

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дайвиго, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дайвиго, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лемборексантил.

Дайвиго, 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг лемборексантила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Дайвиго, 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг лемборексантила.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дайвиго, 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-желтые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «LCM» на одной стороне и «5» на другой стороне.

Дайвиго, 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оранжевые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «LCM» на одной стороне и «10» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дайвиго показан к применению у взрослых для лечения бессонницы, характеризующейся затруднениями при засыпании и/или поддержании сна.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза лемборексанта составляет 5 мг.

Рекомендуемую дозу следует принимать не чаще, чем 1 раз за ночь, за несколько минут до отхода ко сну и не позже, чем за 7 часов до запланированного времени пробуждения.

Если доза 5 мг хорошо переносится, но требуется больший эффект, дозу можно увеличить до 10 мг один раз в сутки.

Максимальная рекомендуемая суточная доза лемборексанта составляет 10 мг один раз в сутки.

При приеме препарата во время или сразу после приема пищи, засыпание может наступить позже (см. раздел 5.2).

Пациента следует предупредить о необходимости воздержания от употребления алкоголя одновременно с приемом лемборексанта (см. разделы 4.5 и 5.2).

Продолжительность лечения определяется клинической необходимостью. Необходимость продолжения терапии следует периодически пересматривать с учётом эффективности и переносимости.

Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP3A

Умеренные или сильные ингибиторы CYP3A

Следует избегать применения лемборексанта (см. разделы 4.5 и 5.2).

Слабые ингибиторы CYP3A

Максимальная рекомендуемая доза лемборексанта составляет 5 мг (см. разделы 4.5 и 5.2).

Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A

Умеренные или сильные индукторы CYP3A

Следует избегать применения лемборексанта (см. разделы 4.5 и 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени максимальная рекомендуемая доза лемборексанта составляет 5 мг.

Лемборексанта не рекомендован к применению у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Лица пожилого возраста

Клинически значимых различий в безопасности и эффективности между пожилыми пациентами (65 лет и старше) и взрослыми пациентами при приеме рекомендуемых доз не наблюдалось (см. раздел 5.2). Для пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

Из общего числа пациентов, получавших лемборексанта ($n = 1418$) в контролируемых исследованиях 3 фазы, 491 пациент был в возрасте 65 лет и старше, а 87 пациентов – в возрасте 75 лет и старше. В целом результаты эффективности у пациентов в возрасте старше 65 лет были схожими с результатами пациентов в возрасте младше 65 лет. В сводном анализе

исследования 303 (первые 30 дней) и исследования 304 частота возникновения сонливости у пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших лемборексанта в дозе 10 мг, была выше (9,8 %), по сравнению с 7,7 % у пациентов в возрасте младше 65 лет.

Частота возникновения сонливости при приеме лемборексанта в дозе 5 мг была схожей у пациентов в возрасте 65 лет и старше (4,9 %) и младше 65 лет (5,1 %). Частота возникновения сонливости у пациентов, получавших плацебо, составила 2 % или меньше, независимо от возраста (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность лемборексанта у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лемборексанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарколепсия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение режима бодрствования в дневное время

Лемборексанта, как и другие препараты от бессонницы, может приводить к нарушениям режима бодрствования в дневное время даже при применении в соответствии с рекомендациями врача. Необходимо проинформировать пациента о возможной сонливости на следующий день.

Риск возникновения сонливости в дневное время повышается в случае, если с момента приема лемборексанта до пробуждения остается время, недостаточное для полноценного сна, а также при приеме дозы, превышающей рекомендуемую. (см. раздел 4.2).

Применение лемборексанта совместно с другими препаратами для лечения бессонницы не рекомендуется.

В связи с возможным развитием сонливости препарат может повышать риск падений, особенно у пациентов пожилого возраста.

Сонный паралич, гипнагогические / гипнопомпические галлюцинации и симптомы, сходные с катаплексией

При применении препарата Дайвиго возможно развитие сонного паралича (временная неспособность двигаться или говорить, возникающая в течение нескольких минут при засыпании или пробуждении), а также гипнагогических или гипнопомпических галлюцинаций, включая яркие и тревожащие ощущения. Необходимо проинформировать пациента о возможном характере данных явлений.

Также возможно возникновение симптомов, сходных с лёгкой формой катаплексии, таких как эпизоды слабости в ногах продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Подобные эпизоды могут возникать как ночью, так и в дневное время и не всегда связаны с провоцирующими факторами (например, смехом или неожиданностью).

Комплексные формы поведения во сне

При применении снотворных препаратов, включая Дайвиго, сообщалось о случаях

комплексных форм поведения во сне, таких как лунатизм, управление транспортным средством во сне, а также выполнение других действий в состоянии неполного пробуждения (например, приготовление и приём пищи, телефонные разговоры и др.).

Такие эпизоды могут возникать как у пациентов, ранее не получавших снотворные препараты, так и у пациентов с опытом их применения. Как правило, пациенты не помнят данные события.

Комплексные формы поведения во сне могут возникать после первого или последующего приёма препарата Дайвиго, как при одновременном употреблении алкоголя или других препаратов, влияющих на центральную нервную систему, так и без них (см. раздел 4.5).

