

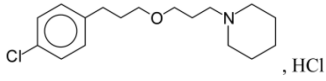
人工咨询



## 替洛利生中文说明书

# Wakix 4.5 mg / 18 mg film-coated tablets

Pitolisant hydrochloride 的化學名為 1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine, hydrochloride、分子式為 C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClNO·HCl、分子量為332及結構式：



### 【成分】

Wakix 4.5 mg film-coated tablets

主成分：Each Film Coated Tablet Contains：

Pitolisant hydrochloride 5 mg (equivalent to 4.45 mg of pitolisant)

賦形劑：Microcrystalline cellulose、Crospovidone type A、Talc、Magnesium stearate、Colloidal anhydrous silica、Polyvinyl alcohol、Titanium dioxide (E171)、Macrogol 3350。

Wakix 18 mg film-coated tablets

主成分：Each Film Coated Tablet Contains：

Pitolisant hydrochloride 20 mg (equivalent to 17.8 mg of pitolisant)

賦形劑：Microcrystalline cellulose、Crospovidone type A、Talc、Magnesium stearate、Colloidal anhydrous silica、Polyvinyl alcohol、Titanium dioxide (E171)、Macrogol 3350。

### 【適應症】

治療成人猝睡症(伴隨或未伴隨猝倒現象)(參見【藥理特性】藥效學特性)。

### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

應由治療睡眠障礙經驗豐富的醫師給藥。

用量

Wakix應以最低有效劑量開始治療，根據病人對藥物的反應和耐受性上調劑量，每日劑量不超過36mg：

- 第1週：每日9mg(4.5mg兩粒)的起始劑量。

- 第2週：劑量可以增加至每日18mg(18mg一粒)或減少至每日4.5mg(4.5mg一粒)。

- 第3週：劑量可以增加至每日36mg(18mg兩粒)。

可根據醫師的評估與病患的反應，而隨時減少劑量至每日4.5mg或增加劑量至每日36mg。

每日總劑量應在早餐時一次服用。

持續療效

由於本品長期療效的數據資料有限(參見【藥理特性】藥效學特性)，持續療效應由醫師定期評估。

特殊族群

老年人之使用

本品用於老年人未有足夠的臨床研究數據，因此，應根據其腎臟和肝臟狀況調整劑量。

腎功能不全者

腎功能不全患者每日最大劑量應為18mg。

肝功能不全者

患有中度肝功能不全的病人(Child-Pugh B)在開始治療後兩週，可以增加每日劑量至不超過最大劑量18 mg(參見【藥理特性】藥物動力學特性)。患有重度肝功能不全(Child-Pugh C)的病人禁用Pitolisant(參見【禁忌】)。

輕度肝功能不全病人無需調整劑量。

兒童

尚未確立Pitolisant在0至18歲兒童中的安全性和有效性。無臨床研究數據。

代謝功能不良者

CYP2D6代謝功能不良者相較於CYP2D6代謝功能良好者，觀察到更高的全身性暴露量(高達3倍)，因應全身暴露量較高，應考慮將劑量調降。CYP2D6代謝功能不良者，Wakix的起始劑量為每日9 mg，且7天後可逐步調升至每日最大劑量18 mg。

用法

口服。

### 【禁忌】(依文獻記載)

對主成分或任何賦形劑產生過敏反應者。

嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh C)。

哺乳(參見【懷孕和授乳】)。

### 【警語及注意事項】(依文獻記載)

精神病患者

有精神病史(例如嚴重焦慮或嚴重抑鬱並具有自殺意念風險)的病人應謹慎服用Pitolisant。

肝、腎功能不全者

腎功能不全或中度肝功能不全的病人(Child-Pugh B)應謹慎使用Pitolisant，並根據【用法用量】調整給藥方案。

胃腸道疾病患者

已有相關研究指出，服用Pitolisant會造成胃部不適，因此病人患有胃酸引起相關胃病(參見【不良反應】)或與胃刺激性藥物(如皮質類固醇或NSAID)合併給藥時，應謹慎使用。

