

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В
СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	таблетки	перорално приложение
Австрия	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	таблетки	перорално приложение
Белгия	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	таблетки	перорално приложение
Белгия	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	таблетки	перорално приложение
Кипър	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	таблетки	перорално приложение
Чешка република	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	таблетки	перорално приложение
Чешка република	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	таблетки	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Дания	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	таблетки	перорално приложение
Дания	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	таблетки	перорално приложение
Финландия	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	таблетки	перорално приложение
Финландия	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	таблетки	перорално приложение
Франция	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	таблетки	перорално приложение
Франция	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	таблетки	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	таблетки	перорално приложение
Германия	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	таблетки	перорално приложение
Гърция	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TAB	таблетки	перорално приложение
Унгария	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	таблетки	перорално приложение
Исландия	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	таблетки	перорално приложение
Ирландия	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	таблетки	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Ирландия	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	таблетки	перорално приложение
Ирландия	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	таблетки	перорално приложение
Италия	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	таблетки	перорално приложение
Италия	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	таблетки	перорално приложение
Люксембург	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	таблетки	перорално приложение
Холандия	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	таблетки	перорално приложение
Полша	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	таблетки	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	таблетки	перорално приложение
Португалия	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	таблетки	перорално приложение
Словакия	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	таблетки	перорално приложение
Словакия	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	таблетки	перорално приложение
Испания	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	таблетки	перорално приложение
Испания	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	таблетки	перорално приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Швеция	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	таблетки	перорално приложение
Швеция	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	таблетки	перорално приложение
Великобритан ия	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	таблетки	перорално приложение
Великобритан ия	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	таблетки	перорално приложение
Великобритан ия	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	таблетки	перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Цялостно обобщение на научната оценка за продуктите, съдържащи модафинил (*modafinil*) (вж. Приложение I)

1. Въведение

Модафинил е агент, подпомагащ будното състояние. Понастоящем е лицензиран в 21 страни в Европа, като одобрените показания се различават в отделните държави-членки. Сънливостта, свързана с нарколепсия, е единственото показание, одобрено във всички държави-членки, където продуктът е одобрен. Други показания за модафинил са прекомерната сънливост, свързана със:

Идиопатична хиперсомния (IH), одобрено показание в 4 държави-членки;

- Обструктивна сънна апнея (OSA), одобрено показание в 11 държави-членки;

- Умерено до тежко хронично сънно разстройство при работещите на смени (SWSD), одобрено в 10 държави-членки.

В ЕС модафинил е разрешен първо във Франция през юни 1992 г. Механизмът на действието му не е напълно изяснен, но най-значимите открития от проведените разнообразни проучвания са относно инхибиторните ефекти върху допаминовия и норепинефриновия транспорт.

През 2007 г. притесненията заради сериозни психиатрични увреждания (суицидни мисли/поведение, симптоми на психоза и мания) и сериозни увреждания на кожата и подкожната тъкан (включващи мултиформен еритем и синдром на Стивънс-Джонсън) предизвикват преразглеждане на наличната информация от клиничните изпитвания и спонтанните доклади за нежелани лекарствени реакции на Работната група по фармакологична бдителност (PhVWP). По-конкретно данните от клиничните изпитвания повдигат опасения за риск от сериозни кожни увреждания, изискващи хоспитализация, във връзка с употребата на модафинил при деца. В резултат, продуктовата информация за модафинил е актуализирана в цяла Европа, за да включи засилени предупреждения.

Последващо разглеждане, извършено от Регулаторната агенция по лекарствата и продукти за здравето (MHRA), разкрива допълнителни опасения относно съотношението полза/риск при някои показания, при които съществува твърде ограничена информация за ефикасността. Поради новооткритите рискове от психиатрични и кожни реакции, свързани със сърдечносъдови рискове, както и поради доказателства за значителна несъобразена употреба и опасения от възможна злоупотреба, неправилна употреба или отклоняване, е започнато официално преразглеждане на цялостното съотношение полза/риск за модафинил, от страна на CHMP, чрез процедура по сезиране по член 31.

В оценката на съотношението полза/риск за модафинил при различните му показания CHMP преразглежда наличните данни от предклинични и клинични проучвания, спонтанни доклади, публикувана литература и друга информация, предоставена от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ), в зависимост от случая. Направена е консултация и с Научната консултативна група (SAG) при CHMP.

2. Ефикасност

Нарколепсия

В двете представени рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания във фаза 3, резултатите, получени и при двете използвани обективни мерки на ефикасността, са съпоставими и показват статистически значими ползи от модафинил в сравнение с плацебо. Отбелязани са подобрения и в субективните измервания. Като цяло проучванията предоставят доказателство за краткосрочната ефикасност на модафинил при лечението на прекомерна дневна сънливост при пациенти с нарколепсия.

Все пак се отбелязва, че профилът доза-повлияване не изглежда линеен. В действителност не е наблюдавана статистически значима разлика между двете използвани дози модафинил (200 и 400 mg) при никое от измерванията.

Не е показано поддържането на ефикасността при дългосрочна употреба, тъй като съществуващата дългосрочна информация не е контролирана.

Обструктивна сънна апнея

В двете представени рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания във фаза 3 е наблюдавано умерено подобрение в измерваните обективни параметри. В проучване 303 200 mg и 400 mg модафинил водят до повишения на теста за поддържане на будното състояние (MWT) съответно от 1,6 и 1,4 мин в сравнение с изходното. В допълнение, разликата между модафинил и плацебо е много малка (6–10%) за големи разлики в теста за поддържане на будното състояние. В проучване 402 множественият тест за сънна латентност (MSLT) се повишава от изходните 7,6 до 8,6 мин. Въпреки че са статистически значими, разликите са много малки и клиничното им значение съответно се поставя под въпрос. След 4 седмици на лечение пациентите в проучване 402 все още представят стойности на множествения тест за сънна латентност под нормалното (т.е. 10 мин). В допълнение, няма значима разлика между плацебо и модафинил в процента на пациентите, нормализиращи своите резултати от множествения тест за сънна латентност, което показва, че не е постигнат клинично значим ефект. Наблюдавани са статистически значими разлики в субективните параметри - скала на сънливостта на Epworth (ESS) и скала на общото впечатление от промяната (CGI-C).

Трябва да се отбележи, че нито едно от проучванията не включва обективно измерване на сънливостта в критериите за включване, което повдига допълнителни въпроси относно това доколко подходяща е избраната популация.

Докато при обективните измервания на съня могат да се наблюдават малки, краткотрайни подобрения, по-силно изразените ефекти се наблюдават при субективните измервания на съня. Ефектите на модафинил върху субективната сънливост трябва да бъдат интерпретирани внимателно, тъй като е възможно отпадане на двойно-слепия характер на лечението по време на изпитванията поради невропсихиатричните показатели на модафинил.

Научната консултативна група счита, че сред пациентите с обструктивна сънна апнея, които са максимално оптимизирани на болестопроменящо лечение (като CPAP) и при които всички останали причини за сънливост са лекувани, само малка субпопулация от пациенти би могла потенциално да спечели от лечение с модафинил. Въпреки това, след оценяването на подгрупов анализ на пациентите с обструктивна сънна апнея, базиран на възможни прогностични фактори, СНМР заключава, че той не позволява идентифицирането на определена подгрупа, за която модафинил би имал най-големи шансове за полза. Освен това се отбелязва, че разликите, които изглеждат клинично значими при обективните измервания на съня между модафинил и плацебо, са сведени до много малък процент от популацията на пациентите в клиничните изпитвания на модафинил.