При возникновении подобных явлений лечение препаратом Дайвиго следует немедленно прекратить.

Пациенты с нарушением дыхательной функции

Препарат Дайвиго изучался в краткосрочных клинических исследованиях у пациентов с обструктивным апноэ сна (легкой и тяжелой степени) и хронической обструктивной болезнью легких (умеренной и тяжелой степени).

При назначении препарата Дайвиго пациентам с нарушением дыхательной функции следует учитывать его возможное влияние на дыхание (см. раздел 5.2).

Ухудшение депрессии и суицидальные мысли

В клинических исследованиях у пациентов с инсомнией частота суицидальных мыслей или поведения, оцененных с использованием опросников, была выше у пациентов, получавших препарат Дайвиго, по сравнению с плацебо.

У пациентов с депрессией, получающих снотворные препараты, сообщалось об ухудшении течения депрессии, а также о суицидальных мыслях и суицидальном поведении (включая завершённые суициды). У таких пациентов могут присутствовать суицидальные тенденции, в связи с чем могут потребоваться дополнительные меры предосторожности.

Преднамеренная передозировка чаще наблюдается у данной категории пациентов, в связи с этим рекомендуется назначать минимально необходимое количество препарата.

Появление любых новых или усиление уже имеющихся поведенческих или психических симптомов требует тщательной и незамедлительной оценки.

Необходимость исключения сопутствующих заболеваний

Поскольку нарушения сна могут быть проявлением основного соматического и/или психического заболевания, лечение бессонницы следует начинать только после тщательного обследования пациента.

Отсутствие эффекта от лечения в течение 7–10 дней терапии может свидетельствовать о наличии основного психического и/или соматического заболевания, требующего дополнительного обследования.

Ухудшение бессонницы или появление новых когнитивных или поведенческих нарушений может быть связано с нераспознанным основным заболеванием и может наблюдаться в ходе лечения препаратами, применяемыми при бессоннице, включая Дайвиго.

Злоупотребление

В исследовании злоупотребления, проведенном среди лиц, злоупотребляющих седативными средствами с целью получения удовольствия (n = 39), лемборексант (в дозах 10, 20 и 30 мг) получил субъективные оценки «Склонность к препарату», «Общая склонность к препарату», «Повторный прием препарата» и «Хорошие эффекты препарата», а также другие показатели субъективных эффектов препарата, схожие с таковыми золпидема (30 мг) и суворексанта

(40 мг). Поскольку лица, имеющие в анамнезе злоупотребление алкоголем или другими веществами, могут быть подвержены повышенному риску злоупотребления лемборексантом и зависимости от него, следует внимательно наблюдать за такими пациентами.

Зависимость

Как в исследованиях на животных, так и в клинических исследованиях, в которых оценивали физическую зависимость, долгосрочный прием лемборексанта не вызывал признаков или симптомов отмены после прекращения приема препарата. Это позволяет предположить, что лемборексант не вызывает физической зависимости.

Вспомогательные вещества

Препарат Дайвиго содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальное воздействие других лекарственных препаратов на лемборексант

Ингибиторы изофермента CYP3A

Метаболизм посредством изофермента CYP3A является основным путем выведения лемборексанта.

Совместное применение лемборексанта с умеренными (например, флуконазолом) или сильными ингибиторами CYP3A (например, итраконазолом) увеличивало экспозицию (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) лемборексанта примерно в 4 раза, а максимальную концентрацию лемборексанта в плазме крови (C_{max}) – в 1,6 раза. Ожидается, что другие умеренные и сильные ингибиторы CYP3A будут оказывать схожее воздействие на концентрацию лемборексанта в плазме крови. Следует избегать применения лемборексанта с умеренными и сильными ингибиторами CYP3A (см. разделы 4.2, 5.2).

При использовании физиологически обоснованной фармакокинетической модели (РВРК) при совместном применении слабых ингибиторов CYP3A (например, флуоксетина) с лемборексантом прогнозируется слабый эффект. При совместном применении со слабыми ингибиторами CYP3A максимальная рекомендуемая доза лемборексанта составляет 5 мг (см. разделы 4.2, 5.2).

Индукторы изофермента CYP3A

Следует избегать совместного применения лемборексанта с умеренными или сильными индукторами CYP3A. Совместное применение с сильными индукторами CYP3A приводило к 97 % снижению системного воздействия лемборексанта. Это может приводить к снижению его эффективности (см. разделы 4.2, 5.2).

Исследования взаимодействия с транспортными белками in vitro

Лемборексант является слабым субстратом Р-гликопротеина, в отличие от своего основного метаболита (M10). Лемборексант и M10 не являются субстратами BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 (см. раздел 5.2).

Взаимодействие с пероральными контрацептивами

Совместное применение лемборексанта с пероральным контрацептивом, содержащим норэтидрон и этинилэстрадиол, не оказывало статистически значимого влияния на фармакокинетику лемборексанта.

Взаимодействие с алкоголем

$C_{\max}$ и AUC лемборексанта повышались на 35 % и 70 % соответственно при совместном приеме с алкоголем. Лемборексанта не оказывает влияние на концентрацию алкоголя.