營養失調患者

重度肥胖或嚴重厭食症病人應謹慎服用Pitolisant(參見【不良反應】)。如果體重有明顯變化，醫師應重新評估治療方法。

心臟病患者

在兩個專門的QT研究中，投與Pitolisant高治療劑量(為治療劑量的3-6倍，即108至216mg)導致QTc間隔產生輕度至中度延長(10-13毫秒)。在臨床試驗中，投與Pitolisant的治療劑量並未發現特異性的心臟安全性信號。然而，與延長QT的藥物、已知會增加再極化障礙風險或其他會顯著增加Pitolisant最高血中藥物濃度(C<sub>max</sub>)和AUC比值的藥物合用(參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)治療心臟病人、用於已知會增加再極化障礙風險的心臟病人、嚴重腎功能不全或中度肝功能不全病人(參見【警語及注意事項】)，應予以仔細監測(參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

癲癇患者

在動物模式的研究中觀察到投與高劑量會造成抽搐(參見【藥理特性】臨床前安全性數據)。在臨床試驗中，一名癲癇病人在使用本藥後癲癇發作加重，嚴重癲癇病人應謹慎使用本藥。

具生育能力的婦女

具生育能力的婦女需在治療期間以及治療終止後至少21天(基於Pitolisant / 代謝物半衰期)使用有效的避孕方法。Pitolisant可能會降低質爾蒙類避孕藥的有效性。因此，如果女性病人使用質爾蒙類避孕藥，則應改用其他有效的避孕方法(參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

藥物相互作用

應避免將Pitolisant與CYP3A4受質或具有狹窄治療範圍的藥物合併使用(參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

反彈作用

臨床試驗期間未報告出現反彈作用，但應監測中斷治療。

### 【不良反應】(依文獻記載)

臨床安全性概要

Pitolisant常見的藥物不良反應(ADR)為失眠(8.4%)、頭痛(7.7%)、噁心(4.8%)、焦慮(2.1%)、煩躁(1.8%)、頭暈(1.4%)、抑鬱(1.3%)、震顫(1.2%)、睡眠障礙(1.1%)、疲勞(1.1%)、嘔吐(1.0%)、眩暈(1.0%)、消化不良(1.0%)、體重增加(0.9%)、上腹部疼痛(0.9%)。最嚴重的藥物不良反應是體重異常下降(0.09%)和自然流產(0.09%)。

不良反應列表

在超過1094例的猝睡症和其他適應症病人的臨床研究中，將治療期間報告Pitolisant引起的不良反應列表如下，依據系統之器官分類和發生頻率採用MedDRA術語；頻率定義為：很常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至<1/10)、不常見(≥ 1/1,000至<1/100)、罕見(≥ 1/10,000至<1/1,000)、非常罕見(<1/10,000)；在每個頻率組中，依據不良反應嚴重程度順序刊載：

	常見	不常見	罕見
代謝和營養障礙		食欲減低 食欲增加 體液滯留	厭食症 嗜食症 食欲障礙
精神疾病	失眠 焦慮症 煩躁 抑鬱症 睡眠障礙	激動 幻視、幻聽 情緒不穩 多夢 睡眠障礙 中度失眠 難以入睡 早醒(且無法再入睡)	行為異常 嗜妄 心情低落 興奮 強迫症 性別不安 將睡期幻覺 憂鬱症 將醒期幻覺 智能障礙
神經系統疾病	頭痛 頭暈 震顫	運動障礙 平衡障礙 猝倒 注意力不集中 張力障礙 開關現象 嗜睡症 偏頭痛 精神運動亢進 不寧腿症候群 昏眩 癱瘓 運動遲緩 感覺異常	意識喪失 緊張性頭痛 記憶力受損 睡眠質量差

眼部疾病		視力下降 眼瞼痙攣	
耳部、迷路系統疾病	迷路性眩暈	耳鳴	
心臟疾病		心律外收縮 心悸過緩	
血管疾病		高血壓 低血壓 熱潮紅	
呼吸道、胸部和縱膈疾病		打哈欠	
胃腸道疾病	噁心 嘔吐 消化不良	口乾 腹痛 腹瀉 腹部不適 上腹痛 便秘 胃食道逆流 胃炎 胃腸道疼痛 胃酸過多 口腔感覺異常 胃部不適	腹脹 吞嚥困難 脹氣 吞嚥疼痛 腸炎
皮膚和皮下組織疾病		紅斑 瘙癢 皮疹 多汗症 出汗	毒性紅斑 光敏性
肌肉骨骼和結締組織疾病		關節痛 背痛 肌肉僵硬 肌肉無力 肌肉骨骼疼痛 肌痛症 四肢疼痛	頸部疼痛 肌肉骨骼胸痛
腎臟和泌尿系統疾病		頻尿	
懷孕、產褥期和圍產期狀況			自然流產
生殖系統和乳房疾病		不定期出血	
一般疾病和給藥部位情況	疲勞	乏力 胸痛 感覺異常 身體不適 水腫 周邊水腫	疼痛 盜汗 壓迫感
一般檢查		體重增加 體重減輕 肝酶升高	肌酸磷酸激酶升高
		心電圖QT延長 心率增加 γ-氨基酰胺轉錄酶增加	一般身體狀況異常 心電圖再極化異常 心電圖T波倒置

