

核准日期:2025年06月17日
修改日期:2025年 月 日

盐酸达利雷生片说明书

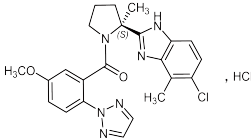
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称:盐酸达利雷生片
商品名称:科唯可/QUVIMIQ
英文名称:Daridorexant Hydrochloride Tablets
汉语拼音:Yansuan Dalileisheng Pian

【成份】

本品活性成份为盐酸达利雷生。
化学名称: (S)- (2- (5-氯-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-5-甲氧基-2- (2H-1,2,3-三氧唑-2-基)苯基甲酰胺盐酸盐
化学结构式:



分子式:C₂₆H₂₃ClN₅O₂·HCl
分子量:487.38

辅料:甘露醇、微晶纤维素、聚维酮K30、交联聚甲基纤维素、凝胶二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂。

【性状】

25mg规格:本品为浅紫色至紫色圆弧三角形薄膜衣片,一面凹刻“25”字样,另一面凹刻dorsia的标志“**1**”。

50mg规格:本品为浅橙色至橙色圆弧三角形薄膜衣片,一面凹刻“50”字样,另一面凹刻dorsia的标志“**1**”。

【适应症】

本品适用于治疗以入睡困难和/或睡眠维持困难为特征的成人失眠患者。

【规格】
按C₂₆H₂₃ClN₅O₂计 (1) 25mg; (2) 50mg

【用法用量】

推荐剂量

本品的推荐剂量为25mg至50mg,每晚服用不得超过一次,睡前30分钟内口服给药,并且距计划觉醒时间剩余至少7小时。

如果与餐同服或餐后立刻服用,则入睡时间可能会延迟 (参见【临床药理】)。

与CYP3A4抑制剂或CYP3A4诱导剂合并用药的剂量建议

与CYP3A4强效抑制劑合井用药

避免本品与CYP3A4强效抑制劑合井用药 (参见【药物相互作用】、【临床药理】)。

与CYP3A4中效抑制劑合井用药

当与CYP3A4中效抑制劑同时使用,本品的推荐剂量为25mg,每晚不超过一次 (参见【药物相互作用】、【临床药理】)。

与CYP3A4 强或中效诱导剂合井用药

避免本品与CYP3A4强或中效诱导剂合井用药 (参见【药物相互作用】)。

肝功能不全患者的剂量建议

中肝功能不全 (Child-Pugh评分7-9) 患者的最大推荐剂量为25mg,每晚不超过一次 (参见【临床药理学】)。

重度肝功能不全 (Child-Pugh评分≥10) 患者不推荐使用本品。

【不良反应】

临床试验经验

全球临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的,在某一药物的临床试验中观察到的不良反应发生率,不能直接在外另一种药物的临床试验中观察到的发生率相比较,也不能反映在医疗实践中观察到的发生率。

在全球3项安慰剂对照临床研究 (2项设计相同的3个月研究[研究1和研究2]和1项9个月扩展研究[研究3])中评价了盐酸达利雷生片的安全性。研究1评价了50mg和25mg剂量的盐酸达利雷生片,而研究2评价了25mg和10mg剂量的盐酸达利雷生片。10mg剂量并非获批剂量。共计1847例患者 (包括约40%的老年患者 [≥65岁]) 接受了盐酸达利雷生片50mg (N=308)、25mg (N=618)、10mg (未获批剂量) (N=306) 或安慰剂 (N=615)。共计576例患者接受了至少6个月的盐酸达利雷生片治疗,331例接受了至少12个月的盐酸达利雷生片治疗。

最常见不良反应

研究1不良治疗期间最常见的不良反应 (至少5%的患者报告,且发生频率高于安慰剂组) 为头痛。

表1显示了研究1中至少2%的盐酸达利雷生片组患者报告且发生频率高于安慰剂组患者的不良反应。

表 1 3个月安慰剂对照研究 (研究1) 中≥2%的盐酸达利雷生片组患者报告且发生频率高于安慰剂组患者的不良反应

	盐酸达利雷生片25 mg (N=310) %	盐酸达利雷生片50 mg (N=308) %	安慰剂 (N=309) %
各类神经系统疾病			
头痛*	6	7	5
嗜睡或疲劳*	6	5	4
头晕*	2	3	2
胃肠系统疾病			
恶心*	0	3	2

