https://trungtamthuoc.com/

CÔNG TY TNHH EISAI VIỆT NAM

Rx
DAYVIGO® 5MG
Rx
DAYVIGO® 10MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

TÊN THUỐC

DAYVIGO® 5MG
DAYVIGO® 10MG

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Dayvigo 5mg: Mỗi viên chứa 5mg lemborexant.
Dayvigo 10mg: Mỗi viên chứa 10mg lemborexant.

Thành phần tá dược:

Dayvigo 5mg: Lactose hydrate, low-substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, talc, macrogol 6000, titanium oxide, yellow ferric oxide.
Dayvigo 10mg: Lactose hydrate, low-substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, talc, macrogol 6000, titanium oxide, yellow ferric oxide, red ferric oxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.
Dayvigo 5mg: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lồi có khắc chữ "LCM" ở một mặt và "5" ở mặt còn lại.
Dayvigo 10mg: Viên nén bao phim màu cam, hình tròn, hai mặt lồi có khắc chữ "LCM" ở một mặt và "10" ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

DAYVIGO được chỉ định để điều trị chứng mất ngủ ở bệnh nhân người lớn, đặc trưng bởi khó bắt đầu giấc ngủ và/hoặc duy trì giấc ngủ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Thông tin về liều dùng

Liều khuyến cáo của DAYVIGO là 5 mg mỗi lần, uống không quá một lần mỗi đêm, ngay trước khi đi ngủ, và ít nhất 7 tiếng trước thời điểm dự định thức dậy. Có thể tăng liều lên đến liều khuyến cáo tối đa là 10 mg dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp. Thời gian đến khi bắt đầu ngủ có thể bị trì hoãn nếu dùng cùng hoặc ngay sau bữa ăn *(xem mục Dược động học)*.

https://trungtamthuoc.com/

Khuyến cáo về liều dùng khi sử dụng đồng thời với chất ức chế CYP3A hoặc chất cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A mạnh hoặc trung bình

Tránh dùng đồng thời DAYVIGO với các chất ức chế CYP3A mạnh hoặc trung bình *(xem mục Tương tác thuốc, Dược động học)*.

Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A yếu

Liều khuyến cáo tối đa của DAYVIGO là 5 mg, không quá một lần mỗi đêm khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A yếu *(xem mục Tương tác thuốc, Dược động học)*.

Dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình

Tránh dùng đồng thời DAYVIGO với các chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình *(xem mục Tương tác thuốc, Dược động học)*.

Khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân suy gan

Liều khuyến cáo tối đa của DAYVIGO là 5 mg, không quá một lần mỗi đêm cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình *(xem mục Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt, Dược động học)*.

Không khuyến cáo dùng DAYVIGO cho bệnh nhân suy gan nặng *(xem mục Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt)*.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng DAYVIGO cho bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và suy giảm hoạt động vào ban ngày

DAYVIGO là thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (TKTƯ) nên có thể làm giảm khả năng tỉnh táo vào ban ngày ngay cả khi được sử dụng theo chỉ định. Tác dụng ức chế TKTƯ ở một số bệnh nhân có thể kéo dài tới vài ngày sau khi ngừng DAYVIGO. Bác sĩ cần thông báo cho bệnh nhân về khả năng bị ngủ gà ở ngày tiếp theo sau khi dùng thuốc.

Khả năng lái xe bị ảnh hưởng ở một số người dùng DAYVIGO 10mg *(xem mục Nghiên cứu lâm sàng)*. Nguy cơ suy giảm khả năng hoạt động ban ngày sẽ tăng lên nếu dùng DAYVIGO nhưng thời gian ngủ ban đêm không đủ hoặc nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo *(xem mục Liều dùng và cách dùng)*. Nếu dùng DAYVIGO trong những trường hợp này, cần cảnh báo bệnh nhân không nên lái xe hoặc thực hiện các hoạt động khác đòi hỏi sự tỉnh táo hoàn toàn về tinh thần.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế TKTƯ khác (ví dụ: benzodiazepine, opioid, thuốc chống trầm cảm ba vòng, rượu) làm tăng nguy cơ ức chế TKTƯ, điều này có thể gây suy giảm các hoạt động ban ngày. Có thể cần điều chỉnh liều lượng của DAYVIGO và của các thuốc ức chế TKTƯ khi dùng cùng nhau do các tác dụng cộng hợp. Không khuyến cáo sử dụng DAYVIGO cùng với các loại thuốc khác để điều trị chứng mất ngủ. Khuyến cáo bệnh nhân không uống rượu cùng với DAYVIGO do các tác dụng cộng hợp *(xem mục Tương tác thuốc)*.

Do DAYVIGO có thể gây buồn ngủ, bệnh nhân có nguy cơ té ngã cao hơn, đặc biệt là người cao tuổi.

https://trungtamthuoc.com/

Bóng đè, ảo giác khi buồn ngủ/khi thức dậy, triệu chứng giống mất trương lực cơ đột ngột

Khi sử dụng DAYVIGO, có thể xảy ra tình trạng bóng đè, là tình trạng không có khả năng cử động hoặc nói trong vài phút khi chuyển đổi trạng thái ngủ - thức, và ảo giác khi buồn ngủ/khi thức dậy, bao gồm cả những nhận thức sinh động và rối loạn. Bác sĩ cần giải thích bản chất của những biến cố này cho bệnh nhân khi kê đơn DAYVIGO.

Các triệu chứng tương tự như mất trương lực cơ nhẹ đột ngột có thể xảy ra khi dùng DAYVIGO. Các triệu chứng như vậy bao gồm các đợt yếu chân kéo dài từ vài giây đến vài phút. Tình trạng này có thể xảy ra vào ban đêm hoặc ban ngày và có thể không liên quan đến một yếu tố kích hoạt đã được xác định (ví dụ: cười hoặc ngạc nhiên).

Hành vi phức tạp trong giấc ngủ

Hành vi phức tạp trong giấc ngủ, bao gồm mộng du, lái xe khi mơ ngủ và tham gia vào các hoạt động khác khi chưa tỉnh giấc hoàn toàn (ví dụ: nấu ăn và ăn, gọi điện thoại, quan hệ tình dục), đã được báo cáo xảy ra khi sử dụng thuốc gây ngủ như DAYVIGO. Những biến cố này có thể xảy ra ở những người chưa từng dùng hoặc đã từng dùng thuốc gây ngủ. Bệnh nhân thường không nhớ những sự kiện này. Các hành vi phức tạp trong giấc ngủ có thể xảy ra sau lần đầu tiên sử dụng DAYVIGO hoặc bất kỳ lần tiếp theo nào, có hoặc không sử dụng đồng thời với rượu và các thuốc ức chế TKTƯ khác *(xem mục Tương tác thuốc)*. Ngừng DAYVIGO ngay lập tức nếu bệnh nhân có hành vi phức tạp trong giấc ngủ.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp

DAYVIGO đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ (OSA: Obstructive Sleep Apnea) từ nhẹ đến nặng và ở bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) từ trung bình đến nặng trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn. Cần cân nhắc ảnh hưởng của DAYVIGO lên chức năng hô hấp nếu kê đơn cho những bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp *(xem mục Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt)*.

