

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ
ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΛΟ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ
ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Αυστρία	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Βέλγιο	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Κύπρος	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	δισκία	από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	δισκία	από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	δισκία	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Δανία	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Δανία	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Φινλανδία	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Φινλανδία	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Γαλλία	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Γαλλία	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Γαλλία	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Γερμανία	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ελλάδα	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	δισκία	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ισλανδία	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	δισκία	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	δισκία	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	δισκία	από στόματος χρήση
Ιταλία	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ιταλία	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ολλανδία	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Πολωνία	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Σλοβακία	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Σλοβακία	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ισπανία	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ισπανία	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Σουηδία	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Σουηδία	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	δισκία	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	δισκία	από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η μοδαφινίλη είναι ευγρηγορικός παράγοντας (παράγοντας που προάγει την εγρήγορση). Κυκλοφορεί επί του παρόντος βάσει αδείας σε 21 χώρες στην Ευρώπη και οι εγκεκριμένες ενδείξεις της ποικίλλουν μεταξύ των κρατών μελών. Η υπνηλία που σχετίζεται με τη ναρκοληψία είναι η μόνη εγκεκριμένη ένδειξη σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας. Οι άλλες ενδείξεις για τη μοδαφινίλη είναι υπερβολική υπνηλία σχετιζόμενη με:

- ιδιοπαθή υπερυπνία, εγκεκριμένη σε 4 κράτη μέλη
- αποφρακτική άπνοια ύπνου, εγκεκριμένη σε 11 κράτη μέλη
- μέτρια έως σοβαρή χρόνια διαταραχή ύπνου λόγω εναλλαγής των ωραρίων εργασίας (βάρδια εργασίας), εγκεκριμένη σε 10 κράτη μέλη.

Στην ΕΕ η μοδαφινίλη έλαβε αρχικά έγκριση στη Γαλλία τον Ιούνιο του 1992. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως γνωστός αλλά το συχνότερο εύρημα στις διάφορες μελέτες που διενεργήθηκαν είναι η ανατασταλτική της δράση στους μεταφορείς ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης.

Το 2007, οι ανησυχίες σχετικά με τις σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές (αυτοκτονικός ιδεασμός/συμπεριφορά, συμπτώματα ψύχωσης και μανίας) και τις σοβαρές διαταραχές στο δέρμα και στους υποδόριους ιστούς (συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος και του συνδρόμου Stevens-Johnson) υπαγόρευσαν την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων που προέκυψαν από τις κλινικές δοκιμές και τις αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από την ομάδα εργασίας για την φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP). Τα δεδομένα, ιδίως από τις κλινικές δοκιμές, ήγειραν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών δερματικών διαταραχών σε παιδιά οι οποίες χρήζουν νοσηλείας και σχετίζονται με τη χρήση μοδαφινίλης. Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες του προϊόντος για τη μοδαφινίλη επικαιροποιήθηκαν σε ολόκληρη την Ευρώπη με σκοπό τη συμπερίληψη ενισχυμένων προειδοποιήσεων.

Η τελευταία αξιολόγηση που διενεργήθηκε από την αρμόδια αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) κατέδειξε πρόσθετες ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου ορισμένων ενδείξεων για τις οποίες τα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι πολύ περιορισμένα. Λόγω των νεοπροσδιορισθέντων κινδύνων ψυχιατρικών και δερματικών αντιδράσεων σε συνδυασμό με καρδιαγγειακούς κινδύνους, καθώς επίσης και λόγω των αποδείξεων σημαντικής μη προβλεπόμενης χρήσης και των ανησυχιών σχετικά με τη δυνητική κατάχρηση, λανθασμένη χρήση ή εξάπλωση του φαρμάκου, η CHMP κίνησε, στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31, επίσημη διαδικασία επανεξέτασης της συνολικής σχέσης οφέλους/κινδύνου της μοδαφινίλης.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης της εικόνας οφέλους/κινδύνου της μοδαφινίλης στις διάφορες ενδείξεις της, η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τις αυθόρμητες αναφορές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και άλλα σχετικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ. Επίσης, ζητήθηκε η γνώμη της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) της CHMP.

2. Αποτελεσματικότητα

Ναρκοληψία

Στις δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 που παρουσιάστηκαν, τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν με αμφότερα τα χρησιμοποιηθέντα αντικειμενικά μέτρα αποτελεσματικότητας ήταν συνεκτικά και κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος της μοδαφινίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στις υποκειμενικές μετρήσεις. Γενικά, οι μελέτες αυτές παρείχαν αποδείξεις για τη βραχυχρόνια αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης στη θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με ναρκοληψία.

Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι η εικόνα δόσης-απόκρισης δεν φαίνεται να είναι γραμμική. Στην πραγματικότητα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων μοδαφινίλης που χρησιμοποιήθηκαν (200 και 400 mg) σε καμία από τις μετρήσεις.

Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μακροχρόνια δεν έχει καταδειχθεί, καθώς τα υφιστάμενα μακροχρόνια δεδομένα είναι μη ελεγχόμενα.

Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Στις δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 που παρουσιάστηκαν, η βελτίωση που παρατηρήθηκε στις μετρηθείσες υποκειμενικές παραμέτρους ήταν μέτρια. Στη μελέτη 303, τα 200 mg και 400 mg μοδαφινίλης είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραμονής σε εγρήγορση (MWT) κατά 1,6 και 1,4 λεπτά αντίστοιχα, σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Επιπλέον, η διαφορά μεταξύ της μοδαφινίλης και του εικονικού φαρμάκου ήταν πολύ μικρή (6-10%) για σημαντικές διαφορές στην παραμονή σε εγρήγορση. Στη μελέτη 402, η αντικειμενική ημερήσια υπνηλία (MSLT) αυξήθηκε από την αρχική τιμή των 7,6 λεπτών σε 8,6 λεπτά. Οι εν λόγω διαφορές, παρότι στατιστικά σημαντικές, είναι πολύ μικρές και, ως εκ τούτου, η κλινική τους σημασία τίθεται υπό αμφισβήτηση. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, τα υποκείμενα στη μελέτη 402 εξακολουθούσαν να εμφανίζουν τιμές αντικειμενικής ημερήσιας υπνηλίας (MSLT) κάτω από το φυσιολογικό (ήτοι 10 λεπτά). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της μοδαφινίλης στο ποσοστό των ασθενών που κανονικοποίησαν τις βαθμολογίες αντικειμενικής ημερήσιας υπνηλίας (MSLT) τους, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μια κλινικά σχετική επίδραση. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται σε υποκειμενικές παραμέτρους (κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS) και κλίμακα σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής (CGI-C)).

Πρέπει να σημειωθεί ότι καμία από τις μελέτες δεν περιλάμβανε αντικειμενική μέτρηση της υπνηλίας στα κριτήρια συμμετοχής, γεγονός που εγείρει πρόσθετες ερωτήσεις σχετικά με την καταλληλότητα του πληθυσμού που μετείχε στη μελέτη.

Παρόλο που μικρές βραχυχρόνιες βελτιώσεις μπορούν να παρατηρηθούν σε αντικειμενικές μετρήσεις ύπνου, οι πιο έντονες επιδράσεις παρατηρούνται σε υποκειμενικές μετρήσεις της υπνηλίας. Οι επιδράσεις της μοδαφινίλης στην υποκειμενική υπνηλία πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του ενδεχομένου άρσης της τυφλοποίησης της θεραπείας λόγω της νευροψυχιατρικής εικόνας της μοδαφινίλης.

Η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) έκρινε ότι μεταξύ των ασθενών με αποφρακτική άπνοια ύπνου που εμφάνισαν πλήρη βελτιστοποίηση με τροποποιητική θεραπεία της νόσου (όπως οι συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP)) και στους οποίους όλες οι υπόλοιπες αιτίες υπνηλίας έχουν αντιμετωπιστεί, μόνο ένας μικρός υποπληθυσμός ασθενών θα μπορούσε δυνητικά να αντλήσει όφελος από τη θεραπεία με μοδαφινίλη. Ωστόσο, μετά από την αξιολόγηση της ανάλυσης υποομάδων ασθενών με αποφρακτική άπνοια ύπνου βάσει των πιθανών παραγόντων πρόγνωσης, η CHMP απεφάνθη ότι δεν ήταν εφικτή η ταυτοποίηση κάποιας συγκεκριμένης υποομάδας η οποία θα είχε μεγαλύτερες πιθανότητες άντλησης οφέλους από τη θεραπεία με μοδαφινίλη. Επιπλέον, στις κλινικές δοκιμές μοδαφινίλης επισημάνθηκε ότι οι ενδεχομένως κλινικά σημαντικές διαφορές στις αντικειμενικές μετρήσεις υπνηλίας μεταξύ της μοδαφινίλης και του εικονικού φαρμάκου εμφανίζονται σε πολύ μικρό ποσοστό πληθυσμού ασθενών.

Όπως και στις μελέτες ναρκοληψίας, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση δόσης-απόκρισης. Η δόση 400 mg στη μελέτη 303 δεν είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες διαφορές στην παραμονή σε εγρήγορση (MWT) ούτε βελτιωμένη βαθμολογία στην κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS) σε σύγκριση με τη δόση 200 mg.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα ομοίως δεν έχει καταδειχθεί, καθώς τα υφιστάμενα μακροχρόνια δεδομένα είναι μη ελεγχόμενα και πραγματοποιήθηκαν μόνο υποκειμενικές μετρήσεις παραμέτρων.

