新藥介紹- Pitolisant (Wakix®)

林秉賢 蘇連益

一、前言

猝睡症 (Narcolepsy) 是一種白天可能伴隨猝倒的嗜睡症狀，猝睡症可能與食慾激素 (Orexin) 的減少、遺傳因素和自體免疫有關。Orexin由下視丘分泌，能夠活化大腦，使大腦維持在清醒狀態，並防止突然進入快速動眼期睡眠 (Rapid Eye Movement, REM) 或非快速動眼期睡眠 (Non-Rapid Eye Movement, NREM) 的睡眠，因此當食慾激素缺乏時，將誘發猝睡症的發生。

猝睡症被視為一種睡眠及清醒控制的障礙，因為睡眠及清醒狀態相互影響，病人會出現白天嗜睡、突然跌倒、夜間睡眠障礙和入睡前幻覺等相關症狀。然而，並非所有病人都會經歷所有這些症狀；此外，猝睡症病人還常伴有憂鬱、失眠、不寧腿症候群、睡眠呼吸中止症和肥胖等問題[1,2]。根據國內研究顯示[3]，台灣猝睡症的盛行率約為每10 萬人12.9 人，發生率約為每10萬人0.29 人。

二、Pitolisant的作用機轉[4]：

Pitolisant 是一種口服的藥物，屬於組織胺 H3 受體拮抗劑／反向致效劑，通過阻止組織胺自體受體的作用來增強大腦中組織胺神經元的活動。組織胺神經元在整個大腦中都有分布，對保持清醒狀態至關重要。除了這些作用外，Pitolisant 還能調節其他神經傳遞物質的系統，增加大腦中乙醯膽鹼、正腎上腺素和多巴胺的釋放。然而，沒有證據顯示 Pitolisant 能促進某些大腦區域 (如伏隔核) 釋放多巴胺。

三、藥物動力學[4]：

Pitolisant的口服吸收率約為90%，服藥後約3.5小時後達到最高血中濃度；血清蛋白結合率為91-96%；半衰期為7.5至24.2小時 (中位數為20小時)；主要由肝臟的CYP2D6酵素代謝，次要由CYP3A4酵素代謝；約90%的藥物經尿液排出、2.3%經糞便排出。

四、核准適應症與建議劑量[4]：

Pitolisant建議以最低有效劑量每天9mg為起始劑量。經過一週可以根據病人對藥物的反應增加至每天18mg 或減少至每天4.5 mg。醫師可透過病人的反應評估進行劑量的調整，每天建議劑量範圍是4.5mg至36mg。

藥物的劑量應從最低有效劑量開始，根據病人反應和耐受性調整，每日劑量不超過36毫克。成人在第1週服用每日9毫克，第2週可調整至每日18毫克或4.5毫克，第3週可增加至每日36毫克。兒童在第1週服用每日4.5毫克，第2週可增加至每日9毫克，第3週可增加至每日18毫克，第4週對體重40公斤及以上的兒童劑量可增加至每日36毫克，對體重小於40公斤的兒童劑量可增加至每日18毫克。每日總劑量應在早餐時一次服用，劑量可根據醫師評估隨時調整。

(1) 用於治療6歲以上猝睡症病人 (無論是否伴隨猝倒現象)，

(2) 改善成年阻塞性睡眠呼吸中止 (Obstructive sleep apnea, OSA) 病人的覺醒狀態，並減少白天過度嗜睡 (Excessive daytime sleepiness, EDS)。這些OSA病人的EDS無法通過如持續性呼吸道正壓 (Continuous positive airway pressure, CPAP) 等主要治療方法獲得滿意的結果或對此無法耐受。

五、臨床研究療效結果[4]：

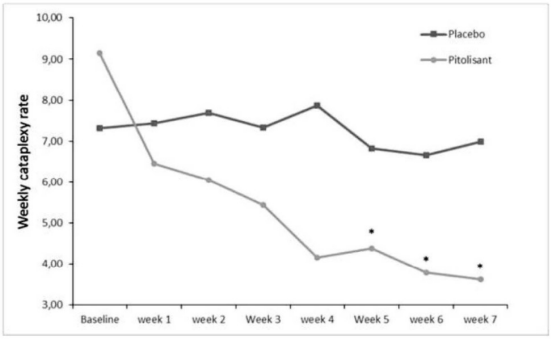
兩項關鍵臨床試驗——Harmony 1和Harmony CTP——評估了Pitolisant在猝睡症治療中的療效和安全性。

在樞紐試驗 (Harmony 1) 中，採用了雙盲、隨機、安慰劑對照和 modafinil (400 毫克/日) 對照的平行試驗設計來評估 Pitolisant 的劑量適應性。該試驗共納入 94 名受試者，其中 31 名接受 Pitolisant 治療，30 名接受安慰劑，33 名接受 modafinil 治療。初始劑量為每日 9 mg，根據病人治療反應和耐受性，每週可增加至每日18mg或36 mg；有60%病人達到目標劑量36mg/day；試驗採用Epworth嗜睡量表 (Epworth Sleepiness Scale, ESS) 評估 Pitolisant 對白天過度嗜睡（EDS）的影響。結果顯示 Pitolisant明顯優於安慰劑組，但與modafinil組無顯著差異。

