



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PITOLISANTUM

INDICAȚIE: *la adulți pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie*

Data depunerii dosarului	12.11.2020
Numărul dosarului	18080

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pitolisantum
- 1.2. DC: Wakix 4,5 mg
- 1.3. Cod ATC: N07XX11
- 1.4. Data eliberării APP: 31 Martie 2016
- 1.5. Deținătorul de APP: Bioprojet Pharma-Franța
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	4,5 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. HDPE x 30 compr. film. (3 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj **1628,57 lei**

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică **54,28 lei**

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Wakix 4,5 mg

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Wakix este indicat la adulți pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie.	Wakix trebuie administrat în cea mai mică doză eficientă, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi: - Săptămâna 1: doza inițială este de 9 mg (două comprimate de 4,5 mg) pe zi. - Săptămâna 2: doza poate fi crescută la 18 mg (un comprimat de 18 mg) pe zi sau redusă la 4,5 mg (un comprimat de 4,5 mg) pe zi. - Săptămâna 3: doza poate fi crescută la 36 mg (două comprimate de 18 mg) pe zi. Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment în funcție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.	Nu este menționată.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici sunt disponibile date limitate. Prin urmare, doza trebuie ajustată conform stării funcției renale și hepatice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza maximă zilnică trebuie să fie de 18 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), după două săptămâni de la începerea tratamentului, doza zilnică poate fi crescută fără a depăși doza maximă de 18 mg.

Pitolisantul este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea pitolisantului la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Metabolizatori lenți

Prin comparație cu metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6, este observată o expunere sistemică mai mare (de până la 3 ori) la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6. În cadrul schemei de creștere a dozei, creșterea dozei trebuie să țină cont de această expunere mai mare.

1. GENERALITĂȚI PRIVIND NARCOLEPSIEI

Această entitate clinică este de mult cunoscută profesiei medicale. Gélineau i-a dat numele de narcolepsie în 1880, deși mai mulți autori au descris atacurile recurente ale somnului irezistibil chiar înainte de acel moment. Gélineau menționase, de asemenea, că atacurile de somn erau uneori însoțite de căderi („astazii”), dar Loewenfeld, în 1902, a recunoscut mai întâi asocierea comună dintre atacurile de somn și paralizia temporară a musculaturii somatice în timpul crizei de răs, furie și alte stări emoționale; aceasta a fost denumită inhibiție cataplectică de Henneberg (1916), iar mai târziu cataplexie de către Adie (1926). Termenul de paralizie a somnului—Utilizată pentru a desemna scurta, episodică pierdere a mișcării voluntare care apare în perioada adormirii (hipnagogică sau predormitală) sau mai rar la trezire (hipnopompică sau postdormitală) - a fost introdusă de SA Kinnier Wilson în 1928. De fapt, Weir Mitchell descriesese această ultimă tulburare în 1876, sub titlul de paralizie nocturnă.

Narcolepsia este un sindrom clinic marcat de somnolență excesivă cronică, debilitantă în timpul zilei (EDS) și prezența instabilității stării de excitație în care pragurile dintre diferitele etape ale somnului și trezirii sunt ușor de trecut.^{1, 2} Există două tipuri de narcolepsie, diferențiate de prezența cataplexiei (episoade scurte recurente de pierdere bruscă, de obicei simetrică a tonusului muscular cu conștiința reținută precipitată de emoții puternice) și de nivelurile de hipocretină-1 ale lichidului cefalorahidian (LCR).³

- *Narcolepsia de tip 1* (denumită adesea narcolepsie cu cataplexie) se distinge fie prin prezența cataplexiei, fie prin niveluri scăzute de hipocretină-1 CSF (= <110 pg / ml) și se estimează că are o prevalență de 14-50 la 100.000 de persoane și o incidență de 4,87 la 100.000 de ani-persoană.⁴⁻⁶

- *Narcolepsia de tip 2* are cataplexie absentă și fie niveluri normale (> 110 pg / ml), fie niveluri de hipocretină-1 CSF nemediat.² Prevalența narcolepsiei de tip 2 nu este bine studiată, dar se estimează a fi



de aproximativ 20-65 la 100.000 de persoane.^{6, 7}

Alte simptome comune ambelor tipuri de narcolepsie includ somnul fragmentat, perturbat, halucinațiile hipnogogice și hipnopompice (percepții vizuale auditive sau vizuale la debutul sau compensarea somnului), comportamente automate (activități efectuate fără conștientizare) și paralizia somnului (incapacitatea temporară de mișcare în timp ce adormi sau se trezește).^{4, 8}

