au prescripteur ou au professionnel de la santé du patient. Si de nouveaux signes ou symptômes comportementaux inquiétants apparaissent, il faut procéder sans tarder à une évaluation minutieuse.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Des effets sur la fertilité ont été observés chez des rates aux doses de 100 mg/kg/jour et de 1000 mg/kg/jour. Un cycle œstral irrégulier et une diminution du taux de gestation ont été observés aux doses de 100 et de 1000 mg/kg/jour, de même qu'une diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants à la dose de 1000 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Au cours d'études lors lesquelles du lemborexant a été administré par voie orale à des rates gravides pendant l'organogenèse à raison de 60, de 200 et de 600 mg/kg/jour ou de 20, de 60 et de 200 mg/kg/jour, une embryotoxicité et des malformations ont été observées à la dose de 600 mg/kg en présence de toxicité maternelle. L'exposition maternelle à la dose sans effet nocif observé (DSENO) (200 mg/kg) était environ 143 fois supérieure à l'exposition notée à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'après l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC).

L'administration par voie orale de lemborexant à des lapines gravides pendant l'organogenèse à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de l'incidence de variations squelettiques à la dose de 100 mg/kg/jour, qui a donné lieu à une exposition maternelle qui était environ 139 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC. Cependant, aucune embryotoxicité ni malformation n'a été observée chez les lapins (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

Patients présentant une altération de la fonction respiratoire

Il faut tenir compte des effets de DAYVIGO sur la fonction respiratoire quand on prescrit le médicament aux patients présentant une altération de la fonction respiratoire.

Apnée obstructive du sommeil

Dans le cadre d'une étude croisée à deux périodes et contrôlée par placebo menée chez 37 patients atteints d'apnée obstructive du sommeil (AOS) légère (indice apnée-hypopnée < 15 épisodes par heure de sommeil) et traités par DAYVIGO à la dose de 10 mg, DAYVIGO n'a pas augmenté la fréquence des épisodes apnéiques ni diminué la saturation moyenne en oxygène dans les capillaires périphériques. Dans le cadre d'une étude croisée à deux périodes et contrôlée par placebo menée chez 33 patients atteints d'AOS modérée ou sévère (indice apnée-hypopnée ≥ 15 épisodes par heure de sommeil) et traités par DAYVIGO à raison de 10 mg pris une fois par jour et pendant 8 nuits consécutives, la

différence moyenne entre les traitements (DAYVIGO – placebo) en ce qui concerne l'indice apnée-hypopnée n'était pas significative (-0,80 [IC à 95 : -4,88 à 3,29]). DAYVIGO n'a pas diminué la saturation en oxygène dans les capillaires périphériques.

En raison des limites de l'étude, notamment de sa courte durée, on ne peut pas exclure la possibilité que DAYVIGO ait des effets respiratoires cliniquement importants chez les patients atteints d'apnée obstructive du sommeil.

Maladie pulmonaire obstructive chronique

Dans le cadre d'une étude croisée à deux périodes et contrôlée par placebo menée chez 30 patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou sévère (rapport volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS]/capacité vitale forcée [CVF] $\leq 70\%$ et $30\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ de la valeur théorique) et traités par DAYVIGO à raison de 10 mg pris une fois par jour et pendant 8 nuits consécutives, la différence moyenne entre les traitements (DAYVIGO – placebo) en ce qui concerne la saturation moyenne en oxygène dans les capillaires périphériques était une légère augmentation significative (0,47 [IC à 95 % : 0,07 à 0,87]).

DAYVIGO n'a pas été étudié chez les patients atteints de MPOC avec VEMS $< 30\%$ de la valeur théorique.

On ne peut exclure la possibilité que DAYVIGO ait des effets respiratoires cliniquement importants chez les patients atteints de MPOC.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. DAYVIGO peut être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits possibles justifient le risque auquel le fœtus pourrait être exposé ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Risque tératogène](#)).

Données recueillies chez les animaux

L'administration par voie orale de lemborexant à des rates gravides pendant l'organogenèse à raison de 60, de 200 et de 600 mg/kg/jour ou de 20, de 60 et de 200 mg/kg/jour durant deux études distinctes a entraîné des retards de croissance à la dose de 600 mg/kg/jour, qui a donné lieu à une exposition maternelle qui était environ 388 fois supérieure à l'exposition observée à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'après l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC). Une embryotoxicité et des malformations ont été observées à la dose de 600 mg/kg en présence de toxicité maternelle. L'exposition maternelle à la dose sans effet nocif observé (DSENO) (200 mg/kg) était environ 143 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC.

L'administration par voie orale de lemborexant à des lapines gravides pendant l'organogenèse à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de l'incidence de variations squelettiques à la dose de 100 mg/kg/jour, qui a donné lieu à une exposition maternelle qui était environ 139 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC. Cependant, aucune embryotoxicité ni malformation n'a été observée chez les lapins. L'exposition à la DSENO (30 mg/kg) était 23 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC.

L'administration par voie orale de lemborexant (30, 100 et 300 mg/kg/jour) à des rates gravides pendant la gestation et la lactation a entraîné une diminution du poids corporel, de la longueur du fémur et du réflexe de sursaut auditif chez les rats. L'exposition à la DSENO (100 mg/kg) était 93 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Une étude portant uniquement sur le lait maternel menée chez 8 femmes qui allaitaient et qui ont reçu une dose unique de 10 mg de lemborexant a révélé la présence de lemborexant dans le lait humain. La dose relative du nourrisson correspondait en moyenne à 2 % de la dose de la mère. La dose moyenne calculée que les nourrissons ont reçue par voie orale était de 0,0029 mg/kg/jour d'après le poids corporel nominal d'un nourrisson de 6 kg. Des données sur l'administration de doses répétées ne sont pas disponibles ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes qui allaitent](#)).

Il n'existe pas de données sur les effets du lemborexant sur l'enfant nourri au sein, ni sur les effets sur la production de lait. Une sédation excessive est à surveiller chez les nourrissons exposés à DAYVIGO par le lait maternel. Il faut tenir compte des bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson par rapport au besoin clinique de la mère de recevoir le lemborexant, ainsi que des effets nocifs que pourraient avoir le lemborexant ou la maladie sous-jacente de la mère sur le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DAYVIGO n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 1.1 Enfants; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble de la population traitée par DAYVIGO (n = 1417) au cours d'études contrôlées de phase III, 491 patients avaient 65 ans ou plus, et 87 avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans aux doses recommandées. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ([voir 1.2 Personnes âgées; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Tableau 2 – Exposition des patients à DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg dans l'Étude 1 et l'Étude 2

Patients traités	DAYVIGO 5 mg	DAYVIGO 10 mg
Pendant ≥ 1 jour (n)	713	705
Âge moyen (années)	57,9	58,6
Hommes (n)	186	176

Femmes (n)	527	529
Pendant ≥ 6 mois (n)	373	335
Jusqu'à 12 mois (n)	230	204

Effets indésirables les plus fréquents

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients souffrant d'insomnie traités par DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg, l'effet indésirable le plus fréquent (signalé chez au moins 5 % des patients traités par DAYVIGO et plus souvent que chez les patients sous placebo) a été la somnolence (DAYVIGO à 5 mg : 7 %; DAYVIGO à 10 mg : 11 %; placebo : 2 %). DAYVIGO a été associé à une augmentation liée à la dose de la somnolence.