Διαταραχή ύπνου λόγω εναλλαγής των ωραρίων εργασίας

Στη μελέτη 305 (τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3), παρατηρείται μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία αντικειμενικής ημερήσιας υπνηλίας (MSLT). Ωστόσο, η κλινική σημασία της εν λόγω αύξησης είναι αμφισβητήσιμη καθώς, στο τέλος της μελέτης, οι ασθενείς εξακολουθούν να χαρακτηρίζονται σοβαρά άρρωστοι (σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση διαταραχών ύπνου-1 (ICSD-1) μια νόσος χαρακτηρίζεται συνήθως σοβαρή όταν οι βαθμολογίες αντικειμενικής ημερήσιας υπνηλίας (MSLT) είναι κάτω από 5). Το γεγονός αυτό αποσαφηνίζεται περαιτέρω από το ότι οι ασθενείς στο τέλος της δοκιμής αισθάνονταν υπνηλία σε τέτοιο βαθμό ώστε να πληρούν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη (αντικειμενική ημερήσια υπνηλία (MSLT)<6 λεπτά).

Παρόλο που τα υποκείμενα τα οποία έλαβαν θεραπεία με μοδαφινίλη εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες της κλίμακας σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής (CGI-C) και στις βαθμολογίες της Δοκιμασίας Ψυχοκινητικής Προσοχής (PVT), οι εν λόγω μετρήσεις είναι υποκειμενικές και η εγκυρότητα της χρήσης τους στον συγκεκριμένο τύπο διαταραχών ύπνου δεν είναι σαφής.

Παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε βελτίωση στον αριθμό των ατυχημάτων ή των παρ' ολίγον ατυχημάτων κατά τη διάρκεια της αλλαγής βάρδιας, δεν υπήρξε καμία καταγραφή για τον τύπο ή τη διάρκεια της αλλαγής βάρδιας και δεν θεσπίστηκε κάποια αρχική τιμή. Ως εκ τούτου, οι πληροφορίες αυτές είναι περιορισμένης αξίας.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα δεν έχει καταδειχθεί. Τα υφιστάμενα μακροχρόνια δεδομένα είναι μη ελεγχόμενα, βασίζονται σε υποκειμενικές παραμέτρους και δεν κατάφεραν να καταδείξουν σημαντική επίδραση της μοδαφινίλης.

Κατόπιν διαβούλευσης με την SAG, η CHMP απεφάνθη ότι οι επιδράσεις τόσο στις υποκειμενικές όσο και στις αντικειμενικές μετρήσεις δεν παρέχουν σαφείς αποδείξεις της συνολικής ευεργετικής επίδρασης.

Ιδιοπαθής υπερυπνία

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της παρούσας ένδειξης προέρχονται από 6 συνολικά ασθενείς, εκ των οποίων τουλάχιστον 2 εμφάνισαν πράγματι υπερβολική υπνηλία λόγω άπνοιας ύπνου. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης της ιδιοπαθούς υπερυπνίας θεωρείται ότι είναι πολύ μικρή (από 1/10.000 έως 1/25.000 για την ιδιοπαθή υπερυπνία με ύπνο μεγάλης διάρκειας και από 1/11.000 έως 1/100.000 για την ιδιοπαθή υπερυπνία χωρίς ύπνο μεγάλης διάρκειας) και αναγνωρίζονται οι δυσκολίες διεξαγωγής δοκιμών μεγάλης κλίμακας, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του προϊόντος με τόσο περιορισμένα δεδομένα.

3. Ασφάλεια

Αντιδράσεις στο δέρμα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Συνολικά, κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, αναφέρθηκαν 16 περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης/πολύμορφου ερυθήματος.

Τρία από αυτά είχαν μοιραία κατάληξη και, για την πλειονότητα, δεν μπορούσε να αποκλειστεί η αιτιώδης σχέση με το φαρμακευτικό προϊόν. Στις κλινικές δοκιμές, έχουν παρατηρηθεί 3 ακόμη περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, γεγονός που εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία δεδομένης της σπανιότητας της συχνότητας εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων. Το γεγονός ότι και οι 3 σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές μοδαφινίλης εμφανίστηκαν σε παιδιά είναι ενδεικτικό της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης των εν λόγω αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο αιτιώδης συσχετισμός μεταξύ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και μοδαφινίλης υποστηρίζεται από τα δεδομένα της φάσης που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και από τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών. Στις κλινικές δοκιμές, όλοι οι σχετικοί με την υπερευαισθησία όροι είχαν μεγαλύτερη συχνότητα αναφοράς με τη μοδαφινίλη παρά με το εικονικό φάρμακο. Ο χρονικός συσχετισμός συμβάλλει επίσης στην επιβεβαίωση της αιτιώδους σχέσης.

Παρά την έλλειψη σαφούς ορισμού της πολυοργανικής υπερευαισθησίας, οι αναφορές αλλεργικών αντιδράσεων σε πολλαπλά όργανα (περιλαμβανομένου ενός επαρκώς τεκμηριωμένου περιστατικού με μοιραία κατάληξη) εγείρουν ιδιαίτερη ανησυχία. Επειδή ο συγκεκριμένος τύπος συμβαμάτων θεωρείται σπάνιος, η παρατήρηση τέτοιων περιστατικών σε κλινικές δοκιμές είναι μη αναμενόμενη και θεωρείται ενδεικτική μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης από την αναμενόμενη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Υπάρχουν αυθόρμητες αναφορές για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μοδαφινίλη και οι οποίες, περιλαμβανομένων των εγκεφαλοαγγειακών διαταραχών, των σπασμών και των εξωπυραμидικών συμπτωμάτων. Αυτός ο τύπος συμβαμάτων παρατηρήθηκε επίσης σε κλινικές δοκιμές, συχνά δε ο χρόνος μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων υποδήλωνε την ύπαρξη χρονικού συσχετισμού με το προϊόν. Σε αρκετά περιστατικά αναφέρθηκε επίσης επανεμφάνιση ή εξαφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις κλινικές δοκιμές, με εξαίρεση τον πονοκέφαλο, τη ζάλη και την καταπληξία, όλοι οι υπόλοιποι όροι σχετικά με το νευρικό σύστημα εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς που λαμβάνουν μοδαφινίλη.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σημαντικός αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές προέρχεται από αυθόρμητες αναφορές. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκαν 517 περιστατικά εχθρότητας/επιθετικότητας (4 εκ των οποίων με μοιραία κατάληξη), 331 περιστατικά ψύχωσης/ψυχωτικών διαταραχών (εκ των οποίων 1 με μοιραία κατάληξη), 330 περιστατικά κατάθλιψης και 118 περιστατικά αυτοκτονίας/αυτοτραυματισμού (15 με μοιραία κατάληξη). Η πλειονότητα των αυθόρμητων αναφορών που εξετάστηκαν υποδεικνύει ότι η έναρξη των εν λόγω συμβαμάτων τοποθετείται χρονικά εντός των πρώτων μηνών από την έναρξη της θεραπείας με μοδαφινίλη, ενώ επίσης αναφέρθηκε θετική επανεμφάνιση ή εξαφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές είναι επίσης σημαντικό, ειδικότερα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν και προκάλεσαν τη διακοπή της μελέτης ήταν αϋπνία, ανησυχία, κατάθλιψη και ταραχή. Επιπλέον, υπήρχαν αναφορές αυτοκτονικού ιδεασμού, εχθρότητας/επιθετικότητας και ψυχωτικών επεισοδίων.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η επανεξέταση της βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ προσδιόρισε 873 αυθόρμητες αναφορές καρδιαγγειακών διαταραχών, εκ των οποίων 171 ήταν σοβαρές και 17 είχαν μοιραία κατάληξη. Σε αυτές περιλαμβάνονται 69 συμβάματα ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου/επιμήκυνσης του διαστήματος QT, 405 συμβάματα καρδιακής αρρυθμίας, 74 συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας, 205 συμβάματα υπέρτασης, 462 συμβάματα καρδιομυοπάθειας και 57 συμβάματα ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρθηκε θετική επανεμφάνιση ή/και εξαφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, εμφανίστηκαν διάφορα καρδιαγγειακά συμβάματα σχεδόν αποκλειστικά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με μοδαφινίλη. Σε αυτά περιλαμβάνονται σοβαρά συμβάματα μέτριου πόνου στον θώρακα σχετιζόμενου με τη συμπτωματική πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, αυξημένοι καρδιακοί παλμοί, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μεγαλοκαρδία, αίσθημα παλμών, συγκοπή και βραδυκαρδία. Τρία περιστατικά είχαν μοιραία κατάληξη (καρδιομυοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και συγκοπή).

Επισημαίνεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις που είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε πολύ στενός χρονικός συσχετισμός μεταξύ της μοδαφινίλης και των συμβαμάτων και ότι σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς ήταν νέοι και δεν ήταν ενήμεροι για τους παράγοντες κινδύνου. Ο μεγάλος αριθμός αυθόρμητων αναφορών φαίνεται να υποστηρίζει αυτόν τον συσχετισμό. Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των αυθόρμητων αναφορών φαίνεται να είναι ανεπαρκώς τεκμηριωμένη, πολλές εξ αυτών περιέχουν πληροφορίες σχετικά με την εξαφάνιση ή επανεμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που υποστηρίζουν τον αιτιώδη ρόλο της μοδαφινίλης στην αύξηση των καρδιαγγειακών κινδύνων.