Както и при проучванията на нарколепсията, не се наблюдава дозо-зависим ефект. Дозата от 400 mg в проучване 303 не води до по-високи разлики в теста за поддържане на будното

състояние или до подобрен резултат по скалата на сънливостта на Epworth в сравнение с доза от 200 mg.

Дългосрочната ефикасност също не е доказана, тъй като съществуващата информация върху дългосрочното приложение не е контролирана и са измервани само субективни параметри.

Сънно разстройство при работещите на смени

В проучване 305 (рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване във фаза 3) се наблюдава умерено, но статистически значимо подобрене в резултата на множествения тест за сънна латентност. Клиничното значение на това повишение обаче е спорно, тъй като в края на проучването пациентите все още са характеризирани като тежко болни (тежко заболяване, според международната класификация на разстройствата на съня ICSD-1, обичайно се свързва с резултати на множествения тест за сънна латентност под 5). Това допълнително се илюстрира от факта, че в края на изпитването пациентите са достатъчно сънливи, за да отговорят на входящите критерии за проучването (множествен тест за сънна латентност <6 минути).

Въпреки че се наблюдава значимо подобрене в CGI-C и теста за психомоторна функция (PVT) при лекуваните с модафинил пациенти, тези субективни мерки и валидността на тяхната употреба при определен тип сънно разстройство не са ясни.

Въпреки че е съобщено подобрене в броя на инцидентите или при състоянията, близки до инцидент по време на пътуване, не са взети предвид видът и продължителността на пътуването, нито пък са събрани изходни стойности. Тази информация съответно има ограничена стойност.

Дългосрочната ефикасност също не е показана. Съществуващите дългосрочни данни не са контролирани, основани са на субективен параметър и не са успели да докажат значим ефект от модафинил.

След консултация с Научната консултативна група СНМР заключава, че ефектите върху субективните и върху обективните мерки не предоставят ясни доказателства за цялостен положителен ефект.

Идиопатична хиперсомния

Предоставените данни в подкрепа на това показание включват общо 6 пациенти, от които поне 2 с прекомерна сънливост поради сънна апнея. Въпреки че честотата на идиопатичната хиперсомния се счита за много ниска (между 1/10 000 и 1/25 000 за идиопатична хиперсомния с продължително време на сън и между 1/11 000 и 1/100 000 за идиопатична хиперсомния без продължително време на сън) и въпреки че са признати трудностите в провеждането на големи клинични изпитвания, не могат да бъдат извлечени заключения в подкрепа на ефикасността на продукта при толкова ограничен набор от данни.

3. Безопасност

Кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Общо 16 случая на синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза/мултиформен еритем са съобщени след пускането на пазара. Три от тях имат фатален изход, а за повечето не може да се изключи причинно-следствена връзка. В клиничните изпитвания са наблюдавани други три случая на сериозни кожни нежелани реакции (SCARs), които са особено притеснителни, като се има предвид рядката фонова заболеваемост от такива събития. Фактът, че и трите сериозни кожни нежелани реакции, наблюдавани в клиничните

изпитвания на модафинил, настъпват при деца, е показателен за по-високата честота на тези реакции при педиатричната популация.

Причинно-следствената връзка между реакциите на свръхчувствителност и модафинил се подкрепя както от данните след разрешаване, така и от данните от клиничните изпитвания. В клиничните изпитвания всички понятия, свързани със свръхчувствителност, са докладвани по-често във връзка с модафинил, отколкото с плацебо. Времева асоциация също допринася за потвърждаване на причинно-следствената връзка.

Въпреки липсата на ясна дефиниция на полиорганната свръхчувствителност, особено тревожни са докладите за алергични реакции, засягащи множество органи (включително добре документиран случай с фатален изход). Тъй като този тип събития се считат за редки, наблюдаването на случаи в хода на клинично изпитване е неочаквано и се счита за показателно за по-високата честота, отколкото се е считало досега.

Нарушения на нервната система

Доброволно са докладвани тежки нежелани реакции, засягащи нервната система, във връзка с модафинил, включително мозъчно-съдови увреждания, конвулсии и екстрапирамидни симптоми. Този тип събития също е наблюдаван в клиничните изпитвания и често времето на проява предполага времева асоциация с продукта. Съобщава се за положителни тестове на подновяване на лечението и прекъсване на лечението при някои от случаите. В клиничните изпитвания, с изключение на главоболие, замаяност и катаплексия, всички други състояния, свързани с нервната система, са наблюдавани почти изключително само при пациентите, лекувани с модафинил.

Психиатрични нарушения

Спонтанно са докладвани значителен брой нежелани реакции, свързани с психиатрични нарушения. Има 517 случаи на враждебност/агресия (от които 4 с фатален изход), 331 случаи на психоза/психотични нарушения (от които 1 с фатален изход), 330 случаи на депресия и 118 случаи на самоубийство/самонараняване (от които 15 с фатален изход). Мнозинството от разгледаните спонтанни доклади посочват, че реакциите са настъпили в рамките на първите няколко месеца от започването на модафинил, и е докладван също положителен тест на започване и спиране на лекарството.

Процентът на пациентите, изпитващи психиатрично нежелано събитие в рамките на клиничните изпитвания, също е значим, особено при сравнение с плацебо. В клиничните изпитвания най-често докладваните събития, водещи до прекъсване на проучването, са безсъние, тревожност, депресия и ажитираност. В допълнение, има доклади за суицидни намерения, враждебност/агресия и психотични епизоди.

Сърдечносъдови нарушения

Прегледът на базата данни за фармакологична бдителност на ПРУ разкрива 873 спонтанни доклади на сърдечносъдови нарушения, от които 171 са сериозни, а 17 са с фатален изход. Това включва 69 събития от типа torsades de pointes/удължаване на QT интервала, 405 реакции на сърдечна аритмия, 74 на сърдечна недостатъчност, 205 на хипертония, 462 на кардиомиопатия и 57 на исхемична болест на сърцето. При някои от случаите се съобщава за положителни тестове на спиране на лекарството и/или на тестове на повторно започване на лекарството.

При плацебо-контролираните проучвания се наблюдават разнообразни сърдечносъдови реакции, почти изцяло при лекуваната с модафинил група. Те включват сериозни случаи на умерена гръдна болка, свързана със симптоматичен пролапс на митралната клапа, увеличена сърдечна честота, конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомегалия, палпитации, синкоп и

брадикардия. Фатален изход се съобщава в 3 случая (кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност и синкоп).

Отбелязано е, че в няколко случая, водещи до прекъсване, има много висока времева асоциираност между модафинил и събитията, както и че в много от случаите пациентите са млади и нямат известни рискови фактори. Големият брой спонтанни доклади изглежда подкрепя тази взаимовръзка. Въпреки факта, че мнозинството от спонтанните доклади изглеждат зле документирани, много от тях включват информация за тестовете за прекъсване и започване, допълнително подкрепящи причинно-следствената роля на модафинил по отношение на повишаването на сърдечносъдовия риск.

По-високата честота на нежелани събития, наблюдавани в модафиниловата група по време на изпитванията на обструктивна сънна апнея, е особено тревожна, като се има предвид известният сърдечносъдов риск при тази популация. При плацебо-контролираните проучвания по това показание, 6 пациенти са извадени от модафиниловата група поради сърдечносъдово нежелано събитие, спрямо само един от плацебо групата. Сърдечносъдовата коморбидност при обструктивната сънна апнея води до трудности при интерпретирането на това наблюдение. Повишената честота на сърдечносъдови нежелани събития, наблюдавани в клиничните изпитвания на модафинил, изглежда обаче съпоставима при всички показания и не е наблюдавана единствено при пациенти с обструктивна сънна апнея.