Effets indésirables entraînant l'abandon du traitement

Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les patients traités par DAYVIGO à 5 mg et à 10 mg a été de 4 % et de 6 %, respectivement, comparativement à 3 % chez les patients recevant le placebo.

L'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment l'abandon du traitement a été la somnolence (DAYVIGO à 5 mg : 1 %, DAYVIGO à 10 mg : 2 %; placebo : 1 %).

Dans le cadre de l'Étude 1 et de l'Étude 2, le tableau des effets indésirables de DAYVIGO chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (n = 491) concordait avec celui observé chez d'autres patients adultes (n = 927).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le [tableau 3](#) présente les effets indésirables survenus en cours de traitement, selon les données regroupées des 30 premiers jours de l'Étude 1 (essai contrôlé de 6 mois sur l'efficacité) et de l'Étude 2 (essai contrôlé de 1 mois sur l'efficacité), dont la fréquence était d'au moins 1 % chez les patients traités par DAYVIGO et plus élevée que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 3 : Pourcentage de patients chez qui des effets indésirables sont survenus en cours de traitement, par terme privilégié – fréquence d’au moins 1 % dans tout groupe de traitement par DAYVIGO chez les patients atteints d’insomnie et supérieure dans le groupe DAYVIGO à celle notée sous placebo au cours de l’Étude 1 et de l’Étude 2

Terme privilégié MedDRA	Placebo	DAYVIGO	
	(n = 528) n (%)	5 mg (n = 580) n (%)	10 mg (n = 582) n (%)
Affections gastro-intestinales			
Nausées	1 (0,2)	8 (1,4)	4 (0,7)
Troubles généraux et anomalies au site d’administration			
Fatigue	0	12 (2,1)	9 (1,5)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	5 (0,9)	16 (2,8)	10 (1,7)
Infection des voies aériennes supérieures	5 (0,9)	7 (1,2)	4 (0,7)
Infection des voies urinaires	6 (1,1)	4 (0,7)	12 (2,1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	3 (0,6)	4 (0,7)	6 (1,0)
Affections du système nerveux			
Céphalée	21 (4,0)	35 (6,0)	27 (4,6)
Somnolence	7 (1,3)	29 (5,0)	49 (8,4)
Affections psychiatriques			
Rêves anormaux	4 (0,8)	2 (0,3)	6 (1,0)
Cauchemar	2 (0,4)	3 (0,5)	6 (1,0)

Autres effets indésirables

Paralysie du sommeil

La paralysie du sommeil, soit l’incapacité de bouger ou de parler durant un laps de temps allant jusqu’à plusieurs minutes au cours des transitions entre le sommeil et l’éveil, peut survenir pendant le traitement par DAYVIGO. Dans le cadre des essais cliniques, la paralysie du sommeil a touché 1,3 % des patients traités par DAYVIGO à 5 mg et 1,6 % des patients recevant DAYVIGO à 10 mg, mais aucun patient sous placebo (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques et symptômes semblables à la cataplexie](#)).

Hallucinations hypnagogiques

Des hallucinations hypnagogiques ont été signalées chez 0,1 % et 0,7 % des patients recevant DAYVIGO à 5 mg et à 10 mg, respectivement, mais chez aucun des patients sous placebo (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques et symptômes semblables à la cataplexie](#)).

Comportements complexes liés au sommeil

Deux événements relevant des comportements complexes liés au sommeil ont été signalés, dans les deux cas chez des patients traités par DAYVIGO à 10 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Comportements complexes liés au sommeil](#)).

Convulsions

Au cours des essais cliniques, un sujet ayant reçu DAYVIGO à 25 mg a présenté des convulsions à deux reprises, environ 2 heures et 3,5 heures après avoir pris le médicament à l'étude le même soir. Le sujet n'avait aucun antécédent de trouble convulsif, mais le lien de causalité entre les convulsions et le traitement par DAYVIGO n'a pas été clairement établi.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés sous DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg à une fréquence peu élevée (< 1 % et > 0,1 %), mais supérieure à celle notée sous placebo d'après les données regroupées visant les 30 premiers jours de la période de traitement contrôlé de 6 mois (Étude 1) et l'étude contrôlée sur l'efficacité menée durant 1 mois (Étude 2). Le lien de causalité entre ces effets et le traitement par DAYVIGO est incertain.

Affections cardiaques

Arythmie, palpitations, extrasystoles ventriculaires

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes, vertige

Affections gastro-intestinales

Diarrhée, xérostomie, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Gêne, sensation d'état anormal, sensation de nervosité, malaise posthypnotique, œdème périphérique, indolence, soif

Infections et infestations

Conjonctivite, pharyngite, pyurie

Épreuves de laboratoire

Augmentation de la kaliémie, augmentation de la triglycéridémie, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Augmentation de l'appétit

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, arthrose

Affections du système nerveux

Trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse posturale, dysarthrie, dysgueusie, malaise céphalique,

léthargie, sommeil de mauvaise qualité, sédation, paralysie du sommeil, syncope

Affections psychiatriques

Anxiété, autoscopie, confusion, humeur dépressive, trouble affectif, syndrome de la tête qui explose, hallucination tactile, hallucination hypnagogique, parasomnie, anomalie du sommeil paradoxal

Affections du rein et des voies et urinaires

Impériosité mictionnelle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux, hyperventilation, raclement de gorge

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Hyperhidrose

Affections vasculaires

Hypotension

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Agents agissant sur le SNC

On doit déconseiller aux patients de prendre DAYVIGO avec des dépresseurs du SNC (p. ex., alcool, sédatifs hypnotiques, opioïdes et antidépresseurs tricycliques) en raison d'effets additifs potentiels sur la performance psychomotrice. Si la prise de DAYVIGO avec des dépresseurs du SNC est justifiée, un ajustement de la dose de DAYVIGO et/ou des autres médicaments pourrait être nécessaire ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Alcool](#)).

Alcool

La consommation concomitante d'alcool augmente la C_{max} et l'ASC du lemborexant ([voir 9.3 Interactions médicament-comportement](#)). Compte tenu des effets additifs de l'alcool sur le lemborexant, il ne faut pas consommer d'alcool avec DAYVIGO ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne; 4.1 Considérations posologiques](#)).

Effets potentiels d'autres médicaments sur DAYVIGO

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de DAYVIGO et d'inhibiteurs modérés (p. ex., fluconazole) ou puissants du CYP3A (p. ex., itraconazole) n'est pas recommandée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4](#) Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

La dose recommandée de DAYVIGO est de 5 mg en cas d'administration concomitante avec de faibles inhibiteurs du CYP3A (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Effets d'autres médicaments sur DAYVIGO; Tableau 4](#)).

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A (p. ex., rifampicine, carbamazépine, millepertuis) et du lemborexant n'est pas recommandée étant donné qu'une baisse de l'efficacité du lemborexant pourrait survenir dans ce contexte d'utilisation (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique; 9.4 Interactions médicament-médicament, Effets d'autres médicaments sur DAYVIGO; Tableau 4](#) Interactions médicament-médicament établies ou potentielles et [9.6 Interactions médicament-planté médicinale](#)).