*下列术语为合并术语:

头痛包括:头痛、紧张性头痛、偏头痛、有先兆的偏头痛、头部不适

嗜睡或疲劳包括:嗜睡、镇静、疲劳、睡眠过度、困倦

头晕包括:头晕、眩晕、迷路感

恶心包括:恶心、呕吐、操作致恶心

临床试验期间观察到的其他不良反应 (研究1和研究2)

发生率<2%但高于安慰剂组的其他不良反应参见下文。下列事件未纳入不良反应:1) 药物引起不良事件的可能性低,2) 信息不足,或3) 没有临床显著意义。

•接受盐酸达利雷生片25mg和50mg治疗的患者中分别有0.5%和0.3%报告了睡眠性瘫痪,而接受安慰剂治疗的患者中无相关报告。

•接受盐酸达利雷生片25mg治疗的患者中有0.6%报告了入睡前幻觉和觉醒前幻觉,而接受盐酸达利雷生片50mg或安慰剂治疗的患者中无相关病例报告。

上市后经验

在盐酸达利雷生片获批后用药期间发现了以下不良反应

精神病学:梦魇或异常做梦 (偶见)

免疫系统疾病:超敏反应 (包括血管性水肿、皮疹、荨麻疹) (偶见)

【禁忌】

本品禁用用于发作性睡眠病患者。

对达利雷生或盐酸达利雷生片的任何成分有超敏反应史的患者。已有血管性水肿伴咽部受累的报告 [参见【不良反应】 (上市后经验)]。

【注意事项】

1. 中枢神经系统抑制作用和日间功能损害

本品是一种中枢神经系统 (CNS) 抑制剂,即使按处方用药,也可能损害日间清醒状态。部分患者在停用本品后的CNS抑制作用可能会持续数日。处方医生应告知患者次日嗜睡的可能性。

服用本品50mg的部分受试者会损害驾驶能力。如果服用本品时剩余的睡眠时间少于整晚时间,或者服用剂量高于推荐剂量 (参见【用法用量】),则日间功能损害的风险升高。如果在这些情况下服用本品,应警告患者不得在次日驾驶和进行需要完全精神警觉的其他活动。

本品与其他CNS抑制剂 (例如苯二氮䓬类、阿片类、三环类抗抑郁药、酒精) 同时使用时会增加CNS抑制的风险,CNS抑制会引起日间功能损害。由于潜在叠加作用,如果本品与CNS抑制剂合并用药,可能需要调整本品和CNS抑制剂的剂量。不建议本品与其他药物一同用于治疗失眠。应告知患者不得在服用本品时饮酒,同时服用会对精神运动表现的损害产生叠加作用。

由于本品会引发困倦,患者有跌倒的风险,特别是老年人的跌倒风险较高。

2. 抑郁加重/自杀想法

患有精神疾病 (包括失眠) 的患者自杀风险增加。在接受催眠药治疗的原发性抑郁患者中,已报告有抑郁及自杀想法和行为 (包括自杀尝试) 的加重。与其他催眠药一样,本品慎用于有抑郁症状的患者。患有精神疾病的患者可能需要监测自杀风险并采取保护措施。

3. 睡眠性瘫痪、入睡前幻觉/醒前幻觉和猝倒样症状

使用本品可能会发生睡眠性瘫痪,在睡眠-觉醒转换过程中无法移动或长达数分钟无法说话,以及入睡前幻觉/醒前幻觉,包括逼真且令人不适的感觉 (参见【不良反应】)。处方医生在处方本品时应向患者解释这些事件。

食欲素受体拮抗剂用药曾报告与轻度猝倒症相似的症状。此类症状可能包括持续数秒至数分钟的腿部无力,可在夜间或白天发生,可能没有确定的触发事件 (例如大笑或受惊)。

4. 复杂睡眠行为

在使用催眠药 (包括食欲素受体拮抗剂,如盐酸达利雷生片) 时报告了复杂睡眠行为,包括睡行症、梦游驾驶症以及即使在完全清醒的人群中也进行其他活动 (例如准备和进食食物、打电话、性交)。这些事件就可在既往未使用过催眠药物的人群中,可发生在已使用过催眠药物的人群中。患者通常不记得这些事件。首次或后续使用催眠药物 (如盐酸达利雷生片) 后可能出现复杂睡眠行为,无论是否合并使用酒精和其他CNS抑制剂 (参见【药物相互作用】)。如果患者出现复杂睡眠行为,应立即停用本品。