特定不良反應的描述

頭痛和失眠

在臨床研究期間，據報告受試者中出現頭痛和失眠的情況(7.7%~8.4%)。這些不良反應大多介於輕度至中度之間，如果症狀持續，應考慮減少每日劑量或停藥。

房務

在臨床研究期間，據報導3.5%接受Pitolisant的病人因胃酸過多導致胃痛，這些不良反應大多介於輕度到中度之間，如果持續使用氫離子幫浦阻斷劑進行矯正治療，就可以考慮接受治療。

通報疑似不良反應

在藥品上市後通報疑似的不良反應十分重要。這樣有助於持續監督藥品的利益 / 風險平衡。醫療保健專業人員有責任通過全國不良反應通報系統(列於附錄V)報告任何疑似的不良反應。

### 【藥物交互作用】(依文獻記載)

與 WAKIX 有臨床重要意義交互作用的藥物

表：具臨床明顯意義的藥物交互作用

其它藥物對WAKIX的影響	
<b>強效CYP2D6抑制劑</b>	
臨床意義：	WAKIX與強效CYP2D6抑制劑同時服用，pitolisant的暴露量會增加2.2倍。
預防或管理：	將WAKIX的劑量減少一半(參見【用法用量】及【藥理特性】)。
舉例：	paroxetine, fluoxetine, bupropion
<b>強效CYP3A4誘導劑</b>	
臨床意義：	WAKIX與強效CYP3A4誘導劑同時使用，pitolisant的暴露量會減少50%。
預防或管理：	在開始使用強效CYP3A4誘導劑後應評估療效的喪失。 對於穩定使用WAKIX 9 mg或18 mg每日一次的患者，在7天內增加WAKIX的劑量以達到原來每日劑量的兩倍(即個別為18 mg或36 mg)。如果停止同時服用強效CYP3A4誘導劑，請將WAKIX的劑量減少一半(參見【用法用量】及【藥理特性】)。
舉例：	rifampin, carbamazepine, phenytoin
<b>Histamine-1 (H1)受體拮抗劑</b>	
臨床意義：	WAKIX會增加大腦中的組織胺；因此，可穿過血腦屏障的H1受體拮抗劑可能會降低WAKIX的療效。
預防或管理：	避免使用具有中樞作用之H1受體拮抗劑。
舉例：	pheniramine maleate, diphenhydramine, promethazine (抗組織胺劑) imipramine, clomipramine, mirtazapine (三環或四環類抗抑鬱劑)
<b>QT間期延長</b>	
臨床意義：	同時併用可延長QT間期的藥物可能會增加WAKIX的QT效應並增加心律不整的風險。
預防或管理：	避免將WAKIX與其他已知會延長QT間期的藥物併用(參見【警語及注意事項】)。
舉例：	第1A類抗心律不整藥物：quinidine, procainamide, disopyramide; 第3類抗心律不整藥物：amiodarone, sotalol; 抗精神病藥物：ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine; 抗生素：moxifloxacin

### WAKIX對其他藥物的影響

敏感性CYP3A4受質藥物

臨床意義：	WAKIX是邊緣/弱效的CYP3A4誘導劑。因此，當與WAKIX同時使用時，敏感性CYP3A4受質藥物的療效可能會被降低(參見【藥理特性】)。 荷爾蒙類避孕藥(如：ethinyl estradiol)與WAKIX一起使用時，其有效性可能會降低；且有效性的降低可能會維持到停藥後的21天。
預防或管理：	應建議使用荷爾蒙類避孕方式的患者在使用WAKIX治療期間和停止治療後至少21天內使用其他非荷爾蒙類藥物的避孕方法(參見【懷孕和授乳】)。
舉例：	midazolam, 荷爾蒙類避孕藥, cyclosporine