Làm trầm trọng hơn tình trạng trầm cảm/ý nghĩ tự tử

Trong các nghiên cứu lâm sàng dùng DAYVIGO trên những bệnh nhân bị mất ngủ, tỷ lệ có ý nghĩ tự tử hoặc bất kỳ hành vi tự sát nào, được đánh giá bằng bộ câu hỏi, ở bệnh nhân dùng DAYVIGO cao hơn ở bệnh nhân dùng giả dược (0,3% đối với DAYVIGO 10mg, 0,4% đối với DAYVIGO 5mg, và 0,2% đối với giả dược).

Ở những bệnh nhân trầm cảm tiên phát được điều trị bằng thuốc gây ngủ, sự trầm trọng hơn tình trạng trầm cảm, suy nghĩ và hành động tự sát (bao gồm cả những vụ tự tử thành công) đã được báo cáo. Những bệnh nhân như vậy có thể có khuynh hướng tự sát và có thể cần phải áp dụng các biện pháp bảo vệ. Quá liều cố ý phổ biến hơn ở nhóm bệnh nhân này. Do đó, nên kê đơn số lượng viên thuốc ít nhất có thể ở mỗi lần khám.

Sự xuất hiện của bất kỳ dấu hiệu hành vi mới hoặc triệu chứng đáng lo ngại đều cần phải đánh giá cẩn thận và ngay lập tức.

Cần đánh giá để chẩn đoán các bệnh kèm theo

https://trungtamthuoc.com/

Chỉ bắt đầu điều trị chứng mất ngủ sau khi đã đánh giá cẩn thận bệnh nhân, do rối loạn giấc ngủ có thể là biểu hiện của một bệnh lý và/hoặc rối loạn tâm thần. Thất bại trong điều trị mất ngủ sau 7 đến 10 ngày dùng thuốc có thể cho thấy sự hiện diện của một bệnh lý tâm thần và/hoặc bệnh lý nguyên phát khác cần được đánh giá. Tình trạng mất ngủ trở nên trầm trọng hơn hoặc sự xuất hiện của các bất thường mới về nhận thức hoặc hành vi có thể là kết quả của rối loạn tâm thần hoặc bệnh lý tiềm ẩn chưa được phát hiện và có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng các loại thuốc gây ngủ như DAYVIGO.

Lạm dụng thuốc

Lạm dụng là việc sử dụng thuốc có chủ đích, không nhằm mục đích điều trị, kể cả chỉ dùng một lần, vì các tác dụng tâm lý hoặc sinh lý mong muốn của nó. Trong một nghiên cứu về khả năng lạm dụng thuốc ở người, được thực hiện trên người lạm dụng thuốc an thần để giải trí (n = 29), lemborexant liều 10 mg, 20 mg (gấp hai lần liều khuyến cáo tối đa) và 30 mg (gấp ba lần liều khuyến cáo tối đa) đã tạo các phản hồi tích cực thông qua các thước đo chủ quan như "Thích dùng thuốc", "Nói chung là thích dùng thuốc", "Dùng lại thuốc" và "Tác dụng của thuốc tốt" tương đương về mặt thống kê với những kết quả thu được bởi thuốc an thần zolpidem (30 mg) và suvorexant (40 mg), và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phản hồi về các thước đo này thu nhận được từ đối tượng dùng giả dược. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có tiền sử lạm dụng hoặc nghiện rượu hoặc các chất gây nghiện khác khi dùng DAYVIGO do có thể tăng nguy cơ lạm dụng và nghiện thuốc này.

Sự phụ thuộc thuốc

Phụ thuộc về thể chất là trạng thái xuất hiện do sự thích ứng về sinh lý để đáp ứng với việc sử dụng thuốc nhiều lần, biểu hiện bằng các dấu hiệu và triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng đột ngột hoặc giảm liều đáng kể của một loại thuốc. Trong các nghiên cứu trên động vật và các thử nghiệm lâm sàng đánh giá sự phụ thuộc về thể chất, việc sử dụng lemborexant dài ngày không gây ra các dấu hiệu hoặc triệu chứng cai thuốc khi ngừng thuốc. Điều này cho thấy lemborexant không gây ra sự phụ thuộc về thể chất.

Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt

Sử dụng trên trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của DAYVIGO chưa được thiết lập ở bệnh nhi.

Sử dụng trên người cao tuổi

Trong tổng số bệnh nhân được điều trị bằng DAYVIGO (n = 1418) trong các nghiên cứu pha 3 có đối chứng, có 491 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên và 87 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Nhìn chung, hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân <65 tuổi tương tự với bệnh nhân ≥65 tuổi.

Trong một phân tích gộp của nghiên cứu Study 1 (30 ngày đầu tiên) và Study 2, tỷ lệ ngủ gà ở bệnh nhân ≥65 tuổi dùng DAYVIGO 10mg cao hơn (9,8%) so với bệnh nhân <65 tuổi (7,7%). Tỷ lệ ngủ gà khi dùng DAYVIGO 5mg là tương đương ở bệnh nhân ≥65 tuổi (4,9%) và <65 tuổi (5,1%). Tỷ lệ ngủ gà ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược là 2% hoặc thấp hơn bất kể tuổi tác *(xem mục Nghiên cứu lâm sàng)*. Bệnh nhân, đặc biệt là người cao tuổi, có nguy cơ té ngã cao hơn do DAYVIGO có thể làm tăng tình trạng ngủ gà và lơ mơ sau khi dùng thuốc. Cần thận trọng khi sử dụng liều cao hơn 5 mg ở bệnh nhân ≥65 tuổi.

Suy thận

https://trungtamthuoc.com/

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng.

Phơi nhiễm với DAYVIGO (AUC) tăng lên ở bệnh nhân suy thận nặng. Bệnh nhân suy thận nặng có thể bị tăng nguy cơ ngủ gà *(xem mục Dược động học)*.

Suy gan

DAYVIGO chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng. Không khuyến cáo sử dụng DAYVIGO cho nhóm đối tượng này *(xem mục Liều dùng và cách dùng, Dược động học)*.

Phơi nhiễm với DAYVIGO (AUC và C_{max}) và thời gian bán thải tăng ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B). Khuyến cáo điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) *(xem mục Liều dùng và cách dùng, Dược động học)*.

Phơi nhiễm với DAYVIGO (AUC) tăng ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), nhưng thời gian bán thải không thay đổi. Bệnh nhân suy gan nhẹ có thể bị tăng nguy cơ ngủ gà *(xem mục Dược động học)*.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp

Hội chứng ngưng thở khi ngủ (OSA)

Tác động ức chế hô hấp của DAYVIGO đã được đánh giá sau 8 đêm điều trị liên tục với DAYVIGO 10 mg trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, bắt chéo hai giai đoạn, ở 37 bệnh nhân mắc OSA nhẹ (chỉ số ngưng thở - giảm thở < 15 lần/giờ ngủ). Sau khi uống liều 10mg một lần mỗi ngày, sự khác biệt điều trị trung bình (DAYVIGO – giả dược) vào ngày 8 đối với chỉ số ngưng thở - giảm thở là -0,06 (95% CI: -1,95 đến 1,83).

DAYVIGO cũng đã được đánh giá sau 8 đêm điều trị liên tục với DAYVIGO 10mg trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, bắt chéo hai giai đoạn, ở 33 bệnh nhân mắc OSA từ trung bình đến nặng (chỉ số ngưng thở - giảm thở ≥ 15 lần/giờ ngủ). Sau khi uống liều 10mg một lần mỗi ngày, sự khác biệt điều trị trung bình (DAYVIGO – giả dược) vào ngày 8 đối với chỉ số ngưng thở - giảm thở là -0,80 (95% CI: -4,88 đến 3,29).

