



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vragen en antwoorden met betrekking tot de herbeoordeling van modafinilbevattende geneesmiddelen

Beperking van de indicaties na de herbeoordelingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een herbeoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van modafinil afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA concludeerde dat de voordelen van modafinilbevattende geneesmiddelen nog steeds opwegen tegen de risico's ervan, maar dat het gebruik ervan beperkt zou moeten blijven tot de behandeling van narcolepsie. Het CHMP heeft ook aanbevolen de productinformatie aan te passen om te waarborgen dat de geneesmiddelen op de juiste wijze worden gebruikt, en heeft de fabrikanten verzocht risicominimaliserende maatregelen te treffen. Na heronderzoek heeft het Comité deze aanbevelingen op 18 november 2010 bevestigd.

### Wat is modafinil?

Modafinil wordt gebruikt om de waaktoestand te bevorderen (om mensen te helpen wakker te blijven). Hoe modafinil precies werkt is nog niet geheel duidelijk, maar waarschijnlijk gaat de stof een interactie aan met bepaalde chemische stoffen in de hersenen die neurotransmitters worden genoemd, zoals dopamine en noradrenaline. Modafinilbevattende geneesmiddelen worden gebruikt bij patiënten die lijden aan overmatige slaperigheid. Overmatige slaperigheid kan worden veroorzaakt door narcolepsie, een aandoening waardoor iemand overdag in slaap valt. Overmatige slaperigheid overdag kan ook te wijten zijn aan verstoring van de nachtslaap. Dit laatste wordt vaak waargenomen bij mensen met afwijkende werktijden of bij mensen die lijden aan obstructieve slaapapneu (een aandoening waarbij gedurende de nacht herhaaldelijk de ademhaling stopt, wat de slaap verstoort). Overmatige slaperigheid kan ook optreden zonder aanwijsbare oorzaken (idiopathische hypersomnie).

Modafinilbevattende geneesmiddelen werden in Europa voor het eerst in 1992 op de markt gebracht. Ze zijn verkrijgbaar in België, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, IJsland, Italië, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Slowakije, Spanje, de Tsjechische Republiek, het Verenigd Koninkrijk en Zweden. Ze zijn verkrijgbaar onder de volgende fantasienamen: Modasomil, Modiodal, Provigil en Vigil, alsook als generieke geneesmiddelen.



## **Waarom werd modafinil opnieuw beoordeeld?**

In 2007 heeft de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) van het CHMP de veiligheid van modafinilbevattende geneesmiddelen opnieuw beoordeeld vanwege bezorgdheid dat de geneesmiddelen verband hielden met ernstige psychische stoornissen (zelfmoordgedachten, manie en symptomen van psychose, zoals wanen) en met huidreacties, waaronder ernstige reacties als het Stevens-Johnsonsyndroom, een levensbedreigende vorm van allergie die de huid en slijmvliezen aantast. Dit leidde tot een aanpassing van de productinformatie van modafinilbevattende geneesmiddelen in heel Europa, zodat de waarschuwingen voor deze risico's beter naar voren komen. De PhVWP verzocht tevens de firma's die modafinilbevattende geneesmiddelen produceren alle informatie in hun bezit ter beschikking te stellen om te beoordelen of aanvullende maatregelen noodzakelijk waren.

Nadat de PhVWP deze gegevens had ontvangen en was begonnen met de beoordeling ervan, ontstond bij de werkgroep nieuwe bezorgdheid over de geneesmiddelen. Als gevolg daarvan verzocht de geneesmiddelenautoriteit in het Verenigd Koninkrijk het CHMP op 14 mei 2009 om de baten-risicoverhouding van modafinilbevattende geneesmiddelen opnieuw te beoordelen en om advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen van deze middelen in de Europese Unie gehandhaafd, gewijzigd, opgeschort of ingetrokken zouden moeten worden.

## **Welke gegevens heeft het CHMP beoordeeld?**

Het Comité heeft gekeken naar alle gegevens uit de klinische onderzoeken naar modafinil bij narcolepsie, obstructieve slaapapneu, slaapstoornissen door afwijkende werktijden en idiopathische hypersomnie, evenals naar gegevens uit gepubliceerde literatuur. Het CHMP heeft ook alle bijwerkingen beoordeeld die zijn gerapporteerd bij gebruik van modafinilbevattende geneesmiddelen. Daarnaast is een groep deskundigen op het gebied van klinische neurowetenschappen bijeengeroepen om advies te geven.