### 與WAKIX無臨床重要意義交互作用的藥物

進行了一項臨床研究以評估 WAKIX 與 modafinil 或 sodium oxybate 同時使用的情況。該研究證實 modafinil 或 sodium oxybate 對 WAKIX 的藥物動力學沒有臨床相關的影響，並且 WAKIX 對 modafinil 或 sodium oxybate 的藥物動力學同樣沒有影響(參見【藥理特性】)。

一項臨床研究證實，強效CYP3A4抑制劑(如ketocoazole、葡萄柚汁)對WAKIX的藥物動力學沒有影響(參見【藥理特性】)。

### 【懷孕和授乳】(依文獻記載)

具生育能力的婦女

具生育能力的婦女必須在治療期間以及治療終止後至少21天(基於Pitolisant / 代謝物半衰期)使用有效的避孕方法。Pitolisant / 代謝物可能會降低質爾蒙類避孕藥的有效性。因此，如果婦女使用質爾蒙類避孕藥，則應使用另一種有效的避孕方法(參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

懷孕

目前缺乏充分的證據評估孕婦使用Pitolisant的影響。動物研究顯示具生殖毒性，包括致畸胎性。在大鼠的研究中發現，Pitolisant / 代謝物可穿過胎盤(參見【藥理特性】臨床前安全性數據)。

除非評估後認為潛在的益處大於可能對胎兒造成的風險，否則不應在妊娠期間使用Pitolisant。

哺乳

動物研究顯示，Pitolisant / 代謝物會隨著乳汁排出。因此，在用Pitolisant治療期間應停止哺乳(參見【禁忌】)。

不孕

動物研究顯示，Pitolisant會影響精液參數，但對雄性的生殖能力沒有顯著影響，治療過程中雌性活胎百分比也沒有顯著降低(參見【藥理特性】臨床前安全性數據)。

### 【對駕駛和操作機械能力的影響】(依文獻記載)

Pitolisant對駕駛和操作機械能力的影響很小。

有猝睡症狀的病人服用Pitolisant後，其清醒程度也許不會恢復如常人。病人如果白天出現過度嗜睡的現象，給與Pitolisant後也應於一段時間內重新評估病人的嗜睡程度。如果可以建議避免駕駛或從事任何潛在的危險活動。

### 【過量】(依文獻記載)

症狀

Wakix用藥過量的症狀可能包括頭痛、失眠、易怒、噁心和腹痛。

處置方式

如果用藥過量，建議安排病人住院並監測重要生理功能。目前沒有明確識別的解毒劑。

### 【藥理特性】(依文獻記載)

#### 藥效學特性

藥理治療分類：其他神經系統藥物，ATC代碼：N07XX11。

#### 作用機轉

Pitolisant是一種強力且具口服活性的組織胺H3受體拮抗劑/反向致效劑，可通過阻斷組織胺自體受體來增強腦內組織胺神經元的活性。組織胺神經元延伸遍布整個大腦，構成主要的覺醒系統。Pitolisant還可調節多個神經傳導物質系統，增加大腦中乙酰膽鹼、正腎上腺素和多巴胺的釋放。然而，沒有證據表明Pitolisant能促進包括伏隔核在內的紋狀體釋放多巴胺。

#### 藥物動力學

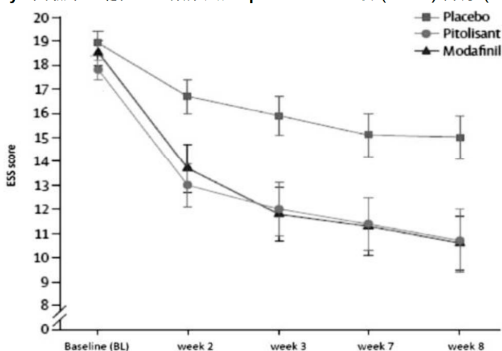
針對伴隨或未伴隨猝倒現象的猝睡症病人，通過測量客觀指標包括清醒度(例如清醒度維持測試(MWT))和注意力(例如持續專注反應測試(SART))發現，Pitolisant有助於提高清醒度和持續時間，並提高白天的覺醒性。

