



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Modafinil-haltigen Arzneimitteln

Einschränkung der Indikationen nach einem Prüfungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geltenden Fassung

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Modafinil abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Modafinil-haltigen Arzneimitteln weiterhin gegenüber den Risiken überwiegen, dass aber ihre Anwendung auf die Behandlung von Narkolepsie beschränkt werden sollte. Darüber hinaus empfahl der CHMP weitere Änderungen in der Produktinformation um zu gewährleisten, dass die Arzneimittel korrekt angewendet werden und ersuchte die Hersteller, Maßnahmen zur Risikominimierung zu ergreifen. Nach einer nochmaligen Überprüfung bestätigte der Ausschuss diese Empfehlungen am 18. November 2010.

Was ist Modafinil?

Modafinil wird zur Verbesserung der Wachheit angewendet (es hilft den Betroffenen wach zu bleiben). Wie genau Modafinil wirkt, ist nicht abschließend geklärt. Höchstwahrscheinlich beeinflusst es aber die Aktivität bestimmter chemischer Stoffe im Gehirn, so genannter Neurotransmitter wie Dopamin und Norepinephrin. Modafinil-haltige Arzneimittel werden bei Patienten angewendet, die unter extremer (exzessiver) Schläfrigkeit leiden. Exzessive Schläfrigkeit kann durch Narkolepsie, eine Erkrankung, bei der die Betroffenen tagsüber immer wieder einschlafen, bedingt sein oder durch gestörte nächtliche Schlafmuster, die zu Schläfrigkeit am Tage führen. Dies lässt sich bei Menschen beobachten, die einer Schichtarbeit nachgehen („Schichtarbeitersyndrom“) oder die an obstruktiver Schlafapnoe leiden (einer Erkrankung, bei der nachts wiederholt Atemaussetzer auftreten, die den Schlaf stören). Exzessive Schläfrigkeit kann ebenfalls aus unbekannten Gründen vorkommen (idiopathische Hypersomnie).

Modafinil-haltige Arzneimittel kamen in Europa erstmals 1992 auf den Markt. Sie sind in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, der Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern erhältlich. Die Arzneimittel werden unter folgenden Phantasiebezeichnungen vertrieben: Modasomil, Modiodal, Provigil und Vigil sowie als Generika.



Warum wurde Modafinil überprüft?

Im Jahr 2007 überprüfte die Arbeitsgruppe für Pharmakovigilanz (PhVWP) des CHMP die Unbedenklichkeit von Modafinil-haltigen Arzneimitteln aufgrund von Bedenken, dass die Arzneimittel im Zusammenhang mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen (Suizidgedanken, Manie und psychotischen Symptomen wie Wahnvorstellungen) und mit Hautreaktionen, u. a. schweren Reaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom (einer lebensbedrohlichen Form von allergischer Reaktion der Haut und Schleimhäute), stehen könnten. Dies führte zu einer europaweiten Aktualisierung der Produktinformation Modafinil-haltiger Arzneimittel, um die Warnhinweise bezüglich dieser Risiken stärker hervorzuheben. Des Weiteren forderte die PhVWP die Unternehmen, die Modafinil-haltige Arzneimittel herstellen, auf, sämtliche ihnen vorliegenden Daten zur Verfügung zu stellen, um die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen zu prüfen.

Nachdem die PhVWP die Daten erhalten und die Beurteilung eingeleitet hatte, kamen der Arbeitsgruppe weitere Bedenken bezüglich der Arzneimittel. Folglich ersuchte die Arzneimittel-Aufsichtsbehörde des Vereinigten Königreichs den CHMP am 14. Mai 2009, eine umfassende Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Modafinil-haltiger Arzneimittel durchzuführen und ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder zurück genommen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP geprüft?

Der Ausschuss prüfte sämtliche Daten der klinischen Prüfungen zu Modafinil bei Narkolepsie, obstruktiver Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathischer Hypersomnie, sowie Artikel aus der veröffentlichten Literatur. Ferner überprüfte der CHMP alle Nebenwirkungen, über die im Zusammenhang mit Modafinil-haltigen Arzneimitteln berichtet wurde. Als Beratungsgremium wurde außerdem eine Gruppe von Sachverständigen aus dem Bereich der klinischen Neurowissenschaften zusammen gerufen.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Bei der Überprüfung der Daten aus den klinischen Prüfungen stellte der Ausschuss fest, dass die Wirksamkeit von Modafinil bei Narkolepsie-Patienten nachgewiesen worden war. Allerdings lieferten die Daten aus den Studien bei anderen Erkrankungen keine überzeugenden Nachweise, die die Anwendung des Arzneimittels stützten.