5. 呼吸功能受损的患者

已在短期临床试验中对不使用CPAP的轻度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者和中度慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者中对本品进行了研究。如果经呼吸功能受损的患者处方本品,应考虑本品对呼吸功能的影响。

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) :在一项针对不使用CPAP的轻度至中度OSA (呼吸暂停低通气指数 [AHI] 5-30次/小时) 患者的研究及一项不使用CPAP的严重OSA (呼吸暂停低通气指数≥每小时30次;研究范围为每小时30.8至82.2次) 患者的研究中,总体而言,本品不会增加呼吸暂停/呼吸浅慢事件频率,或导致血氧饱和度和下降。

慢性阻塞性肺病 (COPD) :在一项针对中度COPD患者的研究中,总体而言,本品不会引起血氧饱和度和下降。

6. 药物滥用和依赖

向71例健康成年男性和女性娱乐性药物使用者单次给予达利雷生50mg、100mg和150mg,采用视觉模拟量表评价对药物的喜好程度,结果显示阳性对照芬太雷生150mg和唑吡坦30mg的评分±标准差分别为80.7±1.88和79.9±1.81,而达利雷生50mg、100mg和150mg的评分±标准差分别为73.2±2.11、79.1±2.07和81.3±1.79,达利雷生50 mg组的评分显著低于阳性对照组。

注:本品的获批剂量最高为50 mg。

在安慰剂对照期3期临床研究中,1232例失眠受试者接受盐酸达利雷生片治疗长达12个月,未提示滥用倾向的报告。

在评价身体依赖性的动物研究和临床试验中,达利雷生长期给药时,在停药后未产生戒断体征或症状。这表明达利雷生不会产生身体依赖。

7. 需要评估共病诊断

由于睡眠障碍可能是某种医学和/或精神疾病的表现,应在仔细评估患者之后再开始治疗失眠。治疗7至10日后失眠症状仍未缓解,可能提示存在原发性精神和/或医学疾病,应进一步评估。接受本品等催眠类药物治疗期间,可能出现失眠加重或新的认知或行为异常,这可能是由尚未发现的精神或医学基础疾病导致的。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

风险总结

本品尚无在妊娠女性中用药的数据,无法评价重大出生缺陷、流产或其他母体或胎儿不良结局的药物相关风险。本品适应症人群发生重大出生缺陷和流产的预期背景风险不详。所有妊娠均有出现出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

哺乳期

风险总结

一项10名健康哺乳期女性接受50mg盐酸达利雷生片给药的研究数据表明,乳汁中存在的达利雷生比例非常低,经乳汁排出的达利雷生为母体剂量的0.02%。不能排除母乳喂养婴儿发生过度嗜睡的风险。必须在综合考虑哺乳对婴儿的益处和治疗对女性的益处后,决定是停止哺乳还是停止/避免盐酸达利雷生片治疗。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

65岁以上患者无需调整剂量。

在盐酸达利雷生片用于失眠的临床研究的总体受试者人群 (N=1854) 中,39% (N=727) 的受试者≥65岁,5.9% (N=110) 的受试者≥75岁。出现嗜睡和疲劳的可能性随患者年龄增加而增加。

由于本品会增加嗜睡和困倦,患者有跌倒的风险,特别是老年患者的跌倒风险较高 (参见【注意事项】)