Το υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται στην ομάδα μοδαφινίλης κατά τη διάρκεια των δοκιμών αποφρακτικής άπνοιας ύπνου εγείρει ιδιαίτερες ανησυχίες, λαμβανομένων υπόψη των καρδιαγγειακών κινδύνων στον εν λόγω πληθυσμό. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στην παρούσα ένδειξη, 6 ασθενείς αποσύρθηκαν από την ομάδα μοδαφινίλης λόγω καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ μόνο ένας ασθενής αποσύρθηκε από την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα στην αποφρακτική άπνοια ύπνου είχε ως αποτέλεσμα τις δυσκολίες στην ερμηνεία της εν λόγω παρατήρησης. Ωστόσο, η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές μοδαφινίλης φαίνεται να είναι συνεκτική προς όλες τις ενδείξεις και δεν παρατηρείται αποκλειστικά στους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Χρήση σε παιδιά

Παρόλο που η μοδαφινίλη δεν έχει λάβει επί του παρόντος έγκριση για χρήση σε παιδιά, αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε παιδιά. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά τις σοβαρές δερματικές διαταραχές, τα δεδομένα είναι ενδεικτικά μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Αν και ορισμένες από τις προκλινικές μελέτες έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, τα διαθέσιμα δεδομένα για τους ανθρώπους είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν την εμφάνιση τοξικότητας σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

Δυνητικός κίνδυνος κατάχρησης, λανθασμένης χρήσης και εξάπλωσης

Μια έρευνα στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ αποκάλυψε συνολικά 485 αναφορές που αφορούν την κατάχρηση, λανθασμένη χρήση, εξάρτηση και ανεκτικότητα της χρήσης μοδαφινίλης. Το πρόγραμμα παρακολούθησης για την αξιολόγηση του ενδεχομένου κατάχρησης και λανθασμένης χρήσης της μοδαφινίλης διενεργήθηκε από το 1999 έως το 2007 και περιλάμβανε την επιγραμμική παρακολούθηση των αναφορών και μηνυμάτων σχετικά με τη μοδαφινίλη. Η λανθασμένη και απαγορευμένη χρήση αντιστοιχεί σε λιγότερο από 3% των επιγραμμικών μηνυμάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιστατικά χρήσης μοδαφινίλης ως ενισχυτικού των επιδόσεων.

Παρότι τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με την κατάχρηση, τη λανθασμένη χρήση και την εξάπλωση δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με το ενδεχόμενο κατάχρησης/λανθασμένης χρήσης του προϊόντος, τα εν λόγω αποτελέσματα ενδέχεται να έχουν επηρεαστεί από το γεγονός ότι δεν έχουν συμπεριληφθεί συναφείς πληθυσμοί (όπως φοιτητές).

Μη προβλεπόμενη χρήση

Περίπου οι μισές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη μοδαφινίλη φαίνεται ότι προέρχονται από χρήσεις πέραν των προβλεπόμενων ενδείξεων.

4. Γενική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η μοδαφινίλη σχετίζεται με έναν σπάνιο κίνδυνο σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε παιδιά.

Έχουν προσδιορισθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο αυτοκτονικός ιδεασμός, τα ψυχωτικά επεισόδια και η κατάθλιψη, οι οποίες σχετίζονται με τη χρήση μοδαφινίλης.

Οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπέρταση και οι αρρυθμίες που σχετίζονται με τη μοδαφινίλη έχουν τεκμηριωθεί. Η καρδιαγγειακή εικόνα της μοδαφινίλης εγείρει ιδιαίτερες ανησυχίες στον πληθυσμό με αποφρακτική άπνοια ύπνου, δεδομένου του ήδη αυξημένου αρχικού κινδύνου.

Η επιτροπή έκρινε ότι οι αποδείξεις για την κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη στην υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με την αποφρακτική διαταραχή ύπνου, τη διαταραχή ύπνου λόγω εναλλαγής ωραρίων εργασίας και την ιδιοπαθή υπερυπνία είναι πολύ περιορισμένες και, ως εκ τούτου, οποιοδήποτε δυνητικό όφελος για τους ασθενείς αντισταθμίζεται από τους διαπιστωμένους κινδύνους.

Ωστόσο, στη ναρκοληψία, τα οφέλη της μοδαφινίλης είναι σαφή και σημαντικά, όπως αποδεικνύεται στις διπλές τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τόσο στις αντικειμενικές όσο και στις υποκειμενικές μετρήσεις. Συνεπώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου στην εν λόγω ένδειξη θεωρείται θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Όμως, λαμβάνοντας υπόψη τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια της εν λόγω επανεξέτασης, τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου κρίνονται απαραίτητα για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του προϊόντος. Συνεπώς, συνιστάται η επικαιροποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος ώστε να αντανάκλα τις δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, τις ανεπιθύμητες ενέργειες υπερευαισθησίας, τις νευροψυχιατρικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν. Επιπλέον, η αντένδειξη σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση ή καρδιακή αρρυθμία κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών σε ασθενείς με τέτοιες συννοσηρότητες.

Η ανάπτυξη δερματικών αντιδράσεων και αντιδράσεων υπερευαισθησίας, καθώς και νευροψυχιατρικών αντιδράσεων φαίνεται να σχετίζεται στενά με τη δόση μοδαφινίλης. Κατά συνέπεια, κρίνεται ότι η θεραπεία με μοδαφινίλη είναι καλύτερα να ξεκινάει πάντα με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση (200 mg) και να αυξάνεται έως τα 400 mg μόνο σε ασθενείς με ανεπαρκή απόκριση.

Επίσης, στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να αναφέρεται ρητά ότι δεν συνιστάται η χρήση της μοδαφινίλης σε παιδιά, όπως επίσης ούτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

Σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια που προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας επανεξέτασης (δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καρδιαγγειακά συμβάματα) απαιτούν περαιτέρω μελέτη. Επίσης, πρέπει να συγκεντρωθούν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, το ενδεχόμενο κατάχρησης/λανθασμένης χρήσης, εξάπλωσης και μη προβλεπόμενης χρήσης.

5. Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά από τη διατύπωση των συμπερασμάτων της CHMP και των συστάσεών της για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη, ένας ΚΑΚ υπέβαλε λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης της γνώμης της CHMP.

Λεπτομερείς λόγοι επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

Ένας ΚΑΚ εξέφρασε τη διαφωνία του προς τη γνώμη της CHMP και υπέβαλε τους λόγους επανεξέτασης τονίζοντας τα ακόλουθα σημεία:

- Η γνώμη δεν αντανακλά με ακρίβεια τα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης στην ένδειξη «υπερβολική υπνηλία σχετιζόμενη με αποφρακτική άπνοια ύπνου». Ειδικότερα, στους λεπτομερείς λόγους που υπέβαλε ο ΚΑΚ συζήτησε τα ακόλουθα:
 - την κλινική σημασία των διαφορών που παρατηρούνται στις αντικειμενικές μετρήσεις της εγρήγορσης
 - την καταλληλότητα των κριτηρίων συμμετοχής στις μελέτες
 - την έλλειψη υποστηρικτικών αποδείξεων σχετικά με την πιθανή άρση της τυφλοποίησης
 - το όφελος για συγκεκριμένο υποπληθυσμό ασθενών
- Παρερμηνεία των κινδύνων που σχετίζονται με τη μοδαφινίλη
- Η γνώμη ενέκρινε πληροφορίες του προϊόντος που δεν αντανακλούν απόλυτα τις πληροφορίες ασφάλειας της μοδαφινίλης.

Κατόπιν αιτήματος του ΚΑΚ, η CHMP συγκάλεσε, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) κλινικών νευροεπιστημών (CNS).

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν, η CHMP αναγνωρίζει την ύπαρξη συνεκτικής βραχυχρόνιας επίδρασης της μοδαφινίλης σε όλες τις μεταβλητές που μετρήθηκαν. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης είναι μικρό και δεν αντανακλά απαραίτητα κλινικά σημαντικό όφελος. Επιπλέον, η μοδαφινίλη δεν διευθετεί την υποκείμενη αιτιολογία της απόφραξης και, σε κλινικό περιβάλλον όπου οι θεραπείες αναμένεται να είναι μακροχρόνιες, η έλλειψη δεδομένων μακροχρόνιας ελεγχόμενης αποτελεσματικότητας εγείρει ανησυχίες.