Pacienții cu narcolepsie pot intra în somn cu mișcare rapidă a ochilor (REM) mai devreme (<90 min) după inițierea somnului pe timp de noapte și au perioade REM de debut în somn care apar în timpul somnurilor de zi. Alte anomalii ale somnului sunt, de asemenea, frecvente, inclusiv respirația tulburată de somn, mișcările periodice ale somnului și tulburarea de comportament a somnului REM. Depresia, anxietatea și obezitatea sunt, de asemenea, frecvent comorbide. Pacienții cu narcolepsie au o calitate a vieții redusă, deoarece diagnosticul afectează multe aspecte ale funcționării lor de zi cu zi, inclusiv performanța la locul de muncă/școală, relațiile sociale și sănătatea mintală. Debutul narcolepsiei apare cel mai adesea între zece și 25 de ani, dar poate apărea încă de la 5 ani sau după 40 de ani. Observarea debutului în timpul vârstei adulte târzii poate fi confundată cu întârzieri în diagnostic.¹

Trezirea este promovată de mai multe circuite cerebrale interconectate care controlează sistemele de excitare ascendente. Acestea provin din nuclee multiple care coordonează eliberarea neurotransmițătorilor care promovează trezirea, inclusiv norepinefrină, serotonină, dopamină, histamină și acetilcolină. Neuronii hipotalamici laterali care conțin hipocretină-1 și -2, cunoscuți și sub denumirea de orexină A și B, susțin starea de veghe prin activarea neuronilor care favorizează starea de veghe în alte regiuni hipotalamice, inclusiv nucleul tuberomamilar și se proiectează atât la nivelul cortexului, a creierului bazal, cât și a talamusului și nucleului caudat până la trunchiul cerebral nucleii monoaminergici, cel mai proeminent *locus coeruleus*.⁹ Hipocretinele stimulează, de asemenea, zonele creierului care inhibă somnul REM. Există doar 10.000-20.000 de neuroni care produc hipocretină, iar pierderea selectivă a acestor neuroni din cauza unei etiologii presupuse autoimune este implicată ca fiind cauza principală a EDS și cataplexiei în narcolepsie de tip 1.^{10, 11} Doi receptori, *hcrt1* și *hcrt2*, mediază efectele hipocretinei la mamifere.¹² Absența receptorilor *hcrt2* la șoareci are ca rezultat cataplexie și perturbări în timpul trezirii comparativ cu tipul sălbatic.^{3, 14} Câini cărora le lipsește receptorii *hcrt2* au, de asemenea, forma canină de narcolepsie cu cataplexie și au scăderea histaminei și creșterea concentrației de dopamină în cortex și talamus.¹⁵

Sistemul de hipocretină acționează împreună cu histamina, care are, de asemenea, un rol esențial în calea de promovare a trezirii din creier prin reglarea ciclului circadian luminos/întunecat. Crește în timpul stării de veghe și revine la niveluri mai mici în timpul somnului.¹⁶ Histamina provine din nucleul tuberomamilar din hipotalamusul posterior și se proiectează în mai multe regiuni cerebrale de la trunchiul



cerebral la cortex. Există patru subtipuri diferite de receptori de histamină (H1-H4). Activitatea de veghe a histaminei este mediată de receptorii H1 (H1R), care sunt vizați de antihistaminice clasice, rezultând un efect sedativ. Receptorul H3 presinaptic (H3R) are un rol unic ca autoreceptor datorită efectului său inhibitor asupra eliberării și formării histaminei.¹⁷ Deși concentrat în sistemul nervos central (SNC), H3R poate fi găsit și în sistemele pulmonare, gastrointestinale și cardiovasculare.¹⁸ Este prezent și pe terminalele axonice ale neuronilor nehistaminergici (heteroreceptori) și are un efect inhibitor asupra eliberării altor neurotransmițători, în special norepinefrină, acid γ -aminobutiric (GABA), dopamină, serotonină, acetilcolină și glutamat. H3R-urile rămân active constitutiv, rezultând un efect inhibitor continuu chiar și în absența histaminei.¹⁹

