

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pitolisant (Wakix[®])

Bioprojet Pharma SARL

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Tabellarische Darstellung der zugelassenen Arzneimitteln für Narkolepsie ohne Kataplexie in Deutschland.....	7
Tabelle 2-4: Tabellarische Darstellung der zugelassenen Arzneimitteln für Narkolepsie mit Kataplexie in Deutschland	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
EDS	Excessive daytime sleepiness
EFNS	European Federation of Neurological Society
EMA	European Medicines Agency
GdS	Grad der Schädigung
GHB	Gammahydroxybuttersäure
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
PZN	Pharmazentralnummer
REM	Rapid Eye Movement
SOREMP	Sleep Onset REM-Perioden
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pitolisant
Handelsname:	Wakix [®]
ATC-Code:	N07XX11

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11617117	EU/1/15/1068/001	4,5 mg	30 Filmtabletten
11617123	EU/1/15/1068/002	18 mg	30 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pitolisant (Wakix[®]) ist das erste Arzneimittel, welches spezifisch für die Behandlung der Narkolepsie entwickelt wurde. Es handelt sich um einen Antagonisten bzw. inversen Agonisten des Histamin-H3-Rezeptors. Die Wirkung beruht auf einer erhöhten Freisetzung von Histamin (ausschließlich) im Gehirn, was zu einer erhöhten Wachsamkeit und Aufmerksamkeit führt und die exzessive Tagesschläfrigkeit reduziert. Pitolisant moduliert außerdem verschiedene andere Neurotransmitter-Systeme und erhöht z. B. die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Pitolisant führt hierbei aber im Gegensatz zu Modafinil nicht zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens, einem Kerngebiet im Striatum [1], welches ein wichtiger Teil des Belohnungssystems des Gehirns darstellt und mitverantwortlich ist für die Entstehung von Sucht [2, 3].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Therapeutisches Spektrum in Deutschland

Narkolepsie ist eine seltene neurologische und chronische Erkrankung, die durch eine gestörte Schlaf-Wach-Regulation gekennzeichnet ist. Die Leitsymptome sind exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS, engl. *excessive daytime sleepiness*) und Kataplexie [4-6]. Weitere Symptome stellen sog. Schlaf lähmungen, Schlaf-bezogene Halluzinationen und ein gestörter, stark fragmentierter Nachtschlaf dar. Die Erkrankung ist nicht heilbar, lediglich die Symptome lassen sich bis zu einem gewissen Grad mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen beeinflussen. Klinisch und pathophysiologisch wird zwischen Narkolepsiepatienten mit und ohne Kataplexien unterschieden [7, 8]. Nach der aktuellen internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) wird „Narkolepsie und Kataplexie“ unter der ICD-10-Kodierung G47.4 zusammengefasst [9]. Die internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

differenziert in "Narkolepsie Typ 1" (Narkolepsie mit Kataplexien) und "Narkolepsie Typ 2" (Narkolepsie ohne Kataplexien) [8].

Narkolepsie mit Kataplexie stellt die weitaus größte Gruppe dar. Als Ursache wird der Verlust oder eine dauerhafte Funktionsstörung hypocretinergener Neurone des Hypothalamus vermutet. Bei fast allen Narkolepsiepatienten mit Kataplexie wurde ein deutlich verringerter Hypocretin (Orexin)-Wert im Liquor im Vergleich zu Gesunden festgestellt. Hypocretinerge Neurone sind u. a. an der Wach-Schlaf-Regulation beteiligt. Narkolepsiepatienten ohne Kataplexie weisen hingegen häufig keine Hypocretin-Defizienz auf, was auf eine unterschiedliche Ätiologie hindeutet. Die Ursache des Verlustes bzw. der dauerhaften Funktionsstörung der hypocretinergen Neuronen ist noch unklar. Es wird vermutet, dass zu Beginn der Narkolepsie eine Autoimmunreaktion die Hypocretinzellen zerstört [10-12].