Η καρδιαγγειακή εικόνα της μοδαφινίλης παραμένει η πιο συναφής ανησυχία στον πληθυσμό με αποφρακτική άπνοια ύπνου, δεδομένου του ήδη αυξημένου αρχικού κινδύνου. Κατάλληλα δεδομένα σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της μοδαφινίλης σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου συνεχίζουν να θεωρούνται εκ των ουκ άνευ για την αξιολόγηση του μεγέθους της ανησυχίας. Κατά τη συζήτηση με τον ΚΑΚ επισημάνθηκε ότι στις κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μέση αύξηση κατά 2-3 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας επέκτασης των βασικών μελετών. Αυτό μπορεί να φαίνεται ως μικρή απόλυτη αύξηση αλλά, λαμβάνοντας υπόψη τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με τον εν λόγω πληθυσμό και το γεγονός ότι αποτελεί ασυμπτωματική συνέπεια της θεραπείας, δεν μπορεί να παραβλεφθεί. Η επιτροπή έκρινε ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν διευθετούν επαρκώς τις ανησυχίες καθώς το μέγεθος του κινδύνου δεν είναι πλήρως προσδιορισμένο. Καθώς η αξιολόγηση της επιτροπής σχετικά με τις πληροφορίες ασφάλειας δεν άλλαξε μετά από την επανεξέταση, οι πληροφορίες του προϊόντος παρέμειναν αναλλοίωτες.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοδαφινίλη
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη
- Η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχουν σημαντικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση της μοδαφινίλης, περιλαμβανομένων των κινδύνων σοβαρών καρδιαγγειακών διαταραχών, νευροψυχιατρικών διαταραχών, δερματικών διαταραχών και διαταραχών υπερευαισθησίας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη στην υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με διαταραχή αποφρακτικής άπνοιας, διαταραχή ύπνου λόγω εναλλαγής ωραρίων εργασίας και ιδιοπαθή υπερυπνία είναι πολύ περιορισμένες και, συνεπώς, οι διαπιστωμένοι κίνδυνοι υπερτερούν οποιουδήποτε δυνητικού οφέλους για τους ασθενείς.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου:
 - Είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης για την υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με τη ναρκοληψία
 - Δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης για την υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με την αποφρακτική άπνοια ύπνου
 - Δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης για την υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με τη διαταραχή ύπνου λόγω εναλλαγής ωραρίων εργασίας
 - Δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης για την υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με την ιδιοπαθή υπερυπνία.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοδαφινίλη, σύμφωνα με τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα IV, για τα οποία οι τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III (βλ. παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση: Η παρούσα εκδοχή της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι οι ισχύουσες κατά την Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Κατόπιν της Απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το φύλλο οδηγιών δεν αντιπροσωπεύουν κατ 'ανάγκη το ισχύον κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη (βλέπε Παράρτημα Ι) δισκία 100 mg
Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη (βλέπε Παράρτημα Ι) δισκία 200 mg
Βλέπε Παράρτημα Ι- Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη ενδείκνυνται σε ενήλικες για τη θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας που σχετίζεται με ναρκοληψία συνοδευόμενη ή όχι με καταπληξία.

Η υπερβολική υπνηλία ορίζεται ως δυσκολία διατήρησης της εγρήγορσης και αυξημένη πιθανότητα επέλευσης του ύπνου σε ακατάλληλες συνθήκες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ή υπό την επίβλεψη ιατρού με κατάλληλη γνώση των ενδεδειγμένων διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.1).

Η διάγνωση της ναρκοληψίας θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Ύπνου (ICSD2).

Η παρακολούθηση των ασθενών και η κλινική αξιολόγηση της ανάγκης θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικά.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης είναι 200mg. Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να ληφθεί ως εφάπαξ δόση το πρωί ή διηρημένη σε 2 δόσεις, μία το πρωί και μία το μεσημέρι, σύμφωνα με τη γνώμη του ιατρού και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική δόση μοδαφινίλης 200mg, μπορούν να χορηγηθούν δόσεις έως 400mg σε μία ή δυο διηρημένες δόσεις.

Μακροχρόνια χρήση

Οι ιατροί που συνταγογραφούν μοδαφινίλη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα θα πρέπει να επαναξιολογούν περιοδικά τη μακροχρόνια χρήση για τον κάθε ασθενή λόγω του ότι δεν έχει αξιολογηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης (> 9 εβδομάδες).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τον καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η δόση της μοδαφινίλης θα πρέπει να ελαττωθεί κατά το ήμισυ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λαμβανομένης υπόψη της ενδεχόμενης χαμηλής κάθαρσης και της αυξημένης συστηματικής έκθεσης, συνίσταται οι ασθενείς άνω των 65 ετών να αρχίζουν τη θεραπεία με 100 mg ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μοδαφινίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για λόγους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη μέτρια έως σοβαρή υπέρταση και σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάγνωση διαταραχών του ύπνου

Η μοδαφινίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς στους οποίους έχει αξιολογηθεί πλήρως η υπερβολική υπνηλία και στους οποίους η διάγνωση για ναρκοληψία έχει γίνει σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια ICSD. Η αξιολόγηση αυτή συνήθως αποτελείται, συμπληρωματικά με το ιστορικό του ασθενούς, από έλεγχο μέτρησης ύπνου σε εργαστηριακό περιβάλλον και αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών της παρατηρούμενης υπερυπνίας.

Σοβαρό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου Συνδρόμου Stevens-Johnson, Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης και Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα.

Σοβαρό εξάνθημα για το οποίο απαιτήθηκε νοσοκομειακή νοσηλεία και διακοπή της θεραπείας έχει αναφερθεί με τη χρήση της μοδαφινίλης, που συνέβη μέσα σε 1 έως 5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Μεμονωμένα περιστατικά έχουν αναφερθεί μετά από παρατεταμένη θεραπεία (π.χ 3 μήνες). Σε κλινικές δοκιμές με μοδαφινίλη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας <17 ετών) η συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου και του σοβαρού εξανθήματος, με αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας ήταν περίπου 0,8% (13 ανά 1.585). Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων με μοδαφινίλη δεν αναφέρθηκαν σοβαρά δερματικά εξανθήματα (0 ανά 4.264). **Η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται με το πρώτο σημείο εξανθήματος και να μην επαναχορηγείται** (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN) και του Φαρμακευτικού Εξανθήματος με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιά κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε όλο τον κόσμο.

Παιδιατρική χρήση

Επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί και λόγω του κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπερευαισθησίας καθώς και ψυχιατρικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, δεν συνίσταται η χρήση της μοδαφινίλης.

Πολυοργανική αντίδραση υπερευαισθησίας

Πολυοργανικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός θανάτου, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν συμβεί σε στενή χρονική συσχέτιση με την έναρξη θεραπείας με μοδαφινίλη.

Παρόλο που υπάρχει περιορισμένος αριθμός αναφορών, οι πολυοργανικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία ή να είναι απειλητικές για τη ζωή. Δεν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες που να προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης ή τη σοβαρότητα των πολυοργανικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που να σχετίζονται με τη μοδαφινίλη. Τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της διαταραχής ποίκιλαν· ωστόσο, οι ασθενείς συνήθως, αλλά όχι και αποκλειστικά, παρουσίασαν πυρετό και εξάνθημα που σχετίζονται με τη συμμετοχή άλλου οργανικού συστήματος. Άλλες σχετικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν μυοκαρδίτιδα, ηπατίτιδα, ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αιματολογικές διαταραχές (π.χ., ηωσινοφιλία, λευκοπενία, θρομβοπενία), κνησμός και εξασθένιση.

Επειδή η πολυοργανική υπερευαισθησία είναι μεταβλητή στην έκφρασή της, άλλα συμπτώματα και σημεία του οργανικού συστήματος, που δεν αναφέρονται εδώ, μπορεί να συμβούν.

Εάν υπάρχει υποψία πολυοργανικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τη *de novo* ανάπτυξη ή την επιδείνωση προϋπαρχόντων ψυχιατρικών διαταραχών (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.8) σε κάθε προσαρμογή της δόσης και στη συνέχεια τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα αναπτυχθούν σε συνδυασμό με τη θεραπεία με μοδαφινίλη, η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση μοδαφινίλης σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένων της ψύχωσης, κατάθλιψης, μανίας, μείζονος άγχους, διέγερσης, άπνειας ή κατάχρησης ουσιών (βλέπε παρακάτω).

Άγχος

Η μοδαφινίλη συνδέεται με την εμφάνιση ή επιδείνωση του άγχους. Οι ασθενείς με μείζον άγχος θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη μόνο σε μια εξειδικευμένη μονάδα.

Αυτοκτονική συμπεριφορά

Αυτοκτονική συμπεριφορά (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονιών και του αυτοκτονικού ιδεασμού) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μοδαφινίλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή επιδείνωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Αν τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτοκτονικό ιδεασμό αναπτυχθούν σε συνδυασμό με τη μοδαφινίλη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα

Η μοδαφινίλη σχετίζεται με την εμφάνιση ή την επιδείνωση των ψυχωσικών ή μανιακών συμπτωμάτων (συμπεριλαμβανομένων των ψευδαισθήσεων, παραισθήσεων, διέγερσης ή μανίας). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή την επιδείνωση των ψυχωσικών ή μανιακών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση που εμφανισθούν ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της μοδαφινίλης.

Διπολικές διαταραχές

Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κατά τη χρήση της μοδαφινίλης σε ασθενείς με συν-νοσηρότητα διπολικής διαταραχής λόγω της ανησυχίας για πιθανή εμφάνιση μικτού/μανιακού επεισοδίου σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιθετική ή εχθρική συμπεριφορά

Η εμφάνιση ή η επιδείνωση επιθετικής ή εχθρικής συμπεριφοράς μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με μοδαφινίλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή επιδείνωση επιθετικής ή εχθρικής συμπεριφοράς. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της μοδαφινίλης.