【药物相互作用】

其他药物对盐酸达利雷生片的影响

表2描述了具有临床意义的合并使用其他药物影响盐酸达利雷生片的药物相互作用。

表 2 其他药物对盐酸达利雷生片的影响

CYP3A4强或中效抑制剂	
临床影响:	与CYP3A4强或中效抑制剂合并使用会增加达利雷生的暴露量 (参见【临床药理】),从而可能会增加盐酸达利雷生片不良反应的风险。
预防或管理:	当与CYP3A4中效抑制剂合并用药时,盐酸达利雷生片的推荐剂量为25 mg (参见【用法用量】)。 不建议盐酸达利雷生片与CYP3A4强效抑制剂合并用药 (参见【用法用量】)。
CYP3A4强和中效诱导剂	
临床影响:	与CYP3A4强或中效诱导剂合并使用会降低达利雷生的暴露量 (参见【临床药理】),从而可能降低盐酸达利雷生片的有效性。
预防或管理:	不建议盐酸达利雷生片与CYP3A4强或中效诱导剂合并用药 (参见【用法用量】)。
酒精和其他中枢神经系统抑制剂	
临床影响:	酒精或其他中枢神经系统抑制剂与盐酸达利雷生片合并使用可能会造成精神运动表现的叠加损害和中枢神经系统抑制风险 (参见【临床药理】)。
预防或管理:	使用盐酸达利雷生片应避免饮酒 (参见【注意事项】)。 接受中枢神经系统抑制剂的患者应慎用。如果合并使用盐酸达利雷生片和中枢神经系統抑制劑,应考虑调整盐酸达利雷生片和/或中枢神经系统抑制剂的剂量 (参见【注意事项】)。

盐酸达利雷生片对其他药物的影响

表3描述了具有临床意义的合并使用盐酸达利雷生片影响其他药物的药物相互作用。

表 3 盐酸达利雷生片对其他药物的影响

CYP3A4底物	
临床影响:	盐酸达利雷生片与CYP3A4底物合并使用会增加CYP3A4底物的暴露量 (参见【临床药理】)。
预防或管理:	正在使用窄治疗指数CYP3A4底物的患者应慎用盐酸达利雷生片。
P-gp底物	
临床影响:	盐酸达利雷生片与P-gp底物合并使用会增加P-gp底物的暴露量 (参见【临床药理】)。
预防或管理:	正在使用窄治疗指数P-gp底物的患者应慎用盐酸达利雷生片。

【药物过量】

盐酸达利雷生片用药过量的临床经验有限。在临床药理学研究中,健康受试者接受了剂量最高达200mg (最大推荐剂量的4倍) 的盐酸达利雷生片单次给药。观察到以下不良反应:嗜睡、肌肉无力、猝倒样症状、睡眠性瘫痪、注意障碍、疲劳、头痛和便秘。

尚无针对盐酸达利雷生片用药过量的特定解毒剂。如果发生用药过量,应提供一般对症和支持治疗,适当时立即洗胃,并对患者进行密切监测。由于盐酸达利雷生与蛋白高度结合,不易被透析清除。

【临床药理】

心脏电生理学

在给药物量为最大推荐剂量的4倍时,盐酸达利雷生片未对QTc间期产生任何有临床意义的延长作用。

酒精

盐酸达利雷生片50mg单次给药与0.6g/L血水水平的酒精联合使用可对精神运动表现的损害 (姿势稳定性和警觉性) 产生累加效应。

达利雷生不影响酒精浓度,酒精也不影响达利雷生浓度 (参见【注意事项】、【药物相互作用】)。

西酞普兰

健康受试者在稳态下接受50mg盐酸达利雷生片与20mg西酞普兰联合给药时,未观察到对精神运动表现的临床显著影响。

药代动力学

在25mg至50mg范围内,达利雷生血浆暴露量与剂量成比例。达利雷生多次给药和单次给药的药代动力学特征相似,多次给药无蓄积。

达利雷生在1-2小时内达到血浆峰浓度 (T_{max})。达利雷生的绝对生物利用度为62%。

食物影响

在健康受试者中,高脂高热量餐使T_{max}延迟1.3小时,使C_{max}降低16%,但不影响总暴露量 (AUC)。

分布

达利雷生的分布容积为31L。达利雷生与血浆蛋白的结合率为99.7%。血液/血浆比为0.64。

消除

达利雷生的终末半衰期约为8小时。

代谢

达利雷生被广泛代谢,主要由CYP3A4代谢 (89%)。其他CYP酶各自对达利雷生代谢清除率的贡献均在3%以下。

排泄

达利雷生的主要排泄途径为经粪便排泄 (约57%),其次为尿液 (约28%),主要以代谢物形式排泄。在粪便和尿液中发现痕量的原型药物。

特殊人群

不同年龄、性别、人种 (白种人、黑种人、亚洲人)、体型、轻度至重度肾功能不全 (未接受透析的情况下,采用 Cockcroft-Gault公式计算的肌酐清除率<30mL/min) 对达利雷生的药代动力学无临床显著影响。尚未研究重度肝功能不全 (Child-Pugh评分≥10) 对达利雷生药代动力学的的影响。

