



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Ιανουαρίου 2011
EMA/725532/2010 αναθ.
EMA/H/A-31/1186

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη

Περιορισμός των ενδείξεων κατόπιν διαδικασίας επανεξέτασης σύμφωνα με το
άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, αλλά η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται στη θεραπεία της ναρκοληψίας. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης περαιτέρω αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, προκειμένου να διασφαλίσει την ορθή χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων, και ζήτησε από τους παραγωγούς να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Μετά την ολοκλήρωση της επανεξέτασης, η επιτροπή επιβεβαίωσε τις εν λόγω εισηγήσεις στις 18 Νοεμβρίου 2010.

Τι είναι η μοδαφινίλη;

Η μοδαφινίλη χρησιμοποιείται ως μέσο για την επίτευξη εγρήγορσης (βοηθά τα άτομα να παραμένουν ξύπνια). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μοδαφινίλης δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά κατά πάσα πιθανότητα αλληλεπιδρά με ορισμένες χημικές ουσίες στον εγκέφαλο, τους αποκαλούμενους νευροδιαβιβαστές, όπως η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από υπερβολική υπνηλία. Η υπερβολική υπνηλία μπορεί να προκαλείται από τη ναρκοληψία, μια ασθένεια κατά την οποία το άτομο αποκοιμάται κατά τη διάρκεια της ημέρας, ή μπορεί να οφείλεται σε διαταραγμένες συνήθειες νυχτερινού ύπνου, αποτέλεσμα των οποίων είναι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτός ο τύπος υπνηλίας παρατηρείται σε άτομα που εργάζονται με εναλλασσόμενα ωράρια ή σε άτομα που πάσχουν από αποφρακτική άπνοια ύπνου (πάθηση κατά την οποία η αναπνοή διακόπτεται επανειλημμένα κατά τη διάρκεια της νύχτας διαταράσσοντας τον ύπνο). Η υπερβολική υπνηλία μπορεί να προκαλείται και από άγνωστες αιτίες (ιδιοπαθής υπερυπνία).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη κυκλοφόρησαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη το 1992. Διατίθενται στην Αυστρία, το Βέλγιο, την Κύπρο, την Τσεχική Δημοκρατία, τη Δανία, τη Φινλανδία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ελλάδα, την Ουγγαρία, την Ισλανδία, την Ιρλανδία, την Ιταλία, το Λουξεμβούργο, τις Κάτω Χώρες, την Πολωνία, την Πορτογαλία, τη Σλοβακία, την Ισπανία, τη



Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Διατίθενται υπό τις ακόλουθες επωνυμίες: Modasomil, Modiodal, Provigil και Vigil, καθώς και ως γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα.

Για ποιούς λόγους επανεξετάστηκε η μοδαφινίλη;

Το 2007, η ομάδα εργασίας της CHMP για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) επανεξέτασε την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη λόγω ανησυχιών ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα συνδέονταν με σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές (αυτοκτονικός ιδεασμός, μανία και συμπτώματα ψύχωσης όπως παραισθήσεις), καθώς και με δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, μια απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση που επηρεάζει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Τα ανωτέρω υπαγόρευσαν την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη σε ολόκληρη την Ευρώπη, προκειμένου να γίνουν αυστηρότερες οι προειδοποιήσεις σχετικά με τους εν λόγω κινδύνους. Η PhVWP ζήτησε επίσης από τις παρασκευάστριες εταιρείες φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη να παράσχουν όλες τις πληροφορίες που είχαν στη διάθεσή τους, προκειμένου να αξιολογηθεί η ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων.

Μόλις η PhVWP έλαβε τα δεδομένα και ξεκίνησε την αξιολόγησή τους, η ομάδα εργασίας εξέφρασε περαιτέρω ανησυχίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα και, συνεπώς, στις 14 Μαΐου 2009, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου ζήτησε από την CHMP να διενεργήσει πλήρη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη και να εκδώσει γνώμη σχετικά με την ενδεχόμενη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας τους σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα κλινικών μελετών για τη χρήση της μοδαφινίλης στη ναρκοληψία, την αποφρακτική άπνοια ύπνου, τη διαταραχή του ύπνου λόγω εναλλασσόμενων ωραρίων εργασίας και την ιδιοπαθή υπερυπνία, καθώς και άρθρα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η CHMP επανεξέτασε επίσης όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη. Συστάθηκε επίσης μια ομάδα εμπειρογνομόνων κλινικών νευροεπιστημών με σκοπό την παροχή συμβουλών.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Κατόπιν της εξέτασης των δεδομένων των κλινικών δοκιμών, η επιτροπή επεσήμανε ότι είχε καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης σε ασθενείς με ναρκοληψία. Ωστόσο, από τα δεδομένα των δοκιμών για άλλες διαταραχές δεν προέκυψαν αδιάσειστες αποδείξεις προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος.

