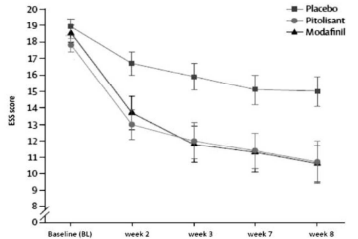


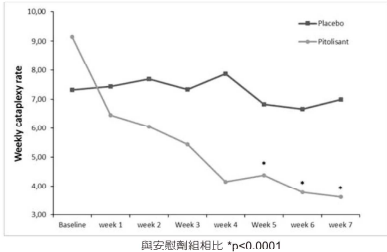
difference: -3.33; 95%CI [-5.83 to -0.83]; p < 0.05), 但與modafinil組無明顯差異(mean difference: 0.12; 95%CI [-2.5 to 2.7])。兩種士威成幼病癱瘓效果效率類似(Figure 1)。

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)



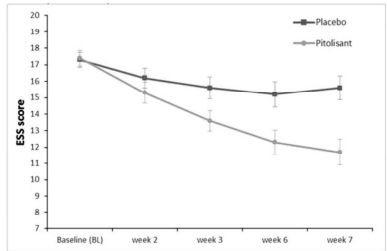
伴隨猝倒現象的成人服用Pitolisant後，與安慰劑組相比，猝倒發作頻率顯著降低，分別為-65%和-10%。Pitolisant組每劑的每日發作率(每劑試驗基值)為0.52，最終則下降至0.10。安慰劑組試驗基值為0.43，在最終訪視時為0.39，相對風險(RR)為0.38 [0.16, 0.93]。在另一個相似試驗(Harmony Ibis)中，納入165例病人(其中67例接受Pitolisant治療，33例接受安慰劑治療，65例接受modafinil治療)。該研究設計與Harmony 1相似，不同之處在於75%的病人達到了Pitolisant最大劑量的每日一次18mg，而不是Harmony 1中的36mg。由於人數分配出現重大不平衡，為了確認無群集分配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 = 0.063)。每天一次服用18mg Pitolisant對猝倒頻率的影響與第一個試驗(每天一次36mg)的結果不一致。Harmony CTP是一項Pitolisant與安慰劑的雙盲、平行分組研究，旨在確立Pitolisant對猝倒伴隨高頻率猝倒病人的療效。主要評估指標是建立試驗基值後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。本研究共納入105例具有每週猝倒發作頻率的猝倒病人之猝倒發作率作為試驗基值(54例接受Pitolisant治療，51例接受安慰劑治療)。相對劑量為每天一次4.5mg，根據治療反應和療效耐受性逐漸遞增至一天一次18或36mg，每隔一週，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試驗基值分別為7.31 (median=6.5 [4.5, 12])和9.15 (median=8.5 [6.5, 15.5])。在穩定治療期(直至治療結束)，安慰劑組和Pitolisant組的病人中，每日至少有一次猝倒發作(WRC)的幾何平均數分別為6.79 (median=6 [3, 15])和3.28 (median=3 [1.3, 6])。服用Pitolisant組相較於安慰劑組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r(P/PtB), 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試驗中基礎值至服藥第7週每週猝倒發作頻率 (幾何平均)



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)。清醒覺醒持續試驗(MWT)的結果證實了Pitolisant改善EDS的效果。MWTFinal / MWTBaseline的幾何平均值分別為1.8(5.1, 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 (ESS) (mean ± SEM) 的變化



兒童版 歐洲藥品管理局同意提交一個或多個兒童族群(伴隨或伴隨猝倒現象的猝倒症)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_{max}和AUC分別為73 ng/mL(範圍：49.2至126 ng/mL)和812 ng·hr/mL(範圍：510至1400 ng·hr/mL)。Pitolisant的暴露量(C_{max}和AUC)隨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_{max})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%。

食物影響 Pitolisant的藥物動力學在高脂餐點的狀態下並沒有顯著地被改變。

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

排泄 每次服用36毫克後，Pitolisant的半衰期中位數為20小時(7.5至24.2小時)。Pitolisant的口服清除率(CL/F)為43.9 L/hour，Pitolisant之腎臟清除率佔比為整體清除率的2%以下。

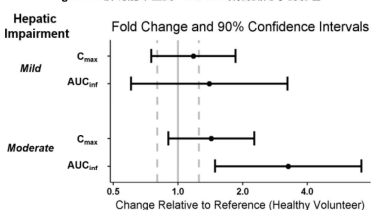
代謝 Pitolisant主要由CYP2D6代謝，其次由CYP3A4代謝；這些代謝物被進一步代謝或與glycine或glucuronic acid結合。這些代謝物均不具藥理活性。

藥效學 每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(46至103公斤)上均沒有顯著的差異。末期腎病和嚴重肝功能不全對Pitolisant的藥物動力學的影響仍未知。