#### 臨床療效和安全性

猝睡症(伴隨或未伴隨猝倒現象)是一種慢性疾病。在兩項主要為期8週的多中心、隨機、雙盲、含安慰劑對照的平行組試驗(Harmony I和Harmony CTP)中，確立了每日服用36mg Pitolisant治療猝睡症(伴隨或未伴隨猝倒現象)的療效。採用類似試驗設計的Harmony Ibis研究僅限於每日一次給與18mg劑量。迄今為止，開放性試驗研究中Wakix在該適應症中長期療效的數據有限。

在Harmony 1試驗中採用雙盲、隨機、含安慰劑和modafinil(400mg/日)的平行試驗設計評估劑量適應性。共收納94例受試者(31例接受Pitolisant治療、30例接受安慰劑和33例接受modafinil治療)。起始劑量為每日9mg，並根據治療反應和耐受性，增加劑量至每日18mg或36mg，每次間隔一週。大多數病人(60%)達到每日一次36mg劑量。為了評估Pitolisant對日間過度嗜睡(EDS)的療效，採用Epworth嗜睡量表(ESS)評分作為主要療效標準。服用Pitolisant組明顯優於安慰劑組(mean difference: -3.33; 95%CI [-5.83 to -0.83]; p < 0.05)，但與modafinil組無明顯差異(mean difference: 0.12; 95%CI [-2.5 to 2.7])。兩種主成分助醒醒效果的效率類似(Figure 1)。

Figure 1: Harmony 1試驗中基礎值至服藥第八週Epworth嗜睡量表(ESS)評分(mean ± SEM)

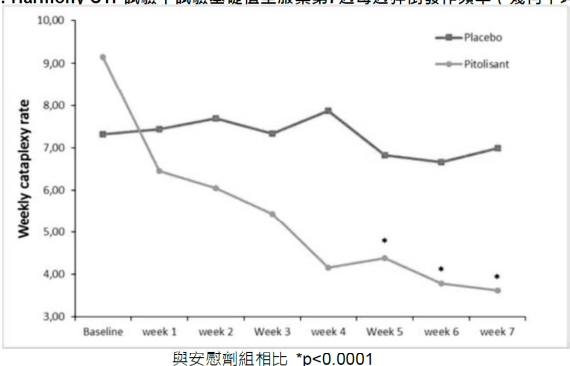


伴隨猝倒現象的病人服用Pitolisant後，與安慰劑組相比，猝倒發作頻率顯著降低，分別為-65%和-10%。Pitolisant組猝倒的每日發作率(幾何平均值)試驗基礎值為0.52，最終訪視時降為0.18，安慰劑組試驗基礎值為0.43，在最終訪視時為0.39，相對風險 rR=0.38 [0.16; 0.93]。在另一個隨機試驗(Harmony Ibis)中，納入165例病人(其中67例接受Pitolisant治療、33例接受安慰劑治療、65例接受modafinil治療)。該研究設計與Harmony I相似，不同之處在於75%的病人達到了Pitolisant最大劑量為每天一次18mg，而不是Harmony I中的36mg。由於人數分配出現重大不平衡，為了確認有無群集分組是否造成結果的差異，以保守的方法進行比較後顯示，與安慰劑組相比，服用Pitolisant的ESS評分未達顯著差異(Pitolisant-安慰劑=-1.94, p = 0.065)。每天一次服用18mg Pitolisant對猝倒頻率的影響與第一個隨機試驗(每天一次36mg)的結果不一致。

Harmony CTP是一項Pitolisant與安慰劑的雙盲、隨機、平行分組研究，旨在確立Pitolisant對猝睡症伴隨高頻率猝倒病人的療效。主要評估指標是建立試驗基礎值後2週到穩定治療期4週結束試驗之間，每週平均猝倒發作次數的變化。本研究共收納105例具有每週猝倒高頻率的猝睡症病人之猝倒發生率作為試驗基礎值(54例接受Pitolisant治療、51例接受安慰劑治療)。起始劑量為每天一次4.5mg，根據治療反應和療效耐受性逐漸遞增至一天9、18或36mg，間隔一週。65%的病人每日服用劑量達36mg。