Do những hạn chế của nghiên cứu như thời gian nghiên cứu ngắn, không thể loại trừ các ảnh hưởng trên hô hấp có ý nghĩa về mặt lâm sàng của DAYVIGO ở những bệnh nhân mắc OSA, bao gồm trường hợp điều trị lâu dài *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*.

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)

Tác động ức chế hô hấp của DAYVIGO đã được đánh giá sau 8 đêm điều trị liên tục với DAYVIGO 10 mg trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, bắt chéo hai giai đoạn, ở 30 bệnh nhân mắc COPD từ trung bình đến nặng (Tỷ lệ thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên (FEV1)/Dung tích sống gắng sức (FVC) ≤ 70% và 30% ≤ FEV_1 < 80% giá trị dự đoán). Sau khi uống liều 10mg một lần mỗi ngày, sự khác biệt điều trị trung bình (DAYVIGO – giả dược) vào ngày 8 đối với độ bão hòa oxy trong máu mao mạch ngoại vi trung bình trong khi ngủ là 0,47 (95% CI: 0,07 đến 0,87).

DAYVIGO chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc COPD có FEV_1 < 30% giá trị dự đoán.

https://trungtamthuoc.com/

Không thể loại trừ những tác động trên hô hấp có ý nghĩa lâm sàng của DAYVIGO ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).*

Cảnh báo liên quan đến tá dược lactose

DAYVIGO có chứa lactose, vì vậy những bệnh nhân mắc các bệnh lý di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Không có dữ liệu về việc sử dụng DAYVIGO ở phụ nữ có thai để đánh giá các nguy cơ liên quan đến thuốc gây ra dị tật bẩm sinh lớn, sảy thai hoặc các tác dụng bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi.

Trong các nghiên cứu trên sinh sản ở động vật, độc tính khi sử dụng lemborexant đường uống cho chuột và thỏ đang mang thai trong thời kỳ hình thành cơ quan chỉ xảy ra ở mức phơi nhiễm cao gấp nhiều lần so với mức phơi nhiễm ở người khi dùng liều tối đa khuyến cáo cho người (MRHD: Maximum Recommended Human Dose) dựa trên AUC. Mức liều không quan sát thấy tác dụng bất lợi (NOAEL: No Observed Adverse Effect Levels) xấp xỉ >100 và 23 lần MRHD dựa trên AUC tương ứng ở chuột và thỏ. Tương tự, độc tính khi sử dụng lemborexant đường uống cho chuột mang thai và cho con bú chỉ xảy ra ở mức phơi nhiễm cao gấp nhiều lần so với mức phơi nhiễm ở người khi dùng MRHD dựa trên AUC. NOAEL gấp 93 lần MRHD dựa trên AUC *(xem mục Dữ liệu).*

Hiện chưa rõ nguy cơ nền ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai đối với nhóm bệnh nhân mục tiêu. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ nền về dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các kết quả bất lợi khác.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Lemborexant đường uống được sử dụng cho chuột mang thai trong thời kỳ hình thành cơ quan ở 2 nghiên cứu với liều 60, 200 và 600 mg/kg/ngày hoặc 20, 60 và 200 mg/kg/ngày, gấp khoảng 6 đến >300 lần MRHD tính theo AUC. Lemborexant gây ngộ độc cho chuột mẹ, biểu hiện bằng giảm trọng lượng cơ thể và giảm tiêu thụ thức ăn, giảm trọng lượng trung bình của thai, tăng số lượng bào thai chết và tăng dị tật xương, phần bên ngoài và nội tạng (thoát vị rốn, hở hàm ếch và thông liên thất phần màng) ở >300 lần MRHD tính theo AUC. NOAEL là 200 mg/kg/ngày và bằng xấp xỉ 143 lần MRHD tính theo AUC.

Lemborexant đường uống được sử dụng cho thỏ mang thai trong giai đoạn hình thành cơ quan với liều 10, 30 và 100mg/kg/ngày, cao gấp khoảng 7 đến 139 lần MRHD tính theo AUC. Lemborexant gây độc tính trên thỏ mẹ bao gồm giảm trọng lượng cơ thể và giảm tiêu thụ thức ăn và tỷ lệ biến dạng xương cao hơn (xuất hiện xương sườn ở cổ và thừa thùy phổi) ở liều gấp khoảng 139 lần MRHD tính theo AUC. NOAEL là 30 mg/kg/ngày và bằng xấp xỉ 23 lần MRHD tính theo AUC.

https://trungtamthuoc.com/

Lemborexant được dùng đường uống cho chuột trong thời kỳ mang thai và cho con bú với liều 30, 100 và 300mg/kg/ngày, cao hơn khoảng 15 đến 206 lần MRHD tính theo AUC. Lemborexant gây độc tính trên chuột mẹ bao gồm giảm trọng lượng cơ thể và giảm tiêu thụ thức ăn và gây độc tính cho chuột con bao gồm giảm trọng lượng cơ thể, giảm chiều dài xương đùi và giảm phản ứng giật mình với âm thanh ở mức 206 lần MRHD tính theo AUC. NOAEL là 100 mg/kg/ngày và bằng xấp xỉ 93 lần MRHD tính theo AUC.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Dữ liệu hiện có từ một nghiên cứu trên 8 phụ nữ cho con bú cho thấy lemborexant đi vào sữa mẹ và kết quả thiết lập một liều trung bình hàng ngày ở trẻ là 0,0029 mg/kg/ngày và liều tương đối ở trẻ là <2% liều ở mẹ. Những dữ liệu này chứng tỏ rằng nồng độ lemborexant trong sữa mẹ là thấp (xem Dữ liệu). Không có dữ liệu về ảnh hưởng của lemborexant lên trẻ bú mẹ hay ảnh hưởng trên quá trình tạo sữa. Cần theo dõi tình trạng ngủ quá nhiều ở trẻ có tiếp xúc với DAYVIGO thông qua sữa mẹ. Cần cân nhắc lợi ích đối với sự phát triển và sức khỏe của việc bú sữa mẹ cùng với nhu cầu sử dụng DAYVIGO ở người mẹ và các biến cố bất lợi tiềm tàng của DAYVIGO hay của bệnh lý ở mẹ trên trẻ bú sữa mẹ.

Dữ liệu

Một nghiên cứu bú sữa mẹ một lần đã được tiến hành ở 8 phụ nữ khỏe mạnh đang cho con bú. Nồng độ trung bình của lemborexant trong sữa người là 0,0174 mg sau khi người mẹ uống một liều 10mg. Liều trung bình hàng ngày tính được ở trẻ là 0,0029 mg/kg/ngày dựa trên cân nặng đại diện của trẻ là 6kg. Khoảng 70% tổng liều lemborexant đi vào sữa mẹ sẽ được đào thải trong vòng 24 giờ sau khi người mẹ uống một liều đơn. Không có dữ liệu về ảnh hưởng của lemborexant trên trẻ bú sữa mẹ, ảnh hưởng trên quá trình tạo sữa hay mức độ phơi nhiễm của trẻ sau khi người mẹ dùng lemborexant nhiều lần.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Mặc dù DAYVIGO ở liều 5mg và 10mg không gây suy giảm khả năng lái xe vào sáng ngày tiếp theo ở mức có ý nghĩa thống kê ở người lớn hoặc người cao tuổi (so với giả dược), khả năng lái xe bị suy giảm ở một số bệnh nhân dùng DAYVIGO 10mg.