Effets potentiels du lemborexant sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A ou du CYP2B6

Le lemborexant n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A, comme en témoigne l'absence d'interaction médicament-médicament avec le midazolam (un substrat du CYP3A). Le lemborexant est un faible inducteur du CYP2B6 d'après une étude sur le bupropion comme substrat du CYP2B6. Des substrats du CYP3A et du CYP2B6 peuvent être administrés en concomitance avec DAYVIGO; cependant, les médecins doivent être à l'affût de changements liés à une baisse d'efficacité des substrats du CYP2B6 chez les patients (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Effets de DAYVIGO sur d'autres médicaments; Tableau 4](#) Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

La C_{max} et l'ASC du lemborexant ont augmenté de 35 % et de 70 %, respectivement, lorsque le médicament était pris en concomitance avec une dose unique d'alcool (correspondant à un taux d'alcoolémie d'environ 0,08 %). Le lemborexant n'a eu aucun effet sur les concentrations d'alcool. Compte tenu des effets additifs de l'alcool sur le lemborexant, il ne faut pas consommer d'alcool avec DAYVIGO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC; 4.1 Considérations posologiques](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Médicament interagissant avec DAYVIGO	Source des données	Effet*	Commentaire clinique
Effet du lemborexant sur les médicaments administrés en concomitance			
Inducteurs du CYP3A			
Rifampicine à 600 mg (puissant inducteur du CYP3)	EC	↓ lemborexant C_{max} : ↓ 92 % ASC_{∞} : ↓ 97 %	Non recommandé
Inhibiteurs du CYP3A			
Itraconazole à 200 mg (puissant inhibiteur du CYP3)	EC	↑ lemborexant C_{max} : ↑ 36 % ASC_{∞} : ↑ 270 %	Non recommandé
Fluconazole à 200 mg (inhibiteur modéré du CYP3)	EC	↑ lemborexant C_{max} : ↑ 62 % ASC_{∞} : ↑ 317 %	Non recommandé
Fluoxétine (faible inhibiteur du CYP3)	Modèle pharmacocinétique physiologique	↑ lemborexant C_{max} : ↑ 21 % ASC_{∞} : ↑ 77 %	Dose maximale recommandée : 5 mg
Alcool			
Alcool (femme : 0,6 g/kg, homme : 0,7 g/kg)	EC	↑ lemborexant C_{max} : ↑ 35 % ASC_{∞} : ↑ 70 %	Non recommandé

Modificateurs de pH gastrique / antagonistes des récepteurs H₂			
Famotidine à 40 mg	EC	↔ lemborexant C _{max} : ↓ 27 % ASC _∞ : ↔	Aucun ajustement posologique
Contraceptifs oraux			
Éthinylestradiol à 0,030 mg + noréthindrone à 1,5 mg	EC	↔ lemborexant	Aucun ajustement posologique
Effet du lemborexant sur les médicaments administrés en concomitance			
Substrats du CYP2B6			
Bupropion à 75 mg			
S-bupropion	EC	↓ S-bupropion C _{max} : ↓ 50 % ASC _∞ : ↓ 46 %	Aucun ajustement de la dose de DAYVIGO Surveiller la réponse du patient aux substrats du CYP2B6 et envisager d'augmenter la dose au besoin
S,S-hydroxybupropion	EC	↓ S,S-hydroxybupropion C _{max} : ↓ 17 % ASC _∞ : ↓ 25 %	Aucun ajustement de la dose de DAYVIGO Surveiller la réponse du patient aux substrats du CYP2B6 et envisager d'augmenter la dose au besoin
Substrats du CYP3A			
Midazolam à 2 mg	EC	↔ midazolam	Aucun ajustement posologique

Contraceptifs oraux			
Éthinylestradiol à 0,030 mg	EC	↔ éthinylestradiol ASC _∞ : ↑13 %	Aucun ajustement posologique
Noréthindrone à 1,5 mg	EC	↔ noréthindrone	Aucun ajustement posologique

Légende : EC = essai clinique; C_{max} = concentration maximale; ASC_∞ = ASC du temps 0 à l'infini

* ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucun changement

Effets d'autres médicaments sur DAYVIGO

Le tableau 4 présente les effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de DAYVIGO (10 mg) en fonction des variations par rapport au lemborexant administré seul (analyse/référence). Selon ces résultats, les interactions entre le lemborexant et les puissants inducteurs du CYP3A, les inhibiteurs puissants du CYP3A et les inhibiteurs modérés du CYP3A sont cliniquement importantes. D'après un modèle pharmacocinétique physiologique, un effet peu marqué est à prévoir lorsque de faibles inhibiteurs du CYP3A (p. ex., fluoxétine) sont administrés en concomitance avec le lemborexant.

L'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs H₂ (famotidine) et de lemborexant a entraîné une diminution de 27 % de la concentration maximale (C_{max}) et retardé le délai d'obtention de la concentration maximale (T_{max}) de 0,5 heure, mais n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur l'exposition globale au lemborexant (ASC). Une analyse de population fondée sur des données d'études de phase I à III indique aussi que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'ont eu aucun effet sur la clairance apparente du lemborexant. Une méta-analyse portant sur les patients qui avaient des antécédents de reflux gastro-œsophagien ou prenaient des IPP ou des antagonistes des récepteurs H₂ dans le cadre de l'Étude 1 et de l'Étude 2 a mis en lumière l'absence d'effet sur la latence d'endormissement ou les paramètres d'innocuité. DAYVIGO peut donc être administré en concomitance avec les antiacides gastriques (IPP ou antagonistes des récepteurs H₂).

L'administration d'un contraceptif oral contenant de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol en concomitance avec DAYVIGO n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du lemborexant.

Effets de DAYVIGO sur d'autres médicaments

Les études de métabolisme *in vitro* ont démontré que le lemborexant et M10 présentent un potentiel d'induction du CYP3A ainsi qu'un faible potentiel d'inhibition du CYP3A et d'induction du CYP2B6. Le lemborexant et M10 ne présentent aucun potentiel d'inhibition d'autres isoformes du CYP ou transporteurs (gp-P, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K). Le lemborexant est un mauvais substrat de la gp-P, mais M10 est un substrat de cette protéine. Le lemborexant et M10 ne sont pas des substrats de la BCRP, de l'OATP1B1, ni de l'OATP1B3. Le lemborexant et M10 ne sont pas des inducteurs du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19 aux concentrations cliniquement pertinentes, comme le montre l'expression de l'ARNm *in vitro*.

Le [tableau 4](#) présente les effets spécifiques du lemborexant (10 mg) *in vivo* sur la pharmacocinétique du bupropion, de contraceptifs oraux et du midazolam en fonction des variations par rapport au

médicament ayant un potentiel d'interaction administré seul (analyse/référence). D'après ces résultats, les interactions entre le lemborexant et les substrats du CYP2B6 sont cliniquement importantes.

L'administration d'un contraceptif oral contenant de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol en concomitance avec DAYVIGO (10 mg) n'a eu aucun effet sur la C_{max} et l'ASC de la noréthindrone ni sur la C_{max} de l'éthinylestradiol; elle a toutefois entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol de 13 %, sans importance sur le plan clinique.