Die Recherche nach in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet „Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie“ erfolgte über das Arzneimittelinformationssystem (AMIS). Die Suche erfolgte am 01.06.2016 und erbrachte 35 Treffer zu vier zugelassenen Arzneimitteln.

In Tabelle 2-3 sind alle Arzneimittel gelistet, die eine Zulassung für das Anwendungsgebiet Narkolepsie ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) besitzen.

Tabelle 2-3: Tabellarische Darstellung der zugelassenen Arzneimitteln für Narkolepsie ohne Kataplexie in Deutschland

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Empfehlung der Leitlinien (Empfehlungsgrad) [5]
<i>Narkolepsie ohne Kataplexie: Arzneimittel zur Behandlung des Kernsymptoms Tagesschläfrigkeit</i>		
Modafinil	Modafinil ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht. Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen. [13]	Zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie ist Modafinil in Europa das Mittel der ersten Wahl (A).
Methylphenidat (Ritalin®) ¹	Zwanghafte Schlafanfalle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus. ² [14]	Methylphenidat ist wegen seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen Mittel der dritten Wahl bei Tagesschläfrigkeit (A).

In Deutschland sind für die Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie teilweise unterschiedliche Wirkstoffe zugelassen. Modafinil gilt als das erste Mittel der Wahl bei der

¹ Nur zugelassen für Ritalin® 10 mg Tabletten, ansonsten Off-Label.

² Der „Verlust des Muskeltonus“ ist eine ältere Bezeichnung für Kataplexie.

Behandlung der Tagesschläfrigkeit (Narkolepsie ohne Kataplexie) [5, 15, 16]. Laut Angaben des Anwendungsgebietes in der Fachinformation dient Modafinil zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit und kann bei Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie eingesetzt werden [13]. Somit gilt es nicht als antikataleptisches wirksames Arzneimittel und ist nicht zur Behandlung der Kataplexie an sich zugelassen. Methylphenidat (Ritalin[®] 10 mg Tabletten) wird als weitere Therapiealternative bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie eingesetzt, allerdings gilt dies nach Angaben der S3-Leitlinie, aufgrund seiner möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen, nur als drittes Mittel der Wahl [5]. Des Weiteren birgt Methylphenidat als Betäubungsmittel ein Sucht- und Missbrauchspotential. Die Fachinformation von Ritalin[®] weist unter Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ auf den Missbrauch und dem plötzlichen Tod durch die Anwendung durch Ritalin[®] hin. Patienten sollten sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch von Ritalin[®] überwacht werden. Zusätzlich ist „bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch [...] zu kontrollieren, ob sich psychiatrische Störungen entwickelt oder verschlechtert haben“ [14]. Darüber hinaus können bei der Anwendung mit Ritalin[®] auch sehr häufig psychiatrische Erkrankungen, Schlaflosigkeit und Nervosität, als Nebenwirkung auftreten. Depressionen und andere schwerwiegende Nebenwirkungen treten zudem häufig auf [14, 17].

In Tabelle 2-4 sind alle Arzneimittel gelistet, die eine Zulassung für das Anwendungsgebiet Narkolepsie mit Kataplexie (Narkolepsie Typ 1) besitzen.

Tabelle 2-4: Tabellarische Darstellung der zugelassenen Arzneimitteln für Narkolepsie mit Kataplexie in Deutschland