Καρδιαγγειακοί κίνδυνοι

Ένα ΗΚΓ συστήνεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με Μοδαφινίλη. Οι ασθενείς με μη φυσιολογικά ευρήματα θα πρέπει να λάβουν περαιτέρω εξειδικευμένη αξιολόγηση και θεραπεία πριν τη θεραπεία με μοδαφινίλη.

Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν μοδαφινίλη. Η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν αρρυθμία ή μέτρια έως σοβαρή υπέρταση και δε θα πρέπει να ξαναρχίσει μέχρις ότου η κατάσταση έχει επαρκώς αξιολογηθεί και αντιμετωπιστεί.

Τα δισκία μοδαφινίλης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή πνευμονικής καρδιάς και σε ασθενείς με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας που υπέστησαν το σύνδρομο πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας ενώ λάμβαναν πρωτύτερα διεγερτικά του ΚΝΣ. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να παρουσιαστεί με ισχαιμικές αλλαγές του ΗΚΓ, θωρακικό άλγος ή αρρυθμία.

Αϋπνία

Επειδή μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στα σημεία αϋπνίας.

Διατήρηση της υγιεινής του ύπνου

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται ότι η μοδαφινίλη δεν είναι υποκατάστατο ύπνου και η καλή υγιεινή του ύπνου θα πρέπει να διατηρείται. Βήματα για να εξασφαλιστεί η καλή υγιεινή του ύπνου μπορεί να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της πρόσληψης καφεΐνης.

Ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν στεροειδή αντισυλληπτικά

Οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να βρίσκονται σε πρόγραμμα αντισύλληψης πριν τη λήψη μοδαφινίλης. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί όταν χρησιμοποιούνται με μοδαφινίλη, συνιστώνται εναλλακτικές ή ταυτόχρονες μέθοδοι αντισύλληψης, και για δύο μήνες μετά τη διακοπή της μοδαφινίλης (βλέπε επίσης 4.5 όσον αφορά την πιθανή αλληλεπίδραση με στεροειδή αντισυλληπτικά).

Κατάχρηση, κακή χρήση, χρήση από άλλο άτομο εκτός του ασθενή

Ενώ μελέτες με μοδαφινίλη έδειξαν ενδεχόμενη εξάρτηση, η πιθανότητα εξάρτησης κατά τη μακροχρόνια χρήση δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς.

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση της μοδαφινίλης σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού, φαρμακευτικής κατάχρησης ή χρήσης απαγορευμένων ουσιών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μοδαφινίλη μπορεί να αυξήσει το δικό της μεταβολισμό μέσω επαγωγής της δραστηριότητας του CYP3A4/5 αλλά η επίδραση είναι μέτρια και απίθανο να έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες.

Αντιεπιληπτικά: Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων της δραστηριότητας του CYP όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα της μοδαφινίλης στο πλάσμα. Λόγω της ενδεχόμενης αναστολής του CYP2C19 από τη μοδαφινίλη και της καταστολής του CYP2C9 η κάθαρση της φαινυτοΐνης μπορεί να μειωθεί όταν η μοδαφινίλη χορηγείται ταυτόχρονα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας από τη φαινυτοΐνη και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα μπορεί να είναι κατάλληλες κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με μοδαφινίλη.

Στεροειδή αντισυλληπτικά: Η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί λόγω της επαγωγής του CYP3A4 / 5 από τη μοδαφινίλη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη συνιστώνται εναλλακτικές ή ταυτόχρονες μέθοδοι αντισύλληψης. Επαρκή μέτρα αντισύλληψης απαιτούν τη συνέχιση των μεθόδων αυτών για δύο μήνες μετά τη διακοπή της μοδαφινίλης.

Αντικαταθλιπτικά: Ένας αριθμός τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια σε CYP2D6 (περίπου το 10% του Καυκάσιου πληθυσμού) μία φυσιολογικά βοηθητική μεταβολική οδός που περιλαμβάνει το CYP2C19 γίνεται πιο σημαντική. Λόγω της πιθανής αναστολής του CYP2C19 από τη μοδαφινίλη, μπορεί να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις αντικαταθλιπτικών σε αυτούς τους ασθενείς.

Αντιπηκτικά: Λόγω της πιθανής καταστολής του CYP2C9 από τη μοδαφινίλη, η κάθαρση της βαρφαρίνης μπορεί να μειωθεί όταν η μοδαφινίλη χορηγείται ταυτόχρονα. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών χρήσης της μοδαφινίλης και μετά από αλλαγές στη δοσολογία της μοδαφινίλης.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Ουσίες που αποβάλλονται σε μεγάλο βαθμό μέσω του μεταβολισμού από το CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, η προπρανολόλη και η ομεπραζόλη μπορεί να έχουν μειωμένη κάθαρση κατά τη συγχορήγηση μοδαφινίλης και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτείται μείωση της δοσολογίας. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί *in vitro* επαγωγή της δραστηριότητας των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 / 5 σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία εάν συνέβαινε *in vivo*, θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα στο αίμα των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, και ως εκ τούτου πιθανώς να μειώσει τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι οι μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι στα υποστρώματα του CYP3A4 / 5 τα οποία υποβάλλονται σε σημαντική προσυστηματική αποβολή, ιδιαίτερα μέσω των CYP3A ενζύμων του γαστρεντερικού σωλήνα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, μπουσπιρόνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη και τους περισσότερους από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και τις στατίνες. Σε μια αναφορά περιστατικού, παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% στη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης σε ασθενή που λάμβανε κυκλοσπορίνη και ξεκίνησε ταυτόχρονη θεραπεία με μοδαφινίλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της μοδαφινίλης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Επειδή η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών, απαιτούνται επιπρόσθετοι εναλλακτικοί μέθοδοι αντισύλληψης. (βλέπε παράγραφο 4.5).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της μοδαφινίλης /μεταβολίτες στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3).

Η μοδαφινίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας που λαμβάνουν μοδαφινίλη θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το επίπεδο εγρήγορσης μπορεί να μην επιστρέψει στο φυσιολογικό. Οι ασθενείς με υπερβολική υπνηλία, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που λαμβάνουν μοδαφινίλη θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά για το βαθμό της υπνηλίας και, αν απαιτείται, να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την οδήγηση ή άλλη ενδεχομένως επικίνδυνη δραστηριότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θαμπή όραση ή ζάλη μπορεί επίσης να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, σε κλινικές μελέτες στις οποίες εμπλέκονται 1561 ασθενείς που λαμβάνουν μοδαφινίλη ήταν οι ακόλουθες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $\leq 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε είναι κεφαλαλγία, επηρεάζοντας περίπου το 21% των ασθενών. Αυτή είναι συνήθως ήπια ή μέτρια, δόσοεξαρτώμενη και εξαφανίζεται μέσα σε λίγες ημέρες.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: φαρυγγίτιδα, κολίτιδα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: ηωσινοφιλία, λευκοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: ήσσονος σημασίας αλλεργική αντίδραση (π.χ., συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας)

Μη γνωστές: Αγγειοοίδημα, κνίδωση (εξανθήματα), αντιδράσεις υπερευαισθησίας (με χαρακτηριστικά γνωρίσματα όπως πυρετός, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ένδειξη για ταυτόχρονη εμπλοκή άλλων οργάνων).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: μειωμένη όρεξη

Όχι συχνές: Υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: νευρικότητα, αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, μη φυσιολογική σκέψη, σύγχυση.

Όχι συχνές: διαταραχή ύπνου, συναισθηματική αστάθεια, μειωμένη γενετήσια ορμή, εχθρότητα, αποπροσωποποίηση, διαταραχή της προσωπικότητας, ανώμαλα όνειρα, διέγερση, επιθετικότητα, αυτοκτονικός ιδεασμός,

Σπάνιες: ψευδαισθήσεις, μανία, ψύχωση.

Μη γνωστές: παραληρητικές ιδέες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: πονοκέφαλος

Συχνές: ζάλη, υπνηλία, παραισθησία

Όχι συχνές: δυσκινησία, υπέρτονια, υπερκινησία, αμνησία, ημικρανία, τρόμος, ίλιγγος, διέγερση ΚΝΣ, υπαισθησία, έλλειψη συντονισμού, διαταραχή κίνησης, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης.