Педиатрична употреба

Въпреки че понастоящем модафинил не е одобрен за педиатрична употреба, се съобщават известен брой сериозни нежелани реакции при деца. Особено по отношение на сериозните кожни увреждания, данните предполагат по-висока честота при педиатричната популация.

Бременност и кърмене

Въпреки че някои предклинични проучвания показват репродуктивна токсичност, наличните данни от приложение при хората са недостатъчни, за да се установи дали се наблюдава токсичност при хората по време на бременност и кърмене.

Потенциален риск от злоупотреба, неправилна употреба и отклоняване

Търсене в базата данни за безопасността на продукта на ПРУ разкрива общо 485 съобщения относно злоупотреба, неправилна употреба, зависимост и толеранс, свързани с употребата на модафинил. Проведена е мониторираща програма за оценка на потенциала за злоупотреба и неправилна употреба на модафинил между 1997 и 2007 г., която се състои в онлайн наблюдение на информацията и съобщенията за модафинил. Неправилна и незаконна употреба се наблюдава в по-малко от 3% от пуснатите онлайн съобщения. Има съобщения обаче, че модафинил е използван като стимулант.

Въпреки че информацията, предоставена от ПРУ относно злоупотребата, неправилната употреба и отклоняването, не позволява заключение относно потенциала за злоупотреба/неправилна употреба на продукта, тези резултати може да са повлияни от факта, че съответните популации (напр. ученици) не са били включени.

Несъобразена употреба

Почти половината от нежеланите събития, съобщени за модафинил, изглеждат докладвани при употреба извън одобрените показания.

4. Цялостна оценка на съотношението полза/риск

Съобразявайки се с предоставените данни, становището на Комитета е, че модафинил рядко е свързан с риск от сериозни, животозастрашаващи кожни реакции. Този риск изглежда по-висок при деца.

Сериозни психиатрични нежелани реакции като суицидни мисли, психотични епизоди и депресия, както и такива, свързани с нервната система, също са открити във връзка с модафинил.

Сърдечносъдови нежелани събития като хипертония и аритмии са документирани във връзка с модафинил. Сърдечносъдовите показатели на модафинил поражда особено безпокойство при популацията с обструктивна сънна апнея, като се има предвид техният базово завишен риск.

Комитетът счита, че доказателствата за клинично значима ефикасност на продуктите, съдържащи модафинил, при прекомерната сънливост, свързана с обструктивно сънно разстройство, сънното разстройство при работещите на смени и идиопатичната хиперсомния е прекалено ограничено и следователно установените рискове превишават потенциалната полза за пациентите.

При нарколепсията обаче ползите от модафинил са ясно и значимо доказани в двойно-слепи, контролирани клинични изпитвания, както и по отношение на обективните и субективните измервания. Следователно съотношението полза/риск при това показание се счита за положително при нормалните условия на употреба.

От гледна точка на опасенията, свързани с безопасността по време на този преглед, обаче се счита, че са необходими измервания за минимизиране на риска, за да се гарантира безопасна и ефективна употреба на продукта. Следователно се препоръчва Кратката характеристика на продукта да бъде актуализирана, за да отразява кожните нежелани реакции, нежеланите реакции на свръхчувствителност, невропсихиатричните нежелани реакции и сърдечносъдовите нежелани реакции. В допълнение, противопоказание при пациенти с неконтролирана хипертония или сърдечна аритмия се счита за необходимо, за да се предотвратят сериозни усложнения при пациенти с такива съпътстващи заболявания.

Развитието на кожни реакции и на реакции на свръхчувствителност, както и невропсихиатричните реакции, изглежда тясно свързано с дозата на модафинил. Следователно е подходящо лечението с модафинил винаги да започва с най-ниската препоръчана доза (200 mg) и тя да бъде увеличена до 400 mg само при пациенти с недостатъчен отговор.

Кратката характеристика на продукта трябва също ясно да споменава, че модафинил не се препоръчва за употреба при деца и по време на бременност и кърмене.

Значимите въпроси, свързани с безопасността, установени при това преразглеждане (кожни реакции и реакции на свръхчувствителност, както и сърдечносъдови събития), изискват допълнително проучване. Допълнителна информация трябва да бъде събрана и по отношение на употребата при бременност и кърмене, потенциал за злоупотреба/неправилна употреба и отклоняване, както и несъобразената употреба.

5. Процедура по преразглеждане

След заключението на СНМР и препоръките за лекарствените продукти, съдържащи модафинил, притежател на разрешение за употреба (ПРУ) предоставя подробни данни за преразглеждане на становището на СНМР.

Подробни основания за преразглеждане, предоставени от притежателя на разрешението за употреба

ПРУ изразява несъгласие със становището на СНМР, като обобщава основанията си за преразглеждане върху следните точки:

- Становището не отразява коректно данните, подкрепящи ефикасността на модафинил, при показанието прекомерна сънливост, свързана с обструктивна сънна апнея. По-конкретно, ПРУ обсъжда подробните си основания:
 - клиничното значение на разликите, наблюдавани в обективните мерки на будното състояние
 - дали входящите критерии на проучванията са подходящи
 - липсата на подкрепящи доказателства за възможно нарушаване на двойно-слепия характер
 - ползата за определена подгрупа от пациенти
- Неправилно тълкуване на рисковете, свързани с модафинил
- Приетото становище приема продуктова информация, която не отразява напълно информацията за безопасността при модафинил

Вследствие на искане от страна на ПРУ, СНМР свиква Научна консултативна група (SAG) по клинична неврология (CNS) в хода на процедурата по преразглеждане.

Като взема предвид цялата предоставена информация, СНМР признава съществуването на устойчив краткотраен ефект на модафинил при всички измервани променливи. Размерът на ефекта обаче е малък и не е задължително да отразява клинично значима полза. В допълнение, модафинил не засяга основната причина за обструкцията и при клинични обстоятелства, при които лечението се очаква да бъде продължително, липсата на контролирани данни за дългосрочна ефикасност е повод за опасения.

Сърдечносъдовите показатели на модафинил остават от особено притеснение при популацията с обструктивна сънна апнея, като се има предвид нейния базово завишен риск. Подходяща информация относно сърдечносъдовата безопасност на модафинил при пациенти с обструктивна сънна апнея продължава да бъде считана за необходима за преценка на мащаба на опасенията. По време на дискусията с ПРУ се отбелязва, че при клиничните изпитвания има средно повишение на кръвното налягане с 2-3 mmHg на систолното кръвно налягане при дългосрочното продължение на основните проучвания. Това може да изглежда малко абсолютно нарастване, но от гледна точка на сърдечносъдовия риск, свързан с тази популация, и факта, че е безсимптомно последствие от лечението, не може да бъде пренебрегнато.

Комитетът счита, че допълнителните мерки за минимизиране на риска няма да отговорят подходящо на опасенията, тъй като мащабът на риска не е напълно определен. Тъй като оценката на Комитета на данните за безопасност не се променя след преразглеждането, продуктовата информация остава непроменена.