Études cliniques sur des substrats du CYP3A ou du CYP2B6 : Malgré les observations faites *in vitro* (potentiel d'induction et d'inhibition du CYP3A4), le lemborexant n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A (p. ex., le midazolam). Le lemborexant est un faible inducteur du CYP2B6 (p. ex., le bupropion est un substrat du CYP2B6). Les substrats du CYP3A et du CYP2B6 peuvent être administrés en concomitance avec le lemborexant (voir le [tableau 4](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

L'ingestion de DAYVIGO avec un repas riche en lipides a entraîné une légère diminution du taux d'absorption du lemborexant, mise en évidence par la C_{max} réduite de 23 %, le T_{max} retardé de 2 heures et l'exposition totale (ASC) accrue de 18 %. DAYVIGO peut être pris avec ou sans nourriture; toutefois, l'endormissement peut être retardé si le médicament est pris pendant ou juste après un repas (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de DAYVIGO et d'un inducteur du CYP3A (p. ex., millepertuis) n'est pas recommandée, car une baisse de l'efficacité de DAYVIGO pourrait s'ensuivre (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Effets potentiels d'autres médicaments sur DAYVIGO, Inducteurs du CYP3A](#)).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lemborexant est un antagoniste compétitif des récepteurs des orexines, OX1R et OX2R. Il présente une plus grande affinité pour le récepteur OX2R. Il appartient à la classe des antagonistes des récepteurs des orexines. Le système de signalisation de l'orexine, un neuropeptide, est un système central qui favorise l'état de veille. L'inhibition de la liaison de l'orexine A et de l'orexine B, deux neuropeptides favorisant l'état de veille, aux récepteurs OX1R et OX2R supprimerait l'état de veille.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Les effets potentiels de DAYVIGO sur l'intervalle QTc, mesurés en analyse de haute précision, ont été examinés au moyen d'une modélisation concentration-réponse des données sur l'intervalle QTc. Le

modèle a été construit à partir d'un unique ensemble de données fondé sur 46 adultes en bonne santé ayant reçu des doses de 2,5 mg à 75 mg une fois par jour pendant 14 jours (n = 5 ou 6 par groupe traité par le lemborexant et n = 2 pour le placebo). La relation concentration-réponse a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes. Le modèle n'a prévu aucun effet cliniquement important sur l'intervalle QTc à des concentrations de lemborexant allant jusqu'à 240 ng/mL.

Alcool

Un effet additif négatif et statistiquement significatif sur la fonction cognitive a été observé jusqu'à 6 heures après l'administration concomitante de DAYVIGO à 10 mg et d'une dose d'alcool (0,6 g/kg chez les femmes et 0,7 g/kg chez les hommes, correspondant à un taux d'alcoolémie d'environ 0,08 %) le matin. Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été notée au chapitre de la variation de la stabilité posturale (objectivée par le balancement du corps) par rapport au début de l'étude après la prise concomitante de DAYVIGO et d'alcool comparativement à la prise d'alcool seul à tout moment. Il ne faut pas consommer d'alcool avec DAYVIGO ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Effets dépresseurs sur le SNC et altération de l'état de veille diurne; 4.1 Considérations posologiques et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Alcool](#)).

Études particulières sur l'innocuité

Effets sur la conduite automobile

Une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif et divisée en quatre périodes, a permis d'évaluer les effets de l'administration de DAYVIGO au coucher sur la capacité à conduire une automobile le lendemain matin, environ 9 heures après l'administration de la dose, chez 24 patients âgés (≥ 65 ans, âge médian de 67 ans; 14 hommes, 10 femmes) et 24 patients adultes (âge médian de 49 ans; 12 hommes, 12 femmes). Le paramètre d'évaluation principal de la capacité à conduire une automobile était la variation de l'écart-type de la déviation de route latérale. Les tests ont été effectués après 1 nuit (dose unique) et après 8 nuits consécutives (doses multiples) de traitement par DAYVIGO. Bien que DAYVIGO, aux doses de 5 mg et 10 mg, n'ait pas altéré de façon statistiquement significative (comparativement au placebo) la capacité à conduire le lendemain matin chez les patients adultes ou les patients âgés, la capacité à conduire a été altérée chez quelques sujets ayant pris DAYVIGO à 10 mg.

Il ne faut pas manquer de dire aux patients qui prennent la dose de 10 mg que leur capacité à conduire pourrait être altérée le lendemain matin, car la sensibilité à DAYVIGO varie d'une personne à l'autre ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

Effets sur la stabilité posturale et la fonction cognitive le lendemain de la prise du médicament

Les effets de DAYVIGO sur la stabilité posturale et la fonction cognitive le lendemain de la prise du médicament (tests d'attention et de mémoire) ont été évalués dans le cadre de deux études cliniques à répartition aléatoire contrôlées par placebo. DAYVIGO n'a eu aucun effet significatif sur la stabilité posturale comparativement au placebo. Aucune différence n'a été relevée dans les tests de mémoire comparativement au placebo.

Sécurité de sujets âgés (55 ans ou plus) en milieu de nuit

L'effet de DAYVIGO a été évalué dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire contrôlé par placebo et par agent actif où les sujets étaient réveillés 4 heures après le début d'une période de 8 heures passées au lit. La stabilité posturale, la capacité de se réveiller en réponse à une stimulation sonore ainsi que l'attention et la mémoire ont été évaluées à la suite du réveil. La prise de DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg au coucher a entraîné une altération de l'équilibre (d'après l'aire de balancement du corps) après

4 heures, comparativement au placebo.

La capacité de réveil par un son en milieu de nuit a été évaluée au moyen d'un audiomètre produisant des tonalités de 1 000 Hz allant jusqu'à 105 dB. Il n'y a pas eu de différences significatives entre DAYVIGO (5 mg ou 10 mg) et le placebo pour ce qui est de la capacité de réveil par un son.

Une batterie informatisée d'évaluation de la performance a été utilisée pour l'évaluation de l'attention et de la mémoire après un réveil en milieu de nuit (4 heures après la prise du médicament) chez des sujets recevant DAYVIGO à 5 mg ou à 10 mg. DAYVIGO a été associé à une détérioration dépendante de la dose des mesures de l'attention et de la mémoire, comparativement au placebo.

Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'instabilité posturale et d'altération de l'attention et de la mémoire en milieu de nuit.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chez les patients en bonne santé, le profil pharmacocinétique du lemborexant a été examiné après l'administration de doses uniques allant jusqu'à 200 mg et après l'administration unique quotidienne de doses allant jusqu'à 75 mg pendant 14 jours. Le lemborexant est rapidement absorbé, le pic plasmatique (T_{max}) étant atteint en 1 à 3 heures environ. Le lemborexant présente une pharmacocinétique linéaire accompagnée d'une baisse multiexponentielle des concentrations plasmatiques. L'accumulation du lemborexant à l'état d'équilibre est de 1,5 à 2 fois plus élevée à l'intérieur de la plage posologique.

L'ingestion de DAYVIGO avec un repas riche en lipides a entraîné une légère diminution du taux d'absorption du lemborexant, mise en évidence par la C_{max} réduite de 23 %, le T_{max} retardé de 2 heures et l'exposition totale (ASC) accrue de 18 %. L'endormissement peut être retardé si le médicament est pris pendant ou juste après un repas ([voir 4.1 Considérations posologiques](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Distribution

In vitro, la liaison du lemborexant et de son principal métabolite circulant, M10 (N-oxyde du lemborexant), aux protéines plasmatiques humaines variait de 87,4 % à 88,7 % et de 91,5 % à 92,0 %, respectivement, à des concentrations de 100 à 1000 ng/mL. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 94 % dans les échantillons cliniques. À ces concentrations *in vitro*, le lemborexant était lié principalement à l'albumine sérique, aux lipoprotéines de basse densité et aux lipoprotéines de haute densité humaines. *In vitro*, les ratios de concentration plasmatique humaine de lemborexant et de M10 étaient de 0,610 à 0,656 et de 0,562 à 0,616, respectivement, à des concentrations de 100 à 1000 ng/mL.

