



達衛眠錠5毫克

Dayvigo Tablets 5 mg

衛部藥輸字 第 028145 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-06-13

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Dayvigo[®] Tablets 5毫克：含lemborexant 5毫克的膜衣錠。

Dayvigo[®] Tablets 10毫克：含lemborexant 10毫克的膜衣錠。

1.2 賦形劑

Dayvigo[®] Tablets 5毫克

Yellow ferric oxide、titanium dioxide、magnesium stearate、talc、low-substituted hydroxypropyl cellulose、lactose monohydrate、hydroxypropyl cellulose、hypromellose 2910及polyethylene glycol 8000為非活性成分。

Dayvigo[®] Tablets 10毫克

Yellow ferric oxide、titanium dioxide、red ferric oxide、magnesium stearate、talc、low-substituted hydroxypropyl cellulose、lactose monohydrate、hydroxypropyl cellulose、hypromellose 2910及polyethylene glycol 8000為非活性成分。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

Dayvigo[®] Tablets 5毫克：淡黃色、圓形、雙面凸起、直徑約7.1毫米、厚度約3.3毫米、重量約127.2毫克，一面刻印有"5"，另一面刻印有"LEM"。

Dayvigo[®] Tablets 10毫克：橙色、圓形、雙面凸起、直徑約7.1毫米、厚度約3.3毫米、重量約127.2毫克，一面刻印有"10"，另一面刻印有"LEM"。

2 適應症

失眠症。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成年人lemborexant的建議劑量為5 mg，每晚最多服用一次，臨睡前服用。

宜預留7小時或以上的睡眠時間。如果對5 mg的劑量耐受良好，但需要更大的效果，劑量可以增加至每日一次10 mg。

Lemborexant的最大建議劑量為每日一次10 mg。

如果隨餐或餐後立即服藥，入睡時間可能會延遲[請參閱11節]。

應告知病人不可與酒精併服lemborexant [請參閱7、11節]。

併用中度或強效CYP3A抑制劑

Lemborexant 5或10 mg須避免與中度或強效CYP3A抑制劑併用[請參閱7、11節]。

併用弱效CYP3A抑制劑

當與弱效CYP3A抑制劑併用，lemborexant的最大建議劑量是5 mg [請參閱7、11節]。

併用中度或強效CYP3A誘導劑

Lemborexant須避免與中度或強效CYP3A誘導劑併用[請參閱7、11節]。

使用方法

僅供口服使用。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全的病人無需調整劑量[請參閱11節]。

肝功能不全

輕度肝功能不全的病人無需調整劑量。對於**中度肝功能不全的病人，lemborexant的最大建議劑量為5 mg**。對於**重度肝功能不全的病人，不建議使用lemborexant** [請參閱11節]。

老年病人

在建議劑量下，並未觀察到老年病人(≥ 65歲)和成年病人之間的安全性或有效性有臨床意義的差異 [請參閱5.2節]。老年病人無需調整劑量，然而，老年病人使用lemborexant嗜睡發生率較成年病人高，且使用10 mg較使用5 mg之發生率高。建議若使用劑量高於5 mg，須小心使用，尤其是關於跌倒的潛在風險。

在對照性第3期試驗，使用lemborexant治療的病人總數(n=1418)中，有491位病人年齡為65歲以上，87位病人年齡為75歲以上。整體而言，對於<65歲病人與≥65歲病人的療效結果相似。在Study 1(前30天)和Study 2的匯總分析中，嗜睡發生率在使用lemborexant 10 mg的≥65歲病人中較高(9.8%)，在<65歲病人中則為7.7%。嗜睡發生率在使用lemborexant 5 mg的≥65歲病人(4.9%)和<65歲病人(5.1%)中相似。在接受安慰劑治療的病人中，嗜睡發生率不論年齡均為2%或更低[請參閱12節]。

小兒病人

Lemborexant用於小兒病人(18歲以下)的安全性和有效性尚未確立。不建議小兒病人使用lemborexant [請參閱11節]。

呼吸功能受損

已有Dayvigo®針對輕度至重度阻塞性睡眠呼吸中止症(OSA)和中度至重度慢性阻塞性肺病(COPD)之短期臨床試驗。短期臨床試驗結果顯示，lemborexant不會增加呼吸中止事件的發生頻率，也不會降低平均周邊微血管氧氣飽和度。若處方予呼吸功能受損的病人，應考慮Dayvigo®對呼吸功能的影響[請參閱12節]。

4 禁忌

與其他orexin受體拮抗劑一樣，**lemborexant禁用於猝睡症(narcolepsy)病人。**

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

日間功能降低

Lemborexant與其他促進睡眠的藥物一樣，即使依處方使用也可能會減弱白天的清醒狀態。**醫師應告知病人次日出現嗜睡的可能性。如果在剩餘睡眠時間少於一整夜的情況下服用lemborexant，或者服用的劑量高於建議劑量，則會增加日間功能降低的風險**[請參閱3節]。不建議將lemborexant與其他藥物同時使用於治療失眠。

