

27. januar 2011
EMA/725532/2010 rev.
EMA/H/A-31/1186

Spørgsmål og svar vedrørende vurdering af lægemidler indeholdende modafinil

Indikationer begrænset efter vurderingsprocedure i henhold til artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF som ændret

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har afsluttet en vurdering af sikkerheden og virkningen af modafinil. EMA's udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) har konkluderet, at fordelene ved lægemidler indeholdende modafinil fortsat opvejer risiciene, men at brugen af disse skal begrænses til behandling af narkolepsi. CHMP anbefalede også yderligere ændringer af produktinformationen for at sikre, at lægemidlerne anvendes korrekt, og har bedt producenterne om at etablere risikominimerende foranstaltninger. Efter revurdering bekræftede udvalget disse anbefalinger den 18. november 2010.

Hvad er modafinil?

Modafinil bruges til at fremme vågenhed (hjælpe mennesker med at holde sig vågne). Virkningsmekanismen for modafinil er ikke fuldt klarlagt, men sandsynligvis interagerer stoffet med visse kemiske stoffer i hjernen kaldet neurotransmittere som f.eks. dopamin og noradrenalin. Lægemidler indeholdende modafinil bruges til patienter, som lider af overdreven søvnighed. Overdreven søvnighed kan være forårsaget af narkolepsi, som er en sygdom, hvor patienten falder i søvn om dagen, eller forstyrrelse i det natlige søvnmønster, som medfører søvnighed om dagen. Dette kan ses hos personer, som arbejder i skiftehold, eller personer, som lider af obstruktiv søvnapnø (en lidelse, hvor der forekommer gentagne vejtrækningspauser om natten, hvilket forstyrrer søvnen). Overdreven søvnighed kan også forekomme uden nogen kendte årsager (idiopatisk hypersomni).

Lægemidler indeholdende modafinil blev første gang markedsført i 1992. De er tilgængelige i Østrig, Belgien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Polen, Portugal, Slovakiet, Spanien, Sverige og Det Forende Kongerige. De fås under følgende særnævne: Modasomil, Modiodal, Provigil og Vigil, og som generiske lægemidler.

Hvorfor blev modafinil vurderet?

I 2007 vurderede CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) sikkerheden ved lægemidler indeholdende modafinil på grund af bekymringer om, at lægemidlerne var forbundet med

alvorlige psykiatriske lidelser (selvmordstanker, mani og symptomer på psykose som f.eks. vrangforestillinger) og med hudreaktioner, herunder svære reaktioner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, en livstruende allergisk reaktion, som påvirker huden og slimhinderne. Dette førte til en opdatering af produktinformationen for lægemidler indeholdende modafinil i hele Europa for at styrke advarslerne om disse risici. PhVWP anmodede også de virksomheder, som fremstiller lægemidler indeholdende modafinil, om at fremlægge alle de oplysninger, som de havde, for at vurdere, om der var behov for yderligere foranstaltninger.

Da PhVWP havde modtaget og påbegyndt sin vurdering af dataene, fik arbejdsgruppen yderligere betænkeligheder ved lægemidlerne, og derfor bad lægemiddelkontrolmyndigheden i Det Forende Kongerige den 14. maj 2009 CHMP om at udføre en fuld vurdering af risk/benefit-forholdet for lægemidler indeholdende modafinil og om at komme med en udtalelse om, hvorvidt deres markedsføringstilladelser skulle opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage i hele EU.

Hvilke data har CHMP vurderet?

Udvalget gennemgik alle data fra kliniske undersøgelser af modafinil til behandling af narkolepsi, obstruktiv søvnapnø, søvnforstyrrelse på grund af skifteholdsarbejde og idiopatisk hypersomni samt artikler fra den publicerede litteratur. CHMP vurderede også alle bivirkninger, som er rapporteret i forbindelse med lægemidler indeholdende modafinil. En gruppe af eksperter i klinisk neurovidenskab blev også kaldt i samråd.

Hvad er CHMP's konklusioner?