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Empfehlung der Leitlinien (Empfehlungsgrad) [5]
<i>Narkolepsie mit Kataplexie: Arzneimittel zur Behandlung der Kernsymptome Tagesschläfrigkeit <u>und</u> Kataplexie</i>		
Natriumoxybat (Xyrem®)	Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie bei erwachsenen Patienten. [18]	Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie (A).
<i>Narkolepsie mit Kataplexie: Arzneimittel zur Behandlung der Kernsymptome Tagesschläfrigkeit <u>oder</u> Kataplexie</i>		
Methylphenidat (Ritalin®) ³	Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie. Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus ⁴ . [14]	Methylphenidat sollte trotz seiner hohen Effektivität wegen seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen heute Mittel der dritten Wahl sein.
Clomipramin (Anafranil®)	– bei plötzlichem Verlust der Muskelspannung (Kataplexie), – Halluzinationen bei zwanghaften Schlafanfällen während des Tages (hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie). [19]	Clomipramin wird als wirksamstes Medikament gegen Kataplexien und fakultative Symptome empfohlen (A).
Modafinil	Modafinil ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht. Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen. [13]	Zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie ist Modafinil in Europa das Mittel der ersten Wahl (A).

Natriumoxybat (Xyrem®) gilt als erstes Mittel der Wahl zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie [5, 15, 16, 20], da durch die Gabe zweimal pro Nacht eine signifikante Abnahme der Kataplexie, Besserung der Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität erreicht wird [5]. Natriumoxybat ist ein Betäubungsmittel und birgt somit ein Sucht- und Missbrauchspotential. In der Fachinformation wird besonders unter Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, auch optisch durch einen Kasten betont, das Risiko des Auftretens einer Atemdepression hervorgehoben. Weiterhin wird auf die mögliche Dämpfung des Zentralnervensystems und das Missbrauchspotential hingewiesen: „Natriumoxybat, das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure (GHB), ist ein Wirkstoff, der dämpfend auf das ZNS wirkt und ein bekanntes Missbrauchspotential hat. Ärzte müssen vor der Behandlung die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauches in der Vorgeschichte oder der Anfälligkeit für Drogenmissbrauch beurteilen.“ [18] Auch wurde gelegentlich über das Auftreten schwerer psychischer Erkrankungen durch Natriumoxybat berichtet [21].

³ Nur zugelassen für Ritalin® 10 mg Tabletten, ansonsten Off-Label.

⁴ Der „Verlust des Muskeltonus“ ist eine ältere Bezeichnung für Kataplexie.

Methylphenidat (Ritalin® 10 mg Tabletten) kann nach Angaben des Anwendungsgebietes auch als weitere Therapiealternative bei Narkolepsie mit Kataplexie eingesetzt werden. Allerdings gilt es auch hier nach Angaben der S3-Leitlinie nur als drittes Mittel der Wahl, aufgrund seiner möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen [5].

Clomipramin wird ebenfalls als Therapiealternative zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie empfohlen, allerdings werden in diesem Zusammenhang Toleranzentwicklung und Absetzeffekte beschrieben [5]. Clomipramin ist laut Angaben der Fachinformation zum Anwendungsgebiet nicht zur symptomatischen Behandlung der Narkolepsie ohne Kataplexie geeignet, sondern nur zur Behandlung von hypnagogen Halluzinationen bei Narkolepsie [19]. Clomipramin gilt demnach als antikataplektisches Arzneimittel und hat keinerlei Auswirkungen auf die exzessive Schläfrigkeit, das andere Kernsymptom der Narkolepsie. Unter dem Abschnitt „8 Nebenwirkungen“ werden sogar Schlafstörungen als häufige Nebenwirkungen aufgeführt [19].

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der einzelnen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe anhand ihrer Fachinformationen beschrieben.

Wirkmechanismus von Modafinil

Der Wirkmechanismus von Modafinil wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben:

„Modafinil verbessert die Wachheit bei einer Vielzahl von Spezies, den Menschen eingeschlossen. Der exakte Wirkmechanismus, durch den Modafinil die Wachheit fördert, ist unbekannt.