Cần cảnh báo bệnh nhân sử dụng liều 10 mg về khả năng bị suy giảm khả năng lái xe vào sáng ngày tiếp theo do có sự khác biệt cá thể về mức độ nhạy cảm với DAYVIGO.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với DAYVIGO

Bảng 1: Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng với DAYVIGO

Ảnh hưởng của các loại thuốc khác lên DAYVIGO	
Chất ức chế CYP3A mạnh, trung bình và yếu	
Tác động lâm sàng:	Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A mạnh, trung bình hoặc yếu làm tăng AUC và C_{max} của lemborexant. Điều này có thể làm tăng nguy cơ gặp phản ứng bất lợi của DAYVIGO *(xem mục Dược động học).*

https://trungtamthuoc.com/

Xử trí:	Tránh sử dụng đồng thời DAYVIGO với các thuốc ức chế CYP3A mạnh hoặc trung bình *(xem mục Liều dùng và cách dùng).* Liều tối đa khuyến cáo của DAYVIGO là 5 mg khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A yếu *(xem mục Liều dùng và cách dùng).*
Ví dụ:	Thuốc ức chế CYP3A mạnh: itraconazole, clarithromycin Thuốc ức chế CYP3A trung bình: fluconazole, verapamil Thuốc ức chế CYP3A yếu: chlorzoxazone, ranitidine
Chất cảm ứng CYP3A mạnh và trung bình	
Tác động lâm sàng:	Sử dụng đồng thời với chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình làm giảm nồng độ của lemborexant. Điều này có thể làm giảm hiệu quả của DAYVIGO *(xem mục Dược động học).*
Xử trí:	Tránh sử dụng đồng thời DAYVIGO với các chất cảm ứng CYP3A mạnh hoặc trung bình *(xem mục Liều dùng và cách dùng).*
Ví dụ:	Chất cảm ứng CYP3A mạnh: rifampin, carbamazepine, St. John's wort Chất cảm ứng CYP3A trung bình: bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil.
Rượu	
Tác động lâm sàng:	Sử dụng đồng thời với rượu làm tăng C_{max} và AUC của lemborexant. Dùng DAYVIGO cùng với rượu làm tăng sự mất ổn định tư thế và suy giảm trí nhớ về mặt số lượng so với chỉ dùng rượu khi được đánh giá gần thời điểm t_{max} của DAYVIGO (2 giờ sau khi dùng thuốc) *(xem mục Dược lực học).*
Xử trí:	Tránh uống rượu với DAYVIGO *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).*
Ảnh hưởng của DAYVIGO lên các loại thuốc khác	
Cơ chất của CYP2B6	
Tác động lâm sàng:	Sử dụng đồng thời với DAYVIGO làm giảm AUC của các thuốc là cơ chất của CYP2B6. Điều này có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc dùng đồng thời với DAYVIGO *(xem mục Dược động học).*
Xử trí:	Cần theo dõi đáp ứng lâm sàng đầy đủ ở bệnh nhân sử dụng đồng thời DAYVIGO và các cơ chất của CYP2B6. Việc tăng liều thuốc là cơ chất của CYP2B6 có thể được xem xét khi cần thiết.
Ví dụ:	Bupropion, methadone

TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại có ý nghĩa trên lâm sàng sau đây được thảo luận chi tiết trong các mục khác của hướng dẫn sử dụng này:

https://trungtamthuoc.com/

- Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và suy giảm hoạt động vào ban ngày *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*
- Bóng đè, ảo giác khi buồn ngủ/khi thức dậy, triệu chứng giống mất trương lực cơ đột ngột *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*
- Hành vi phức tạp trong giấc ngủ *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*
- Bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*
- Làm trầm trọng hơn tình trạng trầm cảm/ý nghĩ tự tử *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*

Kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, không thể so sánh trực tiếp tỷ suất phản ứng có hại quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc với tỷ suất trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ suất quan sát được trong thực tế.

Tính an toàn của DAYVIGO đã được đánh giá trên 1418 bệnh nhân người lớn bị mất ngủ (từ 18 đến 88 tuổi) trong hai thử nghiệm về hiệu quả có đối chứng (Study 1 và Study 2). Study 1 là một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 6 tháng nhằm đánh giá việc dùng DAYVIGO 5 hoặc 10 mg mỗi đêm một lần, tiếp theo là giai đoạn mở rộng cho 2 nhóm song song, kéo dài 6 tháng. Trong đó, bệnh nhân được điều trị khởi đầu bằng DAYVIGO sẽ tiếp tục dùng với liều tương tự, và bệnh nhân dùng giả dược được chia ngẫu nhiên lại để dùng DAYVIGO 5 hoặc 10 mg mỗi đêm một lần. Trong Study 1, 434 bệnh nhân được điều trị bằng DAYVIGO trong một năm. Study 2 là một thử nghiệm đối chứng thuốc - giả dược trong 30 ngày để đánh giá việc dùng DAYVIGO 5 hoặc 10 mg mỗi đêm một lần.

Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị

Tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng bất lợi trong Study 1 (30 ngày đầu) và Study 2 là 2,6% và 1,4% tương ứng với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng 10 mg và 5 mg DAYVIGO, so với 1,5% ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến ngừng DAYVIGO là ngủ gà (1,0% đối với 10 mg, 0,7% đối với 5 mg và 0,4% đối với giả dược) và gặp ác mộng (0,3% đối với 10 mg, 0,3% đối với 5 mg và 0% đối với giả dược).

Tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng bất lợi trong giai đoạn có đối chứng với giả dược kéo dài 6 tháng của Study 1 là 8,3% và 4,1% tương ứng với nhóm bệnh nhân điều trị bằng DAYVIGO 10 mg và 5 mg, so với 3,8% ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Các lý do phổ biến nhất dẫn đến ngừng DAYVIGO và xảy ra ở hơn một bệnh nhân trong một nhóm điều trị là ngủ gà (2,9% đối với 10 mg, 1,0% đối với 5 mg và 0,6% đối với giả dược), gặp ác mộng (1,3% đối với 10 mg, 0,3 % đối với 5 mg và 0% đối với giả dược), và đánh trống ngực (0,6% đối với 10 mg, 0% đối với 5 mg và 0% đối với giả dược).

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất (được ghi nhận ở ít nhất 5% bệnh nhân điều trị bằng

https://trungtamthuoc.com/

DAYVIGO và ít nhất gấp đôi tỷ lệ dùng giả dược) trong Study 1 (30 ngày đầu) và Study 2 là ngủ gà (10% đối với DAYVIGO 10mg, 7% đối với DAYVIGO 5mg và 1% đối với giả dược).

Bảng 2 trình bày các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu tổng hợp từ 30 ngày đầu tiên trong Study 1 (thử nghiệm về hiệu quả có đối chứng kéo dài 6 tháng) và Study 2 (thử nghiệm về hiệu quả có đối chứng kéo dài 1 tháng) trong đó tỷ lệ xuất hiện là ≥2% ở bệnh nhân dùng DAYVIGO và cao hơn tỷ lệ xuất hiện ở bệnh nhân dùng giả dược.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥2% bệnh nhân được điều trị bằng DAYVIGO và với tần suất cao hơn nhóm bệnh nhân dùng giả dược trong 30 ngày đầu tiên của Study 1 và Study 2.