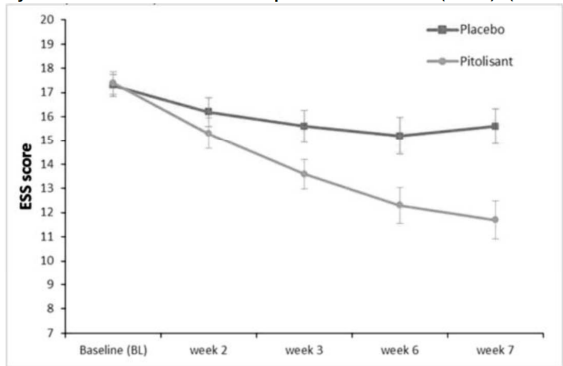
分析主要療效指標，即每週猝倒發作率(WRC)。Pitolisant組結果顯著優於安慰劑組(p < 0.0001)；治療結束時相較於試驗基礎值顯著降低64%(見Figure 2)。服用安慰劑組和Pitolisant組的平均WRC試驗基礎值分別為7.31 (median=6.5 [4.5; 12])和9.15 (median=8.5 [5.5; 15.5])。在穩定治療期間(直至治療結束)，安慰劑組和Pitolisant組的病人中(且病人至少有一次猝倒發作)WRC的幾何平均值分別降為6.79 (median=6 [3; 15])和3.28 (median=3 [1.3; 6])。服用Pitolisant組觀察到WRC約為安慰劑組的一半。總結Pitolisant與安慰劑的療效比較，相對風險為rR(Pt/Pb), rR=0.512; 95%CI [0.435 to 0.603]。Pitolisant與安慰劑的療效比較基於WRC模型，通過基礎值推估(BOCF)中心化的固定效應為0.581, 95%CI [0.493 to 0.686]。

Figure 2: Harmony CTP試驗中試驗基礎值至服藥第7週每週猝倒發作頻率(幾何平均值)



使用ESS評分評估Pitolisant對日間過度嗜睡EDS的影響。與安慰劑組相比，Pitolisant組於治療結束後和試驗基礎值相比ESS顯著降低，平均變化分別為-1.9±4.3 (mean ± sd)(安慰劑組)和-5.4±4.3 (mean ± sd)(Pitolisant組)(見Figure 3)。清醒度維持測試(MWT)的結果證實了Pitolisant對改善EDS的效果。MWTFinal / MWTBaseline的幾何平均值為1.8(95%CI 1.19; 2.71)。Pitolisant組的MWT值比安慰劑組高80%。

Figure 3: Harmony CTP試驗中基礎值至服藥第7週Epworth嗜睡量表評分(ESS)(mean ± SEM)的變化



#### 兒童族群

歐洲藥品管理局同意暫緩提交一個或多個兒童族群(伴隨或未伴隨猝倒現象的猝睡症)使用Wakix的研究結果(有關兒童使用本藥的相關信息，參見【用法用量】)。

#### 藥代動力學特性

每日一次口服pitolisant 35.6mg後，穩定狀態C<sub>max</sub>和AUC分別為73 ng/mL(範圍：49.2至126 ng/mL)和812 ng\*hr/mL(範圍：518至1468 ng\*hr/mL)。Pitolisant的暴露量(C<sub>max</sub>和AUC)隨著劑量的增加而成比例增加，並於第七天達到穩定狀態。

#### 吸收

Pitolisant的達到最高血中濃度時間(T<sub>max</sub>)的中位數為時間3.5小時(2~5小時)。WAKIX的口服吸收率約為90%。

#### 食物效應

pitolisant的藥物動力學在高脂餐的狀態下並沒有顯著地被改變。

#### 分佈

Pitolisant的分佈體積約為700 L (5~10L/kg)。血清蛋白結合率約為91%~96%。pitolisant的血液對血漿的比率為0.55~0.89。

#### 排除

單次服用36毫克後，pitolisant的半衰期中位數約為20小時(7.5至24.2小時)。pitolisant的口服清除率(CL/F)為43.9升/小時。pitolisant之腎臟清除率佔比為整體清除率的2%以下。

#### 代謝

Pitolisant主要由CYP2D6代謝，其次由CYP3A4代謝；這些代謝物被進一步代謝或與glycine或glucuronic acid結合。這些代謝物均不具藥理活性。