Métabolisme

Le métabolisme du lemborexant dépend surtout du CYP3A. M10 est le seul métabolite majeur circulant (12 % de la molécule mère). La contribution de ce métabolite à l'activité pharmacologique du lemborexant est jugée minime.

Élimination

La principale voie d'élimination est fécale, 57,4 % de la dose radiomarquée étant retrouvée dans les selles, et 29,1 %, dans l'urine. Le pourcentage de lemborexant excrété sous forme inchangée dans

l'urine est négligeable (< 1 % de la dose). La demi-vie effective du lemborexant à des doses de 5 mg et de 10 mg est de 17 et de 19 heures, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude sur la pharmacocinétique de lemborexant chez les enfants n'a été menée (voir [1.1 Enfants](#); [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients ayant reçu DAYVIGO à raison de 5 ou de 10 mg 1 fois par jour, la clairance apparente du lemborexant était inférieure de 26 % chez les patients âgés (> 65 ans). Cependant, cet effet n'avait aucune pertinence sur le plan clinique (voir [1.2 Personnes âgées](#); [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexe, indice de masse corporelle (IMC) et race** : Le sexe, l'IMC et la race n'ont donné lieu à aucune variation d'importance clinique de la pharmacocinétique du lemborexant; ils ne nécessitent donc aucun ajustement posologique.
- **Insuffisance hépatique** : L'ASC et la C_{max} du lemborexant étaient 1,5 fois plus élevées en présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La demi-vie terminale a été 1,1 et 1,6 fois plus longue chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en présence d'insuffisance hépatique légère; la dose maximale recommandée en présence d'insuffisance hépatique modérée est de 5 mg par jour. On ne dispose pas de données sur les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère; le lemborexant n'est pas recommandé chez ces patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : En présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance urinaire de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'exposition (ASC) au lemborexant était 1,5 fois plus élevée, mais aucun effet sur la C_{max} n'a été noté. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale](#)).
- **Femmes qui allaitent** : Une étude portant uniquement sur le lait maternel menée chez 8 femmes en santé qui allaitaient et qui ont reçu une dose unique de 10 mg de lemborexant a révélé la présence de lemborexant dans le lait humain. La dose relative du nourrisson correspondait en moyenne à 2 % de la dose de la mère (de 0,8 à 4,5 %). La quantité moyenne de lemborexant retrouvée dans le lait humain était de 0,0174 mg après la prise d'une dose de 10 mg par la mère. La dose moyenne calculée que les nourrissons ont reçue par voie orale était de 0,0029 mg/kg/jour d'après le poids corporel nominal d'un nourrisson de 6 kg. Environ 70 % de la quantité totale de lemborexant excrété dans le lait a été recueilli dans les 24 heures suivant l'administration de la dose de la mère. Il n'existe pas de données sur le passage du lemborexant dans le lait maternel après l'administration de doses répétées de lemborexant chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante se situant entre 15 et 30 °C.

Délivrer dans un contenant doté d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

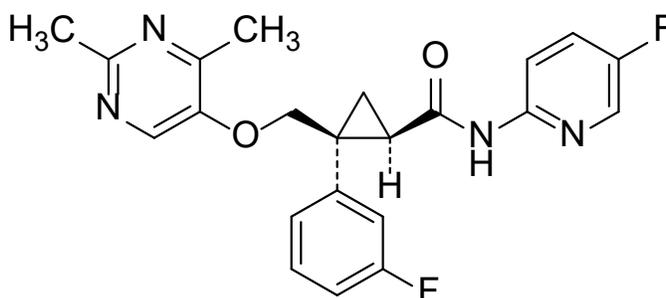
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lemborexant

Nom chimique : (1*R*,2*S*)-2-[[[2,4-diméthylpyrimidin-5-yl]oxy]méthyl]-2-(3-fluorophényl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₀F₂N₄O₂
410,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lemborexant est une poudre blanche ou blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'insomnie, caractérisée par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil

DAYVIGO a été évalué dans le cadre de deux essais cliniques menés auprès de patients atteints d'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil.

Tableau 5 – Résumé des données démographiques sur les sujets des essais cliniques sur l'insomnie

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1 (E2006-G000-303)	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et avec groupes parallèles	Lemborexant à 5 mg, lemborexant à 10 mg ou placebo apparié au lemborexant, en comprimés pris par voie orale tous les soirs, immédiatement avant le moment où	<u>Phase de traitement</u> Total : 959 Lemborexant à 5 mg : 319	54,5 ans (18 à 88)	68,2 % de femmes et 31,8 % d'hommes

		<p>le sujet prévoyait essayer de s'endormir.</p> <p><u>Durée</u></p> <p>Période de traitement de 6 mois contrôlée par placebo (période 1), puis 6 mois de traitement actif (période 2).</p>	<p>Lemborexant à 10 mg : 319</p> <p>Placebo : 321</p> <p>Sujets ayant terminé l'étude : 734</p>		
<p>Étude 2 (E2006-G000-304)</p>	<p>Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif, et avec groupes parallèles</p>	<p>Tous les sujets ont reçu 2 comprimés par jour (voir ci-dessous), selon le groupe auquel ils avaient été affectés aléatoirement :</p> <p>LEM5 :</p> <p>1 comprimé de lemborexant à 5 mg et 1 comprimé placebo apparié à l'agent actif</p> <p>LEM10 :</p> <p>1 comprimé de lemborexant à 10 mg et 1 comprimé placebo apparié à l'agent actif</p> <p>PBO :</p> <p>1 comprimé placebo apparié au lemborexant et 1 comprimé placebo apparié à l'agent actif</p> <p><u>Durée</u></p> <p>30 jours</p>	<p><u>Phase de traitement</u></p> <p>Total : 1006</p> <p>LEM5 : 266</p> <p>LEM10 : 269</p> <p>Agent actif : 263</p> <p>Placebo : 208</p> <p>Sujets ayant terminé l'étude : 962</p>	<p>63,9 ans (55 à 88)</p>	<p>86,4 % de femmes et 13,6 % d'hommes</p>

LEM5 = lemborexant à 5 mg; LEM10 = lemborexant à 10 mg; PBO = placebo

L'Étude 1 est une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo qui a été menée durant 6 mois chez des patients adultes âgés de 18 ans ou plus qui répondaient aux critères d'insomnie du DSM-5. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un placebo (n = 325) ou DAYVIGO à 5 mg (n = 323) ou à 10 mg (n = 323) une seule fois par jour au coucher. Le critère d'efficacité principal était la variation moyenne, entre le début de l'étude et la fin du traitement après 6 mois, de la latence d'endormissement subjective (LES), définie comme le nombre estimé de minutes entre le moment où le patient a tenté de dormir et l'endormissement, d'après les données log-transformées. Le double critère secondaire d'efficacité prédéfini pour le maintien du sommeil était la variation, entre le début de l'étude et la fin du traitement après 6 mois, de l'efficacité subjective du sommeil (ESS) et de l'évaluation subjective du temps d'éveil après endormissement (ÉSTÉAE). L'ESS se définit comme la proportion de temps de sommeil par rapport au temps passé au lit. L'ÉSTÉAE se définit comme le nombre de minutes d'éveil entre le début du sommeil et le réveil. Le critère d'efficacité principal et le double critère secondaire d'efficacité prédéfini ont été évalués au moyen d'un journal du sommeil.