肝功能不全和肾功能不全对达利雷生暴露量的影响总结见图1。

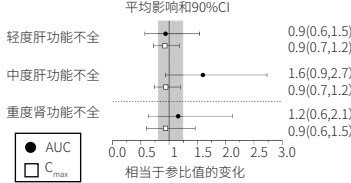
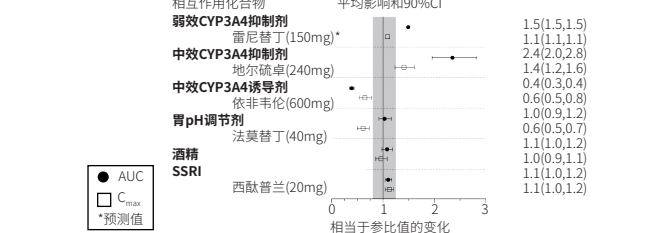


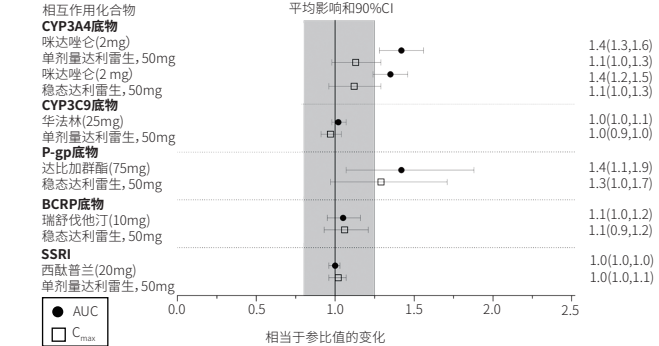
图 1 肝肾功能不全对达利雷生暴露量的影响

达利雷生剂量：25mg, 数据为GMR和90%CI, 肝功能不全的PK变量基于达利雷生的游离分数。参比=匹配的健康受试者。AUC= 从0时间点至无穷大时的药时曲线下面积；CI=置信区间；C_{max}=最大血药浓度；GMR=几何均值比；PK=药代动力学。

其他化合物对达利雷生暴露量的影响总结见图2。达利雷生对其他化合物暴露量的影响总结见图3。其他化合物对盐酸达利雷生片的影响



除了与地尔硫卓合用时代利雷生剂量为25mg, 与其他相互作用药物合用时代利雷生剂量为50mg。除法莫替丁（单次给药）和酒精（以0.6g/L输注5h）外，其他相互作用药物为多次给药。基于PBPk分析：合并使用伊曲康唑（一种CYP3A4强效抑制剂）可使达利雷生的AUC增加400%以上。合并使用利福平（一种CYP3A4强效诱导剂）可使达利雷生的AUC降低50%以上。数据为GMR和90% CI, 部分90% CI范围太窄而未被告知。AUC=药时曲线下面积；CI=置信区间；C_{max}=最大血药浓度；GMR=几何均值比；SSRI=选择性5-羟色胺再吸收抑制剂。



AUC=药时曲线下面积，BCRP=乳腺癌耐药蛋白，CI=置信区间，C_{max}=最大血药浓度，CYP=细胞色素P450酶，P-gp=P-糖蛋白，SSRI=选择性5-羟色胺再吸收抑制剂。

【临床试验】
全球临床试验
 在两项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究（研究1 [NCT03545191] 和研究2 [NCT03575104]）中评价了盐酸达利雷生片的有效性。
 共有1854例符合《精神障碍诊断和统计手册》第5版（DSM-5®）定义的失眠患者随机接受盐酸达利雷生片或安慰剂，每日一次，晚间给药，持续3个月。研究1将930例受试者随机分配至盐酸达利雷生片50mg组（N=310）、25 mg组（N=310）或安慰剂组（N=310）。研究2将924例受试者随机分配至盐酸达利雷生片25mg组（N=309）、10mg（N=307）或安慰剂组（N=308）。10mg剂量并未获准上市。