Atât hipocretina, cât și sistemul histaminergic joacă roluri coincidente în controlul stării de veghe.²⁰ Sistemul de hipocretină inervează neuronii histaminici, așa cum s-a dovedit în modelul rozătorului și al peștilor zebură.²¹⁻²³ Neuronii histaminergici primesc aport hipocretinergic prin receptorii hcrr2.^{24, 25} Hipocretin-1 și hipocretin-2 depolarizează neuronii tuberomamilarari histaminergici și cresc rata de tragere a acestora prin acțiunea asupra receptorilor postsinaptici. Studiile imunocitochimice arată că neuronii histaminici și hipocretinici sunt localizați foarte aproape unul de celălalt.²¹ Neuronii hipocretinici sunt, de asemenea, puternic inervați de neuronii histaminergici. Histamina are, de asemenea, un rol esențial în dezvoltarea sistemului de hipocretină în larvele de pește zebură, care este mediată prin H1R.²³ La șoareci knockout fără H1R, concentrația de hipocretină în LCR a scăzut comparativ cu martorul.²⁶ La pacienții narcoleptici cu neuronii hipocretin redus, concentrația de histamină în LCR a fost, de asemenea, mai mică decât martorii sănătoși.²⁷⁻²⁹

Medicamente disponibile pentru narcolepsie

Există mai multe intervenții nonfarmacologice care pot ajuta la gestionarea simptomelor narcolepsiei. Acestea includ somnul programat, igiena bună a somnului și evitarea medicamentelor care pot agrava somnolența în timpul zilei.³⁰ Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți, au nevoie de medicamente pentru a reduce somnolența și cataplexia. Agenții care promovează trezirea modafinil și armodafinil sau enantiomer R sunt medicamente de primă linie pentru tratamentul EDS în narcolepsie. Mecanismul lor exact de acțiune în promovarea stării de veghe nu este pe deplin înțeles, dar pare a fi mediat de semnalizarea dopaminergică crescută prin blocarea recaptării dopaminei.³¹ Stimulenții, inclusiv amfetaminele și metilfenidatul, sunt agenți de a doua linie din cauza potențialului de abuz și a efectelor secundare simpatomimetice. Metilfenidatul inhibă, de asemenea, recaptarea dopaminei și norepinefrinei în SNC, în timp ce amfetaminele cresc atât eliberarea de dopamină, cât și norepinefrina în SNC și blochează recaptarea acestora. Solriamfetol, inhibitor al recaptării dopaminei și norepinefrinei, a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) ca tratament de primă linie pentru pacienții

adulți cu EDS în cadrul narcolepsiei.³² Singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul cataplexiei este oxibatul de sodiu al cărui mecanism este slab înțeles, dar pare a fi legat de stimularea GABA B receptorilor. De asemenea, îmbunătățește EDS și poate fi considerat o terapie de primă linie atunci când cataplexia este coexistentă și necesită terapie. Medicamentele off-label utilizate pentru cataplexie includ antidepressive triciclice (TCA), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei.³³ Multe dintre tratamentele disponibile pentru narcolepsie fie tratează doar parțial simptomele sale (adică agenți care promovează trezirea fără efect asupra cataplexiei), fie necesită scheme de dozare complexe și autodisciplină (oxibat de sodiu). Este nevoie de noi terapii care au efecte secundare limitate, potențial de abuz și eficacitate asupra narcolepsiei predominante a simptomelor.³⁴

Pitolisant (marca Wakix[®]) este aprobat pentru tratarea narcolepsiei fără cataplexie în Statele Unite și a narcolepsiei cu cataplexie în Europa. Este un agent de primă clasă care utilizează în mod unic rolul histaminei în reglarea stării de veghe.

2. LOCUL ȘI ROLUL WAKIX ÎN TRATAMENTUL NARCOLEPSIEI CU SAU FĂRĂ CATAPLEXIE

Blocarea H3R a devenit o țintă în gestionarea tulburărilor de hipersomnie, inclusiv narcolepsie. Participarea H3R la controlul tonic al eliberării histaminei necesită ca potențialii antagoniști să aibă activitate intrinsecă puternică ca agoniști inversi pentru a inversa pe deplin activitatea sa extrem de constitutivă.¹⁷ Pitolisantul, cunoscut anterior sub numele de BF2.649 și tiprolisant, este primul antagonist H3R non-imidazol/agonist invers care a progresat în dezvoltarea clinică.

Pitolisantul este un derivat de N-piperidil care acționează ca un antagonist competitiv. Blochează activitatea autoinhibitoare a histaminei și a agoniștilor H3R la eliberarea endogenă de histamină. De asemenea, crește eliberarea de histamină peste nivelul bazal. De asemenea, crește eliberarea acetilcolinei în cortexul prefrontal și hipocampus, așa cum s-a dovedit la șobolani, sporind excitația. Pitolisantul crește preferențial dopamina în cortexul prefrontal, dar nu și în complexul striatal care cuprinde nucleul accumbens.¹⁷ Selectivitatea Pitolisantului de eliberare de dopamină a fost confirmată la modelele de șobolani comparativ cu modafinil, care a crescut eliberarea de dopamină în nucleul accumbens. Pitolisantul este primul medicament aprobat de FDA care tratează hipersomnolența în narcolepsie.