5.2 藥物濫用及依賴性

濫用

在針對娛樂性鎮靜劑濫用者(n=39)進行的濫用傾向研究中，在「快感(drug liking)」、「總體藥物偏好(Overall Drug Liking)」、「再次用藥(Take Drug Again)」和「良好藥物作用(Good Drug Effect)」以及其他主觀藥物作用指標的主觀評價上，lemborexant (10、20和30 mg)產生的作用與zolpidem (30 mg)和suvorexant (40 mg)類似，而lemborexant、zolpidem和suvorexant相較於安慰劑產生的作用均有顯著差異。有酒精或其他藥物濫用或成癮史的人可能對lemborexant濫用或成癮的危險性增加，因此要小心謹慎地追蹤此類病人。

依賴性

在評估生理依賴性的動物試驗和臨床試驗中，長期給予lemborexant不會在停藥後產生戒斷徵象或症狀。顯示lemborexant不會產生生理依賴性。

5.3 操作機械能力

儘管lemborexant 5 mg和10 mg的劑量未對成年或老年受試者次日早晨的駕駛表現造成統計學上顯著的影響(與安慰劑相比)，但有些服用lemborexant 10 mg的受試者駕駛能力降低。因為對lemborexant的敏感性存在個體差異，應警告使用10 mg劑量的病人次日早晨出現駕駛能力降低的可能性[請參閱12節]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

未在懷孕婦女中進行充分且有良好對照的lemborexant臨床試驗。應僅在若對於胎兒的潛在效益大於潛在風險時，才可使用lemborexant。

6.2 哺乳

由臨床哺乳期試驗得到的數據顯示人乳中存在微量的lemborexant。相對嬰兒劑量(relative infant dose, RID)小於最大核准成人劑量10 mg的2%。針對8位健康的成年哺乳期婦女進行了一項純母乳哺乳試驗。單次投與母體10 mg劑量後，母乳中回收的lemborexant平均量為0.0174 mg。以6公斤的標稱嬰兒體重(nominal infant body weight)計算出來的嬰兒每日口服劑量平均值為0.0029 mg/kg/day。

沒有關於lemborexant對以母乳餵養嬰兒影響或對產奶量影響之數據。應監測通過母乳暴露於Dayvigo[®]的嬰兒是否有過度鎮靜的情況。母乳餵養對發育和健康的益處，應當與母親對Dayvigo[®]的臨床需求，以及Dayvigo[®]或潛在母體狀況對母乳餵養嬰兒的任何潛在不良影響一起考慮。

7 交互作用

其他藥品影響Lemborexant的可能性

弱效、中度和強效CYP3A抑制劑

Lemborexant的主要排除途徑是經由CYP3A代謝。Lemborexant與中度CYP3A抑制劑(如fluconazole)或強效CYP3A抑制劑(如itraconazole)併用，會使lemborexant的暴露量(AUC)增加約4倍，C_{max}增加1.6倍。預期其他中度和強效CYP3A抑制劑對lemborexant的血漿濃度有類似的影響[請參閱3、11節]。

使用以生理學為基礎的藥動學(PBPK)模型，當弱效CYP3A抑制劑(如fluoxetine)與lemborexant併用時，預測有微弱的作用。應避免將lemborexant 5 mg或10 mg與中度或強效CYP3A抑制劑併用[請參閱3、11節]。當與弱效CYP3A抑制劑併用時，lemborexant的最大建議劑量為5 mg [請參閱3、11節]

中度和強效CYP3A誘導劑

避免將lemborexant與中度或強效CYP3A誘導劑併用。併用強效CYP3A誘導劑導致lemborexant全身暴露減少97%，可能會導致療效降低[請參閱3、11節]。

轉運蛋白的相關體外試驗

Lemborexant為P-gp的弱受質，但其主要代謝產物(M10)為P-gp的受質。Lemborexant和M10不是BCRP、OATP1B1或OATP1B3的受質[請參閱11節]。

酒精

當與酒精併服，lemborexant的 C_{max} 和AUC分別增加35%和70%。酒精不可與lemborexant併服[請參閱3、7、11節]。

Lemborexant影響其他藥品的可能性

CYP3A或CYP2B6受質的相關臨床試驗

與midazolam (CYP3A受質)未產生顯著之藥物-藥物交互作用，lemborexant應不會誘導或抑制CYP3A。依據以bupropion為CYP2B6受質的試驗，lemborexant對CYP2B6具有弱效之誘導作用。CYP3A和CYP2B6受質可與lemborexant併用。併服Dayvigo[®]與CYP2B6受質的病人應監測其臨床反應，並根據需要可考慮增加CYP2B6受質的劑量[請參閱11節]。

CYP受質的相關體外試驗

體外試驗結果顯示，lemborexant具有誘導CYP3A的可能性，以及微弱抑制CYP3A和誘導CYP2B6的可能性。依體外試驗結果，lemborexant和M10應不會抑制其他CYP亞型。Lemborexant和M10在臨床相關濃度下不會誘導CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19 [請參閱11節]。