Следует воздерживаться от приема алкоголя при применении лемборексанта (см. разделы 4.2, 4.5, 5.2).

Потенциальное воздействие лемборексанта на другие лекарственные препараты

Клинические исследования воздействия лемборексанта на субстраты CYP3A и CYP2B6

Лемборексанта не индуцирует и не ингибирует CYP3A, о чем свидетельствует отсутствие лекарственного взаимодействия с мидазоламом (субстрат CYP3A).

Лемборексанта слабо индуцирует CYP2B6 согласно результатам исследования с использованием бупропиона в качестве субстрата CYP2B6.

Субстраты CYP3A и CYP2B6 можно принимать совместно с лемборексанта (см. раздел 5.2).

Исследования воздействия лемборексанта на субстраты CYP in vitro

In vitro лемборексанта показал способность индуцировать CYP3A, а также слабую способность ингибировать CYP3A и индуцировать CYP2B6.

Лемборексанта и M10 не обладают способностью ингибировать другие изоформы CYP. Лемборексанта и M10 не индуцируют CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 в клинически значимых концентрациях (см. раздел 5.2).

Исследования воздействия лемборексанта на субстраты транспортных белков in vitro

Лемборексанта и M10 не обладают способностью ингибировать Р-гликопротеин, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT 2, MATE1 и MATE2-K (см. раздел 5.2).

Взаимодействие с пероральными контрацептивами

Совместное применение лемборексанта в дозе 10 мг с пероральным контрацептивом, содержащим норэтидрон и этинилэстрадиол, не оказывало влияния на значения $C_{\max}$ и AUC норэтидрона, а также на $C_{\max}$ этинилэстрадиола, и приводило к увеличению AUC этинилэстрадиола на 13 %. Данное небольшое изменение не рассматривается как клинически значимое.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Применение специальных мер контрацепции у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом, а также у мужчин, имеющих партнёра с репродуктивным потенциалом, во время лечения данным лекарственным препаратом не требуется.

В доклинических исследованиях лекарственный препарат не проявлял мутагенного или кластогенного потенциала в стандартном наборе исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*.

Беременность

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования применения лемборексанта у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных пероральное введение лемборексанта беременным крысам и кроликам в период органогенеза вызывало токсические эффекты только при воздействиях, значительно превышающих экспозицию у человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ), рассчитанную на основе AUC.

Уровни доз, при которых не наблюдалось неблагоприятного воздействия (NOAEL), составляли приблизительно более чем 100-кратное и 23-кратное превышение МРДЧ на основе АУС у крыс и кроликов соответственно.

Аналогично, пероральное введение лемборексанта беременным и лактирующим крысам вызывало токсические эффекты только при воздействиях, значительно превышающих экспозицию у человека при МРДЧ, рассчитанную на основе АУС. Значение NOAEL составило 93-кратное превышение МРДЧ на основе АУС (см. раздел 5.3).

Лемборексант следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Данные клинического исследования применения лемборексанта во время лактации показывают наличие следовых количеств лемборексанта в грудном молоке человека. Релевантная доза для младенцев (RID) составляет менее 2 % от максимальной разрешенной дозы для взрослых, равной 10 мг. Исследование лактации с использованием только молока было проведено у 8 здоровых взрослых кормящих женщин. Среднее количество лемборексанта, выделяемого с грудным молоком после приема матерью дозы 10 мг, составило 0,0174 мг. Средняя рассчитанная суточная доза, которую получит младенец, составила 0,0029 мг/кг/сут, исходя из стандартизированного потребления молока 150 мл/кг/сут.

Данные о влиянии лемборексанта на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или на секрецию грудного молока отсутствуют. Младенцы, подвергшиеся воздействию препарата Дайвиго через грудное молоко, должны находиться под наблюдением на предмет чрезмерной седации.

Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка наряду с клинической потребностью матери в получении препарата Дайвиго, а также любое потенциальное нежелательное воздействие на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, препарата Дайвиго или основного заболевания матери.

Фертильность

Данные о влиянии воздействия лемборексанта на фертильность человека отсутствуют.

В исследованиях на животных влияние на фертильность самок отмечалось при воздействиях, приблизительно в 60 и 545 раз превышающих экспозицию у человека при МРДЧ, рассчитанную на основе АУС. Значение NOAEL примерно в 12 раз превышало МРДЧ на основе АУС.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Хотя лемборексант в дозах 5 мг и 10 мг не вызывал статистически значимого нарушения способности управлять транспортными средствами на следующее утро у взрослых или пожилых пациентов (по сравнению с плацебо), способность управлять транспортными средствами была нарушена у некоторых пациентов, принимавших лемборексант в дозе 10 мг.

Пациентов, принимающих дозу 10 мг, необходимо предупреждать о возможности нарушения способности управлять транспортными средствами на следующее утро, поскольку чувствительность к лемборексанту является индивидуальным параметром (см. раздел 5.1).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто возникающей нежелательной реакцией являлась сонливость.

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг оценивалась в контролируемых исследованиях эффективности (исследования 303 и 304), в рамках которых 1418 пациентов получали лемборексанта. В исследовании 303, 434 пациента получали лемборексанта в течение одного года. Около 40 % пациентов были лицами пожилого возраста (≥ 65 лет).