Основания за изменение на Кратката характеристика на продукта и листовката

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда сезирането по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствените продукти, съдържащи модафинил.
- Комитетът взема под внимание цялата налична информация, предоставена във връзка с безопасността и ефикасността на продуктите, съдържащи модафинил.
- Комитетът счита, че има значителни рискове, свързани с употребата на модафинил, включително риск от сериозни сърдечносъдови нарушения, невропсихиатрични нарушения, кожни нарушения и реакции на свръхчувствителност.
- Комитетът счита, че доказателствата за клинично значима ефикасност на продуктите, съдържащи модафинил, при прекомерната сънливост, свързана с обструктивно сънно разстройство, сънното разстройство при работещите на смени и идиопатичната хиперсомния, е прекалено ограничено и следователно установените рискове превишават потенциалната полза за пациентите.
- Комитетът следователно счита, че съотношението полза/риск:
 - е положително при нормални условия на употреба за прекомерна сънливост, свързана с нарколепсия
 - не е положително при нормални условия на употреба за прекомерна сънливост, свързано с обструктивна сънна апнея
 - не е положително при нормални условия на употреба за прекомерна сънливост, свързана с разстройство на съня при работещите на смени
 - не е положително при нормални условия на употреба за прекомерна сънливост, свързана с идиопатична хиперсомния

Поради това СНМР препоръчва запазване на разрешенията за употреба при спазване на условията в Приложение IV, за които измененията на Кратката характеристика на продукта и листовката са изложени в Приложение III за продукти, съдържащи модафинил (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКА

Забележка: Тази КХП и листовка представляват версията, валидна по времето на решението на Комисията.

След решението на Комисията компетентните органи на държавите-членки, във взаимодействие с референтната държава-членка, ще актуализират информацията за продукта, ако е необходимо. Поради това не е задължително тази КХП и листовка да представляват последния текст.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Modafinil-съдържащи лекарствени продукти (вж. Приложение I) 100 mg таблетки
Modafinil-съдържащи лекарствени продукти (вж. Приложение I) 200 mg таблетки
[Вж. Приложение 1 - да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Модафинил-съдържащите лекарствени продукти са показани при възрастни за лечение на ексцесивна сънливост, асоциирана с нарколепсия със или без катаплексия.

Ексцесивната сънливост се дефинира като затруднено поддържане на състояние на бодърстване и повишена вероятност за заспиване при неподходящи ситуации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от или под наблюдението на лекар с подходящи познания относно посочените нарушения (вж. точка 4.1).

Поставянето на диагноза нарколепсия трябва да става в съответствие с указанията, посочени в международната класификация на нарушенията на съня (International Classification of Sleep Disorders - ICSD2).

Периодично пациентите трябва да се проследяват и да се прави клинична оценка на нуждата от лечението.

Дозировка

Препоръчителната начална дневна доза е 200 mg. Общата дневна доза може да се приема еднократно сутрин или разделена на два приема - сутрин и на обед - в зависимост от преценката на лекаря за състоянието на пациента и за това как се повлиява.

Дози до 400 mg, приети еднократно или разделени на два приема, могат да бъдат използвани при пациенти, повлияли се недостатъчно от първоначалната доза модафинил от 200 mg.

Дългосрочна употреба

Лекари, предписващи модафинил за продължителен период от време, трябва периодично да подлагат на преценка дългосрочната му употреба при отделния пациент, тъй като не е правена оценка на дългосрочната ефикасност на модафинил (> 9 седмици).

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма достатъчно информация, за да се определи безопасността и ефикасността на прилаганите дози при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Дозата модафинил трябва да се намали наполовина при пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Данните от употребата на модафинил при пациенти в старческа възраст са ограничени. С оглед възможността за по-нисък клирънс и повишена системна експозиция се препоръчва пациентите над 65-годишна възраст да започват лечението с доза 100 mg дневно.

Педиатрична популация

Модафинил не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години поради съображения за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана умерена до тежка хипертония и при пациенти със сърдечни аритмии.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диагноза на нарушенията на съня

Модафинил трябва да се използва само при пациенти, които са били подложени на пълна оценка на тяхната ексцесивна сънливост, и при които диагнозата нарколепсия е поставена в съответствие с диагностичните критерии на ICSD. В допълнение към анамнезата на пациента, такава оценка обикновено включва и изследване с измервания на съня в лабораторни условия и изключване на други възможни причини за наблюдаваната хиперсомния.

Сериозен обрив, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми

Има съобщения за сериозни обриви при употреба на модафинил, наложили хоспитализация и прекратяване на лечението, които са се развили 1 до 5 седмици след започване на лечението. Има също съобщения за изолирани случаи след продължително лечение (напр. 3 месеца). В клинични изпитвания на модафинил честотата на обрив, налагащ преустановяване на лечението, е приблизително 0,8% (13 на 1 585) при педиатрични пациенти (на възраст < 17 години); тук са включени и случаите на сериозен обрив. Няма съобщения за сериозни кожни обриви от клинични изпитвания на модафинил при възрастни (0 на 4 264). **Приемът на модафинил трябва да се преустанови при първите признаци на обрив и да не се възобновява** (вж. точка 4.8).

От постмаркетинговия опит в световен мащаб има съобщения за редки случаи на сериозен или животозастрашаващ обрив, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при възрастни и деца.

Педиатрична употреба

Употребата на модафинил не се препоръчва, тъй като безопасността и ефективността не са установени в контролирани проучвания при деца и поради риска от сериозна кожна свръхчувствителност и психични нежелани реакции.

Мултиорганни реакции на свръхчувствителност

Мултиорганните реакции на свръхчувствителност, включително най-малко един екзитус при постмаркетинговия опит, се появяват тясно свързани по време със започването на приема на модафинил.

Въпреки че съществуват ограничен брой съобщения, мултиорганните реакции на свръхчувствителност могат да доведат до хоспитализация или да бъдат животозастрашаващи. Няма известни фактори, с помощта на които да бъдат прогнозирани риска от появяване или степента на тежест на мултиорганните реакции на свръхчувствителност, асоциирани с модафинил. Признаците и симптомите на това състояние са разнообразни; в повечето случаи, обаче, пациентите развиват висока температура и обрив, асоциирани с ангажиране на друга органна система. Други асоциирани прояви включват миокардит, хепатит, отклонения във функционалните чернодробни показатели, хематологични отклонения (напр. еозинофилия, левкопения, тромбоцитопения), пруритус и астения.

Тъй като мултиорганните реакции на свръхчувствителност показват вариабилност по отношение на техните прояви, могат да се появят симптоми и признаци от други непосочени тук органни системи.

Ако се подозира мултиорганна реакция на свръхчувствителност, приемът на модафинил трябва да се преустанови.

Психични разстройства

Пациентите трябва да се наблюдават за *de novo* развитие или екзацербация на предшестващи психични разстройства (вж. по-долу и точка 4.8) при всяко адаптиране на дозата и след това регулярно по време на лечението. Ако във връзка с лечението с модафинил се развият психични симптоми, приемът на модафинил трябва да се преустанови и да не се възобновява. Трябва да се подхожда с повишено внимание при даването на модафинил на пациенти с анамнеза за психични разстройства, включително психоза, депресия, мания, силна тревожност, ажитираност, инсомния или злоупотреба с психоактивни вещества (вж. по-долу).

Тревожност

Модафинил се асоциира с появяване или засилване на тревожност. Пациенти със силна тревожност трябва да бъдат подлагани на лечение с модафинил единствено в специализирани звена.

Суицидно поведение

Суицидното поведение (включително суицидни опити и суицидна идеация) се съобщават при пациенти, лекувани с модафинил. Лекувани с модафинил пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за поява или задълбочаване на суицидно поведение. Ако във връзка с модафинил се появят симптоми, свързани със суицидно поведение, лечението трябва да бъде прекъснато.

Психотични или манийни симптоми

Модафинил се асоциира с появата или влошаването на психотични или манийни симптоми (включително халюцинации, налудности, ажитираност или мания). Пациенти, лекувани с модафинил, трябва да се наблюдават внимателно за поява или влошаване на психотични или манийни симптоми. Ако психотични или манийни симптоми се появят може да се наложи модафинил да бъде спрял.

Биполярни разстройства

Модафинил трябва да се използва с внимание при пациенти със съпътстващо биполярно разстройство от съображения за възможно изпадане в смесен/маниен епизод при такива пациенти.