轉運蛋白受質的相關體外試驗

體外試驗結果顯示，lemborexant和M10應不會抑制P-gp、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1和MATE2-K[請參閱11節]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，臨床試驗中所觀察的藥物不良反應發生率不能直接與其他藥物臨床試驗中的不良反應發生率相比，且不能代表實際服藥之不良反應發生率。

在對照性療效試驗(Study 1和Study 2)中，有1418位病人暴露於lemborexant。在Study 1中，有434位病人接受lemborexant治療一年。

不良反應導致停藥

接受lemborexant 5 mg或10 mg治療的病人因不良反應導致停藥的發生率分別為3.5%及6.1%，而安慰劑則為2.7%。

最常見導致停藥的不良反應為嗜睡(lemborexant 5 mg : 1.1% ; lemborexant 10 mg : 2.3% ; 安慰劑 : 0.6%)。

8.2 臨床試驗經驗

最常見的不良反應

在使用lemborexant 5 mg或10 mg治療失眠病人的臨床試驗中，**最常見的不良反應(使用lemborexant治療的病人發生率有5%以上且高於安慰劑)為嗜睡(lemborexant 5 mg : 6.6% ; lemborexant 10 mg : 10.5% ; 安慰劑 : 1.6%)**。嗜睡的不良反應大多是輕度。依據6個月對照治療期(Study 1; E2006-G000-303)和1個月對照療效試驗(Study 2; E2006-G000-304)的匯總數據，發生不良反應的病人百分比(按選用辭和遞減頻率列出)列於表1，其在

lemborexant 10 mg組的發生率高於安慰劑。

表1：Study 1和Study 2中治療後出現的不良反應(按選用辭和遞減頻率列出) -- 其在任一Lemborexant治療組失眠病人中的發生率 $\geq 2\%$ ，並且Lemborexant 10 mg組的發生率高於安慰劑組

MedDRA選用辭	安慰劑 (n=528) n (%)	Lemborexant	
		5 mg (n=580) n (%)	10 mg (n=582) n (%)
嗜睡	9 (2.0)	38 (7.0)	61 (11.0)
尿道感染	9 (2.0)	7 (1.0)	18 (3.0)
疲勞	1 (0.2%)	14 (2.0)	12 (2.0)

Safety Analysis Set

Study 1僅有安慰劑對照治療。

TEAE的定義為在投予第一劑試驗藥物的起始日或之後直至最後一劑試驗藥物後14天的AE。具有2種或更多同一選用辭AE的病人僅對該選用辭計數一次。

按遞減頻率排序：Lemborexant 10 mg、Lemborexant 5 mg、安慰劑。

MedDRA 21.0版。AE = adverse event、MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities、TEAE = treatment-emergent adverse event。

其他不良反應

使用lemborexant可能會導致睡眠麻痺，這是一種在睡眠-覺醒過渡過程中無法移動或說話長達幾分鐘的現象，或出現臨睡/臨醒幻覺。在臨床試驗中，lemborexant與睡眠麻痺有關：lemborexant 5 mg有1.1%或lemborexant 10 mg有1.6%，而安慰劑則無相關通報。

9 過量

Lemborexant過量的臨床經驗有限。在臨床藥理學試驗中，健康病人多劑量服用lemborexant達75 mg(最大建議劑量的7.5倍)後，其嗜睡頻率呈劑量依賴性增加。

目前尚無lemborexant服用過量的特定解毒劑。如果發生服藥過量的事件，應使用處置過量的標準醫療作業。

最新資訊請聯繫經認證的毒藥物管控中心。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lemborexant是orexin受體OX1R和OX2R的競爭性拮抗劑，對OX2R具有較高的親和力，藥理學類別屬於orexin受體拮抗劑。orexin神經肽信號系統是清醒狀態的主要啟動子。阻斷促進清醒狀態的神經肽orexin A和orexin B與受體OX1R和OX2R的結合被認為可以抑制清醒狀態的驅動。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

以服用每日劑量達75 mg的病人為對象所進行的多劑量試驗中，使用高精密度分析檢測 lemborexant 對QTc間期的影響。使用線性混合效應模型(linear mixed-effects model)分析濃度-反應關係。在最高觀察濃度下，模型預測的QTc效應為1.1 msec (90% CI: -3.49至5.78)，顯示在最大建議劑量的7.5倍劑量下，可以排除> 10 msec的QTc延長效應。因此，lemborexant在臨床相關劑量下不會延長QTc間期。

10.3 臨床前安全性資料

懷孕

在分別兩項試驗中，在懷孕大鼠的器官形成期口服給予lemborexant 60、200和600 mg/kg/day或20、60和200 mg/kg/day，其中在劑量600 mg/kg/day組導致生長遲緩、胚胎毒性和畸形，該劑量的母體血漿暴露量依AUC計算是人體最大建議劑量(MRHD)血漿暴露量的388倍。依AUC計算不造成任何不良反應的劑量(NOEL)(200 mg/kg)的母體暴露量約為MRHD暴露量的143倍。