在3个月治疗期结束后，两项研究均进入7天的安慰剂组退出期，之后患者可以进入9个月的双盲、安慰剂对照扩展研究（研究3，NCT03679884）。

在研究1中，患者的平均年龄为55.4岁（18-88岁范围），39.1%的受试者≥65岁，其中5.8%的受试者≥75岁。患者为女性或男性，并基于美国人口普查的人种和种族分类，各类别中的患者百分比为：女性（67.1%）、白种人（90%）、黑种人或非裔美国人（8%）、亚洲人（1.0%）或其他人种（<1%）。

在研究2中，患者的平均年龄为56.7岁（范围19-85岁），39.3%的受试者≥65岁，其中6.9%的受试者≥75岁。患者为女性或男性，并基于美国人口普查的人种和种族分类。各类别中的患者百分比为：女性（69.0%）、白种人（88%）、黑种人或非裔美国人（8%）、亚洲人（4%）或其他人种（<1%）。

两项研究的主要有效性终点均为第1个月和第3个月时持续入睡潜伏期（LPS）和入睡后觉醒时间（WASO）（通过多导睡眠监测进行客观测量）较基线的变化。LPS是衡量睡眠诱导的指标，WASO是衡量睡眠维持的指标。

纳入分层统计检验（采用类错误控制）的次要终点为患者报告的总睡眠时间（sTST）（每天最早在家使用经验证的睡眠日记问卷 [SDQ[®] 评价]）。患者报告的日间功能，使用失眠日间症状和影响问卷（IDSIQ）的嗜睡领域进行评估，同时还评价了IDSIQ总分、警觉/认知和情绪领域评分。

在研究1中，与安慰剂相比，25和50mg剂量的盐酸达利雷生片在第1个月和第3个月的多导睡眠监测（LPS、WASO）和自我评价的总睡眠（sTST）方面显示出具有统计显著性的改善（表4）。通过IDSIQ评分评估的日间功能改善方面随剂量增加而增加，50mg剂量的盐酸达利雷生与安慰剂相比，具有统计显著性改善。

在研究2中，与安慰剂相比，盐酸达利雷生片 25 mg 在第1个月和第3个月的WASO和sTST方面显示出具有统计显著性的改善（表5）。盐酸达利雷生片10mg在第1个月或第3个月的LPS、WASO或sTST方面未显示出具有统计显著性的改善。

基于年龄、性别、人种和地区的各亚组间盐酸达利雷生片的有效性相似。

表4 失眠患者第1个月和第3个月的入睡、睡眠维持和主观总睡眠时间较基线的变化（主要和次要有效性结果；研究1）

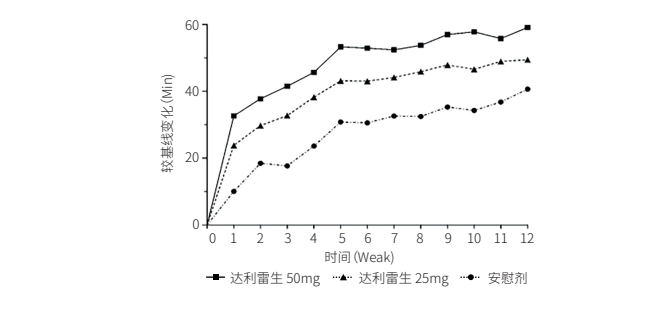
治疗组/剂量 (N)	基线	第1个月			第3个月		
	均值 (SD)	均值 (SD)	较基线的变化 LSM (95% CL)	与安慰剂组的差异 LSM (95% CL)	均值 (SD)	较基线的变化 LSM (95% CL)	与安慰剂组的差异 LSM (95% CL)
WASO (入睡后清醒时间, min) : 睡眠维持时间, 通过PSG评估							
50 mg (310)	95 (38)	65 (35)	-29 [-33, -25]	-23* [-28, -18]	65 (39)	-29 [-33, -25]	-18* [-24, -13]
25 mg (310)	98 (39)	77 (42)	-18 [-22, -15]	-12* [-17, -7]	73 (40)	-23 [-27, -19]	-12* [-17, -6]
安慰剂 (310)	103 (41)	92 (42)	-6 [-10, -2]	-	87 (43)	-11 [-15, -7]	-
LPS (持续睡眠潜伏期, min) : 入睡时间, 通过PSG评估							
50 mg (310)	64 (37)	34 (27)	-31 [-35, -28]	-11* [-16, -7]	30 (23)	-35 [-38, -31]	-12* [-16, -7]
25 mg (310)	67 (39)	38 (32)	-28 [-32, -25]	-8* [-13, -4]	36 (34)	-31 [-34, -27]	-8* [-12, -3]
安慰剂 (310)	67 (40)	46 (36)	-20 [-23, -17]	-	43 (34)	-23 [-26, -20]	-
sTST (主观总睡眠时间, min) : 患者报告							
50 mg (310)	313 (58)	358 (74)	44 [38, 49]	22* [14, 30]	372 (79)	58 [51, 64]	20* [11, 29]
25 mg (310)	310 (60)	345 (66)	34 [29, 40]	13* [5, 20]	358 (72)	48 [41, 54]	10* [1, 19]
安慰剂 (310)	316 (53)	338 (65)	22 [16, 27]	-	354 (73)	38 [31, 44]	-
IDSIQ嗜睡维度评分: 患者报告							
50mg (310)	22.5 (7.2)	18.6 (7.8)	-3.8 [-4.3, -3.2]	-1.8 * [-2.5, -1.0]	16.5 (8.1)	-5.7 [-6.4, -5.0]	-1.9 * [-2.9, -0.9]
25mg (310)	22.1 (6.9)	19.4 (7.1)	-2.8 [-3.3, -2.2]	-0.8 [-1.5, 0.0]	17.3 (7.6)	-4.8 [-5.5, -4.1]	-1.0 [-2.0, 0.0]
安慰剂 (310)	22.3 (6.9)	20.3 (6.9)	-2.0 [-2.6, -1.5]	-	18.5 (7.8)	-3.8 [-4.5, -3.1]	-