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении лемборексанта в клинических исследованиях, представлены в Таблице 1 в соответствии с классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA), классами органов и систем и по частоте.

Частота возникновения определялась следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$),

очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 1: Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении лемборексанта в клинических исследованиях

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто
	Головная боль	Часто
Психические нарушения	Сонный паралич	Нечасто
	Необычные сновидения	Нечасто
	Кошмарные сновидения	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость	Часто
Инфекции и инвазии	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Боль в спине	Часто
	Артралгия	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Сонливость

Сонливость была зарегистрирована у 6,6 % и 10,5 % пациентов, получавших лемборексанта в дозе 5 мг и 10 мг соответственно, по сравнению с 1,6 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев нежелательные реакции в виде сонливости были лёгкой степени тяжести.

Головная боль

Головная боль была зарегистрирована у 7,8 % и 5,8 % пациентов, получавших лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг соответственно, по сравнению с 6,4 % пациентов в группе плацебо.

Повышенная утомляемость

Повышенная утомляемость была зарегистрирована у 2,4 % и 2,1 % пациентов, получавших

лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг соответственно, по сравнению с 0,2 % пациентов, получавших плацебо.

Сонный паралич

Сонный паралич был зарегистрирован у 1,3 % и 1,6 % пациентов, получавших лемборексанта в дозе 5 мг и 10 мг соответственно в исследованиях III фазы; случаев сонного паралича в группе плацебо не отмечалось.

Необычные сновидения, кошмарные сновидения

Необычные сновидения регистрировались у 1,3 % и 1,4 % пациентов, получавших лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг соответственно, по сравнению с 1,1 % пациентов в группе плацебо.

Кошмарные сновидения регистрировались у 0,8 % и 1,1 % пациентов, получавших лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг соответственно, по сравнению с 0,2 % пациентов в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки лемборексанта ограничен. В исследованиях клинической фармакологии у здоровых пациентов, которым многократно вводили лемборексанта в дозах до 75 мг (что в 7,5 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу), наблюдалось дозозависимое увеличение частоты возникновения сонливости.

Лечение

Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует применять стандартные медицинские методы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; снотворные и седативные средства; антагонисты рецепторов орексина.

Код АТХ: N05CJ02

Механизм действия

Лемборексант является конкурентным антагонистом орексиновых рецепторов, OX1R и OX2R, с более высоким сродством к OX2R. Препарат принадлежит к фармакологическому классу антагонистов орексиновых рецепторов. Сигнальная система нейропептида орексина является центральным стимулятором бодрствования. Считается, что блокирование связывания стимулирующих пробуждение нейропептидов орексина А и орексина В с рецепторами OX1R и OX2R подавляет поддержание бодрствования.

Фармакодинамические эффекты

Кардиоэлектрофизиология

Влияние лемборексанта на интервал QTc измеряли с помощью высокоточного анализа в исследованиях многократных доз у пациентов, получавших препарат в суточных дозах до 75 мг. Взаимосвязь между концентрацией и реакцией анализировали с использованием линейной модели смешанных эффектов. Предсказанный моделью эффект QTc при самой высокой наблюдаемой концентрации составил 1,1 мс (90 % ДИ: от -3,49 до 5,78), что указывает на то, что эффект удлинения QTc > 10 мс можно исключить при дозе, в 7,5 раз превышающей максимальную рекомендованную дозу. Соответственно, лемборексант не вызывает удлинения интервала QTc в клинически значимых дозах.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность лемборексанта оценивали в 2 клинических исследованиях (в каждом более 900 участников) у пациентов с бессонницей, характеризующейся трудностями с наступлением и/или поддержанием сна.

Исследование E2006-G000-303 (исследование 303) – рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое 6-месячное исследование с дневником сна, с дополнительным 6-месячным периодом слепого лечения активным препаратом, в течение которого все пациенты получали лемборексант.

Исследование E2006-G000-304 (исследование 304) представляло собой 1-месячное рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах с контролем плацебо и золпидема тартратом с замедленным высвобождением, с полисомнографией (ПСГ) и дневником сна.

В обоих исследованиях взрослые пациенты (средний возраст 51,8 года; 714 женщин, 213 мужчин) получали лемборексант в дозе 5 мг (n = 467) или 10 мг (n = 460). Пожилые пациенты (≥ 65 лет; средний возраст 70,4 года, 342 женщины, 149 мужчин) получали лемборексант в дозе 5 мг (n = 246) или 10 мг (n = 245).

В исследованиях 303 и 304 при измерении субъективными и/или объективными методами лемборексант приводил к значительно большему снижению (улучшению) как времени, необходимого для засыпания, так и количества времени, проведенного в бодрствующем состоянии в течение ночи после засыпания, по сравнению с плацебо, и значительно большему увеличению эффективности сна (время, проведенное во сне/время, проведенное в постели) по сравнению с плацебо; все эффекты сохранялись в течение 6 месяцев (таблицы 2, 3 и 4).