在懷孕兔子的器官形成期給予lemborexant 10、30和100 mg/kg，在100 mg/kg/day劑量下導致較高的骨骼變異發生率，但沒有胚胎毒性或畸形，依AUC計算該劑量的暴露量約為MRHD暴露量的139倍。依AUC計算NOEL(30 mg/kg)的暴露量為MRHD暴露量的23倍。在懷孕大鼠的孕期和授乳期間口服給予lemborexant (30、100和300 mg/kg/day)，導致後代的體重、股骨長度和聽覺驚嚇反應下降。依AUC計算NOEL(100 mg/kg)的暴露量為MRHD暴露量的93倍。

生育能力

在雌性大鼠交配之前和整個交配過程中並持續到妊娠第6天，口服給予lemborexant 30、100或1000 mg/kg/day，依AUC計算這些劑量約為MRHD的12至500倍以上。在依AUC計算為MRHD的60倍的劑量，觀察到動情週期不規律和懷孕率降低，而在依AUC計算為MRHD的500倍以上的劑量，觀察到黃體、著床和活胚胎數量減少。依AUC計算，NOEL (30 mg/kg/day)的暴露量約為MRHD的12倍。在雄性大鼠交配之前和整個交配過程中，口服給予lemborexant 30、100或1000 mg/kg/day，並不會影響生育力；依AUC計算最高劑量約為MRHD的138倍。

致癌性

口服給予大鼠30、100和300 mg/kg/天(雄性)與10、30和100 mg/kg/天(雌性)的劑量治療2年，lemborexant並未增加其腫瘤發生率。依AUC計算這些劑量大於MRHD的80倍。口服給予Tg ras H2小鼠50、150和500 mg/kg/day的劑量治療26週，lemborexant並未增加其腫瘤發生率。

致突變性

在體外和體內的標準基因毒性試驗群中，lemborexant既不會導致突變，也不會導致染色體斷裂。

動物毒理學和/或藥理學

口服給予小鼠lemborexant 10或30 mg/kg的劑量，當與巧克力併用時，會導致猝倒(cataplexy)的行為特徵。巧克力是一種刺激物，已被證實會增加猝睡症小鼠猝倒的發生。

11 藥物動力學特性

吸收

給予健康病人單劑量最多200 mg以及每日一次最多75 mg共14天後，檢測lemborexant的藥動學特徵。Lemborexant達到血中最高濃度的時間(t_{max})約為1至3小時。Lemborexant之血漿濃度增加在治療劑量範圍內與劑量增加成比例。在整個劑量範圍內，Lemborexant在穩定狀態下的蓄積程度是

1.5到3倍。5 mg和10 mg的有效半衰期分別是17和19小時。

Lemborexant 與高脂飲食併服導致吸收率降低，其中 C_{max} 降低23%、 t_{max} 延遲2小時和總暴露量AUC增加18%。

如果隨餐或餐後立即服藥，入睡時間可能會延遲。

分佈

Lemborexant的分佈體積為1970 L。臨床樣本中lemborexant的血漿蛋白結合率約為94%。

Lemborexant的血液與血漿濃度比為0.65。

在100至1000 ng/mL濃度範圍內，lemborexant及其主要循環代謝產物M10 (lemborexant的N-氧化物)與人類血漿蛋白的體外結合率分別為87.4%至88.7%和91.5%至92.0%。在這些濃度下，於體外，lemborexant主要與人類血清白蛋白、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白結合。在100至1000 ng/mL濃度範圍內，人體內lemborexant和M10的體外血液與血漿濃度比分別為0.610至0.656和0.562至0.616。

代謝

Lemborexant主要由CYP3A4代謝，少部分由CYP3A5代謝。M10是主要循環代謝產物(原型藥的12%)。此一代謝產物被認為對lemborexant藥理活性的貢獻很小。

排除

主要的排除途徑是經由糞便，放射性標記劑量的57.4%在糞便中回收，29.1%在尿液中回收。

Lemborexant原型在尿液中排泄的百分比為可忽略的(<1%劑量)。Lemborexant 5 mg和10 mg的有效半衰期分別為17和19小時。

特殊族群

年齡、性別、種族/族裔和BMI

基於年齡、性別、種族/族裔或身體質量指數(BMI)，未觀察到lemborexant的藥動學有臨床上的顯著差異。

老年病人

依據對每日服用一次lemborexant 5或10 mg的病人進行的群體藥動學分析，老年人(> 65歲)的擬似清除率降低26%，然而，此一作用並無臨床關聯性[請參閱3節]。

小兒病人

尚未在小兒病人進行lemborexant的藥動學的相關研究[請參閱3節]。

腎功能不全病人

重度腎功能不全(尿肌酸酐清除率 ≤ 30 mL/min/1.73 m²)會使lemborexant暴露量(AUC)增加1.5倍，但對 C_{max} 無影響。**腎功能不全的病人無需調整劑量**[請參閱3節]。

肝功能不全病人

尚未在重度肝功能不全病人進行lemborexant的相關研究。不建議在此群體使用。

輕度(Child-Pugh A)和中度(Child-Pugh B)肝功能不全會使lemborexant的AUC和 C_{max} 增加1.5倍。末相半衰期僅在中度肝功能不全(Child-Pugh B)的病人中增加。並未觀察到這些發現與肝功能之間的關係[請參閱3節]。