In präklinischen Modellen zeigt Modafinil schwache bis vernachlässigbare Interaktionen mit den Rezeptoren, die an der Regulation des Schlaf-/Wachrhythmus beteiligt sind (z. B. Adenosin, Benzodiazepin, Dopamin, GABA, Histamin, Melatonin, Noradrenalin, Orexin und Serotonin). Modafinil hemmt auch nicht die Aktivitäten der Adenylatcyclase, Catechol-O-Methyltransferase, Glutaminsäuredecarboxylase, MAO-A oder B, Stickoxidsynthase, Phosphodiesterasen II-VI oder Tyrosinhydroxylase. Modafinil ist zwar kein direkter Dopaminrezeptoragonist, jedoch weisen *in vitro* und *in vivo* Daten darauf hin, dass Modafinil an den Dopamin-Transporter bindet und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmt. Die wachheitsfördernden Wirkungen von Modafinil werden durch D1-/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt.

Modafinil scheint kein direkter α_1 -Adrenorezeptoragonist zu sein. Modafinil bindet jedoch an den Noradrenalin-Transporter und hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme, aber diese Interaktionen sind schwächer als jene, die am Dopamin-Transporter beobachtet wurden. Obwohl die Modafinil-induzierte Wachheit durch den α_1 -Adrenorezeptorantagonist Prazosin abgeschwächt werden kann, ist Modafinil in anderen Testsystemen (z. B. *Vas deferens*), die auf α -Adrenorezeptorantagonisten ansprechen, inaktiv.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In präklinischen Modellen erhöhen gleichwertige wachheitsfördernde Dosen von Methylphenidat und Amphetamin die neuronale Aktivität im gesamten Gehirn. Dagegen wirkt Modafinil, anders als klassische psychomotorische Stimulanzen, überwiegend auf Hirnregionen, die für die Steuerung von Aufwachen, Schlaf, Wachheit und Vigilanz verantwortlich sind.

Beim Menschen verbessert und/oder stellt Modafinil dosisabhängig Ausmaß und Dauer der Wachheit und der Vigilanz während des Tages wieder her. Die Verabreichung von Modafinil führt zu elektrophysiologischen Veränderungen, die auf eine erhöhte Aufmerksamkeit und objektive Verbesserung der Fähigkeit wach zu bleiben, hinweisen.“ [13]

Modafinil galt nach Angaben des Betäubungsmittelgesetzes bis 2008 als Betäubungsmittel. Mit der 21. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften [22] wurde Modafinil am 18. Februar 2008 aus der Anlage III mit allen Angaben gestrichen.

Des Weiteren wurde 2008 für Modafinil ein Rote-Hand-Brief aufgrund schwerer Hautreaktionen und psychischen Symptomen, d. h. Psychosen, Manien, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Suizidgedanken und aggressives Verhalten, veröffentlicht [23]. Eine Sicherheitsbewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat zur Einschränkung des Indikationsgebietes für Modafinil auf Erwachsene mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie, mit und ohne Kataplexie, einhergeht, geführt und einen weiteren Rote-Hand-Brief 2011 zur Folge gehabt [24].

Wirkmechanismus von Natriumoxybat (Xyrem®)

Der Wirkmechanismus von Natriumoxybat (Xyrem®) wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben:

„Natriumoxybat ist ein auf das Zentralnervensystem wirkendes Sedativum, das die exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie reduziert und die Schlafarchitektur durch Reduzierung des fragmentierten Nachtschlafs modifiziert. Natriumoxybat wird über zwei gleiche Dosen verabreicht und sollte beim Zubettgehen und dann 2,5 bis 4 Stunden später nochmals eingenommen werden.

Der genaue Mechanismus, durch den Natriumoxybat eine Wirkung ausübt, ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass Xyrem durch die Förderung des langsamen (Delta-)Wellenschlafes wirkt und den nächtlichen Schlaf festigt. Vor dem nächtlichen Schlaf verabreichtes Natriumoxybat vermehrt den Schlaf der Stadien 3 und 4 und verlängert die Schlaflatenz, während es die Häufigkeit von REM-Episoden zu Beginn des Schlafs (SOREMPs) reduziert. Möglicherweise sind noch weitere Mechanismen beteiligt, die noch untersucht werden müssen.“ [18]

Für Xyrem® wurde 2010 ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, der auf das Risiko von Dosierungsfehlern mit Xyrem® aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm und Milliliter verweist [25].