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: θαμπή όραση

Όχι συχνές: ανώμαλη όραση, ξηροφθαλμία

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Όχι συχνές: έκτακτες συστολές, αρρυθμία, βραδυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: αγγειοδιαστολή

Όχι συχνές: υπέρταση, υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: δύσπνοια, αυξημένος βήχας, άσθμα, επίσταξη, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: κοιλιακό άλγος, ναυτία, ξηροστομία, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: μετεωρισμός, παλινδρόμηση, έμετος, δυσφαγία, γλωσσίτιδα, έλκος στόματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: εφίδρωση, εξάνθημα, ακμή, κνησμός

Μη γνωστές: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Steven – Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση και Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυαλγία, μυασθένεια, κράμπες των κάτω άκρων, αρθραλγία, συσπάσεις

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: μη φυσιολογικά ούρα, συχνουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: διαταραχές εμμήνου ρύσης

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένιση, θωρακικό άλγος

Όχι συχνές: περιφερικό οίδημα, δίψα

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, έχουν παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γάμα γλουταμύλτρανσφεράσης

Όχι συχνές: ΗΚΓ μη φυσιολογικό, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Στα συμπτώματα που συχνά συνοδεύουν την λήψη υπερβολικής ποσότητας μοδαφινίλης, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα περιλαμβάνονται: αϋπνία· συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος όπως ανησυχία, αποπροσανατολισμός, σύγχυση, διέγερση και ψευδαισθήσεις· μεταβολές στην πέψη όπως ναυτία και διάρροια· καρδιαγγειακές μεταβολές όπως ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπέρταση και θωρακικό άλγος.

Αντιμετώπιση

Θα πρέπει να εξεταστούν η πρόκληση εμέτου ή η πλύση στομάχου. Συστήνεται νοσηλεία και επιτήρηση της ψυχοκινητικής κατάστασης, καρδιαγγειακή επιτήρηση ή παρακολούθηση μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Θεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, κεντρικώς δρώντα συμπαθητικομμητικά, κωδικός ATC: N06BA

Η μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση σε μια σειρά από είδη συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Ο ακριβής μηχανισμός(οι) μέσω του οποίου η μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση είναι άγνωστος.

Σε μη-κλινικά μοντέλα, η μοδαφινίλη έχει ασθενή έως αμελητέα αλληλεπίδραση με υποδοχείς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της κατάστασης ύπνου/ εγρήγορσης (π.χ αδενοσίνη, βενζοδιαζεπίνη, ντοπαμίνη, GABA, ισταμίνη, μελατονίνη, νορεπινεφρίνη, ορεξίνη και σεροτονίνη). Η μοδαφινίλη επίσης δεν αναστέλλει τις δραστηριότητες της αδενυλικής κυκλάσης, κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράσης, αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος MAO-A ή B, συνθετάσης οξειδίου του αζώτου, φωσφοδιεστεράσης II-VI ή υδροξυλάσης της τυροσίνης. Ενώ η μοδαφινίλη δεν είναι ένας άμεσος αγωνιστής των ντοπαμινικών υποδοχέων, τα *in vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μοδαφινίλη συνδέεται με το μεταφορέα της ντοπαμίνης και αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Η επίδραση της μοδαφινίλης στο να προάγει την εγρήγορση ανταγωνίζεται από τους ανταγωνιστές των D1/D2 υποδοχέων υποδηλώνοντας ότι έχει έμμεση αγωνιστική δράση.

Η μοδαφινίλη δεν δείχνει να είναι ένας άμεσος $\alpha 1$ -αδρενεργικός αγωνιστής. Εντούτοις η μοδαφινίλη δεσμεύεται από τους μεταφορείς της νορ-επινεφρίνης και αναστέλλει την πρόσληψη της νορ-επινεφρίνης, οι αλληλεπιδράσεις αυτές όμως είναι ασθενέστερες από αυτές που παρατηρήθηκαν με τον μεταφορέα της ντοπαμίνης. Παρόλο που η ικανότητα της μοδαφινίλης να προκαλεί εγρήγορση μπορεί να ελαττωθεί από τον $\alpha 1$ -αδρενεργικό αγωνιστή, prazosin, σε άλλα συστήματα δοκιμασιών (π.χ. vas deferens) ανταποκρινόμενα σε $\alpha 1$ -αδρενεργικούς αγωνιστές, η μοδαφινίλη είναι ανενεργή.

Σε μη κλινικά μοντέλα, δόσεις μεθυλφαινυδάτης και αμφεταμίνης με ισοδύναμες δράσεις στην προαγωγή της εγρήγορσης αυξάνουν την νευρωνική δραστηριότητα διάχυτα σε όλο τον εγκέφαλο, ενώ η μοδαφινίλη σε αντίθεση με τους κλασικούς ψυχοκινητικούς διεγέρτες, κυρίως επηρεάζει τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διέγερσης, του ύπνου, της αφύπνισης και της επαγρύπνησης.

Σε ανθρώπους η μοδαφινίλη αποκαθιστά και/ή βελτιώνει το επίπεδο και τη διάρκεια της εγρήγορσης και της ετοιμότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Η χορήγηση της μοδαφινίλης οδηγεί σε ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, ενδεικτικές της αυξημένης εγρήγορσης και βελτίωσης με αντικειμενικά κριτήρια της ικανότητας διατήρησης της εγρήγορσης.

Η αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) οι οποίοι εμφανίζουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά τη θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) έχει μελετηθεί σε βραχυχρόνιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Παρόλο που παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην υπνηλία, το μέγεθος της επίδρασης και ο βαθμός ανταπόκρισης στη μοδαφινίλη ήταν μικρός, όταν αξιολογήθηκε από αντικειμενικές μετρήσεις και περιορίστηκε σε μια μικρή υποομάδα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία. Υπό αυτό το πρίσμα, και λόγω του γνωστού προφίλ ασφάλειας του, το αποδεδειγμένο πλεονέκτημα υπερκαλύπτεται από τους κινδύνους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μοδαφινίλη είναι ένα ρακεμικό μίγμα και τα εναντιομερή έχουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές όπου η απέκκριση $t_{1/2}$ του R-ισομερούς είναι τρεις φορές εκείνης του S-ισομερούς σε ενήλικους ανθρώπους.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μοδαφινίλης είναι γραμμικές και ανεξάρτητες από το χρόνο. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση πάνω από το εύρος των 200-600 mg.

Απορρόφηση

Η μοδαφινίλη απορροφάται καλά με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να φτάνει περίπου δύο έως τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα της μοδαφινίλης. Εντούτοις η απορρόφηση (t_{max}) μπορεί να καθυστερήσει περίπου μία ώρα εάν ληφθεί μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η μοδαφινίλη συνδέεται μερικώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 60%), κυρίως με την αλβουμίνη, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλα ισχυρά συνδεόμενα φάρμακα.

Βιομετασχηματισμός

Η μοδαφινίλη μεταβολίζεται από το ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης (40-50% της δόσης), το μοδαφινιλικό οξύ, δεν έχει φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Η απέκκριση της μοδαφινίλης και των μεταβολιτών της γίνεται κύρια μέσω των νεφρών, ένα μικρό δε ποσοστό (<10% της δόσης) αποβάλλεται αναλλοίωτο

Ο πραγματικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της μοδαφινίλης μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περί τις 15 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μέχρι 20 mL/min) δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μοδαφινίλης χορηγούμενη σε δόση 200 mg, αλλά η έκθεση σε μοδαφινιλικό οξύ αυξήθηκε κατά 9 φορές. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τον καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με κίρρωση, η κάθαρση μετά από του στόματος χορήγηση της μοδαφινίλης μειώθηκε περίπου 60% και η συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου διπλασιάστηκε, συγκριτικά με τις τιμές υγείων ατόμων. Η δόση της μοδαφινίλης θα πρέπει να ελαττωθεί κατά το ήμισυ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λαμβανομένης υπόψη της ενδεχόμενης χαμηλής κάθαρσης και της αυξημένης συστηματικής έκθεσης, συνιστάται οι ασθενείς άνω των 65 ετών να αρχίζουν τη θεραπεία με 100 mg ημερησίως

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 7 ετών, ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 7 ώρες και αυξάνεται με την ηλικία έως ότου προσεγγίσει αυτόν των ενηλίκων (περίπου 15 ώρες). Η διαφορά αυτή στη κάθαρση αντισταθμίζεται εν μέρει από το μικρότερο μέγεθος των νεώτερων ασθενών και το χαμηλότερο βάρος το οποίο οδηγεί σε συγκρίσιμη έκθεση μετά από χορήγηση συγκρίσιμων δόσεων. Υψηλότερες συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία του ενός από τους μεταβολίτες, σουλφόνη μοδαφινίλης, είναι παρούσες σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Επιπλέον, μετά από επανειλημμένη χορήγηση της μοδαφινίλης σε παιδιά και εφήβους, παρατηρείται μείωση της συστηματικής έκθεσης, εξαρτώμενη από το χρόνο, με σταθεροποίηση περίπου στις 6 εβδομάδες.

Από τη στιγμή της επίτευξης της σταθερής κατάστασης, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μοδαφινίλης δεν φαίνεται να μεταβάλλονται με συνεχιζόμενη χορήγηση μέχρι 1 χρόνο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες με εφάπαξ και επανειλημμένη χορήγηση δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερα τοξική δράση στα ζώα.

Η μοδαφινίλη δεν θεωρείται ότι έχει μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών παραλλαγών (αλλαγές του αριθμού των πλευρών και καθυστερημένη οστεοποίηση), εμβρυϊκή θνησιμότητα (απώλεια κατά την εμφύτευση και απορρόφηση) και υπάρχουν ενδείξεις για αύξηση των τοκετών νεκρών εμβρύων (μόνο στους αρουραίους), απουσία τοξικότητας στη μητέρα, σε σχετικές εκθέσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα και δεν υπάρχουν στοιχεία για το ενδεχόμενο τερατογένεσης σε συστηματική έκθεση ισοδύναμη με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα, ούτε καμία τερατογόνο επίδραση, ούτε επίδραση στη βιωσιμότητα ή την ανάπτυξη των απογόνων.