Efter en gennemgang af dataene fra de kliniske undersøgelser bemærkede udvalget, at effekten af modafinil til narkoleptiske patienter var blevet påvist. Data fra undersøgelserne af andre lidelser gav imidlertid ikke stærk evidens, der kunne understøtte brugen af produktet.

Efter en gennemgang af sikkerhedsdataene bemærkede udvalget, at modafinil er tæt forbundet med en risiko for alvorlige, livstruende hudreaktioner, og denne risiko synes at være højere hos børn. Udvalget bemærkede også en forbindelse mellem modafinil og psykiatriske bivirkninger som f.eks. selvmordstanker, depression og psykotiske episoder og mellem modafinil og kardiovaskulære bivirkninger som f.eks. hypertension (forhøjet blodtryk) og uregelmæssig hjerterytme.

På baggrund af vurderingen af de aktuelt foreliggende data og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende modafinil fortsat kun opvejer risiciene i forbindelse med behandling af narkolepsi. Med hensyn til obstruktiv søvnapnø (herunder patienter med overdreven søvnighed på trods af korrekt anvendelse af et CPAP-apparat (kontinuerlig overtryksbehandling)), søvnforstyrrelse på grund af skifteholdsarbejde og idiopatisk hypersomni konkluderede CHMP, at dataene vedrørende virkning ikke var tilstrækkelige til at opveje risiciene, og at risk/benefit-forholdet derfor var negativt. Udvalget anbefalede, at disse indikationer blev fjernet fra produktinformationen. Derudover anbefalede udvalget, at lægemidler indeholdende modafinil ikke blev anvendt til patienter med ukontrolleret hypertension eller uregelmæssig hjerterytme. Udvalget bemærkede også den øgede risiko for alvorlige livstruende hudreaktioner med modafinil til børn og frarådede brug af stoffet til børn.

CHMP har også anmodet de virksomheder, som producerer lægemidler indeholdende modafinil, om at tage risikominimerende forholdsregler. Disse omfatter oplysning af sundhedsfaglige personer om de ændringer i produktinformationen, som følger den seneste vurdering, og iværksættelse af undersøgelser, hvor man undersøger den kardiovaskulære og kutane sikkerhed ved modafinil. Da udvalget i sin vurdering bemærkede, at modafinil ofte er blevet brugt til lidelser, til hvilke det ikke er indiceret, er virksomhederne også blevet bedt om at udføre yderligere undersøgelser, herunder en

”lægemiddelanvendelsesundersøgelse”, for at undersøge, hvorfor de praktiserende læger ordinerer lægemidlerne. Derudover skal data, som er ved at blive indsamlet om universitetsstuderendes misbrug af modafinil, analyseres, når disse data foreligger.

CHMP bekræftede ovennævnte konklusioner efter revurdering af sin udtalelse. De komplette ændringer af informationen til læger og patienter er beskrevet [her](#).

Hvad er anbefalingerne til de ordinerende læger og patienterne?

- Læger, som ordinerer lægemidler indeholdende modafinil, skal være opmærksomme på den ændrede indikation: modafinil er kun indiceret til behandling af narkolepsi.
- Modafinil må **ikke længere** bruges til behandling af:
 - Obstruktiv søvnapnø,
 - Søvnforstyrrelse på grund af skifteholdsarbejde,
 - Idiopatisk hypersomni.
- Lægerne skal være opmærksomme på sikkerhedsprofilen for lægemidler indeholdende modafinil, og de skal monitorere deres patienter omhyggeligt.
- Patienter, som får lægemidler indeholdende modafinil, skal kontakte deres læge på et passende tidspunkt for at få tjekket, at de kan fortsætte med behandlingen.
- Patienterne behøver ikke straks at stoppe behandlingen med modafinil, men patienter, som ønsker at stoppe, kan til enhver tid gøre dette.
- Hvis patienterne har spørgsmål, skal de tale med deres læge eller apoteket.

EU-kommissionen traf en afgørelse den 27. januar 2011.