В исследовании 304 прием лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг приводил к значительно более быстрому наступлению сна (снижению латентности до стойкого сна (LPS)) и снижению показателя пробуждение после наступления сна (WASO) в течение полного периода сна и во второй половине периода сна) по сравнению с плацебо, что объективно оценивалось при помощи ПСГ. Лемборексант приводил к значительно большему повышению эффективности сна (SE) по сравнению с плацебо (таблица 4). Согласно измерениям ПСГ, лемборексант в дозах 5 мг и 10 мг приводил к значительно более быстрому наступлению сна (снижению LPS) и

снижению WASO в течение всей ночи и WASO во второй половине ночи по сравнению с золпидема тартратом пролонгированного высвобождения (ПВ).

Статистически значимое влияние лемборексанта на начало (субъективное) засыпания и поддержание сна, зарегистрированное пациентами, (sWASO и sSE) после первых 7 ночей терапии оставалось статистически значимым по сравнению с плацебо в течение 6 месяцев (исследование 303).

Эффективность лемборексанта была одинаковой у женщин и мужчин, взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста и не зависела от расовой принадлежности.

Таблица 2. Оценка показателей сна в дневниках сна в исследованиях 303 и 304

	Плацебо n = 527	Лемборексанта 5 мг n = 582	Лемборексанта 10 мг n = 584	Разница между лемборексантом и плацебо	
				Лемборексанта 5 мг	Лемборексанта 10 мг
Начало сна (sSOL), минуты					
Исходный уровень (медиана)	54	56	55		
Первые 7 дней Медиана изменения от исходного уровня	-3	-13	-14	-10	-11
Соотношение LSGM	0,871	0,692	0,653	0,794***	0,750***
Месяц 1 Медиана изменения от исходного уровня	-5	-16	-18	-11	-13
Соотношение LSGM	0,776	0,611	0,571	0,788***	0,736***
Поддержание сна (sSE), %					
Исходный уровень (среднее значение)	59	60	59		
Первые 7 дней Изменение LSM от исходного уровня	5	9	11	4***	6***
Месяц 1 Изменение LSM от исходного уровня	8	11	12	3***	5***
Поддержание сна (sWASO), минуты					
Исходный уровень (среднее значение)	147	148	155		
Первые 7 дней Изменение LSM от исходного уровня	-17	-30	-38	-13***	-21***
Месяц 1 Изменение LSM от исходного уровня	-28	-36	-41	-8*	-13***

sSOL – субъективная задержка до наступления сна

LSGM — геометрическое среднее значение наименьших квадратов; LSM — среднее значение наименьших квадратов

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

*** $P < 0,001$

Таблица 3. Оценка показателей сна в дневниках сна до месяца 6 в исследовании 303

	Плацебо n = 318	Лемборексант 5 мг n = 316	Лемборексант 10 мг n = 315	Разница между лемборексантом и плацебо	
				Лемборексант 5 мг	Лемборексант 10 мг
Начало сна (sSOL), минуты					
Исходный уровень (медиана)	56	54	56		
Месяц 6 Медиана изменения от исходного уровня	-11	-22	-28	-11	-17
Соотношение LSGM	0,618	0,453	0,433	0,732***	0,701***
Поддержание сна (sSE), %					
Исходный уровень (среднее значение)	61	63	62		
Месяц 6 Изменение LSM от исходного уровня	10	14	14	5***	5***
Поддержание сна (sWASO), минуты					
Исходный уровень (среднее значение)	133	133	137		
Месяц 6 Изменение LSM от исходного уровня	-29	-47	-42	-17***	-13*

sSOL – субъективная задержка до наступления сна

LSGM — геометрическое среднее значение наименьших квадратов; LSM — среднее значение наименьших квадратов

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

*** $P < 0,001$

Таблица 4. Полисомнографическая оценка показателей сна в исследовании 304

	Плацебо n = 208	Лемборексант 5 мг n = 266	Лемборексант 10 мг n = 269	Разница между лемборексантом и плацебо		Золпидем n = 262	Разница между лемборексантом и зопидемом	
				Лемборексант 5 мг	Лемборексант 10 мг		Лемборексант 5 мг	Лемборексант 10 мг
Наступление сна (LPS), минуты								
Исходный уровень (медиана)	44	45	45			45		
Соотношение LSGM	0,763	0,649	0,607	0,850**	0,795***	0,742	0,874*	0,818***
Месяц 1 Медиана изменения от исходного уровня	-8	-20	-21	-12	-13	-8	-12	-13
Соотношение LSGM	0,699	0,541	0,506	0,773***	0,723***	0,852	0,634***	0,594***
Поддержание сна (SE), %								
Исходный уровень (среднее значение)	69	68	68			68		
Месяц 1 Изменение LSM от	6	13	14	7***	8***	10	4***	5***

исходного уровня								
Поддержание сна (WASO), минуты								
Исходный уровень (среднее значение)	112	113	115			114		
Месяц 1	-21	-45	-47	-24***	-25***	-38	-8**	-9**
Изменение LSM от исходного уровня								

LSGM — геометрическое среднее значение наименьших квадратов; LSM — среднее значение наименьших квадратов

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

*** $P < 0,001$

Эффективность препарата Дайвиге в начале лечения в целом была сопоставима с эффективностью, наблюдавшейся в более поздние сроки терапии.