肝功能不全者 以6名輕度肝功能不全受試者(Child Pugh A)、6名中度肝功能不全受試者(Child Pugh B)及12名年齡、性別、身體質量指數、人種等條件相配的健康受試者，分別接受劑量的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



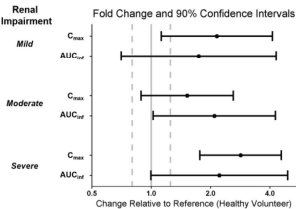
點-幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC₀₋₂₄=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；C_{max}=最高血中濃度

肝功能不全者

4名輕度肝功能不全受試者(eGFR 60 ~ 89 mL/min/1.73m²)、4名中度肝功能不全受試者(eGFR為30 ~ 59 mL/min/1.73m²)、4名重度肝功能不全受試者(eGFR為15 ~ 29 mL/min/1.73m²)及12名腎功能正常受試者(即eGFR>90 mL/min/1.73m²)，接受劑量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



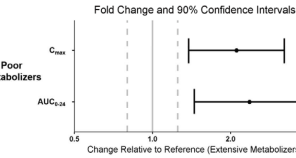
點-幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC₀₋₂₄=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；C_{max}=最高血中濃度

CYP2D6代謝功能不良者

在3名CYP2D6代謝不良(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，所有的受試者每天都接受WAKIX 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

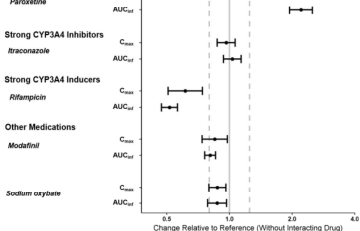
AUC₀₋₂₄=從時間0到24小時的曲線下面積；C_{max}=最高血中濃度

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】與【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



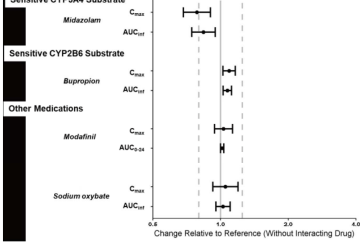
點-幾何LSM比值，誤差線=90%CI；參考虛線為0.8和1.25

AUC₀₋₂₄=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；AUC₀₋₂₄=0到24小時的曲線下面積

WAKIX對其他藥物的藥物動力學的影響

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

AUC₀₋₂₄=從時間0到時間無窮大的曲線下面積；AUC₀₋₂₄=0到24小時的曲線下面積

C_{max}=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】、特殊族群)。

臨床前安全性數據

與小鼠1個月試驗、大鼠6個月試驗和猴子9個月試驗中，未觀察到不良反應之劑量(NOAEL)分別為75、30和12 mg/kg/day。與人類相當劑量的藥物暴露量相比，安全界限(safety margins)分別為9、1和0.4。大鼠試驗中，在L_{max}會發生相當的不可逆性癱瘓發作，這可能歸因於大鼠體內較高的代謝產物，而人類並非如此。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；大鼠試驗中則在有些器官(肝臟、十二指腸、胸腺、腎上腺和肺)中發現微小病理變化。

Pitolisant既無致畸性，也無致癌性。Pitolisant的致畸作用在母體毒性劑量(maternally toxic doses)下被觀察到(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，然而對雌性大鼠的生育指數(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胚胎植入後流失率(post-implantation loss)(安全界限為1)。Pitolisant會導致產後發育遲延(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期毒理試驗顯示，高劑量的Pitolisant可能導致與劑量相關的死亡率和臟腑發育，這可能歸因於大鼠體內有較高的代謝產物，而人類並非如此。在大鼠的試驗中，Pitolisant的IC₅₀超過治療劑量會阻斷HERG channel，並引起輕微的QTc延長。在臨床試驗中，分別在小鼠、猴子和人體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、依賴性和藥物濫用試驗中尚無明確結論。

【配伍禁忌】(依文獻記載)

不適用。

【外觀】

雌雄 膜衣錠4.5毫克：雙圓形的白色膜衣錠，其中一面刻有5。

雌雄 膜衣錠18毫克：雙圓形的白色膜衣錠，其中一面刻有20。

【保存條件】

儲存於25℃以下。

須置於小孩接觸不到之處。

【包裝】

雌雄 膜衣錠4.5毫克：30錠塑膠藥盒。

雌雄 膜衣錠18毫克：30錠、90錠塑膠藥盒。

雌雄 膜衣錠4.5毫克 衛部藥輸字第028103號

雌雄 膜衣錠18毫克 衛部藥輸字第028104號

製造商：

雌雄 膜衣錠4.5毫克

Patheon

40 Boulevard de Champaret

39300 Bourguin-Jallieu

France

雌雄 膜衣錠18毫克

Inpharmsci

ZI N°2 de Prouy Rouvignies

1 rue de Nungesser 59121 Prouy

France

經銷商：

信東生股份有限公司

桃園市桃園區介壽路22號