	Giả dược n = 528 (%)	DAYVIGO 5 mg n = 580 (%)	DAYVIGO 10 mg n = 582 (%)
Ngủ gà hoặc mệt mỏi *	1,3	6,9	9,6
Đau đầu	3,4	5,9	4,5
Gặp ác mộng hoặc những giấc mơ bất thường	0,9	0,9	2,2

* Kết hợp các thuật ngữ hay dùng như ngủ gà, ngủ lịm, mệt mỏi, uể oải.

Các phản ứng bất lợi khác quan sát thấy trong thử nghiệm lâm sàng (Study 1 và 2)

Các phản ứng bất lợi khác có tỷ lệ mắc <2% nhưng cao hơn so với giả dược được trình bày dưới đây. Danh sách sau đây không bao gồm các phản ứng bất lợi: 1) không quy kết được nguyên nhân là do thuốc, 2) quá chung chung dẫn tới không có thông tin, hoặc 3) không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

- Bóng đè được báo cáo lần lượt ở 1,6% và 1,3% bệnh nhân dùng DAYVIGO 10mg và 5mg, so với không có báo cáo ở nhóm dùng giả dược. Ảo giác khi buồn ngủ được báo cáo lần lượt ở 0,7% và 0,1% bệnh nhân dùng DAYVIGO 10mg và 5mg, so với không có báo cáo ở nhóm giả dược *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*.

- Hai biến cố về hành vi phức tạp khi ngủ đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng DAYVIGO 10mg *(xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)*.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều DAYVIGO vẫn còn hạn chế. Trong nghiên cứu dược động học, khi bệnh nhân khỏe mạnh được dùng liều lặp lại DAYVIGO lên đến 75 mg (gấp 7,5 lần so với liều khuyến cáo tối đa), tần suất gặp ngủ gà tăng tương ứng với tăng liều lượng của thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

Hiện không có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều DAYVIGO. Nếu xảy ra quá liều, áp dụng các biện pháp thực hành y khoa tiêu chuẩn để xử lý các trường hợp quá liều này. Để xử lý quá liều, sử dụng các biện pháp chăm sóc hỗ trợ bao gồm theo dõi và giám sát y tế chặt chẽ, xem xét khả năng dùng nhiều thuốc cho bệnh nhân.

Chưa xác định được vai trò của lọc máu trong điều trị quá liều lemborexant. Do lemborexant có tỷ lệ liên kết với protein cao,lọc máu được cho là không loại bỏ được lemborexant.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc đối kháng thụ thể Orexin
Mã ATC: N05CM21

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của lemborexant trong điều trị mất ngủ được cho là thông qua đối kháng các thụ thể orexin. Hệ thống tín hiệu peptid thần kinh orexin đóng vai trò trong trạng thái thức giấc. Việc ức chế sự gắn kết của các peptid thần kinh thúc đẩy sự thức giấc như orexin A và orexin B với các thụ thể OX1R và OX2R được cho là sẽ ngăn chặn quá trình đánh thức.

Lemborexant liên kết với các thụ thể orexin OX1R và OX2R và hoạt động như một chất đối kháng cạnh tranh (với giá trị IC_{50} tương ứng là 6,1 nM và 2,6 nM). Chất chuyển hóa chính của lemborexant là M10 cũng liên kết với các thụ thể orexin OX1R và OX2R với ái lực tương đương chất gốc (giá trị IC_{50} tương ứng là 4,2 nM và 2,9 nM).

Điện sinh lý tim

Trong mô hình phân tích nồng độ thuốc - QTcF sử dụng dữ liệu từ hai nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, nhiều liều tăng dần trên đối tượng người khỏe mạnh, lemborexant không làm kéo dài khoảng QTcF đến bất kỳ mức độ có ý nghĩa lâm sàng nào khi dùng liều gấp 5 lần liều khuyến cáo tối đa.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời lemborexant với rượu tạo ra số lượng tác động tiêu cực lớn hơn trên sự mất ổn định tư thế và suy giảm trí nhớ so với trường hợp chỉ dùng rượu tại thời điểm khoảng 2 giờ sau khi uống thuốc (*xem mục Tương tác thuốc*).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng liều đơn lemborexant trong khoảng từ 2,5 đến 75 mg, trung bình nhân của C_{max} và AUC_{0-24h} tăng nhỏ hơn một chút so với tỷ lệ liều. Mức độ tích luỹ của lemborexant ở trạng thái ổn định là 1,5 đến 3 lần trong khoảng liều trên.

Hấp thu

Thời gian để đạt nồng độ đỉnh (t_{max}) của lemborexant là khoảng từ 1 đến 3 giờ.

https://trungtamthuoc.com/

Ảnh hưởng của thức ăn

C_{max} của lemborexant giảm 23%, AUC_{0-inf} tăng 18% và t_{max} bị chậm 2 giờ sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo (chứa khoảng 150, 250 và 500-600 calo tương ứng từ protein, carbohydrate và chất béo).

Phân bố

Thể tích phân bố của lemborexant là 1970 L. Tỷ lệ liên kết với protein của lemborexant là khoảng 94% trên *in vitro*. Tỷ lệ nồng độ lemborexant trong máu và huyết tương là 0,65.

Chuyển hoá

Lemborexant được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và ở mức độ thấp hơn bởi CYP3A5. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là M10.

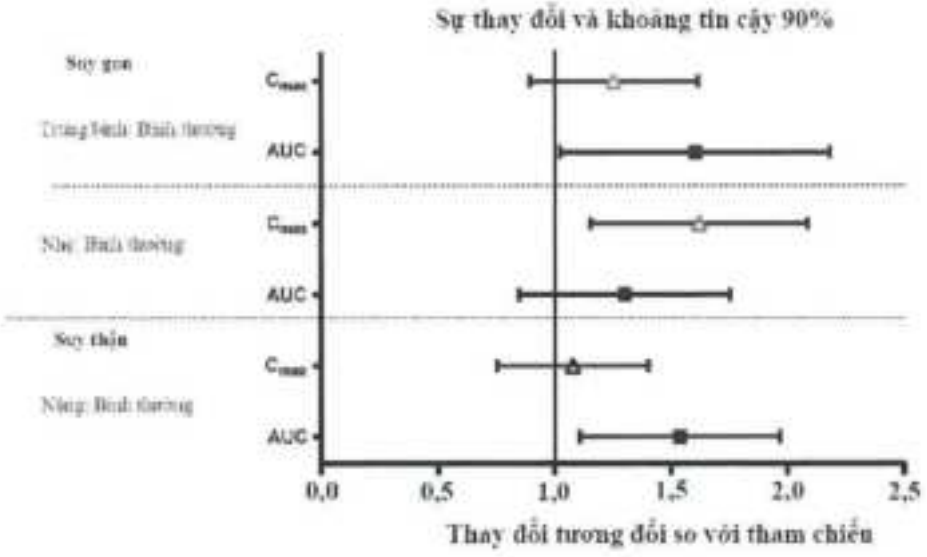
Thải trừ

Sau khi uống một liều lemborexant, 57,4% liều dùng có trong phân và 29,1% trong nước tiểu sẽ được tái hấp thu (<1% ở dạng không đổi). Thời gian bán thải có hiệu quả của lemborexant 5 mg và 10 mg lần lượt là 17 giờ và 19 giờ.