Η έκθεση των ζώων στη μοδαφινίλη, με βάση τα πραγματικά επίπεδα πλάσματος στις γενικές μελέτες τοξικολογίας, αναπαραγωγής και καρκινογένεσης, ήταν μικρότερη ή παρόμοια με την αναμενόμενη σε ανθρώπους. Αυτή η κατάσταση είναι αποτέλεσμα της μεταβολικής αυτο-επαγωγής που σημειώθηκε σε προ-κλινικές μελέτες. Ωστόσο η έκθεση των ζώων στη μοδαφινίλη σε δόσεις με βάση τα mg/kg στις γενικές μελέτες τοξικολογίας, αναπαραγωγής και καρκινογένεσης ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη έκθεση, που υπολογίζεται σε παρόμοια βάση σε ανθρώπους.

Σε περι-μετα-βρεφική μελέτη σε αρουραίους, η συγκέντρωση της μοδαφινίλης στο γάλα ήταν περίπου 11,5 φορές υψηλότερη από το πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{τηλ}>
<{φαξ}>
<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη 100 mg Δισκία

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη 200 mg Δισκία

Μοδαφινίλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία σας ανησυχεί, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό, το νοσηλεύτη ή τη νοσηλεύτρια σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη και ποια είναι η χρήση τους
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη
- 3 Πώς να πάρετε τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσονται τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ

Το δραστικό συστατικό στα δισκία είναι η Μοδαφινίλη.

Η Μοδαφινίλη μπορεί να ληφθεί από ενήλικες οι οποίοι υποφέρουν από ναρκοληψία ώστε να τους βοηθήσει να μείνουν ξύπνιοι. Η ναρκοληψία είναι μία κατάσταση η οποία προκαλεί υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και τάση για ύπνο ξαφνικά σε ακατάλληλες περιστάσεις (επεισόδια ύπνου). Η Μοδαφινίλη μπορεί να βελτιώσει τη ναρκοληψία σας και να μειώσει τη πιθανότητα να έχετε επεισόδια ύπνου αλλά μπορεί να υπάρχουν ακόμη και άλλοι τρόποι για να μπορείτε να βελτιώσετε τη κατάσταση σας σύμφωνα με τις οδηγίες που θα σας δώσει ο γιατρός σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ

Μην πάρετε φαρμακευτικά προϊόντα Μοδαφινίλης εάν:

- Είστε **αλλεργικός/ή** (υπερευαίσθητος/η) στη μοδαφινίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτών των δισκίων (βλέπε παράγραφο 6 «Τι περιέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα Μοδαφινίλης»).
- Σε περίπτωση που έχετε **ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό**.
- Σε περίπτωση που έχετε **μη ελεγχόμενη, μέτρια έως σοβαρή υψηλή αρτηριακή πίεση** (υπέρταση).

Προσέξτε ιδιαίτερα με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη εάν

- Έχετε οποιαδήποτε **καρδιακά προβλήματα** ή **υψηλή αρτηριακή πίεση**. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να τα ελέγχει τακτικά όσο εσείς θα λαμβάνετε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη.
- Είχατε ποτέ **κατάθλιψη, κακή συναισθηματική διάθεση, άγχος, ψύχωση** (απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα) ή **μανία** (υπερδιέγερση ή αίσθημα υπερβολικής ευτυχίας) ή

διπολική διαταραχή καθώς τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη μπορεί να επιδεινώσουν τη κατάσταση σας.

- Έχετε **προβλήματα με τους νεφρούς ή το ήπαρ** σας (καθώς θα χρειαστεί να πάρετε μικρότερη δόση)
- Είχατε **προβλήματα** με τη χρήση **αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών** στο παρελθόν.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Άλλες καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

- Μερικά άτομα έχουν αναφέρει ότι έχουν **αυτοκτονικές ή επιθετικές σκέψεις ή συμπεριφορά** ενώ λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν διαπιστώσετε ότι εμφανίζετε **σημεία κατάθλιψης, αισθάνεστε επιθετικός ή εχθρικός** απέναντι σε άλλους ανθρώπους ή έχετε **σκέψεις αυτοκτονίας** ή άλλες αλλαγές στη συμπεριφορά σας (βλέπε παράγραφο 4). Μπορείτε να ζητήσετε από ένα οικογενειακό μέλος ή ένα στενό φίλο σας να σας βοηθήσει να επισημάνετε σημεία κατάθλιψης ή άλλες αλλαγές στη συμπεριφορά σας.
- Το φάρμακο αυτό έχει τη δυνατότητα να σας προκαλέσει εξάρτηση μετά από πολύχρονη χρήση. Εάν χρειαστεί να το λαμβάνετε για μεγάλο χρονικό διάστημα, ο γιατρός σας θα ελέγχει ανά τακτά διαστήματα ότι είναι ακόμη το καλύτερο φάρμακο για εσάς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει κατάλληλα τις δόσεις που λαμβάνετε. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς επίσης και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη

- Ορμονικά **αντισυλληπτικά** (συμπεριλαμβανομένων του αντισυλληπτικού χαπιού, εμφυτευμάτων, ενδομήτριων συσκευών (IUDs) και επιθεμάτων). Θα χρειαστεί να επιλέξετε άλλες μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια λήψης φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν Μοδαφινίλη, και για δύο μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, καθώς τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους.
- **Ομεπραζόλη** (για όξινη παλινδρόμηση, δυσπεψία ή έλκη).
- Αντικαταρροϊκά φάρμακα για τη θεραπεία HIV λοίμωξης (αναστολείς της πρωτεάσης π.χ ινδιναβίρη ή ριτοναβίρη).
- **Κυκλοσπορίνη** (χρησιμοποιείται για τη πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου, ή για αρθρίτιδα ή για ψωρίαση).
- Φάρμακα για την **επιληψία** (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινοτοΐνη).
- Φάρμακα για την **κατάθλιψη** (π.χ. αμιτριπτυλίνη, σιταλοπράμη ή φλουοξετίνη) ή το **άγχος** (π.χ. διαζεπάμη).
- Φάρμακα για την αραίωση του αίματος (π.χ. **βαρφαρίνη**). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το χρόνο πήξης του αίματος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου ή βήτα-αναστολείς για **υψηλή αρτηριακή πίεση** ή για προβλήματα καρδιάς (π.χ. αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή προπρανολόλη).
- Φαρμακευτικές στατίνες για τη μείωση της **χοληστερόλης** (π.χ. ατορβαστατίνη ή σιμβαστατίνη).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, (ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος), προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος, ή θηλάζετε, τότε δεν θα πρέπει να πάρετε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

Συζητήστε με το γιατρό σας για τις μεθόδους αντισύλληψης που είναι κατάλληλοι για εσάς κατά τη διάρκεια που λαμβάνετε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη (και για δύο μήνες μετά τη διακοπή) ή εάν έχετε οποιεσδήποτε άλλες ανησυχίες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη μπορεί να προκαλέσουν θαμπή όραση ή ζάλη σε έως σε 1 στους 10 ανθρώπους. Εάν επηρεάζεστε ή διαπιστώνετε ότι κατά τη χρήση αυτού του φαρμάκου εξακολουθείτε να αισθάνεστε έντονη υπνηλία, μην επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν Μοδαφινίλη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ

Πάντοτε να παίρνετε τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Ενήλικες

Η συνήθης δόση είναι 200 mg την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα (το πρωί) ή διηρημένη σε δύο δόσεις την ημέρα (100 mg το πρωί και 100 mg το μεσημέρι).

Ο γιατρός σας σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να αποφασίσει να αυξήσει την ημερήσια δόση σας μέχρι 400 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών)

Η συνήθης δόση είναι 100 mg την ημέρα. Αυτή η δόση μπορεί να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα (το πρωί) ή διηρημένη σε δύο δόσεις την ημέρα (50 mg το πρωί και 50 mg το μεσημέρι).

Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας (μέχρι το μέγιστο των 400 mg την ημέρα) μόνο στη περίπτωση που δεν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τους νεφρούς σας.

Ενήλικες με σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ και τους νεφρούς

Η συνήθης δόση είναι 100 mg την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα αξιολογεί τακτικά τη θεραπεία σας ώστε να ελέγχει ότι είναι κατάλληλη για εσάς.

Αν πάρετε περισσότερο από τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη από ότι θα έπρεπε

Εάν πάρετε πάρα πολλά δισκία μπορεί να αισθανθείτε αδιάθετος/η, ανήσυχος/η, αποπροσανατολισμένος/η, συγχυσμένος/η ή ευερέθιστος/η. Μπορεί επίσης να έχετε δυσκολία στον ύπνο, διάρροια, ψευδαισθήσεις (να αισθάνεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά), πόνο στο στήθος, μεταβολή στη ταχύτητα του καρδιακού ρυθμού σας ή αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Επικοινωνήστε με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου σας ή ενημερώστε άμεσα το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Πάρτε αυτό το Φύλλο οδηγιών και τα υπόλοιπα δισκία μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακο σας πάρτε την επόμενη δόση κανονικά τη συνήθη ώρα, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε αυτή που ξεχάσατε.