Специальные исследования безопасности

Влияние на способность управлять транспортными средствами

В рандомизированном, двойном слепом перекрестном исследовании с контролем плацебо и активным препаратом, с четырьмя периодами оценивали влияние приема лемборексанта перед сном на способность управлять транспортными средствами на следующее утро (примерно через 9 часов после приема) у 24 здоровых пожилых пациентов (≥ 65 лет, средний возраст 67 лет; 14 мужчин, 10 женщин) и 24 взрослых пациентов (средний возраст 49 лет; 12 мужчин, 12 женщин). Первичным показателем качества вождения было изменение стандартного отклонения бокового положения (SDLP). Тестирование проводили после одной ночи (однократная доза) и после восьми последовательных ночей приема лемборексанта. Хотя лемборексант в дозах 5 мг и 10 мг не вызывал статистически значимого нарушения способности на следующее утро управлять транспортными средствами у взрослых или пожилых пациентов (по сравнению с плацебо), способность управлять транспортными средствами была нарушена у некоторых пациентов, принимавших лемборексант в дозе 10 мг. Пациентов, принимающих дозу 10 мг, необходимо предупреждать о возможности нарушения способности управлять транспортными средствами на следующее утро, поскольку чувствительность к лемборексанту является индивидуальным параметром. Результаты анализа симметрии подтверждают выводы, сделанные на основе первичного результата.

Влияние на поструральную стабильность и когнитивную деятельность на следующий день

Влияние лемборексанта на поструральную стабильность и когнитивную деятельность на следующий день (тесты на внимание и память) в сравнении с плацебо оценивали в 2 рандомизированных исследованиях с контролем плацебо и активным препаратом у здоровых испытуемых и пациентов с бессонницей в возрасте 55 лет и старше. Между лемборексантом (5 или 10 мг) и плацебо не было отмечено значимых различий в поструральной стабильности или памяти на следующий день.

Безопасность в середине ночи у пациентов старшего возраста (55 лет и старше)

Влияние лемборексанта на безопасность в середине ночи оценивали в рандомизированном исследовании с контролем плацебо и активным препаратом у здоровых женщин в возрасте ≥ 55 лет и мужчин в возрасте ≥ 65 лет. Через 4 часа после начала запланированного 8-часового периода сна проводили оценку поструральной устойчивости, способности пробуждаться в ответ на звуковой стимул, а также показателей внимания и памяти.

Постуральную устойчивость оценивали по величине качания тела с использованием атаксиометра. При применении лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг через 4 часа после приема

отмечалось нарушение равновесия (оцениваемое по площади качания тела) по сравнению с плацебо.

Способность пробуждаться в ответ на звуковой стимул в середине ночи оценивали с помощью аудиометра, воспроизводившего звуковые сигналы частотой 1000 Гц интенсивностью до 105 дБ. Клинически значимых различий между лемборексантом (в дозах 5 мг и 10 мг) и плацебо по способности пробуждаться в ответ на звуковой стимул выявлено не было.

Для оценки внимания и памяти после пробуждения в середине ночи (через 4 часа после приема препарата) использовали компьютеризированный комплекс тестов оценки когнитивных функций. По сравнению с плацебо применение лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг сопровождалось дозозависимым ухудшением показателей внимания и памяти.

Пациентов следует предупреждать о возможном нарушении постуральной устойчивости в середине ночи, а также о возможном ухудшении внимания и памяти.

Рикошетная бессонница

Рикошетную бессонницу оценивали путем сравнения записанных в дневнике сна sSOL и сППНС с периода скрининга до двух недель после прекращения лечения в исследованиях 303 (12 месяцев) и 304 (1 месяц). Анализ средних показателей по группам и доли пациентов с рикошетной бессонницей позволяет предположить, что лемборексант не был ассоциирован с рикошетной бессонницей после прекращения терапии.

Синдром отмены

В 12-месячном и 1-месячном контролируемых исследованиях безопасности и эффективности (Исследование 303, Исследование 304 соответственно) синдром отмены оценивали с помощью опросника выраженности проявления синдрома отмены бензодиазепина Тайрера после прекращения приема исследуемого препарата у пациентов, получавших лемборексант в дозе 5 мг или 10 мг. После прекращения приема лемборексанта в любой дозе признаков синдрома отмены не было.

Безопасность дыхательной функции

В исследовании здоровых взрослых и пожилых пациентов не было выявлено различий между плацебо и лемборексантом в дозах 10 мг и 25 мг в отношении среднего насыщения периферических капилляров кислородом во время сна. В исследовании пациентов с синдромом апноэ сна легкой степени лемборексант в целом не увеличивал частоту событий апноэ и не снижал среднее значение насыщения периферических капилляров кислородом после однократного и многократного приема дозы 10 мг (см. раздел 4.4).

В исследовании пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна средней или тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ ≥ 15 событий за час сна) лемборексант в целом не увеличивал частоту событий апноэ и не снижал среднее значение насыщения периферических капилляров кислородом после однократного или многократного приема дозы 10 мг (см. раздел 4.4).