Les groupes de traitement de l'Étude 1 présentaient des caractéristiques démographiques similaires. L'âge médian des patients était de 55 ans (plage de 18 à 88 ans); 68 % d'entre eux étaient des femmes, 72 % étaient de race blanche, 8 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine, 17 % étaient d'origine japonaise et 3,5 % avaient une autre origine ethnique; la proportion de personnes âgées (≥ 65 ans) était de 28 %.

L'Étude 2 est une étude clinique multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif, avec groupes parallèles, qui a été menée durant 1 mois chez des femmes de 55 ans ou plus et des hommes de 65 ans ou plus qui répondaient aux critères d'insomnie du DSM-5. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un placebo (n = 208) ou DAYVIGO à 5 mg (n = 266) ou à 10 mg (n = 269) ou un agent de comparaison actif (n = 263) une seule fois par jour au coucher.

Le critère d'efficacité principal était la variation moyenne, entre le début de l'étude et la fin du traitement (jours 29/30), de la latence avant le sommeil persistant (LASP) mesurée par polysomnographie nocturne, d'après les données log-transformées. La LASP était définie comme le nombre de minutes écoulées entre le moment où les lumières étaient éteintes et les 10 premières minutes consécutives de sommeil sans réveils. Le double critère secondaire d'efficacité prédéfini dans le cadre de l'Étude 2 était la variation moyenne, entre le début de l'étude et la fin du traitement (jours 29/30), de l'efficacité du sommeil (ES) et du temps d'éveil après endormissement (TÉAE) mesurée par polysomnographie.

Les groupes de traitement de l'Étude 2 présentaient des caractéristiques démographiques et des caractéristiques initiales similaires. L'âge médian des patients était de 63 ans (plage de 55 à 88 ans); 86 % d'entre eux étaient des femmes, 72 % étaient de race blanche, 25 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine et 2 % avaient une autre origine ethnique; la proportion de personnes âgées (≥ 65 ans) était de 45 %.

Dans l'Étude 1 et l'Étude 2, DAYVIGO à 5 mg et à 10 mg a été supérieur au placebo tant pour ce qui est du délai d'endormissement que du temps d'éveil après endormissement, selon les évaluations subjectives du délai d'endormissement et du temps d'éveil après endormissement par le patient (tableau 6) et l'évaluation polysomnographique objective (tableau 7). Selon les évaluations subjectives, ces effets se sont maintenus durant 6 mois (tableau 6).

L'efficacité de DAYVIGO s'est avérée similaire chez les femmes et chez les hommes, chez les adultes et chez les personnes âgées ainsi que chez les sujets de race blanche et ceux d'autres races.

Tableau 6 : Variation des paramètres du sommeil évaluée au moyen d'un journal du sommeil en fonction des critères d'efficacité principal et secondaire entre le début de l'étude et la fin du traitement après 6 mois (Étude 1)

	Placebo n = 318	DAYVIGO 5 mg n = 316	DAYVIGO 10 mg n = 315	Différence entre DAYVIGO et le placebo (IC à 95 %)	
				DAYVIGO 5 mg	DAYVIGO 10 mg
Délat d'endormissement (LES), minutes					
Moyenne au début de l'étude	63	62	65		
7 premières nuits Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-4	-17	-19	-13*** (-17, -9)	-15*** (-18, -11)
6 ^e mois Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-17	-29	-32	-12*** (-18, -8)	-15*** (-17, -7)
Maintien du sommeil (ESS), %					
Moyenne au début de l'étude	61	63	62		
7 premières nuits Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	2	6	8	4*** (2,6, 6,0)	6*** (4,1, 7,5)
6 ^e mois Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	10	14	14	5*** (2,2, 6,9)	5** (2,4, 7,0)
Maintien du sommeil (ÉSTÉAE), minutes					
Moyenne au début de l'étude	133	133	137		
7 premières nuits Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	-5	-19	-21	-14*** (-21, -7)	-17*** (-24, -10)
6 ^e mois Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	-29	-48	-42	-17*** (-27, -8)	-13* (-22, -3)
<p>IC : intervalle de confiance non ajusté; MMC : moyenne des moindres carrés; ESS : efficacité subjective du sommeil; LES : latence d'endormissement subjective; ÉSTÉAE : évaluation subjective du temps d'éveil après endormissement</p> <p>Les valeurs <i>p</i> sont fondées sur un modèle mixte à mesures répétées comportant des facteurs pour le groupe d'âge, la région, le traitement, la visite (jours 1/2 et jours 29/30) et l'interaction traitement-visite comme effets fixes et la valeur au début de l'étude comme covariable. Pour la LES, le modèle était fondé sur des données log-transformées.</p> <p>* <i>p</i> < 0,05 ** <i>p</i> < 0,01 *** <i>p</i> < 0,001</p> <p>L'ajustement pour la multiplicité n'a été appliqué qu'au 6^e mois. La comparaison des deux doses avec le placebo était significativement supérieure sur le plan statistique (<i>p</i> < 0,5).</p>					

Tableau 7 : Variation des paramètres du sommeil évaluée par polysomnographie en fonction des critères d'efficacité principal et secondaire entre le début de l'étude et la fin du traitement (Étude 2)

	Placebo n = 318	DAYVIGO 5 mg n = 316	DAYVIGO 10 mg n = 315	Différence entre DAYVIGO et le placebo (IC à 95 %)	
				DAYVIGO 5 mg	DAYVIGO 10 mg
Délat d'endormissement (LASP), minutes					
Moyenne au début de l'étude	44	45	45		
Jours 1/2 Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-6	-17	-19	-10** (-14, -6)	-13*** (-17, -9)
1 ^{er} mois Variation moyenne par rapport au début de l'étude	-8	-20	-21	-11*** (-15, -6)	-13*** (-17, -9)
Maintien du sommeil (ES), %					
Moyenne au début de l'étude	69	68	68		
Jours 1/2 Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	5	14	17	9*** (7,7, 10,3)	12*** (10,3, 12,9)
1 ^{er} mois Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	6	13	14	7*** (5,6, 8,5)	8*** (6,6, 9,5)
Maintien du sommeil (TÉAE), minutes					
Moyenne au début de l'étude	112	113	115		
Jours 1/2 Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	-18	-51	-60	-33*** (-39, -28)	-42*** (-48, -37)
1 ^{er} mois Variation par rapport au début de l'étude (MMC)	-21	-45	-47	-24*** (-30, -18)	-25*** (-31, -19)
<p>IC : intervalle de confiance non ajusté; LASP : latence avant le sommeil persistant; MMC : moyenne des moindres carrés; ES : efficacité du sommeil; TÉAE : temps d'éveil après endormissement</p> <p>Les valeurs <i>p</i> sont fondées sur un modèle mixte à mesures répétées comportant des facteurs pour le groupe d'âge, la région, le traitement, la visite (jours 1/2 et jours 29/30) et l'interaction traitement-visite comme effets fixes et la valeur au début de l'étude comme covariable. Pour la LASP, le modèle était fondé sur des données log-transformées.</p> <p>* <i>p</i> < 0,05 ** <i>p</i> < 0,01 *** <i>p</i> < 0,001</p> <p>L'ajustement pour la multiplicité n'a été appliqué qu'au 1^{er} mois. La comparaison des deux doses avec le placebo était significativement supérieure sur le plan statistique (<i>p</i> < 0,5).</p>					

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité de doses uniques

Aucun décès n'a été observé lors d'études sur la toxicité de doses uniques chez des rats et des primates à des *doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg* et suivant une exposition générale qui était respectivement de 106 à 217 fois et de 193 à 219 fois supérieure à l'exposition clinique (ASC) notée à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) (10 mg).