Κατά την εξέταση των δεδομένων ασφαλείας, η επιτροπή επεσήμανε ότι η μοδαφινίλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με σοβαρό, απειλητικό για τη ζωή κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων και ότι ο εν λόγω κίνδυνος εμφανίζεται υψηλότερος στα παιδιά. Η επιτροπή επεσήμανε επίσης τη σχέση μεταξύ της μοδαφινίλης και των ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ο αυτοκτονικός ιδεασμός, η κατάθλιψη και τα ψυχωτικά επεισόδια, καθώς και μεταξύ της μοδαφινίλης και των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) και οι καρδιακές αρρυθμίες.

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά μόνο στη θεραπεία της ναρκοληψίας. Σε ό,τι αφορά την αποφρακτική άπνοια ύπνου (περιλαμβανομένων

των περιστατικών σε ασθενείς με υπερβολική υπνηλία παρά την ορθή χρήση συσκευής παροχής συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών), τη διαταραχή ύπνου λόγω εναλλασσόμενων ωραρίων εργασίας και την ιδιοπαθή υπερυπνία, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα δεν ήταν επαρκή ώστε να καταδειχθεί ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων και, άρα, η σχέση οφέλους/κινδύνου ήταν αρνητική. Η επιτροπή εισηγήθηκε τη διαγραφή των εν λόγω ενδείξεων από τις πληροφορίες του προϊόντος. Η επιτροπή συνέστησε επίσης να μην χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση ή καρδιακές αρρυθμίες. Επιπλέον, η επιτροπή επεσήμανε τον αυξημένο κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων που συνδέονται με τη χορήγηση μοδαφινίλης σε παιδιά και συνέστησε να μην χρησιμοποιείται σε παιδιά.

Η CHMP ζήτησε επίσης από τις παρασκευάστριες εταιρείες φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Μεταξύ των μέτρων συμπεριλαμβάνεται η ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τις αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στις πληροφορίες του προϊόντος μετά την πρόσφατη επανεξέταση, καθώς και η διενέργεια μελετών σχετικά με την καρδιαγγειακή και δερματική ασφάλεια της μοδαφινίλης. Κατά την επανεξέταση, η επιτροπή παρατήρησε ότι η μοδαφινίλη χρησιμοποιείται συχνά σε παθήσεις για τις οποίες δεν ενδείκνυται και, για τον λόγο αυτό, ζήτησε από τις εταιρείες να διενεργήσουν περαιτέρω μελέτες, συμπεριλαμβανομένης μιας «μελέτης χρήσης του φαρμάκου», προκειμένου να διαπιστωθούν οι λόγοι για τους οποίους οι οικογενειακοί γιατροί συνταγογραφούν τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Επιπροσθέτως, συγκεντρώνονται επί του παρόντος δεδομένα σχετικά με την κατάχρηση της μοδαφινίλης από φοιτητές, τα οποία θα αναλυθούν μόλις καταστούν διαθέσιμα.

Κατόπιν επανεξέτασης της γνώμης της, η CHMP επιβεβαίωσε τα ως άνω πορίσματα. Οι πλήρεις αλλαγές στις πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς και ασθενείς αναλύονται λεπτομερώς [εδώ](#).

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους και τους ασθενείς;

- Οι γιατροί που συνταγογραφούν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη πρέπει να έχουν υπόψη τους την αλλαγή της ένδειξης: η μοδαφινίλη ενδείκνυται μόνο για τη θεραπεία της ναρκοληψίας.
- Η μοδαφινίλη **δεν** χρησιμοποιείται πλέον για τη θεραπεία:
 - αποφρακτικής άπνοιας ύπνου,
 - διαταραχής ύπνου λόγω εναλλασσόμενων ωραρίων εργασίας,
 - ιδιοπαθούς υπερυπνίας.
- Οι γιατροί πρέπει επίσης να γνωρίζουν την εικόνα ασφάλειας των φαρμάκων που περιέχουν μοδαφινίλη και να παρακολουθούν επαρκώς τους ασθενείς τους.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη πρέπει να επικοινωνούν από καιρού εις καιρόν με τον γιατρό τους και να ελέγχουν εάν πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία με αυτά.
- Δεν συντρέχει λόγος άμεσης διακοπής της θεραπείας με μοδαφινίλη, όμως οι ασθενείς που το επιθυμούν μπορούν να διακόψουν τη θεραπεία ανά πάσα στιγμή.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 27 Ιανουαρίου 2011.