Một số quần thể đặc biệt

Không có sự khác biệt có ý nghĩa nào trên lâm sàng về dược động học của lemborexant theo độ tuổi, giới tính, chủng tộc/dân tộc hoặc chỉ số khối cơ thể. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành về dược động học của lemborexant trên trẻ em. Phơi nhiễm lemborexant ở bệnh nhân suy gan và suy thận được tóm tắt ở hình 1.

Hình 1. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan và thận đối với dược động học của lemborexant



Các nghiên cứu về tương tác thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến nồng độ của lemborexant khi dùng đồng thời được tóm tắt tại hình 2. Ảnh hưởng của lemborexant đến nồng độ của các loại thuốc khác khi dùng

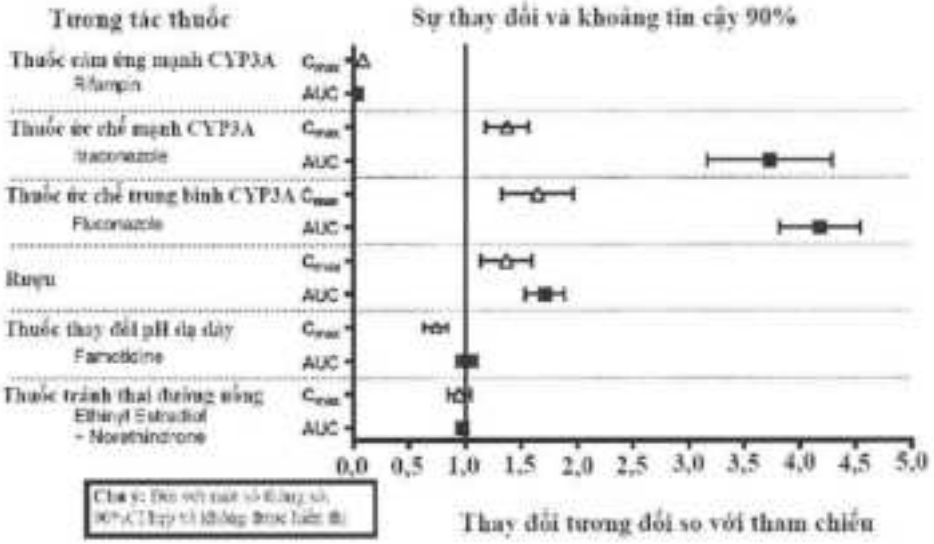
https://trungtamthuoc.com/

đồng thời được tóm tắt tại hình 3.

Dựa trên các kết quả này, tương tác thuốc giữa lemborexant và các chất cảm ứng CYP3A mạnh, các chất ức chế CYP3A mạnh, các chất ức chế CYP3A trung bình và các cơ chất CYP2B6 là có ý nghĩa lâm sàng (*xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Tương tác thuốc*).

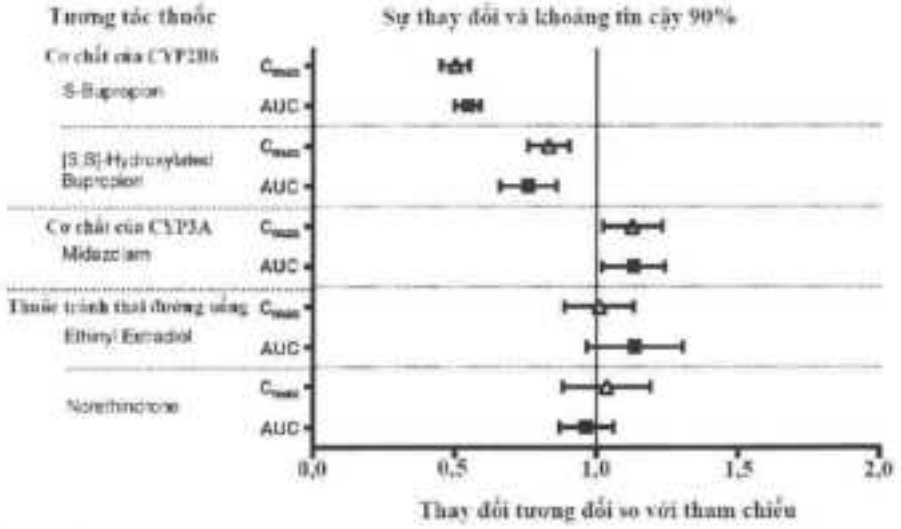
Mô hình dược động học dựa trên cơ sở sinh lý học (PBPK: Physiologically-Based Pharmacokinetic) dự đoán rằng khi sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A yếu làm tăng nồng độ của lemborexant dưới 2 lần (*xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Tương tác thuốc*), và lemborexant được cho là rất ít tác động đến đặc tính dược động học của CYP2C8, CYP2C9 hoặc các cơ chất của CYP2C19.

Hình 2. Ảnh hưởng của thuốc dùng đồng thời đến dược động học của lemborexant 10 mg



Hình 3. Ảnh hưởng của lemborexant 10 mg đối với dược động học của các thuốc dùng đồng thời

https://trungtamthuoc.com/



Nghiên cứu in vitro

Các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* đã chứng minh rằng lemborexant và M10 có khả năng cảm ứng CYP3A, ức chế yếu CYP3A và cảm ứng yếu CYP2B6. Lemborexant và M10 không ức chế các isoform CYP khác (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C19 và CYP2E1) hoặc các chất vận chuyển (P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1 và MATE2-K). Lemborexant và M10 không cảm ứng CYP2C8, CYP2C9 và CYP2C19 ở nồng độ sử dụng trên lâm sàng. Lemborexant là cơ chất yếu của P-gp, nhưng M10 là một cơ chất của P-gp. Lemborexant và M10 đều không phải là cơ chất của BCRP, OATP1B1 hoặc OATP1B3.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng

DAYVIGO đã được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị mất ngủ với các đặc điểm là khó bắt đầu giấc ngủ và/hoặc khó duy trì giấc ngủ (Study 1: NCT02952820, và Study 2: NCT02783729).

Study 1 là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, kéo dài 6 tháng trên bệnh nhân người lớn từ 18 tuổi trở lên đáp ứng tiêu chí DSM-5 trong chẩn đoán rối loạn giấc ngủ. Bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm: giả dược (n = 325), DAYVIGO 5mg (n = 323), hoặc DAYVIGO 10mg (n = 323), dùng thuốc một lần mỗi đêm. Tiêu chí chính về hiệu quả là sự thay đổi trung bình độ trễ khởi phát giấc ngủ chủ quan (sSOL: Subjective Sleep Onset Latency) từ thời điểm trước điều trị đến khi kết thúc điều trị sau 6 tháng do bệnh nhân tự báo cáo được biến đổi theo log, được xác định là số phút ước tính từ khi bệnh nhân cố gắng ngủ cho đến khi bắt đầu giấc ngủ. Các tiêu chí phụ xác định trước về hiệu quả trong duy trì giấc ngủ là thay đổi từ thời điểm trước điều trị đến khi kết thúc điều trị sau 6 tháng đối với hiệu quả giấc ngủ (sSEF: Subjective Sleep Efficiency) và tỉnh giấc sau khi bắt đầu ngủ (sWASO: Subjective Wake After Sleep Onset) do bệnh nhân tự báo cáo. sSEF được định nghĩa là tỷ lệ thời gian ngủ so với tổng thời gian nằm trên giường. sWASO được định nghĩa là số phút thức từ khi bắt đầu ngủ cho đến khi thức dậy. Các tiêu chí chính và tiêu chí phụ xác định trước về hiệu quả được tính toán dựa trên nhật ký giấc ngủ

https://trungtamthuoc.com/

hàng ngày.