Toxicité de doses multiples

Lors d'études sur la toxicité de doses multiples chez des rats, les résultats liés au traitement comprenaient une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture, de légères diminutions des érythrocytes et de l'hémoglobine, une augmentation réactive des réticulocytes et une augmentation des protéines totales et du cholestérol total, également observées à des doses plus élevées. Les cas d'augmentation du poids du foie et d'hypertrophie hépatocellulaire étaient compatibles avec l'induction des enzymes microsomiales. Des changements indésirables touchant les os (changements structuraux histologiques, diminution de la densité minérale osseuse [DMO] et fracture osseuse) et les dents (décoloration et changements histologiques touchant les améloblastes) ont été observés chez les femelles à la dose de 100 mg/kg/jour et plus, ainsi que chez les mâles à la dose de 1000 mg/kg/jour. Plusieurs études expérimentales ont révélé que ces changements étaient dus à la fluorose par suite de la défluoration du lemborexant au cours de son métabolisme, dont la spécificité est propre à l'animal traité. Les métabolites défluorés n'ont pas été trouvés chez l'humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez des rats à une dose de 30 mg/kg/jour et suivant une exposition des mâles et des femelles qui était respectivement 41 fois et 12 fois supérieure à l'exposition clinique notée à la DMRH (10 mg).

Lors d'études sur l'administration de doses multiples chez des primates, des vomissements ou des selles anormales ayant un lien avec le traitement ont été observés à des doses de 100 mg/kg/jour ou plus. De légères diminutions des paramètres érythroïdes ou une augmentation réactive des réticulocytes ont également été observées dans ces groupes. Une hypertrophie hépatocellulaire a été notée à des doses de 100 mg/kg/jour ou plus. L'excrétion urinaire de fluorure a accusé une augmentation mineure, mais proportionnelle à la dose administrée, en l'absence de changements osseux indésirables. Aucun effet indésirable n'a été observé chez des primates à une dose de 10 mg/kg/jour et suivant une exposition qui était 12 fois supérieure à l'exposition clinique notée à la DMRH (10 mg).

L'administration par voie orale d'une dose de 10 ou de 30 mg/kg/jour chez des souris a donné lieu à un comportement caractéristique de la cataplexie lorsque du chocolat était offert, stimulus émotionnel intense reconnu pour augmenter les manifestations de cataplexie chez les souris narcoleptiques.

Cancérogénicité

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines chez des souris Tg.rasH2, aucun signe de néoplasie induite par le lemborexant n'a été noté à des doses de 50, de 150 et de 500 mg/kg/jour administrées par voie orale. Dans le cadre d'une étude de carcinogénicité menée durant 2 ans chez le rat (à des doses de 30, de 100 et de 300 mg/kg [mâles] et de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour [femelles] administrées par voie orale), aucun signe de néoplasie induite par le lemborexant n'a été observé suivant une exposition au

moins 82 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC.

Génotoxicité

Le lemborexant n'a présenté aucune activité mutagène *in vitro* au cours du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Le lemborexant ne s'est pas révélé clastogène *in vitro* au cours du test sur le locus du gène de la thymidine kinase dans des cellules de lymphome murin et *in vivo* au cours du test du micronoyau chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez les rates ayant reçu le lemborexant (administré par voie orale à raison de 30, de 100 ou de 1000 mg/kg/jour) avant et durant la période d'accouplement, puis jusqu'au 6^e jour de la gestation, des effets sur la fertilité ont été observés aux doses de 100 et de 1000 mg/kg/jour (exposition environ 60 et 545 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC). Un cycle œstral irrégulier et une diminution du taux de gestation ont été observés aux doses de 100 et de 1000 mg/kg/jour, de même qu'une diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants à la dose de 1000 mg/kg/jour. L'exposition à la DSENO (30 mg/kg/jour) était 12 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC. Chez les rats mâles ayant reçu le lemborexant (administré par voie orale à raison de 30, de 100 ou de 1000 mg/kg/jour) avant et durant la période d'accouplement, aucun effet sur la fertilité n'a été observé aux doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (exposition environ 138 fois supérieure à l'exposition notée à la DMRH d'après l'ASC).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr DAYVIGO^{MD}

Comprimés de lemborexant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **DAYVIGO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DAYVIGO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on DAYVIGO?

DAYVIGO sert à traiter les adultes qui éprouvent de la difficulté à s'endormir ou à demeurer endormis (insomnie).

DAYVIGO ne doit pas être utilisé chez les personnes de moins de 18 ans.

Comment DAYVIGO agit-il?

DAYVIGO appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs des orexines ». Les orexines sont des substances qui se lient à certains récepteurs du cerveau pour maintenir l'état d'éveil. DAYVIGO bloque temporairement ces récepteurs. Cela peut vous aider à vous endormir plus rapidement et à demeurer endormi.

Quels sont les ingrédients de DAYVIGO?

Ingrédient médicinal : lemborexant.

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose faiblement substituée et stéarate de magnésium. De plus, la pellicule d'enrobage contient les ingrédients non médicinaux suivants : hypromellose 2910, polyéthylène glycol 8000, talc, dioxyde de titane et

- dans le cas du comprimé à 5 mg : oxyde de fer jaune;
- dans le cas du comprimé à 10 mg : oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

DAYVIGO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé pelliculé : 5 mg et 10 mg

N'utilisez pas DAYVIGO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au lemborexant ou à tout autre ingrédient de DAYVIGO;

- vous souffrez de narcolepsie (un trouble du sommeil qui cause une somnolence excessive durant le jour et vous amène à vous endormir souvent à des moments inattendus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir DAYVIGO, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- si vous avez des antécédents de problèmes de sommeil, comme un endormissement survenant souvent à des moments inattendus (narcolepsie) ou une somnolence le jour;
- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- si vous avez des problèmes au foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si DAYVIGO peut nuire à l'enfant à naître. Avant de vous prescrire DAYVIGO, votre professionnel de la santé soupèsera les bienfaits escomptés du traitement pour vous et les risques qu'il pourrait comporter pour l'enfant à naître;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. DAYVIGO peut passer dans le lait maternel;
- si vous présentez une intolérance au lactose.

Autres mises en garde

Vérifier la présence d'autres maladies : Les troubles du sommeil peuvent être un signe de nombreux troubles physiques et mentaux. Votre professionnel de la santé devra vérifier vos antécédents médicaux avant que vous ne commenciez à prendre DAYVIGO.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si, après de 7 à 10 jours de traitement par DAYVIGO, votre problème de sommeil :

- ne cesse pas ou ne s'améliore pas;
- s'aggrave ou que vous avez des pensées ou un comportement inhabituels et anormaux.

Cela pourrait indiquer qu'une autre affection physique ou mentale est la cause de votre problème de sommeil.

Pensées anormales et changements de comportement : La prise d'hypnotiques comme DAYVIGO peut s'accompagner de pensées anormales et de changements de comportement, prenant notamment les formes suivantes :

- perte de mémoire (amnésie) à l'égard d'événements survenant lorsque vous n'êtes pas tout à fait éveillé;
- anxiété;
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) au moment de l'endormissement ou du réveil.

Comportements somnambuliques complexes : Après avoir pris un hypnotique comme DAYVIGO, il pourrait vous arriver de sortir du lit sans être tout à fait éveillé et de vous livrer sans en être conscient à

des activités comme :

- marcher (somnambulisme);
- conduire (« conduite somnambulique »);
- manger;
- téléphoner;
- avoir des relations sexuelles.