*在进行多重比较控制后，在统计学上显著优于（p<0.05）安慰剂的剂量。
 CL=置信限；LPS=持续睡眠潜伏期；LSM=最小二乘均值；PSG=多导睡眠监测；SD=标准差；sTST=主观总睡眠时间；WASO=入睡后清醒时间；IDSIQ=失眠日间症状和影响问卷

表 5 失眠患者第1个月和第3个月的入睡、睡眠维持和主观总睡眠时间较基线的变化（主要和次要有效性结果；研究2）

治疗组/剂量 (N)	基线	第1个月			第3个月		
	均值 (SD)	均值 (SD)	较基线的变化 LSM (95% CL)	与安慰剂组的差异 LSM (95% CL)	均值 (SD)	较基线变化的 LSM (95% CL)	与安慰剂组的差异 LSM (95% CL)
WASO (入睡后清醒时间, min) : 睡眠维持时间, 通过PSG评估							
25 mg (309)	106 (49)	80 (44)	-24 [-28, -20]	-12* [-18, -6]	80 (49)	-24 [-29, -19]	-10* [-17, -4]
安慰剂 (308)	108 (49)	93 (50)	13 [-17, -8]	-	91 (47)	-14 [-19, -9]	-
LPS (持续睡眠潜伏期, min) : 入睡时间, 通过PSG评估							
25 mg (309)	69 (41)	42 (39)	-26 [-31, -22]	-6 [-12, -1]	39 (37)	-29 [-33, -24]	-9 [-15, -3]
安慰剂 (308)	72 (46)	50 (40)	-20 [-24, -16]	-	49 (46)	-20 [-24, -15]	-
sTST (主观总睡眠时间, min) : 患者报告							
25 mg (309)	308 (53)	353 (67)	44 [38, 49]	16* [8, 24]	365 (70)	56 [50, 63]	19* [10, 28]
安慰剂 (308)	308 (52)	336 (63)	28 [22, 33]	-	347 (65)	37 [31, 43]	-
IDSIQ嗜睡维度评分: 患者报告							
25 mg (309)	22.2 (6.2)	18.7 (6.5)	-3.5 [-4.1, -2.9]	-0.8 [-1.6, 0.1]	17.0 (7.0)	-5.3 [-6.0, -4.6]	-1.3 [-2.2, -0.3]
安慰剂 (308)	22.6 (5.8)	19.8 (6.3)	-2.8 [-3.3, -2.2]	-	18.4 (6.6)	-4.0 [-4.7, -3.3]	-