Các đặc điểm nhân khẩu học của các bệnh nhân trong Study 1 là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Bệnh nhân có tuổi trung bình là 55 tuổi (18-88) và 68% là nữ, 72% là người da trắng, 8% người da đen hoặc Mỹ gốc Phi, 17% người Nhật Bản và 3,5% nhóm khác; 28% là người cao tuổi (≥65 tuổi).

Kiểm tra các phân nhóm theo độ tuổi, chủng tộc và giới tính không cho thấy sự khác biệt trong đáp ứng với DAYVIGO. Trong Study 1, DAYVIGO 5mg và 10mg đã chứng minh sự vượt trội có ý nghĩa thống kê ở tiêu chí chính về hiệu quả (sSOL) so với giả dược (Bảng 3). DAYVIGO 5 mg và 10 mg cũng cho thấy sự vượt trội có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số sSEF và sWASO.

Bảng 3: Kết cục hiệu quả chính và phụ về sự thay đổi so với thời điểm trước điều trị trong bắt đầu và duy trì giấc ngủ sau 6 tháng ở bệnh nhân mất ngủ (Study 1)

Tiêu chí	Nhóm điều trị	Số bệnh nhân ITT	Giá trị trung bình trước điều trị [a] (SD)	Giá trị trung bình LS sau 6 tháng[a] (SE)	Hiệu quả điều trị (95% CI)
Bắt đầu giấc ngủ sSOL (phút)	DAYVIGO 5mg[a]	316	43,0 (31,5)	20,0 (1,1)	0,7 (0,6, 0,8)
	DAYVIGO 10mg[a]	315	45,0 (33,4)	19,2 (1,1)	0,7 (0,6, 0,8)
	Giả dược	318	45,0 (31,8)	27,3 (1,4)	(tỷ lệ so với giả dược)[b]
Duy trì giấc ngủ sSEF (%)	DAYVIGO 5mg[a]	316	63,1 (18,2)	75,9 (0,9)	4,5 (2,2, 6,9)
	DAYVIGO 10mg[a]	315	62,0 (17,2)	75,9 (0,9)	4,7 (2,4, 7,0)
	Giả dược	318	61,3 (17,8)	71,4 (0,8)	(%)[c]
Duy trì giấc ngủ sWASO (phút)	DAYVIGO 5mg[a]	316	132,8 (82,5)	87,9 (3,7)	-17,5 (-27,3, -7,6)
	DAYVIGO 10mg[a]	315	136,8 (87,4)	92,7 (3,7)	-12,7 (-22,4, -3,0)
	Giả dược	318	132,5 (80,2)	105,3 (3,6)	(phút)[c]

ITT (ý định điều trị); sSOL (độ trễ khởi phát giấc ngủ chủ quan); SD (độ lệch chuẩn); LS (bình phương tối thiểu); SE (sai số chuẩn); CI (khoảng tin cậy chưa hiệu chỉnh); sSEF (hiệu quả giấc ngủ chủ quan); sWASO (tỉnh giấc sau khi bắt đầu giấc ngủ chủ quan)

[a] Đối với tiêu chí khởi phát giấc ngủ sSOL, giá trị trung bình là giá trị trung bình nhân, được sử dụng do các kết quả sau khi chuyển đạng log gần là phân phối chuẩn; SD cho giá trị trung

https://trungtamthuoc.com/

bình nhân được tính theo công thức GM*SD (chuyển dạng log sSOL); SE cho giá trị trung bình nhân bình phương tối thiểu được tính tương tự như như SD.

[b] Đối với tiêu chí khởi phát giấc ngủ sSOL, hiệu quả điều trị là tỷ số (sSOL-tháng 6/sSOL-trước điều trị) của DAYVIGO so với giả dược, khi đó tỷ số nhỏ hơn tương ứng với sự cải thiện lớn hơn.

[c] Hiệu quả điều trị là sự khác biệt điều trị giữa DAYVIGO so với giả dược, khi đó giá trị lớn hơn của sSEF và giá trị nhỏ hơn của sWASO tương ứng với sự cải thiện nhiều hơn.

[*] Những mức liều vượt trội có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với giả dược sau khi được hiệu chỉnh cho kiểm định nhiều giả thuyết.

Study 2 là một thử nghiệm lâm sàng nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược và thuốc, đa trung tâm, kéo dài 1 tháng ở bệnh nhân nữ trưởng thành từ 55 tuổi trở lên và bệnh nhân nam 65 tuổi trở lên đáp ứng tiêu chuẩn DSM-5 trong chẩn đoán rối loạn giấc ngủ. Bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm sử dụng: giả dược (n = 208), DAYVIGO 5mg (n = 266) hoặc 10mg (n = 269), hoặc thuốc đối chứng (n = 263), mỗi đêm một lần.

Tiêu chí chính về hiệu quả là sự thay đổi trung bình của độ trễ đi vào giấc ngủ duy trì (LPS: Latency to Persistent Sleep) chuyển dạng log từ thời điểm trước điều trị đến khi kết thúc điều trị (ngày 29/30), được đo bằng theo dõi đa ký giấc ngủ qua đêm (PSG: Polysomnography). LPS được định nghĩa là số phút tính từ khi tắt đèn đến 10 phút liên tục đầu tiên không thức giấc. Các tiêu chí phụ xác định trước về hiệu quả trong Study 2 là sự thay đổi trung bình từ thời điểm trước điều trị đến khi kết thúc điều trị (ngày 29/30) về hiệu quả giấc ngủ (SEF) và tỉnh giấc sau khi bắt đầu ngủ (WASO) được đo bằng PSG.

Các đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm trước điều trị của bệnh nhân trong Study 2 là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 63 tuổi (55-88) và 86% là nữ, 72% là người da trắng, 25% là người da đen hoặc Mỹ gốc Phi, và 2% nhóm khác; 45% là người cao tuổi (≥65 tuổi).

Trong Study 2, DAYVIGO 5mg và 10mg thể hiện sự vượt trội có ý nghĩa thống kê ở thông số đo hiệu quả chính (LPS) so với giả dược (Bảng 4). DAYVIGO 5mg và10mg cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở hai chỉ số SEF và WASO so với giả dược.

Bảng 4: Kết cục hiệu quả chính và phụ về sự thay đổi so với thời điểm trước điều trị trong bắt đầu và duy trì giấc ngủ sau 1 tháng ở bệnh nhân mất ngủ (Study 2)

Tiêu chí	**Nhóm điều trị**	**Số bệnh nhân ITT**	**Giá trị trung bình trước điều trị[a]** (SD)	**Giá trị trung bình LS ngày 29/30[a]** (SE)	**Hiệu quả điều trị** (95% CI)

https://trungtamthuoc.com/

Bắt đầu giấc ngủ LPS (phút)	DAYVIGO 5mg*	266	33,0 (27,2)	15,5 (0,8)	0,8 (0,7, 0,9)
	DAYVIGO 10mg*	269	33,3 (27,2)	14,5 (0,7)	0,7 (0,6, 0,8)
	Giả dược	208	33,6 (25,9)	20,0 (1,1)	(tỷ lệ so với giả dược)[b]
Duy trì giấc ngủ sSEF (%)	DAYVIGO 5mg*	266	68,4 (11,3)	80,7 (0,5)	7,1 (5,6, 8,5)
	DAYVIGO 10mg*	269	67,8 (10,8)	82,7 (0,5)	8,0 (6,6, 9,5)
	Giả dược	208	68,9 (9,6)	74,6 (0,6)	(%)[c]
Duy trì giấc ngủ sWASO (phút)	DAYVIGO 5mg*	266	113,4 (39,0)	68,3 (2,2)	-24,0 (-30,0, -18,0)
	DAYVIGO 10mg*	269	114,8 (40,0)	66,9 (2,2)	-25,3 (-31,4, -19,3)
	Giả dược	208	111,7 (37,2)	92,2 (2,5)	(phút)[c]