肝功能不全和腎功能不全病人的lemborexant暴露量總結於圖1。

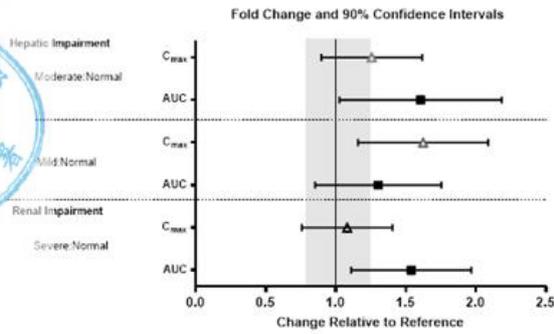


圖1 肝和腎功能不全對lemborexant的藥動學影響

藥物交互作用研究

其他藥物對Lemborexant的影響

圖2顯示其他藥物對lemborexant (10 mg)藥動學的影響，以相對於單獨使用lemborexant的變化表示(試驗組/對照組)。根據這些結果，lemborexant與強效CYP3A誘導劑、強效CYP3A抑制劑和中度CYP3A抑制劑之間的藥物交互作用具有顯著臨床意義。使用以生理學為基礎的藥動學(PBPK)模型，當弱效CYP3A抑制劑(如fluoxetine)與lemborexant併用時，預測其影響是微弱的。併用中度(如fluconazole)或強效(如itraconazole) CYP3A抑制劑則會顯著增加lemborexant的暴露量。CYP3A誘導劑(如rifampin)顯著降低lemborexant的暴露量[請參閱7節]。

H₂阻斷劑(famotidine)與lemborexant併用會使lemborexant的C_{max}降低27%，t_{max}延遲0.5小時，但對lemborexant的總體暴露量(AUC)沒有統計學上顯著的影響。對1-3期試驗數據的群體分析顯示，質子幫浦抑制劑(PPIs)對lemborexant的擬似清除率沒有影響。對Study 1和Study 2中有胃食道逆流(GERD)病史或服用PPIs或H₂阻斷劑的病人進行的匯總分析顯示，對入睡潛伏時間(sleep latency)或安全性參數沒有影響。因此，lemborexant可與降低胃酸的藥物(PPIs或H₂阻斷劑)同時服用。

含有norethindrone (NE)和ethinyl estradiol (EE)的口服避孕藥與lemborexant併用對lemborexant的藥動學沒有統計學上顯著的影響。

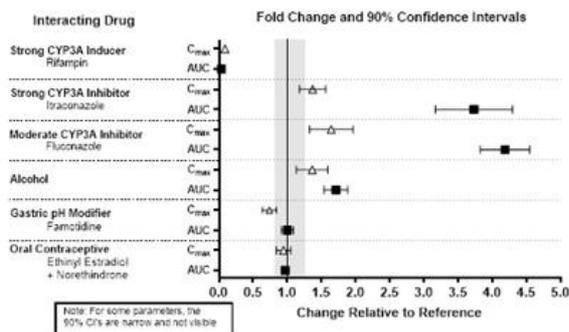


圖2 併用藥物對Lemborexant 10 mg的藥動學影響

Lemborexant對其他藥物的影響

體外代謝研究顯示，lemborexant和M10可能會誘導CYP3A，以及微弱抑制CYP3A和誘導CYP2B6。Lemborexant和M10不會抑制其他CYP亞型或轉運蛋白(P-gp、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1和MATE2-K)。Lemborexant和M10在臨床相關濃度下不會誘導CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19。Lemborexant是P-gp的弱受質，但M10是P-gp的受質。Lemborexant和M10不是BCRP、OATP1B1或OATP1B3的受質[請參閱7節]。

圖3顯示lemborexant (10 mg)對bupropion、口服避孕藥和midazolam藥動學的特定體內作用，以

相對於單獨服用交互作用藥物的變化表示(試驗組/對照組)。根據這些結果，lemborexant和CYP2B6受質之間的藥物交互作用具有臨床顯著意義。預期lemborexant對CYP2C8、CYP2C9或CYP2C19受質的藥動學影響很小。

含有norethindrone (NE)和ethinyl estradiol (EE)的口服避孕藥與lemborexant (10 mg)併用不會影響NE的 C_{max} 和AUC或EE的 C_{max} ，而EE的AUC增加13%。後者的小變化不被認為有臨床相關性。CYP3A或CYP2B6受質相關的臨床試驗：儘管有體外試驗的相關發現，但lemborexant並不會誘導或抑制CYP3A。Lemborexant弱效誘導CYP2B6(如bupropion為CYP2B6受質)[請參閱7節]。