Αν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις στη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το φάρμακο αυτό και **ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας** εάν:

- Παρουσιάσετε ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια ή αν το πρόσωπο σας, το στόμα ή ο λαιμός σας αρχίζουν να πρήζονται.
- Παρατηρήσετε δερματικό εξάνθημα ή κνησμό (ειδικά εάν επηρεάζεται ολόκληρο το σώμα σας). Σοβαρά εξανθήματα μπορεί να προκαλέσουν φλύκτενες ή απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, στα μάτια, τη μύτη ή στα γεννητικά σας όργανα. Μπορεί επίσης να έχετε υψηλή θερμοκρασία (πυρετό) και μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος.
- Αισθάνεστε οποιαδήποτε μεταβολή στη πνευματική υγεία και την ευημερία σας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - ο διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης ή μη φυσιολογική σκέψη,
 - ο επιθετικότητα ή εχθρότητα,
 - ο αμνησία ή σύγχυση,
 - ο αίσθημα υπερβολικής ευτυχίας,
 - ο υπερδιέγερση ή υπερευαισθησία,
 - ο άγχος ή νευρικότητα,
 - ο κατάθλιψη, αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά,
 - ο αναστάτωση ή ψύχωση (απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα η οποία μπορεί να συμπεριλαμβάνει παραλήρημα ή αίσθηση πραγμάτων τα οποία δεν είναι πραγματικά), αίσθημα αποστασιοποίησης ή μούδιασμα, ή διαταραχή της προσωπικότητας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πονοκέφαλος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Ζάλη
- Υπνηλία, υπερβολική κόπωση ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Αντίληψη του καρδιακού σας ρυθμού ο οποίος μπορεί να είναι ταχύτερος από το φυσιολογικό
- Πόνος στο στήθος
- Έξαψη
- Ξηροστομία
- Απώλεια της όρεξης, αίσθημα νοσηρότητας, πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, διάρροια ή δυσκοιλιότητα
- Αδυναμία. Μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα των χεριών ή των ποδιών (αίσθημα νυγμών).
- Θολή όραση
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος που δείχνουν πως λειτουργεί το ήπαρ σας (αυξημένα ηπατικά ένζυμα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- Πόνος στην πλάτη, πόνος στον αυχένα, μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία, κράμπες στα πόδια, πόνος στις αρθρώσεις, συσπάσεις ή τρόμος.
- Ίλιγγος (αίσθηση περιστροφής).
- Δυσκολία στην ομαλή κίνηση των μυών ή άλλα κινητικά προβλήματα, μυϊκή ένταση, προβλήματα συντονισμού.
- Συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας συμπεριλαμβανομένων κνησμού/ρινικής καταρροής ή δακρύρροιας.
- Αυξημένος βήχας, άσθμα ή δύσπνοια.
- Δερματικό εξάνθημα, ακμή, ή κνησμώδες δερματικό εξάνθημα.
- Εφίδρωση.
- Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (υψηλή ή χαμηλή), μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), και ακανόνιστος ή ασυνήθιστα αργός καρδιακός ρυθμός.

- Δυσκολία στη κατάποση, οίδημα στη γλώσσα ή στοματικά έλκη.
- Υπερβολικά αέρια, παλινδρόμηση (επαναφορά των υγρών από το στομάχι), αυξημένη όρεξη, μεταβολές του βάρους, δίψα ή αλλοίωση της γεύσης.
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος)
- Ημικρανία.
- Προβλήματα στην ομιλία.
- Διαβήτης με αυξημένο ζάχαρο του αίματος.
- Υψηλή χοληστερόλη αίματος.
- Οίδημα στα χέρια και τα πόδια.
- Διακεκομμένος ύπνος ή ανώμαλα όνειρα,
- Απώλεια της λίμπιντο.
- Αιμορραγία της μύτης, πονόλαιμος ή φλεγμονή των ρινικών οδών (παραρρινοκολπίτιδα).
- Ανώμαλη όραση ή ξηροφθαλμία.
- Μη φυσιολογικά ούρα ή συχνότερη ούρηση.
- Ανώμαλοι περίοδοι.
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος που δείχνουν ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων έχει μεταβληθεί.

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται ενοχλητική, ή αν εμφανίσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή/τη νοσηλεύτρια σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΟΝΤΑΙ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΟΔΑΦΙΝΙΛΗ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη ταινία κυψέλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά το «EXP/ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης αντιστοιχεί στη τελευταία ημέρα του μήνα.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν Μοδαφινίλη

Κάθε δισκίο περιέχει μοδαφινίλη (είτε 100 mg ή 200 mg) ως δραστικό συστατικό. Τα δισκία περιέχουν επίσης [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] ως έκδοχα.

Εμφάνιση των φαρμακευτικών προϊόντων περιέχουν Μοδαφινίλη και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγοί

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/YYYY}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τους ακόλουθους όρους:

Επικοινωνία

Οι ΚΑΚ πρέπει να ενημερώσουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με το αποτέλεσμα της επαναξέτασης της μοδαφινίλης μέσω επιστολών άμεσης κοινοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας οι οποίες πρέπει να αποσταλούν την πρώτη Δευτέρα μετά την παρέλευση 5 ημερών από την έγκριση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Τα βασικά μηνύματα έχουν συμφωνηθεί με την CHMP και κάθε κράτος μέλος θα διασφαλίσει ότι οι σχετικές πληροφορίες περιλαμβάνονται στις μεταφράσεις στην επίσημη γλώσσα κάθε κράτους μέλους, κατά περίπτωση.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Οι ΚΑΚ θα παράσχουν, εντός 3 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, ανάλυση σκοπιμότητας της επιδημιολογικής μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αφορούν την πρώτη εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, τον θάνατο λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας, τη νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων και τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας. Εάν η μελέτη σκοπιμότητας καταδείξει ότι μια επιστημονικά έγκυρη, επαρκώς σχεδιασμένη και με επαρκή αριθμό συμμετεχόντων μελέτη είναι εφικτή, τότε οι ΚΑΚ δεσμεύονται να υποβάλουν λεπτομερές πρωτόκολλο εντός 2 μηνών και να παρουσιάσουν την τελική έκθεση της μελέτης εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της μελέτης.

Μη προβλεπόμενη χρήση

Οι ΚΑΚ θα διεξαγάγουν μια αναδρομική μελέτη χρήσης του φαρμάκου για τη χρήση της μοδαφινίλης σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας, με δεδομένα που ανακτήθηκαν και αναλύθηκαν τουλάχιστον από την ερευνητική **βάση δεδομένων** γενικής ιατρικής του Ηνωμένου Βασιλείου (UK General Practice Research Database (GPRD)). Περαιτέρω προσοχή πρέπει να δοθεί στη χρήση βάσεων δεδομένων από άλλες χώρες της ΕΕ, όπως του Ινστιτούτου Έρευνας Αποτελεσμάτων από τη Χρήση Φαρμάκων (Institute for Drug Outcomes Research - PHARMO) στις Κάτω Χώρες και της Cegedim στη Γαλλία. Η μελέτη πρέπει να ξεκινήσει εντός 2 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και η τελική έκθεση πρέπει να υποβληθεί εντός 6 μηνών από την έναρξη της μελέτης.

Δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι ΚΑΚ θα διεξαγάγουν μια φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη με τη χρήση ευρύτερων βάσεων δεδομένων στις Ηνωμένες Πολιτείες για την περαιτέρω αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Η μελέτη πρόκειται να ξεκινήσει τον Σεπτέμβριο του 2010 και η τελική έκθεση θα υποβληθεί το τελευταίο τρίμηνο του 2011.

Οι ΚΑΚ θα συνεχίσουν να παρακολουθούν τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο μητρώο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών της Γερμανίας (SCAR). Τα δεδομένα θα υποβληθούν στην επόμενη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για τη μοδαφινίλη.

Κατάχρηση, λανθασμένη χρήση και εξάπλωση

Οι ΚΑΚ θα συλλέξουν και θα υποβάλουν δεδομένα σχετικά με τη μελέτη που αφορά τη χρήση για σκοπούς αναψυχής και την εξάπλωση μεταξύ φοιτητών πανεπιστημίων στο ΗΒ, τα οποία αναπτύσσονται από το Κέντρο Δημόσιας Υγείας, τη Σχολή Φαρμακευτικής και Βιομοριακών Επιστημών – Liverpool John Moores University. Τα δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται μόλις καθίστανται διαθέσιμα από τους ερευνητές. Οι επικαιροποιήσεις των δεδομένων των μελετών θα

παρουσιάζονται στις επόμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για τη μοδαφινίλη.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Ένας εκ των ΚΑΚ δημιούργησε ένα μητρώο εγκυμοσύνης στις Ηνωμένες Πολιτείες για τη συστηματική συλλογή δεδομένων σχετικά με την επίδραση της έκθεσης γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία στη μοδαφινίλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Οι επικαιροποιήσεις των δεδομένων του μητρώου θα παρουσιαστούν στις επόμενες εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για τη μοδαφινίλη.

Μόλις εκδοθεί η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλουν επικαιροποιημένη έκδοση του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου στις αρμόδιες εθνικές αρχές, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις συστάσεις που διατύπωσε η CHMP κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, καθώς και όλες τις μελέτες που αναφέρθηκαν.