ITT (ý định điều trị); LPS (độ trễ đi vào giấc ngủ duy trì); SD (độ lệch chuẩn); LS (bình phương tối thiểu); SE (sai số chuẩn); CI (khoảng tin cậy chưa hiệu chỉnh); sSEF (hiệu quả giấc ngủ); sWASO (tỉnh giấc sau khi bắt đầu ngủ)

[a] Đối với tiêu chí khởi phát giấc ngủ LPS, giá trị trung bình là giá trị trung bình nhân, được sử dụng do các kết quả sau khi chuyển dạng log gần là phân phối chuẩn; SD cho giá trị trung bình nhân được tính theo công thức GM*SD (chuyển dạng log LPS); SE cho giá trị trung bình nhân bình phương tối thiểu được tính tương tự như như SD.

[b] Đối với tiêu chí LPS, hiệu quả điều trị là tỷ số (LPS-ngày 29/30 / LPS-trước điều trị) của DAYVIGO so với giả dược, khi đó tỷ số nhỏ hơn tương ứng với sự cải thiện lớn hơn.

[c] Hiệu quả điều trị là sự khác biệt điều trị giữa DAYVIGO so với giả dược, khi đó giá trị lớn hơn của SEF và giá trị nhỏ hơn của WASO tương ứng với sự cải thiện nhiều hơn.

* Những mức liều vượt trội có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với giả dược sau khi được hiệu chỉnh cho kiểm định nhiều giả thuyết.

Hiệu quả của DAYVIGO khi bắt đầu điều trị nhìn chung phù hợp với các mốc thời gian sau đó.

Các nghiên cứu về an toàn trong trường hợp đặc biệt

An toàn lúc nửa đêm

Ảnh hưởng của DAYVIGO đối với sự an toàn vào lúc nửa đêm đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược và thuốc ở đối tượng nữ khỏe mạnh ≥55 tuổi hoặc nam ≥65 tuổi. Sự ổn định tư thế, khả năng thức giấc khi đáp ứng với kích thích âm thanh, sự chú ý và trí nhớ được đánh giá theo lịch trình trong 4 giờ thức dậy sau khi ngủ đủ 8 giờ. Sự ổn định tư thế được đo bằng cách đánh giá sự lắc lư của cơ thể, sử dụng máy đo mất điều hòa vận động. Liều DAYVIGO 5 mg và 10mg vào ban đêm làm giảm khả năng giữ thăng bằng (đo bằng diện tích cơ thể lắc lư) tại thời điểm 4 giờ so với giả dược.

https://trungtamthuoc.com/

Khả năng thức giấc khi đáp ứng với kích thích âm thanh vào lúc nửa đêm được đánh giá bằng cách sử dụng một máy đo thính lực có tần số từ 1000 Hz đến tối đa 105 dB. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa DAYVIGO (5 mg hoặc 10 mg) và giả dược về khả năng thức giấc khi đáp ứng với kích thích âm thanh.

Bộ công cụ đánh giá hiệu năng bằng điện toán được sử dụng để đánh giá sự chú ý và trí nhớ sau khi thức giấc giữa đêm (4 giờ sau khi dùng thuốc) trên các đối tượng dùng DAYVIGO 5 mg hoặc 10 mg. Kết quả cho thấy DAYVIGO có liên quan đến tình trạng xấu đi phụ thuộc liều dùng so với giả dược khi đo lường sự chú ý và trí nhớ.

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng mất ổn định tư thế vào lúc nửa đêm, cũng như giảm khả năng chú ý và trí nhớ.

Ảnh hưởng đến trí nhớ và ổn định tư thế ngày tiếp theo

Tác động của DAYVIGO đối với sự ổn định tư thế và trí nhớ vào ngày tiếp theo đã được đánh giá trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược và thuốc trên đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân mất ngủ từ 55 tuổi trở lên.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa DAYVIGO (5 mg hoặc 10 mg) và giả dược về sự ổn định tư thế hoặc trí nhớ vào ngày tiếp theo so với giả dược.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược và và thuốc có tác dụng, bốn giai đoạn bắt chéo, đánh giá ảnh hưởng của việc sử dụng DAYVIGO vào ban đêm đối với khả năng lái xe vào buổi sáng hôm sau, khoảng 9 giờ sau khi dùng thuốc, ở 24 người cao tuổi khỏe mạnh (≥65 tuổi, tuổi trung bình là 67; 14 nam, 10 nữ) và 24 người lớn (tuổi trung bình là 49; 12 nam, 12 nữ). Đo lường tiêu chí chính về khả năng lái xe là sự thay đổi độ lệch chuẩn của vị trí lệch sang 2 bên khi lái xe (SDLP: Standard Deviation of Lateral Position). Thử nghiệm được tiến hành sau một đêm (với một liều duy nhất) và sau tám đêm liên tục điều trị bằng DAYVIGO. Mặc dù DAYVIGO ở liều 5 mg và 10 mg không làm giảm có ý nghĩa thống kê khả năng lái xe vào sáng hôm sau ở người lớn hoặc người cao tuổi (so với giả dược), khả năng lái xe bị ảnh hưởng ở một số đối tượng dùng DAYVIGO 10mg.

Bệnh nhân sử dụng DAYVIGO liều 10 mg cần được cảnh báo về ảnh hưởng của thuốc tới khả năng lái xe vào sáng ngày tiếp theo vì có sự khác nhau về mức độ nhạy cảm với DAYVIGO giữa các cá thể.

Mất ngủ dội ngược

Hiệu ứng mất ngủ dội ngược được đánh giá bằng cách so sánh sSOL và sWASO ghi lại trong nhật ký giấc ngủ từ giai đoạn sàng lọc đến thời điểm hai tuần sau khi ngừng điều trị trong cả Study 1 và 2. Phân tích trung bình nhóm và tỷ lệ bệnh nhân bị mất ngủ dội ngược cho thấy DAYVIGO không liên quan đến hiệu ứng mất ngủ dội ngược sau khi ngừng điều trị.

https://trungtamthuoc.com/

Tác dụng cai thuốc

Trong các thử nghiệm về hiệu quả và an toàn có đối chứng kéo dài 12 tháng và 1 tháng (tương ứng ở Study 1 và 2), tác dụng cai thuốc được đánh giá bằng bảng câu hỏi triệu chứng cai thuốc Tyrer Benzodiazepine sau khi ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu ở những bệnh nhân đã dùng DAYVIGO 5 mg hoặc 10 mg. Không có bằng chứng về tác dụng cai thuốc sau khi ngừng DAYVIGO ở cả hai mức liều trên.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:

Eisai Manufacturing Limited.

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, AL10 9SN, Anh.

Cơ sở đóng gói:

Eisai Co., Ltd. Kawashima Plant

1, Kawashimatakehaya-machi, Kakamigahara-shi, Gifu-ken, Nhật Bản.