Bei der Überprüfung der Daten zur Sicherheit stellte der Ausschuss fest, dass Modafinil in engem Zusammenhang mit einem Risiko schwerwiegender, lebensbedrohlicher Hautreaktionen steht, das bei Kindern erhöht zu sein scheint. Des Weiteren beobachtete der Ausschuss einen Zusammenhang zwischen Modafinil und psychiatrischen Nebenwirkungen (z. B. Suizidgedanken, Depression, psychotischen Episoden) sowie zwischen Modafinil und kardiovaskulären Nebenwirkungen, etwa Bluthochdruck (Hypertonie) und Herzrhythmusstörungen.

Auf der Grundlage der Bewertung der derzeit vorliegenden Daten sowie der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Vorteile Modafinil-haltiger Arzneimittel gegenüber den Risiken ausschließlich bei der Behandlung von Narkolepsie weiterhin überwiegen. Bei obstruktiver Schlafapnoe (einschließlich bei Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit trotz korrekter Verwendung eines Gerätes mit kontinuierlichem Atemwegsüberdruck), Schichtarbeitersyndrom und idiopathischer Hypersomnie kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Daten zur Wirksamkeit nicht ausreichten, um gegenüber den Risiken zu überwiegen und dass daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ war. Der Ausschuss empfahl, diese Indikationen aus der Produktinformation zu streichen. Darüber hinaus riet der Ausschuss davon ab, Modafinil-haltige

Arzneimittel bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen anzuwenden. Ferner stellte der Ausschuss im Zusammenhang mit Modafinil ein erhöhtes Risiko schwerwiegender, lebensbedrohlicher Hautreaktionen bei Kindern fest und riet von einer Anwendung des Arzneimittels bei Kindern ab.

Darüber hinaus forderte der CHMP die Unternehmen, die Modafinil-haltige Arzneimittel herstellen, auf, Maßnahmen zur Risikominimierung zu ergreifen. Hierzu zählen Informationen für Angehörige der Heilberufe über die sich aus dieser neuen Prüfung ergebenden Änderungen in der Produktinformation sowie die Aufnahme von Studien zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit und der Hautsicherheit von Modafinil. Da der Ausschuss bei seiner Prüfung zu der Feststellung gelangt war, dass Modafinil häufig bei Erkrankungen angewendet wird, für die es nicht angezeigt ist, wurden die Unternehmen ebenfalls aufgefordert, weitere Untersuchungen durchzuführen, u. a. eine so genannte Arzneimittelgebrauchsstudie, um zu untersuchen, warum Hausärzte die Arzneimittel verschreiben. Daneben werden Daten zum Missbrauch von Modafinil durch Studierende an Hochschulen, die derzeit erhoben werden, ausgewertet, sobald sie vorliegen.

Der CHMP bestätigte nach erneuter Überprüfung seines Gutachtens die oben genannten Schlussfolgerungen. Eine ausführliche Darstellung der vollständigen Änderungen, die in der Information für Ärzte und Patienten durchgeführt wurden, finden Sie [hier](#).

Zu welchen Empfehlungen für verschreibende Ärzte und Patienten gelangte der CHMP?

- Ärzte, die Modafinil-haltige Arzneimittel verschreiben, sollten die Änderung der Indikation berücksichtigen: Modafinil ist lediglich zur Behandlung von Narkolepsie angezeigt.
- Modafinil sollte **nicht mehr** zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet werden:
 - obstruktive Schlafapnoe;
 - Schichtarbeitersyndrom;
 - idiopathische Hypersomnie.
- Ärzte sollten sich des Sicherheitsprofils von Modafinil-haltigen Arzneimitteln bewusst sein und ihre Patienten in angemessener Weise überwachen.
- Patienten, die mit Modafinil-haltigen Arzneimitteln behandelt werden, sollten sich zu einem geeigneten Zeitpunkt an ihren Arzt wenden um abzuklären, ob sie das Arzneimittel weiterhin erhalten sollten.
- Es ist nicht notwendig, dass die Patienten die Behandlung mit Modafinil sofort abbrechen. Patienten, die dies möchten, können das jedoch jederzeit tun.
- Patienten, die Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 27. Januar 2011.