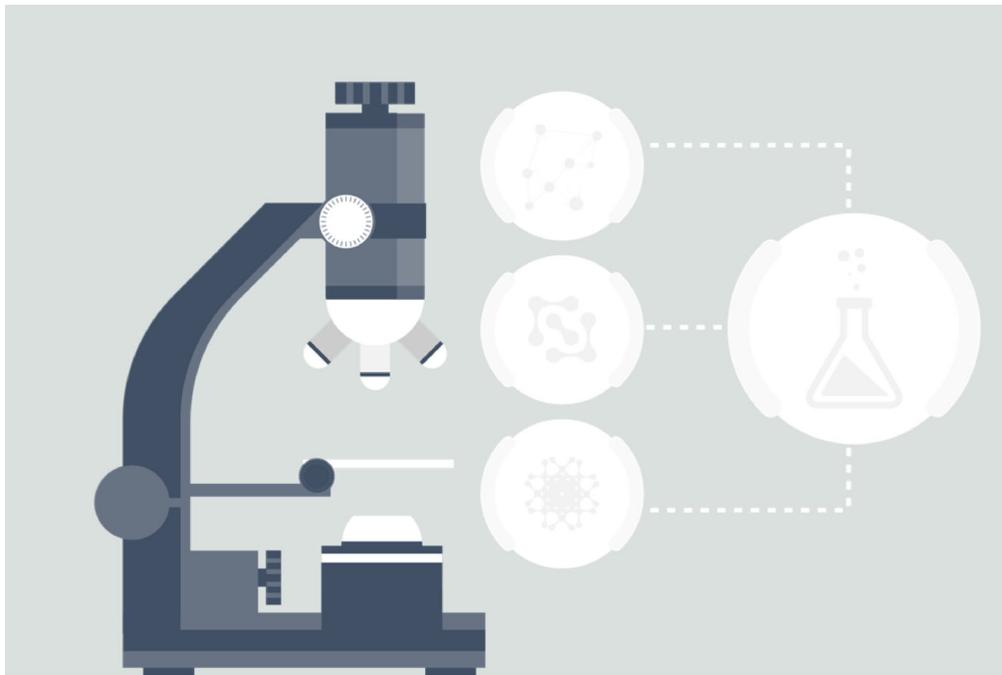


Pitolisantti

Tiina Jaakkola / Kirjoitettu 6.5.2016 / Julkaistu 21.6.2016



Wakix 4,5 mg ja 18 mg kalvopäällysteiset tabletit, Bioprojet pharma

Pitolisantti on ensimmäinen keskushermoston histamiinin H₃-reseptorien kautta vaikuttava lääkeaine. Se on tarkoitettu aikuispotilaiden tyypin 1 ja 2 narkolepsian hoitoon. Pitolisantti laajentaa olemassa olevaa narkolepsian lääkehoitovalikoimaa.

Narkolepsia on harvinainen krooninen sairaus, jossa keskushermoston kyky säädellä normaalia uni-valverytmiä häiriintyy. Narkolepsian pääoire on poikkeava päiväaikainen väsymys ja pakonomainen nukahtelu. Toinen tyypillinen oire on katapleksia, eli voimakkaisiin tunnetiloihin liittyvä lihasjänteiden katoaminen. Lisäksi narkolepsiaan liittyy katkonainen yöuni, unihalvauksia ja hallusinaatioita sekä usein painon nousua ja depressiota.

Tyypin 1 narkolepsiassa (narkolepsia-katapleksia) taustalla on oreksiinia tuottavien solujen tuhoutuminen hypothalamuksessa mahdollisesti autoimmuunipohjaisella mekanismilla. Tyypin 2 narkolepsiassa (narkolepsia ilman katapleksiaa) selkäydinnesteen oreksiinipitoisuus on normaali, eikä taudin syy ole tiedossa.

Nykykäytännön mukaisesti ensisijaislääkkeet narkolepsian hoidossa ovat keskushermostoa stimuloiva modafiini, jota käytetään poikkeavan nukahtelun hoidossa ja keskushermostoa lamaava natriumoksibaatti, joka vähentää päiväväsymystä, katapleksiaa ja katkonaista yöunta. Molemmat lääkeaineet ovat erityiskorvattavia. Lisäksi väsymyksen hoitoon on käytetty metyyylifenidaattia ja muita keskushermostoa stimuloivia lääkkeitä. Katapleksiaan, unihalvauksiin ja hypnagogisiin hallusinaatioihin on käytetty trisyklisiä lääkkeitä ja muita masennuslääkkeitä, mutta näillä lääkkeillä ei ole virallista käyttöaihetta narkolepsian hoidossa.

Käyttöaiheet ja annostus

Pitolisantti on tarkoitettu aikuispotilaiden narkolepsian, johon liittyy tai ei liity katapleksiaa, hoitoon. Hoito on aloitettava unihäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Pitolisantin suositeltu aloitusannos on 9 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa korkeintaan 36 mg:aan vuorokaudessa tai pienentää 4,5 mg:aan hoitovasteen mukaan. Lääke otetaan kerta-annoksena aamupalan yhteydessä.

Eläinkokeissa pitolisantin on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisyyttä. Sen vuoksi valmistetta ei saa käyttää raskaana oleville eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei raskauden luotettavasta ehkäisystä ole huolehdittu. Pitolisantti saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Imettäminen on käytön aikana vasta-aiheista.