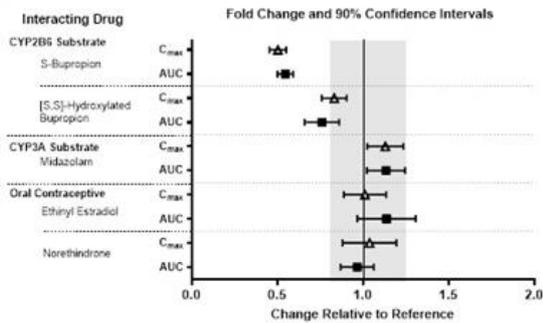


圖3 Lemborexant 10 mg對併用藥物的藥動學影響

12 臨床試驗資料

臨床療效

在兩項臨床試驗(各有超過900位病人)中，以具入睡困難和/或睡眠維持困難特徵的失眠病人為對象，評估lemborexant的療效和安全性。

Study 1為隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照的試驗，以6個月睡眠日記，伴隨另外6個月的盲性活性藥物治療期(在此期間所有病人都接受lemborexant治療)，評估lemborexant的療效和安全性。

Study 2是為期1個月的隨機分配、雙盲、以安慰劑和zolpidem tartrate緩釋劑為對照、以平行組睡眠多項生理檢查(polysomnography, PSG)和睡眠日記評估的試驗。在這兩項試驗中，成年病人(≥ 18 歲至 < 65 歲；平均年齡51.8歲；714位女性、213位男性)接受lemborexant 5 mg ($n=467$)或10 mg ($n=460$)治療。老年病人(≥ 65 歲；平均年齡70.4歲；342位女性、149位男性)接受lemborexant 5 mg ($n=246$)或10 mg ($n=245$)治療。

在Study 1和Study 2中，經由主觀和/或客觀方法進行檢測，相較於安慰劑，lemborexant顯著減少(改善)入睡所需時間和入睡後夜間醒來的時間，並且睡眠效率(睡眠時間/躺在床上的時間)顯著增加，而這些顯著差異都持續到6個月(表2、3和4)。

在Study 2中，經由PSG的客觀評估，相較於安慰劑，lemborexant 5 mg和10 mg顯著減少入睡時間(客觀記錄達到持續性睡眠所需的潛伏時間[latency to persistent sleep, LPS])和整個睡眠期和後半段睡眠期的入睡後醒來時間(wake after sleep onset, WASO)，並且導致睡眠效率(SE)顯著增加(表4)。根據PSG的檢測結果，相較於zolpidem tartrate緩釋劑(ER)，lemborexant 5 mg和10 mg導致入睡時間(LPS)、整夜的WASO以及後半夜的WASO顯著減少。

在治療的前7夜，lemborexant對於病人回報的(主觀)入睡時間和睡眠維持(sWASO和sSE)，相較於安慰劑具統計學上顯著效果，並持續到6個月的治療期間仍有統計學顯著性(Study 1)。

Lemborexant的療效在男女、成人和老年人、高加索人與非高加索人之間是相似的。

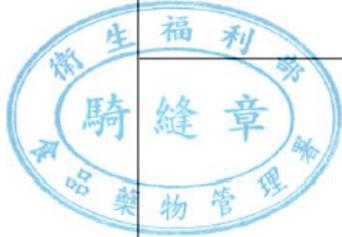


表2：Study 1和Study 2中睡眠參數的睡眠日記評估

	安慰劑 n=52 7	Lemborexant 5 mg n=582	Lemborexant 10 mg n=584	Lemborexant 和安慰劑之間的差異	
				Lemborexant 5 mg	Lemborexant 10 mg
入睡時間(sSOL) · 分鐘					
基期(中位數)	54	56	55	—	—
前7天 Median Change from Baseline	-3	-13	-14	-10	-11
LSGM比值	0.871	0.692	0.653	0.794***	0.750***
第1個月 Median Change from Baseline	-5	-16	-18	-11	-13
LSGM比值	0.776	0.611	0.571	0.788***	0.736***
睡眠維持(sSE) · %					
基期(平均值)	59	60	59	—	—
前7天 LSM Change from Baseline	5	9	11	4***	6***
第1個月 LSM Change from Baseline	8	11	12	3***	5***
睡眠維持(sWASO) · 分鐘					
基期(平均值)	147	148	155	—	—
前7天 LSM Change from Baseline	-17	-30	-38	-13***	-21***
第1個月 LSM Change from Baseline	-28	-36	-41	-8*	-13***
LSGM：最小平方幾何平均數；LSM：最小平方平均數 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001					

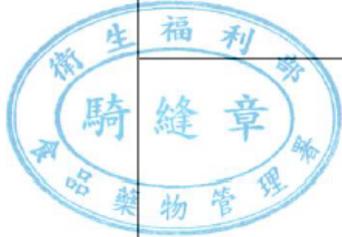


表3：Study 1中到第6個月的睡眠參數的睡眠日記評估

	安慰劑 n=318	Lemborexant 5 mg n=316	Lemborexant 10 mg n=315	Lemborexant 和安慰劑之間的差異	
				Lemborexant 5 mg	Lemborexant 10 mg
入睡時間(sSOL) · 分鐘					
基期(中位數)	56	54	56	—	—
第1週 Median Change from Baseline	-3	-11	-12	-8	-9
LSGM比值	0.931	0.728	0.701	0.781***	0.752***
第6個月 Median Change from Baseline	-11	-22	-28	-11	-17
LSGM比值	0.618	0.453	0.433	0.732***	0.701***
睡眠維持(sSE) · %					
基期(平均值)	61	63	62	—	—
第1週 LSM Change from Baseline	2	6	8	4***	6***
第6個月 LSM Change from Baseline	10	14	14	5***	5***
睡眠維持(sWASO) · 分鐘					
基期(平均值)	133	133	137	—	—
第1週 LSM Change from Baseline	-5	-19	-21	-14***	-17***
第6個月 LSM Change from Baseline	-29	-47	-42	-17***	-13*
LSGM：最小平方幾何平均數；LSM：最小平方平均數 *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001					