Агресивно или враждебно поведение

Възникване или задълбочаване на агресивно или враждебно поведение могат да бъдат причинени от лечение с модафинил. Лекувани с модафинил пациенти трябва да бъдат

наблюдавани внимателно за поява или задълбочаване на агресивно или враждебно поведение. При поява на симптоми може да се наложи спиране на модафинил.

Сърдечно-съдови рискове

Преди започване на лечение с модафинил се препоръчва на всички пациенти да се направи ЕКГ. Пациентите с абнормни находки трябва да се подложат на по-нататъшна специализирана оценка и лечение преди да се обсъди лечение с модафинил.

Кръвното налягане и сърдечната честота на получаващи модафинил пациенти трябва да се проследяват редовно. Модафинил трябва да се спре при пациенти, развили аритмия или умерена до тежка хипертония, като лечението не трябва да се възобновява, докато състоянието не бъде адекватно оценено и лекувано.

Модафинил таблетки не се препоръчва при пациенти с анамнеза за левокамерна хипертрофия или кор пулмонале, както и при пациенти с пролапс на митралната клапа, които са получили синдрома на пролапс на митралната клапа при предишно лечение със стимуланти на ЦНС. Този синдром може да се прояви с исхемични ЕКГ изменения, гръдна болка или аритмия.

Инсомния

Тъй като модафинил стимулира бодърстването, трябва да се обръща повишено внимание на симптомите на инсомния.

Поддържане на хигиена на съня

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че модафинил не е заместител на съня и е необходимо спазване на добра хигиена на съня. Стъпките за осигуряване на добра хигиена на съня могат да включват преглед на приема на кофеин.

Пациенти, използващи стероидни контрацептиви

Сексуално активните жени с детероден потенциал трябва да изпълняват програма за контрацепция преди да започнат да приемат модафинил. Тъй като ефективността на стероидните контрацептиви може да намалее, когато се използват с модафинил, препоръчват се алтернативни или съпътстващи контрацептивни методи, а така също и в продължение на два месеца след спирането на модафинил (вж. също 4.5 по отношение на потенциалното взаимодействие със стероидните контрацептиви).

Злоупотреба, неправилна употреба, отклонение

Тъй като проучвания с модафинил показват наличие на потенциал за развитие на зависимост, възможността последното да стане при дългосрочна употреба не може да бъде изцяло изключена.

При прилагане на модафинил на пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол, лекарства или забранени вещества трябва да се упражнява повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Модафинил може да повиши собствения си метаболизъм чрез индуциране на активността на ензимите CYP3A4/5, но ефектът е умерен и е малко вероятно да има значими клинични последиствия.

Антиконвулсанти: Едновременното приложение на мощни индуктури на активността на CYP като карбамазепин и фенobarбитал може да намали плазмените нива на модафинил. Поради възможно инхибиране на CYP2C19 от модафинил и подтискане на CYP2C9, клирънсът на фенитоин може да бъде намален при едновременно приложение с модафинил. Пациентите трябва се наблюдават за признаци на фенитоинова токсичност, като може да са подходящи многократни измервания на плазмените нива на фенитоина при започване или спиране на лечение с модафинил.

Стероидни контрацептиви: Ефективността на стероидните контрацептиви може да намалее поради индуциране на CYP3A4/5 от модафинил. Препоръчва се използването на алтернативни или съпътстващи контрацептивни методи при пациенти, лекувани с модафинил. Адекватната контрацепция изисква продължаване на прилагането на тези методи за период от два месеца след спиране на модафинил.

Антидепресанти: Редица трициклични антидепресанти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина се метаболизират в голяма степен чрез CYP2D6. При пациенти с дефицит на CYP2D6 (приблизително 10% от бялата раса) по-важен става един спомагателен при обичайни условия метаболитен път, включващ CYP2C19. Тъй като модафинил може да инхибира CYP2C19, при такива пациенти може да са необходими по-ниски дози.

Антикоагуланти: Поради възможно подтискане на CYP2C9 от модафинил клирънсът на варфарин може да се понижи при едновременно приложение с модафинил. През първите два месеца от употребата на модафинил и при промяна на неговата доза трябва да се проследява редовно протромбиновото време.

Други лекарствени продукти: Вещества, до голяма степен елиминирани чрез метаболизиране чрез CYP2C19, като диазепам, пропранолол и омепразол, могат да имат намален клирънс при едновременно приложение с модафинил като по тази причина може да се наложи намаляване на дозата. В допълнение, наблюдавано е *in vitro* индуциране на активността CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5 в човешки хепатоцити, което, ако би настъпило *in vivo*, би могло да намали концентрациите в кръвта на лекарствата, метаболизирани чрез тези ензими и по този начин вероятно да намали тяхната терапевтична ефективност. Резултати от клинични проучвания за взаимодействия предполагат, че най-големи могат да бъдат ефектите върху субстратите на CYP3A4/5, които претърпяват значимо предсистемно елиминиране, особено чрез CYP3A ензимите в стомашночревния тракт. Примерите включват циклоспорин, HIV-протеазните инхибитори, буспирон, триазолам, мидазолам и повечето от блокерите на калциевите канали, и статините. В докладван случай е наблюдавано 50% намаление на концентрацията на циклоспорин при пациент, получаващ циклоспорин, при когото е започнато съпътстващо лечение с модафинил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на модафинил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Модафинил не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция. Тъй като модафинил може да намали ефективността на пероралните противозачатъчно средства се изисква приложение на алтернативни допълнителни контрацептивни методи (вж. точка 4.5)

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на модафинил/неговите метаболити в млякото (за подробности вж. 5.3).

Модафинил не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти с абнормни нива на сънливост, които приемат модафинил, трябва да бъдат съветвани, че тяхното ниво на бодърстване може да не се върне към нормата. Степента на сънливост на пациенти с ексцесивна сънливост, включително и на такива приемащи модафинил, трябва да

бъде преоценявана често и, ако е подходящо, те трябва да бъдат съветвани да избягват да шофират или да извършват някаква друга потенциално опасна дейност. Способността за шофиране би могла да бъде също повлияна от нежелани реакции като замъглено зрение или замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

От клинични изпитвания и/или постмаркетинговия опит има съобщения за следните нежелани реакции. Честотата на нежеланите реакции, считани за поне вероятно свързани с лечението, при клинични изпитвания, включващи 1 561 пациенти, приемащи модафинил са както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е главоболие, засягащо приблизително 21% от пациентите. Обикновено то е леко до умерено, дозозависимо и отзвучава в рамките на няколко дни.