Farmakologia

Pitolisantti on ensimmäinen keskushermoston histamiinin H₃-reseptoreiden kautta vaikuttava lääkeaine. Se on H₃-autoreseptorin antagonisti/käänteisagonisti, joka parantaa vireystilaa lisäämällä histamiinin vapautumista ja voimistamalla histaminergisten hermosolujen toimintaa. Lisäksi pitolisantti muovaa muiden välittäjäainejärjestelmien toimintaa ja lisää muun muassa asetyylikoliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista aivoista. H₁-reseptoreita estävät lääkkeet (esim. trisykliset masennuslääkkeet, mirtatsapiini, veri-aivoesteen läpäisevät antihistamiinit) saattavat heikentää pitolisantin tehoa estämällä aivoihin vapautuvan histamiinin vaikutusta H₁-reseptoreihin.

Pitolisantin puoliintumisaika on 10–12 tuntia. Yksilöiden välinen vaihtelu pitolisantin pitoisuuksissa on melko suurta. Munuaisten ja maksan toiminta on otettava huomioon pitolisantin annostelussa.

Kliinisesti merkittävien lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus on huomioitava, jos pitolisanttia käytetään samanaikaisesti maksan CYP-entsyymien toimintaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa. Entsyymi-induktori rifampisiini pienensi pitolisantin AUC-arvoa 50 % ja CYP2D6:n inhibiittori paroksetiini kaksinkertaisti sen. *In vitro* -tulosten perusteella pitolisantti indusoi CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C- ja UGT-entsyymejä ja P-glykoproteiinia sekä estää OCT1-transportterea. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on perusteltua odottaa, vaikka kliinistä tutkimustietoa yhteisvaikutusten suuruudesta ei ole saatavilla.

Teho

Pitolisantin tehoa on tutkittu kahdessa kahdeksan viikon kestoisessa, satunnaistetussa ja kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa (n = 259). Tutkimuksissa pitolisanttia verrattiin lumelääkkeeseen ja modafiniiliin. Päävastemuuttujana oli potilaan ilmoittama muutos ESS (Epworth Sleepiness Scale) -pistemäärässä, joka pitolisantin maksimiannoksella 36 mg oli lumelääkettä suurempi (keskimääräinen ero -3,33; 95 % LV -5,83...-0,83; p < 0,05) mutta ei eronnut modafiniilista.

Toisessa tutkimuksessa pienempää pitolisanttiannosta (maksimiannos 18 mg) saaneiden ESS-pistemäärän muutos ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Toissijaisten, valppaustilaa ja huomiokykyä mittaavien objektiivisten testien (MWT ja SART) tulokset paranivat pitolisanttiryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna.

36 mg:n maksimiannoksella tehdyssä tutkimuksessa päivittäisten katapleksia kohtausten esiintymistiheys pieneni pitolisanttiryhmässä (-65 %) enemmän kuin lumeryhmässä (-10 %). Katapleksia kohtausten määrä väheni myös erillisessä myyntilupaa tukevassa, katapleksiapotilailla (n = 105) tehdyssä tutkimuksessa. Kontrolloitua tutkimustietoa valmisteen pitkäaikaisesta tehosta ei toistaiseksi ole tarjolla.

Haittavaikutukset

Pitolisantin yleisimmät haittavaikutukset ovat unettomuus, päänsärky, pahoinvointi ja psykiatriset haitat. Pitolisantti voi vaikutusmekanismiinsa perustuen lisätä histamiinivälitteistä vatsahappojen eritystä. Pitolisantti pidentää QT-aikaa terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla (3–6-kertaisilla annoksilla), joten potilaita, joilla on muita QT-aikaa

vaikuttavia riskitekijöitä tai lääkkeitä, tai joilla pitolisantin pitoisuudet voivat nousta (yhteisvaikutukset, maksan ja munuaisten vajaatoiminta), on seurattava tarkasti.

Pohdinta

Pitolisantti on ensimmäinen (first-in-class) myyntiluvan saanut H3-reseptorin kautta vaikuttava lääke ja se laajentaa narkolepsian lääkehoitovalikoimaa. Euroopan lääkeviranomaisen on myöntänyt pitolisantille niin sanotun harvinaislääkestatuksen, jonka tarkoituksena on edistää myyntiluvallisten lääkkeiden kehittämistä harvinaisten ja vakavien sairauksien hoitoon tarjoamalla neuvontaa, alennusta hallinnollisiin maksuihin ja kymmenen vuoden suojan geneeriseltä kilpailulta.

Pitolisantilla voidaan lievittää narkolepsiaa ja katapleksiaa sairastavien potilaiden keskeisiä oireita, mutta valmiste ei vaikuta taudin kulkuun tai oreksiinia tuottavien solujen tuhoutumiseen.

Tiina Jaakkola

LT

Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

[Solriamfetolihydrokloridi](#)

HYVÄ TIETÄÄ

Wakix-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 31.3.2016. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Hublin C. Narkolepsia ja muut keskushermostoperäiset hypersomniat. Lääkärin käsikirja (päivitetty 20.6.2013). www.terveysportti.fi

Sarkanen T, ym. Narkolepsia autoimmuunisairautena. Duodecim 2015; 131(12): 1153–60.

Scammell T.E. Narcolepsy. N Engl J Med 2015; 373: 2654–62.