Wakix a fost investigat în 2 studii principale care au implicat un total de 261 de adulți cu narcolepsie, dintre care majoritatea au avut, de asemenea, cataplexie. Studiile au comparat Wakix cu placebo. Principala măsură a eficacității s-a bazat pe modul în care s-au simțit pacienții adormiți în timpul zilei, evaluarea utilizând Scala de Somnolență Epworth (ESS). Aceasta este o scară standard utilizată la pacienții cu narcolepsie care variază de la 0 la 24.

Primul studiu a demonstrat faptul că Wakix a fost mai eficient decât placebo în reducerea



somnolenței diurne. Astfel, pacienții care au luat Wakix au avut o reducere medie cu 3 puncte în scara ESS decât cei care au luat placebo după 8 săptămâni de tratament. Rezultatele acestui studiu au arătat, de asemenea, o scădere a numărului de atacuri de cataplexie. Al doilea studiu nu a arătat însă o diferență între Wakix și placebo în ceea ce privește reducerea somnolenței sau cataplexiei.

Atunci când analizăm somnolența, utilizând pentru evaluare un test obiectiv numit Întreținerea testului de veghe, rezultatele celor două studii au arătat că Wakix a îmbunătățit semnificativ starea de veghe comparativ cu placebo.

Într-un studiu suplimentar la 105 pacienți cu narcolepsie și cataplexie, Wakix a fost, de asemenea, mai eficient decât placebo la reducerea numărului de atacuri de cataplexie pe săptămână, numărul de atacuri de cataplexie scăzând de la aproximativ 9 la aproximativ 3 pe săptămână la pacienții care au luat Wakix, în timp ce a rămas la aproximativ 7 pe săptămână la pacienții la care s-a administrat placebo.³⁵

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, la data de 10. Iulie 2007 produsul medicamentos "Clorhidrat de 1-{3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil}piperidin" a fost desemnat ca produs medicamentos orfan pentru indicația: *Tratamentul narcolepsiei*. Prin decizia Parlamentului European și al Consiliului nr. C(2007)3432 din 10. 07.2007 desemnarea produsului "Clorhidrat de 1-{3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil}piperidin" ca orfan, a fost înregistrată în Registrul comunitar al medicamentelor orfane cu nr. EU/3/07/459 și deținută de Bioprojet. În noiembrie 2015, Bioprojet și-a schimbat numele în Bioprojet Pharma.

În anul 2016, producătorul medicamentului Wakix 4,5 comprimate filmate (DCI Pitolisantum), Bioprojet Pharma, Franța, a solicitat Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, menținerea statutului de medicament orfan. Prin urmare, la data de 19 aprilie 2016, Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Wakix (pitolisant) pentru tratamentul narcolepsiei. La momentul deciziei, Comitetului pentru produse medicamentoase orfane a concluzionat că narcolepsia a rămas o afecțiune debilitantă pe termen lung, deoarece provoacă somnolență excesivă în timpul zilei și cataplexie (slăbiciune musculară bruscă), crescând riscul de accidente și interferă cu viața normală.

În raportul elaborat de către Comitetul pentru produsele medicamentoase orfane al Agenției Europene a Medicamentului conform informațiilor furnizate de sponsor, a concluzionat că prevalența narcolepsiei rămâne sub plafonul pentru acordarea statutului de orfan, care este de 5 persoane din 10.000.³⁶



4. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: *</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

5. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Pitolisantium** și **DC Wakix** întrunește punctajul de admitere **condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C în regim de compensare 100%.*

6. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Pitolisantium** indicat *la adulți pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie.*



Referințe:

1. Scammell TE. *Narcolepsy*. N Engl J Med. 2015;373(27):2654–2662. doi:10.1056/NEJMra1500587;
2. Thorpy MJ. *Narcolepsy, a Clinical Guide*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015;
3. Darien I. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; 2014;
4. Longstreth WT, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. *The epidemiology of narcolepsy*. Sleep. 2007;30(1):13–26. doi:10.1093/sleep/30.1.13;
5. Hale L, Guan S, Emanuele E. *Narcolepsy: A Clinical Guide*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015;
6. Scheer D, Schwartz SW, Parr M, Zgibor J, Sanchez-Anguiano A, Rajaram L. *Prevalence and incidence of narcolepsy in a US health care claims database, 2008-2010*. Sleep. 2019;42;
7. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. *The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study*. Sleep. 2002;25(2):197–202. doi:10.1093/sleep/25.2.197;
8. Guilleminault C, Billiard M, Montplaisir J, Dement WC. *Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness*. J Neuro Sci. 1975;26(3):377–393. doi:10.1016/0022-510X(75)90209-9;
9. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. *Neural circuitry of wakefulness and sleep*. Neuron. 2017;93(4):747–765. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.014;
10. Mahoney CE, Cogswell A, Korálnik IJ, Scammell TE. *The neurobiological basis of narcolepsy*. Nat Rev Neurosci. 2019;20(2):83–93. doi:10.1038/s41583-018-0097-x;
11. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. *Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy*. Lancet. 2000;355(9197):39–40. doi:10.1016/S0140-6736(99)05582-8;
12. Sakurai T. *The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness*. Nat Rev Neurosci. 2007;8(3):171–181. doi:10.1038/nrn2092;
13. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. *Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes*. Neuron. 2003;38(5):715–730. doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1;
14. Willie JT, Renthal W, Chemelli RM, et al. *Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates*. Neuroscience. 2005;130(4):983–995. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.10.005;
15. Lin L, Faraco J, Li R, et al. *The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene*. Cell. 1999;98(3):365–376. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0;
16. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. *Histamine in the nervous system*. Physiol Rev. 2008;88:1183–1241;
17. Schwartz JC. *The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant*. Br J Pharmacol. 2011;163(4):713–721. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x;
18. Ghamari N, Zarei O, Arias-Montaño JA, et al. *Histamine H₃*. Pharmacol Ther. 2019;200:69–84. doi:10.1016/j.pharmthera;
19. Schlicker E, Kathmann M. *Role of the Histamine H₃*. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:277–299;
20. Sundvik M, Panula P. *Interactions of the orexin/hypocretin neurones and the histaminergic system*. Acta Physiol (Oxf). 2015;213(2):321–333. doi:10.1111/apha.12432;
21. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. *Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus*. J Neurosci. 2001;21(23):9273–9279. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-23-09273.2001;
22. Kaslin J, Nystedt JM, Ostergård M, Peitsaro N, Panula P. *The orexin/hypocretin system in zebrafish is connected to the aminergic and cholinergic systems*. J Neurosci. 2004;24(11):2678–2689. doi:10.1523/JNEUROSCI.4908-03.2004;
23. Sundvik M, Kudo H, Toivonen P, Rozov S, Chen YC, Panula P. *The histaminergic system regulates wakefulness and orexin/hypocretin neuron development via histamine receptor H1 in zebrafish*. FASEB J. 2011;25(12):4338–4347. doi:10.1096/fj.11-188268;
24. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al. *Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain*. J Comp Neurol. 2001;435(1):6–25. doi:10.1002/cne.1190;
25. Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, et al. *Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor*. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290(4):1237–1245. doi:10.1006/bbrc.2001.6318;
26. Lin L, Wisor J, Shiba T, et al. *Measurement of hypocretin/orexin content in the mouse brain using an enzyme immunoassay: the effect of circadian time, age and genetic background*. Peptides. 2002;23(12):2203–2211. doi:10.1016/S0196-9781(02)00251-6
27. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. *Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls*. Sleep. 2009;32(2):175–180. doi:10.1093/sleep/32.2;
28. Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y, Croyal M, Robert P, Schwartz JC. *Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin*. J Sleep Res. 2010;19(4):620–623. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00819.x;
29. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. *CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep. 2009;32(2):181–187. doi:10.1093/sleep/32.2.181;
30. Neikrug AB, Ong JC. *Narcolepsy: A Clinical Guide*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2015;
31. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al. *Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications*. JAMA. 2009;301(11):1148–1154. doi:10.1001/jama.2009.351;
32. Thorpy MJ. *Recently approved and upcoming treatments for narcolepsy*. CNS Drugs. 2020;34(1):9–27. doi:10.1007/s40263-019-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

00689-1;

33. **Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y.** *Management of narcolepsy.* Curr Treat Options Neurol. 2016;18(10):43. doi:10.1007/s11940-016-0429-y;

34. **EMA.** *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Wakix* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217149764/anx_149764_ro.pdf, accesat aprilie 2021;

35. **EMA** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix> accesat aprilie 2021;

36. **EMA** https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/459-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-1-3-3-4-chlorophenylpropoxypropylpiperidine_en.pdf, accesat aprilie 2021.

Raport finalizat la data de: 25.05.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

