

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

## Domande e risposte sul riesame dei medicinali contenenti modafinil

Limitazione delle indicazioni successiva al riesame ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE come modificata

L'Agenzia europea per i medicinali ha condotto un riesame sulla sicurezza e l'efficacia di modafinil. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti modafinil continuano ad essere superiori ai rischi, ma che il loro uso deve essere limitato al trattamento della narcolessia. Il CHMP ha inoltre raccomandato ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto per garantire che i medicinali vengano usati in maniera appropriata e ha richiesto ai fabbricanti di adottare misure per ridurre al minimo i rischi. Il 18 novembre 2010, dopo aver riesaminato la decisione, il Comitato ha ribadito queste raccomandazioni.

### Che cos'è modafinil?

Modafinil è usato per favorire la veglia (aiutare le persone a rimanere sveglie). L'esatta modalità di azione di modafinil non è stata completamente compresa, ma è molto probabile che esso interagisca con alcune sostanze chimiche presenti nel cervello chiamate neurotrasmettitori, come dopamina e norepinefrina. I medicinali contenenti modafinil sono usati in pazienti che soffrono di sonnolenza eccessiva. La sonnolenza eccessiva può essere causata da narcolessia, una malattia che provoca l'addormentamento della persona durante il giorno, oppure può essere dovuta a cicli di sonno notturni disturbati che portano a sonnolenza durante il giorno. Questo può essere osservato in persone che lavorano su turni o in persone che soffrono di apnea ostruttiva del sonno (una condizione in cui si verificano interruzioni ripetute della respirazione durante la notte, disturbando il sonno). La sonnolenza eccessiva può inoltre verificarsi in assenza di cause note (ipersonnia idiopatica).

Medicinali contenenti modafinil sono stati immessi sul mercato per la prima volta in Europa nel 1992. Essi sono disponibili in Austria, Belgio, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Spagna, Svezia e Regno Unito. Essi sono disponibili con i seguenti nomi di fantasia: Modasomil, Modiodal, Provigil e Vigil, e come farmaci generici.



## **Perché modafinil è stato sottoposto a riesame?**

Nel 2007, il Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) del CHMP ha sottoposto a riesame la sicurezza di medicinali contenenti modafinil a seguito di timori riguardanti la possibile associazione di questi medicinali a disturbi psichiatrici gravi (pensieri suicidi, sindrome maniacale e sintomi psicotici come deliri) e a reazioni cutanee, comprendenti gravi reazioni come la sindrome di Stevens-Johnson, un tipo di reazione allergica pericolosa per la sopravvivenza che colpisce la pelle e le membrane mucose. Questo ha portato a un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per medicinali contenenti modafinil in Europa per rafforzare le avvertenze in relazione a questi rischi. Il PhVWP ha inoltre chiesto alle case farmaceutiche che producono medicinali contenenti modafinil di fornire tutte le informazioni in loro possesso per verificare la necessità di ulteriori misure.

Dopo aver ricevuto le informazioni e avviato la valutazione dei dati, il PhVWP ha avuto ulteriori timori sui medicinali e, di conseguenza, il 14 maggio 2009, l'agenzia di regolamentazione dei farmaci del Regno Unito ha chiesto al CHMP di condurre una valutazione completa del bilancio benefici-rischi dei medicinali contenenti modafinil, e di predisporre un parere sull'opportunità o meno di mantenere, modificare, sospendere o ritirare in tutta l'UE le autorizzazioni all'immissione in commercio.

## **Quali dati sono stati sottoposti a riesame dal CHMP?**

Il Comitato ha esaminato tutti i dati derivanti dagli studi clinici su modafinil in relazione a narcolessia, apnea ostruttiva del sonno, disturbi del sonno da lavoro a turni e ipersonnia idiopatica, e articoli della letteratura pubblicata. Il CHMP ha inoltre esaminato tutte le segnalazioni riguardanti gli effetti collaterali dei medicinali contenenti modafinil. È stato inoltre convocato un gruppo di esperti in neuroscienza clinica perché esprimessero il proprio parere.