Wirkmechanismus von Methylphenidat (Ritalin®)

Der Wirkmechanismus von Methylphenidat (Ritalin®) wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben:

„Der in Ritalin enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylethylaminsäure dar. Das Molekül enthält das Phenylethylaminskelett, das für die amphetaminähnlichen Wirkungen verantwortlich gemacht wird. Die Molekülstruktur von Methylphenidat zeigt zwei Asymmetriezentren und tritt daher in vier Stereoisomeren auf. Die pharmakodynamisch aktive Konfiguration ist die threo-Form. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Effekt auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird. Der Mechanismus, durch den Ritalin die kognitiven Effekte und Verhaltenseffekte hervorruft, ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Die indirekt sympathomimetische Wirkung von Methylphenidat beim Menschen kann zu Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen. Diese Wirkungen sind in der Regel nicht sehr stark ausgeprägt. Die zentralstimulierende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, psychophysischer Aktivität sowie in Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Appetit vermindern und bei hoher Dosierung zu Körpertemperaturanstieg führen. Ebenfalls bei hoher Dosierung bzw. nach längerem Gebrauch können Verhaltensstereotypien ausgelöst werden.“ [14]

Wirkmechanismus von Clomipramin

Der Wirkmechanismus von Clomipramin wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben:

„Clomipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkomponente. Darüber hinaus zeigt Clomipramin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben zeigt Clomipramin eine sehr starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinozeptoren (M_1 und M_2), Histaminrezeptoren (H_1 stärker als H_2), an α -Adrenozeptoren (α_1 stärker als α_2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁). Der Hauptmetabolit Desmethylclomipramin hemmt dagegen die neuronale Aufnahme von Norepinephrin (Noradrenalin) stärker als von Serotonin.“ [19]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.	ja	31.03.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Bei dem Anwendungsgebiet von Pitolisant Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 1 und Typ 2) handelt es sich um eine sehr seltene und chronische Erkrankung. Die Erkrankung hat erhebliche psychosoziale Konsequenzen und führt zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität, die sich im Alltag, Berufsleben und sozialen Umfeld äußert.

Narkolepsie wird vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales als Behinderung und in den meisten Fällen als Schwerbehinderung eingestuft. So heißt es in den „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ (Nr. 3.2, Teil B) zur Narkolepsie:

„Je nach Häufigkeit, Ausprägung und Kombination der Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafattacken, Kataplexien, automatisches Verhalten im Rahmen von Ermüdungserscheinungen, Schlaflähmungen – häufig verbunden mit hypnagogen Halluzinationen) ist im Allgemeinen ein GdS von 50 bis 80 anzusetzen.“ [26]

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben der Tabelle 2-5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Wakix[®] (Stand: April 2016) entnommen [2].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Wakix® (Stand: April 2016) und von Fachartikeln entnommen.

Für die Beschreibung der Anwendungsgebiete und der allgemeinen Wirkweise der anderen in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden die entsprechenden Fachinformationen hinzugezogen sowie Fachartikel und Rote-Hand-Briefe verwendet.

Die Identifikation der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung bei erwachsenen Narkolepsiepatienten mit oder ohne Kataplexie erfolgte anhand der AMIS-Datenbank, welches über die Internetportale des Deutschen Institutes für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und PharmNet.Bund zugänglich ist.