表4：Study 2中睡眠參數的睡眠多項生理檢查評估

	安慰劑 n=208	LEM 5 mg n=266	LEM 10 mg n=269	LEM和安慰劑 之間的差異		ZOLE R n=262	LEM和ZOLE R 之間的差異	
				LEM 5 mg	LEM 10 mg		LEM 5 mg	LEM 10 mg
入睡時間(LPS) · 分鐘								
基期(中位數)	44	45	45	—	—	45	—	—
第1/2天 Median Change from Baseline	-6	-17	-19	-11	-13	-13	-4	-6
LSGM 比值	0.763	0.649	0.607	0.850**	0.795***	0.742	0.874*	0.818***
第1個月 Median Change from Baseline	-8	-20	-21	-12	-13	-8	-12	-13
LSGM 比值	0.699	0.541	0.506	0.773***	0.723***	0.852	0.634***	0.594***
睡眠維持(SE) · %								
基期(平均值)	69	68	68	—	—	68	—	—
第1/2天 LSM Change from Baseline	5	14	17	9***	12***	12	2**	5***
第1個月 LSM Change from Baseline	6	13	14	7***	8***	10	4***	5***
睡眠維持(WASO) · 分鐘								
基期(平均值)	112	113	115	—	—	114	—	—
第1/2天 LSM Change from Baseline	-18	-51	-60	-33***	-42***	-45	-6*	-15***
第1個月 LSM Change from Baseline	-21	-45	-47	-24***	-25***	-38	-8**	-9**
睡眠維持(WASO2H) · 分鐘								

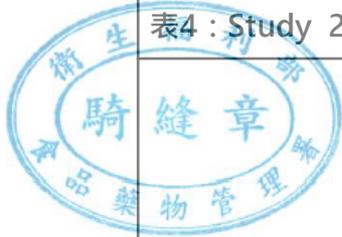


表4：Study 2中睡眠參數的睡眠多項生理檢查評估

	安慰劑 n=20 8	LEM 5 mg n=26 6	LEM 10 mg n=26 9	LEM和安慰劑 之間的差異		ZOL E R n=26 2	LEM和ZOL ER 之間的差異	
				LEM 5 mg	LEM 10 mg		LEM 5 mg	LEM 10 mg
基期(平均值)	74	77	77	—	—	7	—	—
第1/2天 LSM Change from Baseline	-9	-30	-37	-22***	-28***	-24	-6**	-13***
第1個月 LSM Change from Baseline	-11	-27	-29	-16***	-18***	-21	-7**	-8***

LEM: Lemborexant ; ZOL ER: Zolpidem緩釋劑 ; LSGM : 最小平方幾何平均數 ; LSM : 最小平方平均數
 *P<0.05
 **P<0.01
 ***P<0.001

特殊安全性試驗

對駕駛的影響

一項隨機分配、雙盲、以安慰劑和活性藥物為對照的四期交叉試驗，以24位健康老年病人(≥65歲、年齡中位數67歲；14位男性、10位女性)和24位成年病人(年齡中位數49歲；12位男性、12位女性)為對象，在給藥後約9小時評估夜間服用lemborexant對次日早晨駕駛表現的影響。主要的駕駛表現指標衡量標準是車道偏移量標準差(Standard Deviation of Lateral Position, SDLP)的變化。在使用lemborexant治療一個晚上(單劑量)和連續八晚後進行測試。雖然lemborexant 5 mg和10 mg並未對成人或老年受試者次日早晨駕駛表現造成統計學上顯著的影響(相較於安慰劑)，但有一些服用lemborexant 10 mg的受試者駕駛能力降低。因為對lemborexant的敏感性存在個體差異，應警告使用10 mg劑量的病人，次日早晨的駕駛表現降低的可能性。對稱分析的結果支持主要指標所得的發現。

對次日姿勢穩定性和認知表現的影響

在兩項隨機分配、以安慰劑和活性藥物對照的試驗中，以健康受試者和55歲以上失眠病人為對象，評估lemborexant與安慰劑對次日姿勢穩定性和認知表現(注意力和記憶力測試)的影響。

Lemborexant (5 mg或10 mg)與安慰劑之間對次日姿勢穩定性或記憶力並無有意義的差異。

老年病人(55歲以上)的夜間安全

在一項隨機分配、以安慰劑和活性藥物對照的試驗中，預定在床上8個小時的時間起4小時後喚醒，以評估lemborexant的影響。喚醒後測試姿勢穩定性、反應聲音刺激而清醒的能力、注意力和記憶力。相較於lemborexant和安慰劑，該試驗的對照藥物zolpidem tartrate ER在姿勢穩定性方面有統計學上顯著的下降(身體搖晃增加)。在反應聲音刺激而清醒的能力方面，lemborexant和安慰劑之間沒有統計學差異。在注意力和記憶力方面，lemborexant 5 mg與安慰劑之間沒有統計學上顯著的差異。