## **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Dall'analisi dei dati derivanti dagli studi clinici, il Comitato ha osservato che l'efficacia di modafinil in pazienti narcolettici è stata dimostrata. Tuttavia, i dati derivanti dagli studi relativi ad altri disturbi non hanno fornito prove sufficienti a sostegno dell'uso del prodotto.

Dall'analisi dei dati sulla sicurezza, il Comitato ha osservato che modafinil è fortemente correlato al rischio di reazioni cutanee, gravi pericolose per la sopravvivenza, e questo rischio si è rivelato più elevato nei bambini. Il Comitato ha inoltre osservato una correlazione tra modafinil e reazioni avverse psichiatriche, come pensieri suicidi, depressione, episodi psicotici, e tra modafinil e reazioni avverse cardiovascolari, come ipertensione (pressione sanguigna elevata) e frequenza cardiaca irregolare.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente a disposizione e delle discussioni scientifiche all'interno del Comitato, il CHMP ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti modafinil continuano ad essere superiori ai rischi solo nel trattamento di narcolessia. Per quanto riguarda l'apnea ostruttiva del sonno (compresi pazienti che soffrono di sonnolenza eccessiva nonostante l'utilizzo corretto di una macchina di ventilazione a pressione positiva continua), il disturbo del sonno da lavoro a turni e l'ipersonnia idiopatica, il CHMP ha concluso che i dati sull'efficacia non fossero sufficienti per giustificare i rischi, e che di conseguenza il rapporto benefici-rischi fosse negativo. Il Comitato ha raccomandato che queste indicazioni fossero eliminate dalle informazioni sul prodotto. In aggiunta, il Comitato ha raccomandato che i medicinali contenenti modafinil non siano usati in pazienti affetti da ipertensione non controllata o frequenza cardiaca irregolare. Il Comitato ha inoltre osservato il rischio aumentato di reazioni cutanee gravi, pericolose per la sopravvivenza, con modafinil nei bambini e si è pronunciato contro il suo uso in questa categoria di pazienti.

Il CHMP ha inoltre chiesto alle case farmaceutiche che producono medicinali contenenti modafinil di adottare misure atte a ridurre al minimo dei rischi. Queste includono l'informazione dei professionisti sanitari circa le modifiche alle informazioni sul prodotto derivanti da quest'ultimo riesame, e lo sviluppo di studi volti ad analizzare la sicurezza cardiovascolare e cutanea di modafinil. Dato che nel corso del riesame il Comitato ha osservato che modafinil è stato spesso impiegato per patologie non incluse nelle indicazioni, è stato inoltre chiesto alle società di condurre ulteriori studi, comprendenti uno "studio sull'utilizzo del farmaco", per esaminare i motivi per i quali i medici di famiglia prescrivono tali medicinali. Inoltre, quando saranno disponibili, verranno analizzati i dati relativi all'uso improprio di modafinil, attualmente in fase di raccolta da parte di studenti universitari.

Il CHMP ha ribadito le conclusioni precedenti dopo aver riesaminato il proprio parere. Un resoconto dettagliato di tutte le modifiche apportate alle informazioni per i medici e i pazienti può essere reperito [qui](#).

## **Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori e per i pazienti?**

- I medici che prescrivono medicinali contenenti modafinil devono tenere conto delle modifiche dell'indicazione per cui: modafinil è indicato solo per il trattamento della narcolessia.
- Modafinil **non deve più** essere usato per curare:
  - apnea ostruttiva del sonno;
  - disturbo del sonno da lavoro a turni;
  - ipersonnia idiopatica.
- I medici devono conoscere il profilo di sicurezza dei medicinali contenenti modafinil e devono monitorare i propri pazienti in maniera appropriata.
- I pazienti che assumono medicinali contenenti modafinil devono contattare il medico in tempo utile per verificare se sia il caso di proseguire l'assunzione di tale farmaco.
- Non è necessario che i pazienti interrompano immediatamente il trattamento con modafinil. Tuttavia, i pazienti che volessero interrompere il trattamento possono farlo in qualsiasi momento.
- Per eventuali domande i pazienti devono consultare il medico o il farmacista.

La Commissione europea ha emesso una decisione in data 27 gennaio 2011.