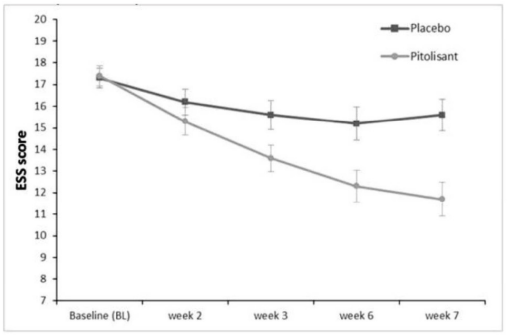
在Harmony CTP試驗中，評估Pitolisant對伴有高頻率猝倒的猝睡症病人的療效，主要評估病人每週平均猝倒次數的變化；共有105名受試者，隨機分組後分別接受Pitolisant (n=54) 或安慰劑 (n=51) 治療。起始劑量為4.5mg/day，根據病人耐受性每週逐步增加劑量至9mg/day、18mg/day或36mg/day；有65%的病人達到最高目標劑量 (36mg/day)，本試驗分析每週猝倒突發率 (weekly rate of cataplexy, WRC)，結果顯示Pitolisant優於安慰劑組，Pitolisant顯著降低了每周猝倒的次數，相較於安慰劑組，治療結束時猝倒頻率顯著降低64%。

六、給藥方法[4]：

建議Pitolisant每天在早餐時服用一次，藥品的吸收不會受到食物中脂肪的影響。並應根據病人對藥品的耐受性逐步調整劑量；起始劑量為每天9毫克，持續一週；之後可以根據病人的耐受性每週將劑量增加或減少一倍。每日最高劑量為36毫克。



圖二、Harmony CTP服藥7週每週猝倒頻率



圖三、Harmony CTP服藥7週ESS的變化

七、不良反應與禁忌症[4]：

由於動物研究顯示Pitolisant具生殖毒性(包含致畸胎)，且其代謝產物可穿透胎盤，故除非經醫師評估後認為益處大於對胎兒的潛在風險，否則懷孕期間不應使用Pitolisant；動物研究也指出，Pitolisant及其代謝物會隨著乳汁排出。因此使用Pitolisant期間應禁止哺乳，此外，Pitolisant及其代謝物可能會降低避孕藥的有效性，因此服用本藥的婦女應在服藥期間至停藥後21天內採取避孕藥以外的有效避孕措施。

常見的不良反應包含頭痛 (18%)、噁心 (6%)、失眠 (6%)、焦慮 (5%)、上呼吸道感染 (5%)、肌肉疼痛 (5%)、睡眠障礙 (3%)、食慾下降 (3%)、腹痛 (3%)、心跳加速 (3%)、口乾 (2%)；其他不良反應包括體重增加、自殺意圖、QT波段延長，Pitolisant可能會引起心電圖異常 (QT波段延長)；因此應避免用於有心律不整的病人，及並避免與其他已知會延長QT波段的藥品併用。

八、特殊族群[4]：

由於缺乏足夠的臨床研究數據以確立Pitolisant 對 18 歲以下孩童及青少年的安全性及療效，因此不建議在此年齡組中使用。

輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh A) 不需要調整劑量；中度肝功能不全病人(Child-Pugh B) 經過起始劑量兩週後，最大劑量可以增加至每天18mg；而重度肝功能不全的並人 (Child-Pugh C) 則禁止使用Pitolisant。腎功能不全病人腎絲球過濾率 (eGFR) ≥60 mL/minute/1.73 m^2不需要調整劑量；eGFR介於15至60 mL/minute/1.73 m^2者，使用起始劑量一週後，最大劑量可以增加至每天18mg；eGFR <15 mL/minute/1.73 m^2者則不建議使用。

九、結論：

Pitolisant是一種Histamine-3的結抗劑，建議每日早餐時服用一次，並需根據病人的反應逐步調整劑量。肝腎功能不全的病人需進行劑量調整；女性在服藥期間及停藥後21天內應採取避孕藥以外的有效避孕措施；使用Pitolisant期間應禁止哺乳。由於Pitolisant使用上有許多需要注意的事項，應在醫師指導下謹慎使用。

十、資料來源：

1. Uptodate: Clinical features and diagnosis of narcolepsy in adults. Retrieved March 24 , 2024 , from https://www.uptodate.com/contents/search
2. 陳怡儒, 王詩涵. (2023). 猝睡症治療指引更新及藥物介紹. 藥學雜誌, 39(1), 79-86.
3. Yeh J-Y, Shyu Y-C, Lee S-Y, et al. Comorbidity of narcolepsy and psychoticdisorders: a nationwide population-based study in Taiwan. Frontiers inpsychiatry 2020; 11: 205.
4. 藥品仿單: Wakix 18mg film-coated tablets. SmPC_ Mar-2024