#### 排泄

單次口服放射性標記的pitolisant 17.8毫克劑量後，約90%的劑量經由尿液被排出體外(<2%以原型排除)，而糞便中則是2.3%。

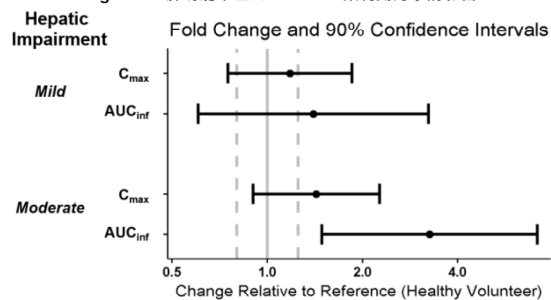
#### 特殊族群

觀察到pitolisant的藥物動力學在不同年齡(18至82歲)、性別、種族/族裔(白種人或黑人)或體重(48至103公斤)上均沒有顯著的差異。末期腎病和重度肝功能不全對pitolisant的藥物動力學的影響仍未可知。

#### 肝功能不全者

以6名輕度肝功能不全受試者(Child Pugh A)、6名中度肝不全受試者(Child Pugh B)及12名年齡、性別、身體質量指數、人種等條件相匹配的健康受試者，分別接受單劑量的WAKIX 18 mg後，來評估WAKIX在肝功能不全患者的藥物動力學。輕度或中度肝功能不全患者之pitolisant暴露量的改變摘要整理於Figure 4。目前尚未對重度肝功能不全的患者進行研究。

Figure 4: 肝功能不全對Pitolisant藥物動力學的影響



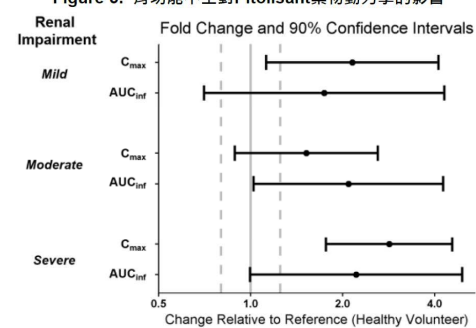
點=幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC<sub>inf</sub>=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；C<sub>max</sub>=最高血中濃度

#### 腎功能不全者

以4名輕度腎功能不全受試者(eGFR 60~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、4名中度腎功能不全受試者(eGFR為30~59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、4名重度腎功能不全受試者(eGFR為15~29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及12名腎功能正常受試者(即eGFR>90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，接受單劑量WAKIX 18 mg後，來評估WAKIX在腎功能不全患者的藥物動力學。輕度、中度和重度腎功能不全患者之pitolisant暴露量的改變摘要整理於Figure 5。尚未對末期腎臟病(ESRD)患者進行過研究。

Figure 5: 腎功能不全對Pitolisant藥物動力學的影響



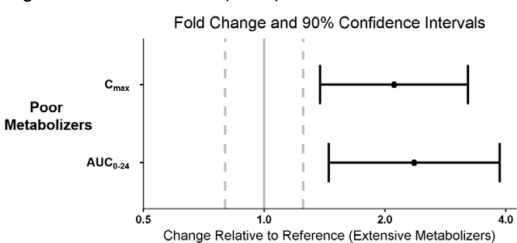
點=幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC<sub>inf</sub>=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；C<sub>max</sub>=最高血中濃度

#### CYP2D6代謝功能不良者

在3名CYP2D6代謝功能不良者(PMs)的受試者和5名CYP2D6廣泛代謝(EMs)的受試者中評估了pitolisant的藥物動力學。連續7天，在3名CYP2D6代謝功能不良者(PMs)的受試者中，服用Pitolisant 18mg的劑量，Figure 6摘要說明了CYP2D6代謝不良(PMs)者體內pitolisant暴露量的改變。