В исследовании пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней или тяжелой степени лемборексант в целом не увеличивал частоту событий апноэ и не снижал среднее значение насыщения периферических капилляров кислородом после однократного или многократного приема дозы 10 мг (см. раздел 4.4).

Повседневная деятельность

В исследованиях 303 и 304 влияние лемборексанта на повседневную жизнедеятельность оценивали с помощью индекса выраженности бессонницы (ISI). У пациентов, получавших лемборексант, оценка ISI значительно снизилась по сравнению с плацебо, что указывает на улучшение по функциональным нарушениям у пациентов, получавших лемборексант.

Стадии сна

В исследовании 304 стадии сна у пациентов, получавших лемборексанта, оценивались с помощью полисомнографии. Лемборексанта продемонстрировал значительное увеличение продолжительности фазы быстрого сна (REM) по сравнению с плацебо и золпидема тартратом с замедленным высвобождением.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетический профиль лемборексанта изучали у здоровых участников после однократного приема доз до 200 мг и после приема доз до 75 мг один раз в сутки в течение 14 дней. Лемборексанта быстро всасывается, приблизительное время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет от 1 до 3 часов.

Влияние приёма пищи

Прием лемборексанта с пищей с высоким содержанием жиров приводил к снижению скорости всасывания, о чем свидетельствовало снижение C_{max} на 23 % и задержка t_{max} на 2 часа, а также увеличение AUC общего воздействия на 18 %.

Если принимать препарат во время приема пищи или вскоре после него, засыпание может наступать позже.

Распределение

Объем распределения лемборексанта составляет 1970 л. Связывание лемборексанта с белками плазмы в клинических образцах составляет примерно 94 %. Соотношение концентрации лемборексанта в крови и плазме составляет 0,65.

Связывание лемборексанта и его основного циркулирующего метаболита M10 (N-оксид лемборексанта) с белками плазмы крови человека *in vitro* составляло от 87,4 % до 88,7 % и от 91,5 % до 92,0 % соответственно при концентрациях от 100 до 1000 нг/мл. При таких концентрациях *in vitro* лемборексанта связывался главным образом с сывороточным альбумином человека, липопротеинами низкой плотности и липопротеинами высокой плотности. Соотношение концентраций лемборексанта и M10 в крови и плазме человека *in vitro* составляло 0,610-0,656 и 0,562-0,616 соответственно при концентрациях от 100 до 1000 нг/мл.

Биотрансформация

Лемборексанта в первую очередь метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени – CYP3A5. M10 является единственным основным циркулирующим метаболитом (12 % от исходного соединения). Вклад этого метаболита в фармакологическую активность лемборексанта считается минимальным.

Элиминация

Основной путь выведения – с калом, при этом 57,4 % радиоактивно меченой дозы выводится с калом и 29,1 % - с мочой. Доля лемборексанта, выводимая в неизменном виде с мочой, пренебрежительно мала (< 1 % дозы). Эффективный период полувыведения лемборексанта в дозах 5 мг и 10 мг составляет 17 и 19 часов соответственно.

Линейность (нелинейность)

Лемборексанта демонстрирует линейную фармакокинетику с многоэкспоненциальным снижением концентрации в плазме крови. Уровень накопления лемборексанта в равновесном состоянии составляет 1,5-2 раза от диапазона доз. Эффективный период полувыведения для

доз 5 мг и 10 мг составляет 17 и 19 часов соответственно. Плазменные концентрации через 9 часов после приема составляют примерно от 10 % до 13 % C_{max} .

Особые группы пациентов

Влияние возраста, пола, расы/этнической принадлежности и индекса массы тела (ИМТ)

Клинически значимых различий в фармакокинетике лемборексанта в зависимости от возраста, пола, расы/этнической принадлежности и ИМТ тела не наблюдалось.

Лица пожилого возраста

На основании популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получавших лемборексанта в дозе 5 или 10 мг один раз в сутки, наблюдаемый клиренс был на 26 % ниже у пожилых людей (старше 65 лет). Тем не менее данный эффект не был клинически значимым (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина в моче ≤ 30 мл/мин/1,73 м²) повышала экспозицию лемборексанта (AUC) в 1,5 раза, но не влияла на C_{max} . Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