反彈性失眠

在Study 1(12個月)和Study 2(1個月)中，比較從篩選期到治療終止後兩週的睡眠日記記錄的sSOL和sWASO，以評估反彈性失眠。分組平均數和反彈性失眠病人的比例分析推測，**lemborexant與停藥後的反彈性失眠應無關聯。**

戒斷反應

在為期12個月和1個月的對照療效安全性試驗中(分別為Study 1和Study 2)，以Tyrer Benzodiazepine戒斷症狀問卷評估服用lemborexant 5 mg或10 mg的病人在停藥後的戒斷反應。**沒有證據顯示在這兩個劑量的lemborexant停藥後有戒斷反應。**

呼吸安全

在一項以健康成人和老年病人為對象的試驗中，關於睡眠期間的平均周邊微血管氧氣飽和度，**安慰劑和lemborexant 10 mg、25 mg間沒有差異。**

阻塞性睡眠呼吸中止症 (OSA)

在一項隨機、安慰劑對照、兩階段之交叉試驗中，37位輕度OSA病人(睡眠呼吸中止指數 < 每小時15次事件)為對象，連續8晚使用Dayvigo[®] 10 mg治療後，評估Dayvigo[®]的呼吸抑制作用。每日一次服用10 mg後，第8天的睡眠呼吸中止指數平均治療差異(Dayvigo[®] – 安慰劑)為-0.06 (95% CI：-1.95至1.83)。

在一項隨機、安慰劑對照、兩階段之交叉試驗中，33位中度至重度OSA病人(睡眠呼吸中止指數 ≥ 每小時15次事件)為對象，連續8晚使用Dayvigo[®] 10 mg治療後，評估Dayvigo[®]的呼吸抑制作用。每日一次服用10 mg後，第8天的睡眠呼吸中止指數平均治療差異(Dayvigo[®] – 安慰劑)為-0.80 (95% CI：-4.88至3.29)。

由於試驗限制(包括試驗持續時間短)，不能排除Dayvigo[®]在OSA中具有臨床意義的呼吸影響(包括長期治療) [請參閱3.3節]。

慢性阻塞性肺病 (COPD)

在一項隨機、安慰劑對照、兩階段之交叉試驗中，30位中度至重度COPD病人(用力呼氣一秒量(FEV1)/肺活量(FVC)比率 ≤ 70%且30% ≤ FEV1 < 預測值的80%)為對象，連續8晚使用Dayvigo[®] 10 mg治療後，評估Dayvigo[®]的呼吸抑制作用。每日一次服用10 mg後，第8天的睡眠期間平均周邊微血管氧氣飽和度的平均治療差異(Dayvigo[®] – 安慰劑)為0.47 (95% CI：0.07至0.87)。

尚未有Dayvigo[®]針對FEV1 < 預測值的30%之COPD病人相關研究。

不能排除Dayvigo[®]對呼吸功能受損病人具有臨床意義的呼吸影響。

睡眠階段

在Study 2中，以睡眠多項生理檢查(PSG)評估使用lemborexant治療的病人的睡眠階段。基於在床上的時間，相較於安慰劑在治療開始及結束時，或相較於zolpidem tartrate ER在治療結束時，lemborexant顯示REM睡眠和NREM睡眠的比例顯著增加。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Dayvigo[®] Tablets 5毫克之包裝為PVC-Alu鋁箔盒裝。

Dayvigo[®] Tablets 10毫克之包裝為PVC-Alu鋁箔盒裝。

13.2 效期

請參見外盒上的保存期限。

13.3 儲存條件

30°C以下儲存。

15 其他

原料藥的一般資料

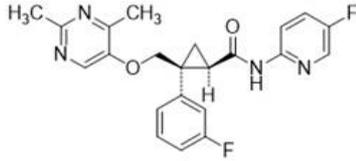
學名：Lemborexant

化學名：(1R,2S)-2-[[[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl) cyclopropanecarboxamide

分子式：C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

分子量：410.42 g/mol

化學結構式：



外觀/性狀：Lemborexant為白色粉末，易溶於甲醇或苯甲醇，可溶於乙醇(99.5)，而幾乎不溶於水。

熔點：117°C

分配係數：3.7

版本

修訂版本日期：2023/05/30

依據Lemborexant-CCDS-04 June/2022, USPI (05/2023) & JPR v.3 07/2020 (General information of Drug Substance)

製造廠

EISAI MANUFACTURING LTD.

EUROPEAN KNOWLEDGE CENTRE, MOSQUITO WAY,
HATFIELD, HERTFORDSHIRE, AL10 9SN UNITED KINGDOM

藥商

衛采製藥股份有限公司

臺北市中山區長安東路一段18號9樓