Il est possible que vous ne vous souveniez pas le lendemain matin de ce que vous avez fait durant la nuit. Si quelqu'un vous parle d'événements auxquels vous avez pris part et dont vous n'avez aucun souvenir ou si vous croyez avoir fait durant votre sommeil des choses dont vous ne vous souvenez pas, cessez de prendre DAYVIGO et **communiquez avec votre professionnel de la santé**.

Le risque de vous livrer à des activités lorsque vous n'êtes pas tout à fait éveillé peut être plus grand si vous :

- consommez de l'alcool;
- prenez d'autres médicaments qui causent de la somnolence;
- avez d'autres problèmes de santé qui perturbent votre sommeil et peuvent provoquer des réveils fréquents durant la nuit (p. ex., l'apnée du sommeil, le trouble de mouvements périodiques des membres ou le syndrome des jambes sans repos).

Aggravation de la dépression et des idées suicidaires : Des cas d'idées suicidaires ont été signalés chez les patients prenant DAYVIGO. Certaines personnes ont noté une aggravation de leur dépression pendant qu'elles prenaient un hypnotique. Elles ont aussi constaté que leurs idées et leurs comportements suicidaires augmentaient. Si vous, votre aidant ou les membres de votre famille remarquez que votre dépression s'aggrave ou que vous avez des pensées suicidaires, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé**.

Paralysie du sommeil, faiblesse musculaire (cataplexie) et hallucinations : Vous pourriez éprouver les symptômes suivants durant votre traitement par DAYVIGO :

- incapacité de bouger ou de parler pouvant durer jusqu'à plusieurs minutes lors de l'endormissement ou du réveil (« paralysie du sommeil »);
- faiblesse musculaire soudaine pouvant durer de quelques secondes à quelques minutes et touchant généralement les jambes (symptômes mimant la cataplexie); cette faiblesse peut survenir le jour ou la nuit et ne pas être associée à un événement déclencheur connu (p. ex., rire ou surprise);
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) lors de l'endormissement ou du réveil.

Si vous présentez l'un de ces symptômes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Une altération de la vigilance peut survenir le lendemain de la prise de DAYVIGO.

Le médicament peut diminuer la capacité de conduite automobile et accroître le risque d'endormissement au volant. **ABSTENEZ-VOUS** de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des

machines dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez comment vous vous sentez le lendemain de la prise de DAYVIGO.

Vous pourriez vous sentir moins alerte :

- même si vous prenez DAYVIGO exactement comme votre médecin vous l'a prescrit;
- durant plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Le risque d'être moins alerte le lendemain de la prise de DAYVIGO augmente si vous :

- n'avez PAS une nuit complète de sommeil (**au moins 7 heures**);
- prenez DAYVIGO avec d'autres médicaments qui provoquent de la somnolence;
- prenez une dose plus élevée que celle qui vous a été prescrite.

Si vous vous sentez plus somnolent durant le jour et que cela diminue votre capacité d'accomplir des activités qui exigent de la réflexion ou de l'attention, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Chutes : Comme DAYVIGO peut causer de la somnolence, vous pouvez être plus exposé aux chutes, surtout si vous êtes âgé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DAYVIGO :

- alcool, car il peut augmenter le risque d'effets indésirables graves. Ne consommez PAS d'alcool pendant le traitement par DAYVIGO;
- sédatifs (qui causent de la somnolence). Ne prenez PAS de sédatifs ou de médicaments qui peuvent vous rendre somnolent, notamment les suivants :
 - médicaments d'ordonnance et en vente libre favorisant le sommeil;
 - opioïdes (utilisé pour traiter la douleur);
 - certains antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression);
- itraconazole, kétoconazole et posaconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques);
- clarithromycine, télicithromycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes);
- bocéprévir, télaprévir (utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C [VHC]);
- fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques et à levures);
- diltiazem et vérapamil (utilisés pour traiter l'hypertension et la douleur thoracique/l'angine);
- digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque);
- aprépitant (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements causés par certains médicaments contre le cancer);
- imatinib (utilisé pour traiter certains types de cancer);
- néfazodone (utilisée pour traiter la dépression);
- conivaptan (utilisé pour traiter l'hyponatrémie [faible taux de sodium dans le sang]);
- rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes);

- carbamazépine et phénytoïne (utilisées pour traiter les convulsions et les crises épileptiques);
- millepertuis (utilisé pour traiter la dépression);
- jus de pamplemousse.

Sachez quels médicaments vous prenez. Ayez sous la main une liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien chaque fois qu'un nouveau médicament vous est prescrit.

Comment DAYVIGO s'administre-t-il?

Prenez DAYVIGO :

- exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé et pendant toute la durée indiquée;
- une seule fois par jour, le soir, quelques minutes avant le coucher;
- seulement si vous pouvez avoir une nuit complète de sommeil (**au moins 7 heures**).

DAYVIGO pourrait prendre plus de temps à agir si vous le prenez pendant ou juste après un repas.

Dose habituelle

Dose quotidienne recommandée : 5 mg une fois par jour (quelques minutes avant le coucher et au moins 7 heures avant l'heure prévue du réveil).

Dose maximale recommandée : 10 mg une fois par jour (quelques minutes avant le coucher et au moins 7 heures avant l'heure prévue du réveil).

NE prenez PAS une dose supérieure à 10 mg par jour.

Votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose en fonction de votre réponse au traitement par DAYVIGO.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de DAYVIGO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

- Si vous oubliez une dose et que vous avez la possibilité de dormir durant au moins 7 heures avant de devoir vous réveiller, prenez votre dose habituelle.
- Si vous n'avez pas la possibilité de dormir durant au moins 7 heures avant de devoir vous réveiller : **ne prenez AUCUNE** dose. Prenez la dose habituelle le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DAYVIGO?

Lorsque vous prenez ou recevez DAYVIGO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de DAYVIGO comprennent les suivants :

- Somnolence durant le jour
- Mal de tête
- Rhinopharyngite
- Fatigue
- Infection urinaire
- Nausées
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Mal de dos
- Cauchemars
- Rêves anormaux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Somnolence excessive durant le jour		ü	
Paralysie du sommeil : incapacité temporaire de bouger ou de parler pouvant durer jusqu'à plusieurs minutes lors de l'endormissement ou du réveil, hallucinations ou perceptions marquantes et perturbantes.		ü	
PEU FRÉQUENT			
Faiblesse temporaire qui touche les jambes et peut survenir le jour ou la nuit.		ü	
Pensées et comportements anormaux : comportement plus extraverti ou plus agressif qu'en temps normal, confusion, agitation, hallucinations, anxiété et perte de mémoire.	ü		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Aggravation de la dépression		ü	
TRÈS RARE			
Somnambulisme ou autres manifestations survenant durant le sommeil, comme manger, parler, avoir des relations sexuelles ou conduire une voiture.			ü
FRÉQUENCE INCONNUE			
Idées ou comportements suicidaires			ü

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez DAYVIGO à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Utilisez le flacon d'origine doté d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur DAYVIGO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant eisai.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-877-873-4724.

Le présent feuillet a été rédigé par Eisai limitée.

DAYVIGO^{MD} est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd., utilisée sous licence par Eisai Inc.

Dernière révision : 22 juin 2023