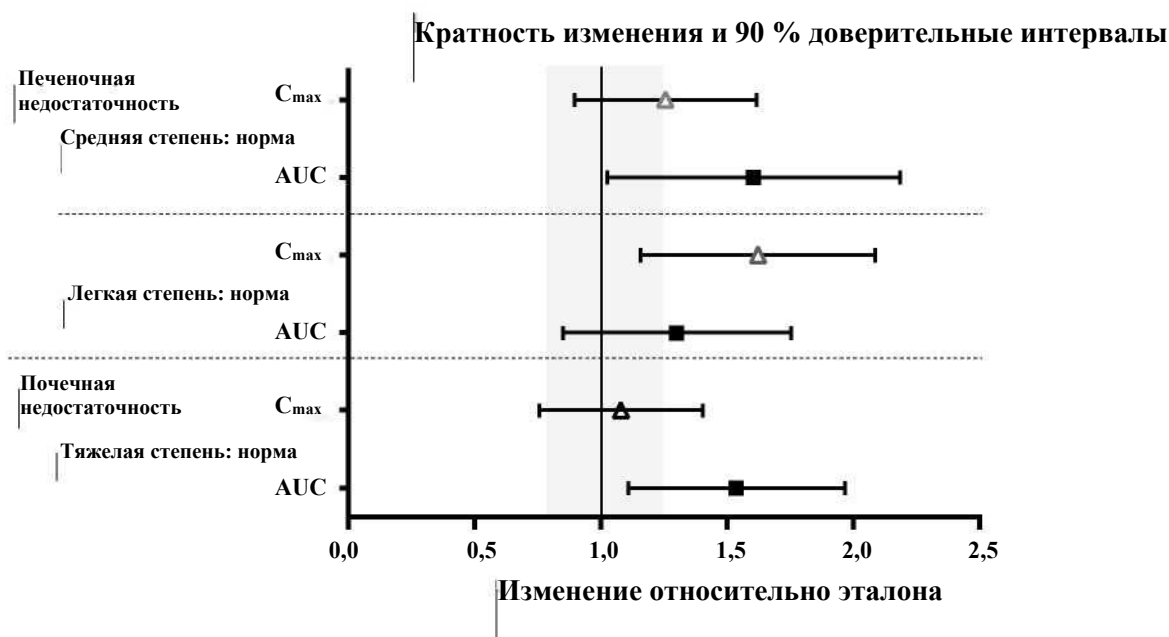
Печеночная недостаточность

Исследования лемборексанта у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не проводились. Применение в данной группе пациентов не рекомендовано.

Печеночная недостаточность легкой (Чайлд-Пью, класс А) и умеренной (Чайлд-Пью, класс В) степени увеличивала AUC и C_{max} лемборексанта в 1,5 раза. Конечный период полувыведения увеличивался только у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью, класс В). Взаимосвязи между этими результатами и функцией печени не наблюдалось (см. раздел 4.2).

На рисунке 1 представлен краткий обзор воздействия лемборексанта у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Рисунок 1. Влияние печеночной и почечной недостаточности на фармакокинетику лемборексанта



Дети

Исследования для изучения фармакокинетики лемборексанта у детей не проводились (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Фертильность

Лемборексанта вводили перорально самкам крыс в дозах 30, 100 или 1000 мг/кг/сут до, в течение всего периода спаривания и вплоть до 6 дня беременности. Эти дозы примерно от 12 до > 500 раз превышают МРДЧ на основании AUC. Нерегулярные эстральные циклы и снижение частоты наступления беременности наблюдались при дозах, превышающих МРДЧ на основании AUC в 60 раз; также при дозах, превышающих МРДЧ на основании AUC в > 500 раз, отмечалось уменьшение количества желтых тел, имплантаций и живых эмбрионов. Воздействие на уровне NOAEL 30 мг/кг/сут примерно в 12 раз превышает МРДЧ на основании AUC. Лемборексанта не влиял на репродуктивную функцию при пероральном введении самцам крыс в дозах 30, 100 или 1000 мг/кг/сут до и в течение всего периода спаривания; самая высокая доза примерно в 138 раз превышает МРДЧ на основе AUC.

Канцерогенность

Лемборексанта не увеличивал частоту возникновения опухолей у крыс, получавших в течение 2 лет пероральные дозы 30, 100 и 300 мг/кг/сут (самцы) и 10, 30 и 100 мг/кг/сут (самки), которые более чем в 80 раз превышают МРДЧ на основе AUC. Лемборексанта не увеличивал частоту возникновения опухолей у мышей Tg ras H2, получавших в течение 26 недель пероральные дозы 50, 150 и 500 мг/кг/сут.

Мутагенез

Лемборексанта не обладал мутагенными или кластогенными свойствами в стандартной серии исследований генотоксичности in vitro и in vivo.

Доклиническая токсикология и/или фармакология

При введении лемборексанта мышам внутрь в дозах 10 или 30 мг/кг наблюдалось поведение, характерное для катаплексии, при предъявлении шоколада. Шоколад является стимулом, который, как было показано, увеличивает частоту эпизодов катаплексии у мышей с нарколепсией.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дайвиго 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутренняя фаза (гранулят)

Лактозы моногидрат

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза

Гипролоза

Внешняя фаза

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910

Тальк

Полиэтиленгликоль 8000

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Дайвиго 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутренняя фаза (гранулят)

Лактозы моногидрат

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза

Гипролоза

Внешняя фаза

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910

Тальк

Полиэтиленгликоль 8000

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30° С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка:

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из поливинилхлорида (ПВХ)/фольги алюминиевой.

Вторичная упаковка:

По 1, 2 или 7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство

Эйсай Юроп Лимитед / Eisai Europe Limited

Европейский Центр Знаний, Москито Вэй, Хэтфилд, Хертфордшир, AL10 9SN / European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN

Тел.: +44 (0) 845 676 1400

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эйсай»

117342 Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, строение 1, 21 этаж, офис 5.02.

Телефон: +7 (495) 580 70 26, +7 (495) 580 70 27

Адрес электронной почты: safety_russia@eisai.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственно препарата Дайвиго доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.