## **Wat zijn de conclusies van het CHMP?**

Op basis van de gegevens uit de klinische onderzoeken merkte het Comité op dat de werkzaamheid van modafinil bij patiënten met narcolepsie was aangetoond. Uit de gegevens uit klinische onderzoeken naar andere stoornissen kwam echter geen sterk bewijs naar voren ter onderbouwing van het gebruik van het middel.

Op basis van de veiligheidsgegevens merkte het Comité op dat modafinil sterk verband houdt met het risico op ernstige, levensbedreigende huidreacties. Dit risico lijkt hoger te zijn bij kinderen. Het Comité concludeerde tevens dat er een verband bestaat tussen modafinil en psychiatrische bijwerkingen, zoals zelfmoordgedachten, depressie en psychotische episoden, en tussen modafinil en cardiovasculaire bijwerkingen, zoals hypertensie (verhoogde bloeddruk) en hartritmestoornissen.

Op basis van de beoordeling van de tot dan toe beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, concludeerde het CHMP dat de voordelen van modafinilbevattende geneesmiddelen nog steeds opwegen tegen de risico's ervan, maar uitsluitend bij de behandeling van narcolepsie. Voor obstructieve slaapapneu (waaronder bij patiënten die leden aan overmatige slaperigheid, ondanks het correcte gebruik van Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-apparatuur), slaapstoornissen door afwijkende werktijden en idiopathische hypersomnie concludeerde het CHMP dat de gegevens met betrekking tot de werkzaamheid onvoldoende opwegen tegen de risico's en dat om die reden de baten-risicoverhouding negatief uitviel. Het Comité adviseerde om deze indicaties uit de productinformatie te schrappen. Daarnaast adviseerde het Comité om

modafinilbevattende geneesmiddelen niet te gebruiken bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie of een hartritmestoornis. Het Comité merkte ook op dat er met modafinil een verhoogd risico bestaat op ernstige, levensbedreigende huidreacties bij kinderen en adviseerde om het middel niet bij kinderen te gebruiken.

Het CHMP verzocht tevens de fabrikanten van modafinilbevattende geneesmiddelen risicominimaliserende maatregelen te treffen. Deze omvatten onder andere het informeren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de wijzigingen in de productinformatie naar aanleiding van deze herbeoordeling en het opstarten van klinische onderzoeken naar de cardiovasculaire en cutane veiligheid van modafinil. Omdat het Comité in zijn herbeoordeling opmerkte dat modafinil vaak wordt gebruikt voor aandoeningen buiten het goedgekeurde indicatiebereik, werd de firma's tevens verzocht om verder klinisch onderzoek uit te voeren, waaronder een onderzoek naar geneesmiddelgebruik om te kijken waarom huisartsen de geneesmiddelen voorschrijven. Daarnaast zullen gegevens die momenteel worden verzameld over het oneigenlijke gebruik van modafinil door universiteitsstudenten, worden geanalyseerd op het moment dat deze beschikbaar komen.

Het CHMP bevestigde de bovenstaande conclusies na heronderzoek van zijn advies. Klik [hier](#) voor alle wijzigingen in de informatie voor artsen en patiënten.

### **Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvende artsen en patiënten?**

- Artsen die modafinilbevattende geneesmiddelen voorschrijven moeten rekening houden met de gewijzigde indicatie: modafinil is uitsluitend geïndiceerd voor de behandeling van narcolepsie.
- Modafinil mag **niet langer** worden gebruikt voor de behandeling van:
  - obstructieve slaapapneu;
  - slaapstoornissen door afwijkende werktijden;
  - idiopathische hypersomnie.
- Artsen dienen tevens op de hoogte te zijn van het veiligheidsprofiel van modafinilbevattende geneesmiddelen en hun patiënten navenant te controleren.
- Patiënten die worden behandeld met een modafinilbevattend geneesmiddel, dienen op een geschikt tijdstip contact op te nemen met hun arts om na te vragen of zij het middel moeten blijven gebruiken.
- Patiënten hoeven niet onmiddellijk te stoppen met het gebruik van modafinil, maar patiënten die dat willen, kunnen dat op elk willekeurig tijdstip doen.
- Patiënten die nog vragen hebben, kunnen zich het beste wenden tot hun arts of apotheker.

De Europese Commissie heeft op 27 januari 2011 een besluit bekendgemaakt.