*在进行多重比较控制后，在统计学上显著优于（p<0.05）安慰剂的剂量。
 CL=置信限；LPS=持续睡眠潜伏期；LSM=最小二乘均值；PSG=多导睡眠监测；SD=标准差；sTST=主观总睡眠时间；WASO=入睡后清醒时间；IDSIQ=失眠日间症状和影响问卷
 在第1个月未观察到了盐酸达利雷生片对LPS、WASO和sTST的影响，并维持至第3个月。研究1中按周列出的sTST较基线的变化见图4。



【药理毒理】
药理作用
 达利雷生治疗失眠的作用机制可能是通过对食欲素受体的拮抗作用。食欲素神经肽信号系统在清醒中起作用。阻断促觉醒神经肽食欲素A和食欲素B与受体OX1R和OX2R的结合被认为可以抑制觉醒发生。达利雷生可结合并抑制食欲素受体OX1R和OX2R（Ki分别为0.47和0.93nM）。

毒理研究
遗传毒性
 达利雷生 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。
生殖毒性
 雌性大鼠在交配前2周至妊娠第7天经口给予达利雷生30、100、300mg/kg/天（以AUC计，分别约为人最大推荐剂量（MRHD）50mg的0.5、3、9倍），300mg/kg/天剂量下可见着床前丢失增加和着床位点减少，未见对交配或生育力的影响，雌性生育力的NOAEL为100mg/kg/天。雄性大鼠在交配前2周和交配期间经口给予达利雷生50、150、450mg/kg/天（以AUC计，分别约为MRHD的1、3、7倍），未见对生育力的影响。
 妊娠大鼠于器官发生期经口给予达利雷生30、100、300mg/kg/天（以AUC计，分别约为MRHD的1、3、8倍），未见母体毒性、胚胎-胎仔毒性和致畸性。妊娠免于器官发生期经口给予达利雷生30、60、120mg/kg/天（以AUC计，分别约为MRHD的3、4、10倍），未见胎仔毒性和致畸性，120mg/kg/天剂量下可见母体毒性（体重增量和摄食量降低），母体毒性和胎仔毒性的NOAEL分别为60和120 mg/kg/天。
 妊娠大鼠在妊娠期和哺乳期经口给予达利雷生50、100、300mg/kg/天（以AUC计，分别约为MRHD的1、3、9倍），未见母体和子代发育毒性。
致癌性
 大鼠连续2年经口给予达利雷生15、50和150mg/kg/天（以AUC计，高剂量约为MRHD 50 mg的4倍），未见致癌性。
 大鼠连续26周经口给予达利雷生，雄鼠剂量为100、300、1000mg/kg/天，雌鼠剂量为100、200、1000mg/kg/天，未见致癌性。
其他
 大鼠每日1次经口给予达利雷生，≥30 mg/kg/天剂量下可导致正向刺激下的猝倒行为特征，猝倒的未见反应剂量（NOEL）为20mg/kg/天，以C_{max}和AUC计，约为MRHD 50mg的3倍。
【贮藏】
 密封，不超过30°C保存。
 请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】
 聚氯乙烯/聚丙烯二氯乙烯/聚氯乙烯/烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。
 10片/板，1板/盒；10片/板，2板/盒；10片/板，3板/盒；7片/板，1板/盒。
【有效期】
 48个月
【执行标准】
 JX20250076
【批准文号】
 国药准字HJ20250072 (25mg)
 国药准字HJ20250073 (50mg)
【上市许可持有人】
 名称: Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
 注册地址: Marie-Curie-Strasse 8, 79539 Lörrach, Germany
【生产企业】
 企业名称: Farema
 生产地址: 10 rue Bouché Thomas, ZAC D'Orgemont, 49000 Angers, France
【包装厂】
 名称: Fareva Amboise
 包装厂地址: Zone Industrielle, 29 rue des Industries, 37530 Pocé sur Cisse, France
【境内联系人】
 名称: 江苏先声药业有限公司
 地址: 南京市玄武区玄武大道699-18号5幢5层
 邮政编码: 210042
 电话号码: 400-887-7552
 传真号码: (025) 85563999
 网址: http://www.simcere.com
【境内责任人】
 名称: 海南先声药业有限公司
 地址: 海南省海口市秀英区药谷三路2号
 邮政编码: 570311
 电话号码: 0898-66814532
 传真号码: 0898-66814239
 网址: http://www.simcere.com