Die Suche in der AMIS-Datenbank erfolgte mit folgenden Suchbegriffen im Suchfeld „Anwendungsgebiete“:

- Narkolepsie
- Kataplexie

Die Suche erfolgte am 01.06.2016 und erbrachte 35 Treffer zu vier zugelassenen Arzneimitteln. In der Tabelle 2-3 sind alle Arzneimittel gelistet, die eine Zulassung für das Anwendungsgebiet Narkolepsie ohne Kataplexie (Narkolepsie Typ 2) besitzen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Uguen M, Perrin D, Belliard S, Ligneau X, Beardsley PM, Lecomte JM, et al. (2013): Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H(3) receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. *British journal of pharmacology*; 169(3):632-44.
2. Bioprojet Pharma (2016): Produktinformation - Wakix[®] 4,5 mg / 18 mg Filmtabletten. Stand:13.04.2016. [Zugriff: 24.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002616/WC500204746.pdf.
3. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. (2013): Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*; 12(11):1068-75.
4. Grossmann A (Editorial Director Medicine) (2013): Eintrag aus: Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch 2013 - Narkolepsie. Berlin, Boston: Walter de Gruyter GmbH.
5. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009): S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: http://www.dgsm.de/downloads/akkreditierung_ergebnisqualitaet/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf.
6. Deutsche Narkolepsie-Gesellschaft e. V. (DNG) (2007): Narkolepsie - Eine Information für Patienten, Angehörige und Ärzte. [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.dng-ev.de/fileadmin/PDF/narkolepsie.pdf>.
7. Thorpy MJ, Dauvilliers Y (2015): Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep medicine*; 16(1):9-18.
8. American Academy of Sleep Medicine (2014): International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015): ICD-10-GM Version 2016 - Systematisches Verzeichnis. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news_0388.html_319159480.html.
10. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG (2013): Praxis der Schlafmedizin (2. Auflage). Springer Verlag Berlin Heidelberg. S. 182-191.
11. Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R (2010): Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis (2. Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London - Boston. S. 85-89.
12. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O (2014): Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology*; 13(6):600-13.
13. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2012): Modafinil-neuraxpharm 100, 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Novartis Pharma GmbH (1997): Ritalin[®] 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2104 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel Schlafstörungen - Narkolepsie (Entwicklungsstufe: S1, Stand: 21.08.2015). [Zugriff: 09.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-056l_S1_Narkolepsie_2012_verlaengert.pdf.
16. European Federation of Neurological Society (EFNS) (2011): Management of narcolepsy in adults. [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34901&search=narcolepsy>.
17. Keam S, Walker MC (2007): Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review. *Current opinion in neurology*; 20(6):699-703.
18. UCB Pharma GmbH (2005): Xyrem® 500 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Dolorgiet GmbH & Co.KG (1984): Anafranil® 10 mg, überzogene Tabletten, Anafranil® 25 mg, überzogene Tabletten, Anafranil® 75 mg retard, Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. (2007): Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*; 30(12):1705-11.
21. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, Partinen M (2014): Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Frontiers in neurology*; 5:Article 136.
22. Bundesanzeiger Verlag (2008): 21. BtMÄndV (vom 18. Februar 2008). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//**%255B@attr_id=%2527bgbl108s0246.pdf%2527%255D#bgbl_%2F%2F**%255B%40attr_id%3D%27bgbl108s0246.pdf%27%5D_1466759264_168.
23. Cephalon (2008): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von Vigil® (Modafinil) mit schwerem Hautausschlag und psychischen Symptomen. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/info-vigil.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
24. Cephalon (2011): Roter-Hand-Brief: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Einschränkung der Anwendungsgebiete für Modafinil. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-vigil.pdf?blob=publicationFile&v=4>.
25. UCB Pharma GmbH (2010): Rote-Hand-Brief: Risiko von Dosierungsfehlern mit Xyrem® (Natriumoxybat) aufgrund einer Verwechslungsmöglichkeit zwischen Gramm (g) und Milliliter (ml). [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-xyrem.pdf?blob=publicationFile&v=5>.
26. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2009): Versorgungsmedizin-Verordnung - Versorgungsmedizinische Grundsätze. Stand: September 2015. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: <http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/k710-versorgungsmed-verordnung.pdf?blob=publicationFile&v=3>.