Инфекции и инфестации

Нечести: фарингит, синусит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: еозинофилия, левкопения

Нарушения на имунната система

Нечести: леки алергични реакции (напр. симптоми на сенна хрема)

С неизвестна честота: ангиоедем, уртикария (копривна треска), реакции на свръхчувствителност (характеризирани се с признаци като повишена температура, обрив, лимфаденопатия и данни за едновременно засягане и на други органи)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: намален апетит

Нечести: хиперхолестеролемия, хипергликемия, захарен диабет, повишен апетит

Психични нарушения

Чести: нервност, инсомния, тревожност, депресия, абнормно мислене, обърканост

Нечести: разстройство на съня, емоционална лабилност, намалено либидо, враждебност, деперсонализация, личностно разстройство, абнормни сънища, ажитираност, агресивност, суицидни идеи

Редки: халюцинации, мания, психоза

Неизвестна честота: налудности

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: замаяност, сомнолентност, парестезии

Нечести: дискинезия, хипертония, хиперкинезия, амнезия, мигрена, тремор, вертиго, стимулиране на ЦНС, хипоестезия, липса на координация, двигателно нарушение, говорно нарушение, извратен вкус

Нарушения на очите

Чести: замъглено зрение

Нечести: променено зрение, сухо око

Сърдечни нарушения

Чести: тахикардия, палпитации

Нечести: екстрасистоли, аритмия, брадикардия

Съдови нарушения

Чести: вазодилатация
Нечести: хипертония, хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, усилена кашлица, астма, епистаксис, ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремна болка, гадене, сухота в устата, диария, диспепсия, запек
Нечести: флатуленция, рефлукс, повръщане, дисфагия, глосит, афти в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: изпотяване, обрив, акне, пруритус

С неизвестна честота: сериозни кожни реакции, включващи мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: болки в гърба, болки във врата, миалгия, миастения, крампи в долните крайници, артралгия, потрепване

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: променена урина, често уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: менструално нарушение

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, болка в гърдите
Нечести: периферен едем, жажда

Изследвания

Чести: наблюдавани са отклонения във функционалните чернодробни изследвания, дозозависими повишения на алкалната фосфатаза и гама-глутамил трансферазата.

4.9 Предозиране

Симптомите, които най-често се проявяват при предозиране на модафинил самостоятелно или в комбинация и с други лекарства, включват: инсомния; симптоми от страна на централната нервна система като безпокойство, дезориентация, обърканост, възбуда и халюцинации; промени в храносмилането като гадене и диария; и сърдечно-съдови промени като тахикардия, брадикардия, хипертония и болки в гърдите.

Поведение

Трябва да се обсъдят индуцирано повръщане или стомашен лаваж. Препоръчват се хоспитализация и наблюдение на психомоторния статус; сърдечно-съдов мониторинг или наблюдение до отзвучаване на симптомите на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, симпатикомиметици с централно действие, АТС код: N06BA07

Модафинил стимулира състоянието на бодърстване при различни биологични видове, включително и при човека. Не е известен точният механизъм(и), чрез който модафинил постига такова стимулиране.

При неклинични модели модафинил има слаби до пренебрежими взаимодействия с рецепторите, участващи в регулацията на състоянията на сън/будност (напр. аденозин, бензодиазепин, допамин, GABA, хистамин, мелатонин, норепинефрин, орексин и серотонин). Модафинил също така не инхибира активността на аденилил циклазата, катехол-О-метилтрансферазата, глутамат декарбоксилазата МАО-А или В, азотен оксид синтазата, фосфодиестеразите II-VI или тирозин хидроксилазата. Въпреки че модафинил не е директен агонист на допаминовите рецептори, *in vitro* и *in vivo* данни показват, че модафинил се свързва към допаминовия транспортер и инхибира обратното захващане на допамин. Ефектите на стимулирана на будно състояние на модафинил се антагонизират от антагонисти на D1/D2 рецепторите, което предполага, че той има индиректно агонистично действие.

Няма данни модафинил да е директен α_1 -адренорецепторен агонист. Въпреки това модафинил се свързва към норепинефриновия транспортер и инхибира захващането на норепинефрин, но тези взаимодействия са по-слаби от наблюдаваните при допаминовия транспортер. Въпреки че индуцираното от модафинил бодърстване може да бъде отслабено от α_1 -адренорецепторния антагонист празозин, в други аналитични системи (напр. *vas deferens*), повлияващи се от α_1 -адренорецепторни агонисти, модафинил не е активен.

При неклинични модели дозите метилфенидат и амфетамин, които водят до стимулация на състоянието на бодърстване в същата степен, увеличават невроналната активация в целия мозък, докато модафинил, за разлика от класическите психомоторни стимуланти, повлиява предимно мозъчните области, участващи в регулацията на събуждането, съня, будното състояние и будното внимание.

При хора модафинил възстановява и/или подобрява нивото и продължителността на бодърстването и бдителността през деня по дозозависим начин. Прилагането на модафинил води до електрофизиологични промени, показващи повишена бдителност и подобрене на обективните показатели за способността за поддържане на състояние на бодърстване.

Ефикасността на модафинил при пациенти с обструктивна сънна апнея (ОСА), проявяващи есксесивна дневна сънливост въпреки лечението с непрекъснато положително налягане във дихателните пътища (CPAP), е проучено в краткосрочни, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания. Макар да са отбелязани статистически значими подобрения по отношение на сънливостта, големината на ефекта и степента на повлияване от модафинил са малки след оценка с обективни измервания, като се ограничават до малка субпопулация от лекуваните пациенти. В светлината на посоченото и поради известния профил на безопасност рисковете надвишават демонстрираната полза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Модафинил представлява рацемична смес и енантиомерите имат различни фармакокинетични характеристики, при което елиминационният полуживот $t_{1/2}$ на R-изомера е три пъти по-дълъг от този на S-изомера при възрастни хора.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните свойства на модафинил имат линеен характер и не зависят от времето. Системната експозиция нараства пропорционално на дозата в интервала 200-600 mg.

Резорбция

Модафинил се резорбира добре като достига пикова плазмена концентрация приблизително два до четири часа след приложение.

Храната няма ефект върху общата бионаличност на модафинил, но резорбцията (t_{max}) може да бъде забавена с приблизително един час, ако се приема с храна.

Разпределение

Модафинил се свързва в умерена степен с плазмените протеини (приблизително 60%), основно с албумини, което говори за нисък риск за взаимодействия с лекарства с висока степен на свързване.

Биотрансформация

Модафинил се метаболизира в черния дроб. Основният метаболит (40 - 50% от дозата), модафинилова киселина, няма фармакологична активност.

Елиминиране

Екскрецията на модафинил и метаболитите му се извършва основно чрез бъбреците като малка част се елиминира непроменена (< 10% от дозата).

Ефективният елиминационен полуживот на модафинил след многократно приложение е около 15 часа.

Бъбречно увреждане

Тежката хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс до 20 ml/min) не повлиява значимо фармакокинетиката на модафинил, приложен в доза 200 mg, но експозицията на модафинилова киселина се увеличава 9-кратно. Няма достатъчно информация, за да се определи безопасността и ефикасността на прилаганите дози при пациенти с бъбречни увреждания.

Чернодробно увреждане

При пациенти с цироза клирънсът при перорално приложение на модафинил намалява с приблизително 60% и концентрацията в стационарно състояние се удвоява, в сравнение със стойностите при здрави индивиди. Дозата на модафинил трябва да се намали наполовина при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Популация на пациенти в старческа възраст

Данните от употребата на модафинил при пациенти в старческа възраст са ограничени. С оглед на възможността за по-нисък клирънс и повишена системна експозиция се препоръчва пациентите над 65-годишна възраст да започват лечението с доза 100 mg дневно.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 6 до 7 години изчисленият полуживот е приблизително 7 часа и се удължава с нарастване на възрастта, докато стойностите се доближат до тези при възрастните (приблизително 15 часа). Тази разлика в клирънса частично се компенсира от по-ниския ръст и по-малкото тегло на по-младите пациенти, което води до сравнима експозиция след прилагане на сравними дози. При деца и юноши има по-високи концентрации на един от циркулиращите метаболити, модафинил сулфон, в сравнение с възрастни.

В допълнение към това, след многократно прилагане на модафинил при деца и възрастни се наблюдава време-зависимо намаление в системната експозиция, която достига до плато около шестата седмица. След достигане на стационарно състояние фармакокинетичните свойства на модафинил не се променят при продължително приложението до 1 година.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания при еднократно и многократно прилагане не показват конкретно токсично действие при животни.

Приема се, че модафинил не е мутагенен или карциногенен.