Figure 6: CYP2D6代謝不良(PMs)對Pitolisant藥物動力學的影響



點=幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

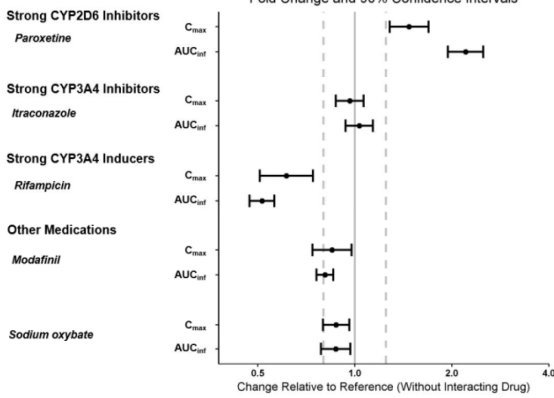
AUC<sub>(0-24)</sub>=投藥後0到24小時的曲線下面積；C<sub>max</sub>=最高血中濃度

#### 藥物交互作用

##### 其他藥物對WAKIX藥物動力學的影響

其他藥物對pitolisant藥物動力學的影響請見Figure 7 (參見【用法用量】和【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

Figure 7: 併用藥物對Pitolisant的影響



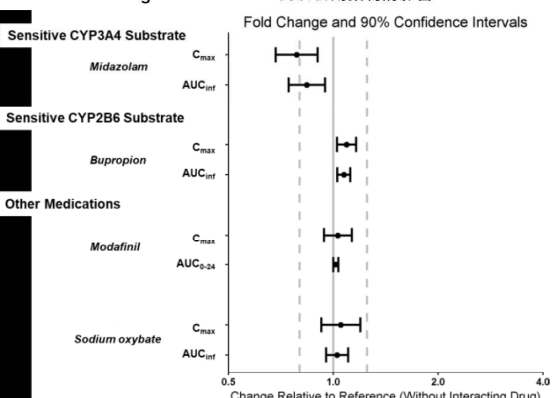
點=幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC<sub>inf</sub>=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；C<sub>max</sub>=最高血中濃度

#### WAKIX對其他藥物的藥物動力學影響

Pitolisant對其他藥物之藥物動力學的影響請見Figure 8 (參見【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】)。

Figure 8: Pitolisant對於併用藥物的影響



點=幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC<sub>inf</sub>=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；AUC<sub>(0-24)</sub>=0到24小時的曲線下面積

C<sub>max</sub>=最高血中濃度

與口服避孕藥同時使用，WAKIX可能會降低其避孕效果(參見"WAKIX"【與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用】、特許族註)。

#### 臨床前安全性數據

在小鼠1個月試驗、大鼠6個月試驗和猴子9個月試驗中，未觀察到不良效應之劑量(NOEL)分別為75、30和12 mg/kg/day。在大鼠中進行的幼年毒理試驗顯示，高劑量的Pitolisant可能導致與劑量相關的死亡率和驚厥發作，這可能歸因於大鼠體內有較高劑量的代謝產物，而人類並無此項情形。在猴子試驗中，投與最高劑量出現短暫中樞神經系統相關的臨床表徵，包括嘔吐、震顫和驚厥。在最高劑量下，猴子試驗中並沒有發現組織病理學變化；大鼠試驗中則在肝臟、脾臟、胸腺、腎上腺和肺中發現微小病理變化。Pitolisant既無基因毒性，也無致癥性。

Pitolisant的致畸作用在母體毒性劑量(maternally toxic doses)下被觀測到(大鼠和兔子的致畸性安全界限<1)。Pitolisant在高劑量時，會引起精子形態異常和運動能力降低，然而對雄性的生育指數(fertility indexes)沒有任何顯著影響；並會降低雌性大鼠的活胎百分比和增加胎植入後流產率(post-implantation loss)(安全界限為1)。Pitolisant會導致產後發育遲緩(安全界限為1)。

Pitolisant和其代謝產物已證明可穿過動物的胎盤屏障。在大鼠中進行的幼年毒理試驗顯示，高劑量的Pitolisant可能導致與劑量相關的死亡率和驚厥發作，這可能歸因於大鼠體內有較高劑量的代謝產物，而人類並無此項情形。

在大鼠的試驗中，Pitolisant的IC<sub>50</sub>超過治療劑量會阻斷hERG channel，並引起輕微的QTc延長。在臨床前試驗中，分別在小鼠、猴子和大鼠中進行了藥物依賴性和藥物濫用責任試驗(drug abuse liability studies)。然而，在耐受性、依賴性和藥物濫用相關試驗中尚無明確結論。

#### 【配伍禁忌】(依文獻記載)

不適用。