Проучванията за репродуктивна токсичност, проведени върху плъхове и зайци, показват повишена честота на скелетни вариации (промяна в броя на ребрата и забавена осификация), ембриофетален леталитет (периимплантационна загуба и резорбции) и известни данни за

увеличен брой мъртва раждания (само при плъхове) в отсъствие на токсичност за майката при клинично релевантни експозиции. Няма ефект върху фертилитета и няма данни за тератогенен потенциал при системни експозиции, еквивалентни на максималната препоръчвана доза при човека.

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета, както и тератогенен ефект, нито какъвто и да било ефект върху жизнеспособността, растежа или развитието на поколението.

Експозицията на модафинил при животни, на база на действителните плазмени нива от проучванията за обща токсичност, репродуктивна токсичност и карциногенност, е по-ниска или подобна на очакваната при хора. Това обстоятелство е резултат на метаболитната автоиндукция, наблюдавана при предклиничните проучвания. Експозицията на модафинил при животни обаче, на база на дози в mg/kg в проучванията за обща токсичност, репродуктивна токсичност и карциногенност, е по-висока от очакваната експозиция, изчислена по същия начин при хора.

В пери-постнатално проучване върху плъхове концентрацията на модафинил в млякото е 11,5 пъти по-висока, отколкото в плазмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Данни за опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Име и адрес

тел.:

факс:

e-mail:

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Modafinil-съдържащи лекарствени продукти 100 mg таблетки

Modafinil-съдържащи лекарствени продукти 200 mg таблетки

Модафинил (modafinil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви странични ефекти, които ви тревожат, разговаряйте с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В тази листовка:

1. Какво представлява Modafinil-съдържащи лекарствени продукти и за какво се използва
2. Преди да приемете Modafinil-съдържащи лекарствени продукти
3. Как да приемате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА MODAFINIL-СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Активната съставка на таблетките е модафинил.

Модафинил може да бъде приеман от възрастни, страдащи от нарколепсия, за им помогне да останат будни. Нарколепсията представлява състояние, което причинява свръхсънливост през деня и при което се проявява тенденция към внезапно заспиване в неподходящи ситуации (пристъпи на сън). Модафинил може да подобри протичането на нарколепсията при Вас и да намали вероятността да получавате пристъпи на сън, но може да има и други начини да подобрите Вашето състояние, за което ще получите съвет от Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ MODAFINIL-СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Не приемайте Modafinil-съдържащи лекарствени продукти, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към модафинил или към някоя от останалите съставки на тези таблетки (вижте точка "Какво съдържа Modafinil-съдържащи лекарствени продукти").
- имате **неравномерна сърдечна дейност**.
- имате **неконтролирана умерена до тежка степен на повишено кръвно налягане** (хипертония).

Обърнете специално внимание при употребата на Modafinil-съдържащи лекарствени продукти, ако

- имате някакви **сърдечни проблеми** или **високо кръвно налягане**. Вашият лекар ще трябва да ги проследява редовно, докато приемате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти.
- някога сте имали **депресия, понижено настроение, тревожност, психоза** (загуба на връзка с реалността) или **мания** (свръхвъзбуда или чувство за изключително щастие) или **биполарно разстройство**, тъй като Modafinil-съдържащите лекарствени продукти могат да влошат състоянието Ви.

- имате **бъбречни** или **чернодробни проблеми** (тъй като ще се наложи да приемате по-ниска доза).
- сте имали проблеми с употреба на **алкохол** или **наркотици** в миналото.

Деца на възраст под 18 години не трябва да приемат това лекарство.

Други неща, които да обсъдите с вашия лекар или фармацевт.

- Някои хора са съобщили за поява на мисли за **самоубийство** или **агресия**, или подобно поведение по време на приема на настоящото лекарство. Веднага уведомете **Вашия лекар**, ако забележите, че изпадате в **депресия**, усетите **агресия** или **враждебност** към други хора, или имате **мисли за самоубийство**, или други промени в поведението (вижте точка 4). Можете да помислите и да помолите член на семейството Ви или близък приятел да Ви помага да наблюдавате за признаци на депресия или други промени в поведението Ви.
- Възможно е това лекарство да доведе до зависимост след дългосрочно употреба. Ако се налага да го приемате дълго време, Вашият лекар ще проверява редовно дали все още то остава най-доброто лекарство за Вас.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Modafinil-съдържащите лекарствени продукти и някои други лекарства могат си влияят взаимно като може да се наложи Вашият лекар да адаптира дозите, които приемате. Това е особено важно, ако приемате което и да е от следните лекарства успоредно с Modafinil-съдържащи лекарствени продукти:

- Хормонални **контрацептиви** (включително контрацептивни хапчета, импланти, вътрематочни спирали и пластири). Трябва да сте готови да използвате други методи за предпазване от забременяване, докато приемате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти и за период от два месеца след спиране на лечението, тъй като Modafinil-съдържащите лекарствени продукти намаляват тяхната ефективност.
- **Омепразол** (за киселини, лошо храносмилане и язва).
- Противовирусни лекарства за лечение на ХИВ инфекция (протеазни инхибитори напр. индинавир или ритонавир).
- **Циклоспорин** (използва се за предотвратяване на отхвърлянето на присадени органи или при артрит, или псориазис).
- Лекарства срещу **епилепсия** (напр. карбамазепин, фенobarбитал или фенитоин).
- Лекарства срещу **депресия** (напр. амитриптилин, циталопрам или флуоксетин) или **тревожност** (напр. диазепам).
- Лекарства за разреждане на кръвта (напр. **варфарин**). Вашият лекар ще проследява Вашето време на съсирване по време на лечението.
- Блокери на калциевите канали или бета блокери за **високо кръвно налягане** или сърдечни проблеми (напр. амлодипин, верапамил или пропранолол).
- Лекарства, наречени статини, за намаляване на **холестерола** (напр. аторвастатин или симвастатин).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна (или мислите, че е възможно да сте бременна), планирате да забременеете, или кърмите, не трябва да приемате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти. Не е известно дали това лекарство може да навреди на плода.

Обсъдете с Вашия лекар какви методи срещу забременяване са подходящи за Вас, докато приемате Modafinil-съдържащи лекарствени продукти (и за период от два месеца след спиране на лечението), или ако имате някакви други притеснения.

Шофиране и работа с машини

Modafinil-съдържащите лекарствени продукти могат да причинят замъглено зрение или замаяване при до 1 от 10 души. Ако получите такива оплаквания или ако установите, че все още се чувствате много сънливи, докато използвате това лекарство не се опитвайте да шофирате или работите с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Modafinil-съдържащи лекарствени продукти

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ MODAFINIL-СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Винаги приемайте Modafinil-съдържащи лекарствени продукти точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода.

Възрастни

Обичайната доза е 200 mg дневно. Тя може да бъде приемана наведнъж (сутринта) или разделена на два приема през деня (100 mg сутринта и 100 mg на обед).

В някои случаи Вашият лекар може да реши да увеличи Вашата дневна доза до 400 mg.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Обичайната доза е 100 mg дневно. Тя може да бъде приемана наведнъж (сутринта) или разделена на два приема през деня (50 mg сутринта и 50 mg на обед).

Вашият лекар ще увеличи дозата (до максимално 400 mg дневно), само ако нямате никакви бъбречни или чернодробни проблеми.

Възрастни с тежки бъбречни или чернодробни проблеми

Обичайната доза е 100 mg дневно.

Вашият лекар ще преглежда редовно лечението Ви, за да проверява дали е подходящото за Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Modafinil-съдържащи лекарствени продукти

Ако сте приели прекалено много таблетки можете да получите гадене, безпокойство, дезориентация, обърканост или възбуда. Можете също така да имате трудности със заспиването, да получите диария, халюцинации (възприятия за неща, които реално не съществуват), болки в гърдите, промяна в сърдечната честота, или повишено кръвно налягане.

Свържете се със спешното отделение на най-близката до Вас болница или незабавно информирайте Вашия лекар или фармацевт. Вземете със себе си тази листовка и оставащите таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете Modafinil-съдържащи лекарствени продукти

Ако сте забравили да приемете Вашето лекарство, вземете следващата доза в обичайния час. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате никакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Modafinil-съдържащи лекарствени продукти може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на това лекарство и веднага **уведомете Вашия лекар**, ако:

- получите внезапен пристъп на задух или хриптене, или лицето, устата или гърлото Ви започнат да отичат.
- забележите кожен обрив или сърбеж (особено ако засягат цялото Ви тяло). Тежките обриви могат да причинят появяване на мехури върху кожата или обелване на кожата, язви в устата, очите, носа или гениталиите Ви. Можете също да получите повишена температура (втрисане) и отклонения в резултатите от кръвните изследвания.
- ако усетите някаква промяна във Вашето психично здраве или благополучие.

Признаците могат да включват:

- промени на настроението или абнормно мислене;
- агресия или враждебност;
- забравяне или обърканост;
- чувство за изключително щастие;
- свръхвъзбуда или хиперактивност;
- тревожност или нервност;
- депресия, мисли за самоубийство или подобно поведение;
- възбуденост или психоза (загуба на връзка с реалността, която да се изразява в поява на налудности или възприятия за неща, които реално не съществуват), усещане за незаинтересованост или вцепенение, или личностно разстройство.

Другите нежелани реакции включват следното:

Много чести нежелани реакции (засягат повече от 1 на всеки 10 души):

- Главоболие

Чести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 души):

- Замаяност;
- Сънливост, прекомерна умора или трудно заспиване (инсомния);
- Сърцебиене, възможно и ускорен пулс;
- Болка в гърдите;
- Зачервяване на лицето;
- Сухота в устата;
- Загуба на апетит, гадене, болка в стомаха, лошо храносмилане, диария или запек;
- Слабост;
- Изтръпване или мравучкане в ръцете или краката (“иглички”);
- Замъглено зрение;
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания, показващи как функционира черния Ви дроб (повишени чернодробни ензими).

Нечести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на всеки 100 души):

- Болки в гърба, болки във врата, мускулни болки, мускулна слабост, крампи на краката, ставни болки, потрепване или тремор;
- Вертиго (световъртеж);
- Затруднение в плавното движение на мускулите или други двигателни проблеми, мускулно напрежение, проблеми с координацията;
- Симптоми на сенна хрема, включително сърбеж/секреция от носа или сълзене от очите;
- Усилена кашлица, астма, или недостиг на въздух;
- Кожен обрив, акне или сърбеж;
- Изпотяване;
- Промени в кръвното налягане (високо или ниско), отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ) и неравномерна или необичайно забавена сърдечна дейност;
- Трудно преглъщане, оток на езика или язви в устата;

- Увеличено количество газове, рефлукс (връщане на стомашен сок), увеличен апетит, промени в телото, жажда или променен вкус;
- Повръщане
- Мигрена;
- Говорни проблеми;
- Диабет с повишена кръвна захар;
- Висок холестерол в кръвта;
- Отоци по ръцете и краката;
- Накъсан сън или ярки сънища;
- Загуба на сексуално желание;
- Кървене от носа, възпалено гърло или възпалени синуси (синусит);
- Променено зрение или сухота в очите;
- Променена урина или по-често уриниране;
- Нарушения в менструалния цикъл;
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания, показващи промяна на броя на Вашите бели кръвни клетки.

Ако някоя от тези нежеланите лекарствени реакции стане обезпокоителна, или получите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ MODAFINIL-СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не вземайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната лента и външната опаковка след обозначенията “Exp” и “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Modafinil-съдържащи лекарствени продукти

- Всяка таблетка съдържа модафинил (100 mg или 200 mg) като активна съставка. Таблетките съдържат също [да се попълни съгласно националните изисквания] като неактивни съставки.

Как изглежда Modafinil-съдържащи лекарствени продукти и какво съдържа опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производители

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, където има такава, трябва да гарантират, че притежателите на разрешение за употреба са изпълнили следните условия:

Съобщение

ПРУ трябва да информират здравните професионалисти относно изхода от преразглеждането на модафинил чрез Директно съобщение до здравните професионалисти (DHPC), което трябва да бъде разпространено в понеделник, 5 дни след приемането на решението на Европейската комисия. Основните послания са съгласувани със CHMP и всяка държава-членка гарантира, че съответната информация е включена в превода на нейния национален език, където това е приложимо.

Сърдечносъдови реакции

В срок от 3 месеца след решението на Комисията ПРУ предоставят анализ на приложимостта на епидемиологично проучване на сърдечносъдовата безопасност. Резултатите от това проучване трябва да бъдат: първи миокарден инфаркт, сърдечносъдова смърт, сърдечносъдова хоспитализация и смърт по всякаква причина. Ако анализът на приложимостта показва, че е възможно научно валидно, добре планирано и добре осигурено проучване, ПРУ се задължават да предадат подробен протокол в срок от 2 месеца и да предоставят окончателен доклад от проучването в срок от 6 месеца след приключването му.

Несъобразена употреба

ПРУ провеждат ретроспективно проучване на употребата на лекарството по отношение на употребата на модафинил в първичната помощ, със събиране на данните и анализ най-малко от Базата данни за изследвания в общата практика на Обединеното кралство (GPRD). Допълнително внимание ще бъде обърнато на употребата на бази данни в други страни от ЕС, напр. Институт за резултати от проучвания на лекарствени продукти (PHARMO) в Нидерландия и CegeDim във Франция. Проучването трябва да бъде започнато в срок от 2 месеца след решението на Комисията, а окончателният доклад трябва да бъде предаден в срок от 6 месеца след началото на проучването.

Кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

ПРУ провеждат фармако-епидемиологично проучване, като използват бази данни с широко-свързани искания в Съединените щати, за да оценят допълнително честотата на синдрома на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза. Проучването е предвидено да започне през септември 2010 г., а окончателният доклад ще бъде предаден на 4Q2011.

ПРУ продължават да извършват наблюдение на тежките кожни реакции в Германския регистър за тежки кожни нежелани реакции (SCAR). Данните ще бъдат представени в бъдещи периодични доклади за безопасност (ПДБ) на модафинил.

Злоупотреба, неправилна употреба и отклоняване

ПРУ получават достъп и предоставят данните от проучването върху възстановителната употреба и отклоняването сред университетски студенти в Обединеното кралство, развивано от Центъра за публично здраве, Училището по фармация и биомолекулярни науки, Ливърпулския университет „Джон Мурс“. Данните трябва да бъдат предадени след събирането им от изследователите. Актуализации на данните от това проучване трябва да бъдат представени в бъдещи ПДБ на модафинил.

Бременност и кърмене

Притежател на разрешение за употреба е създал регистър на бременните жени в САЩ, за да събира системно данни относно ефекта на излагането на модафинил при жени в детеродна възраст по време на бременност, родилни болки и раждане. Актуализации на данните от регистъра ще бъдат представени в бъдещи ПДБ на модафинил.

След като е издадено решение на Комисията, ПРУ трябва да предостави актуализирана версия на Плана за управление на риска пред националните компетентни органи, като вземе предвид всички препоръки на СНМР, направени в хода на процедурата, и включи всички описани проучвания като условия за разрешение за употреба.