

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Cypern	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tabletter	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Tjekkiske republik	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TAB	tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Island	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	tabletter	Oral anvendelse
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	tabletter	Oral anvendelse
Irland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	tabletter	Oral anvendelse
Italien	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Italien	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Holland	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Polen	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet	Torex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Spanien	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	tabletter	Oral anvendelse



## **BILAG II**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA**

## VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende modafinil (se bilag I)

#### 1. Indledning

Modafinil er et stof, som fremmer vågenhed. Det er på nuværende tidspunkt godkendt i 21 lande i Europa, og de godkendte indikationer er forskellige i medlemsstaterne. Søvnighed associeret med narkolepsi er den eneste indikation i alle medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt. De andre indikationer for modafinil er overdreven søvnighed associeret med:

- Idiopatisk hypersomni (IH), godkendt i fire medlemsstater.
- Obstruktiv søvnapnø (OSA), godkendt i 11 medlemsstater.
- Moderat til svær søvnforstyrrelse på grund af skifteholdsarbejde (SWSD), godkendt i 10 medlemsstater.

Modafinil blev først godkendt i EU i Frankrig i juni 1992. Virkningsmekanismen er ikke fuldt klarlagt, men de mest konsistente resultater af de forskellige undersøgelser, som er udført, er den hæmmende virkning på dopamin- og noradrenalintransportørerne.

I 2007 gav betænkeligheder i forhold til alvorlige psykiatriske lidelser (selvmordstanker/-adfærd, symptomer på psykose og mani) og alvorlige lidelser i hud og subkutane væv (herunder erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom) anledning til en gennemgang af de tilgængelige data fra kliniske undersøgelser og spontane indberetninger om bivirkninger i arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP). Især dataene fra kliniske undersøgelser gav anledning til betænkeligheder vedrørende risikoen for alvorlige hudlidelser, som krævede hospitalsindlæggelse, i forbindelse med brug af modafinil til børn. Derfor blev produktinformationen til modafinil opdateret over hele Europa, så den indeholdt yderligere advarsler.

En senere gennemgang af MHRA viste yderligere betænkeligheder vedrørende risk/benefit-forholdet for nogle af de indikationer, som der er meget begrænsede data for. På grund af de nyidentificerede risici for psykiatriske lidelser og hudreaktioner sammen med kardiovaskulære risici, men også på grund af dokumentation for betydelig off label-anvendelse og betænkeligheder om potentielt forkert brug, misbrug eller diversion, indledte CHMP en formel vurdering af det fulde risk/benefit-forhold for modafinil via en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31.

I denne vurdering af modafinils risk/benefit-profil ved de forskellige indikationer gennemgik CHMP de tilgængelige data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, spontane rapporter, publiceret litteratur og andre relevante data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt. CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe (Scientific Advisory Group – SAG) blev også hørt.

#### 2. Virkning

##### Narkolepsi

I de to fase 3-, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterundersøgelser var de resultater, der blev opnået for begge de anvendte objektive effektmål, konsistente og viste statistisk signifikante fordele ved modafinil sammenlignet med placebo. Der blev også noteret forbedringer i de subjektive målinger. Overordnet set beviser disse undersøgelser korttidsvirkningen af modafinil til behandling af overdreven søvnighed om dagen hos patienter med narkolepsi.

Det bemærkes dog, at dosisresponsprofilen ikke synes at være lineær. Faktisk blev der ikke bemærket nogen signifikant forskel mellem de to anvendte modafinildoser (200 og 400 mg) i nogen af målingerne.

Vedligeholdelse af virkningen på langt sigt er ikke påvist, da de eksisterende langsigtede data ikke er kontrolleret.

### Obstruktiv søvnapnø

I de to forelagte fase 3-, randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede multicenterundersøgelser sås der en beskedent forbedring i de objektive målte parametre. I undersøgelse 303 resulterede 200 mg og 400 mg modafinil i stigninger i MWT på henholdsvis 1,6 og 1,4 minutter sammenlignet med baseline. Desuden var forskellen mellem modafinil og placebo meget lille (6-10 %) for dokumenterede forskelle i MWT. I undersøgelse 402 steg MSLT fra 7,6 minutter ved baseline til 8,6 minutter. Disse forskelle er statistisk signifikante, men meget små, og derfor sættes der spørgsmålstegn ved den kliniske signifikans. Efter fire ugers behandling præsenterede personerne i undersøgelse 402 sig stadig med MSLT-værdier under det normale (dvs. 10 minutter). Desuden var der ikke nogen signifikant forskel mellem placebo og modafinil i den procentdel af patienter, som normaliserer deres MSLT-score, hvilket viser, at der ikke er fastslået nogen klinisk signifikant virkning. Der sås statistisk signifikante forskelle i de subjektive parametre (ESS og CGI-C).

Det skal bemærkes, at ingen af undersøgelseerne omfattede en objektiv måling af søvnighed i inklusionskriterierne, og det rejser yderligere spørgsmål med hensyn til, om den korrekte population er rekrutteret.

Mens der kunne observeres små kortvarige forbedringer i objektive søvnmålinger, sås der mere udtalte virkninger i subjektive målinger af søvnighed. Modafinils virkning på den subjektive søvnighed bør tolkes med forsigtighed på grund af mulig afblinding af behandlingen under undersøgelseerne som følge af modafinils neuropsykiatriske profil.

SAG vurderede, at der blandt de OSA-patienter, som er fuldt optimeret på sygdomsmodificerende behandling (f.eks. CPAP), og hvor alle andre årsager til søvnighed er behandlet, kun er en lille underpopulation af patienter, som kan have gavn af behandling med modafinil. Efter at have vurderet en undergruppeanalyse af OSA-patienter baseret på mulige prognostiske faktorer konkluderede CHMP imidlertid, at det ikke tillod identifikation af nogen specifik undergruppe, hvor modafinil ville have den største chance for gavnlig virkning. Desuden blev det bemærket, at forskelle mellem modafinil og placebo, som med sandsynlighed ville være klinisk signifikante i objektive målinger af søvnighed, var begrænset til en meget lille procentdel af patientpopulationen i de kliniske modafinilundersøgelser.

Ligesom i narkolepsiundersøgelsen blev der ikke observeret nogen dosis-respons-virkning. 400 mg-dosen i undersøgelse 303 førte ikke til højere MWT-forskelle eller mere forbedret ESS-score end 200 mg-dosen.

Virkingen på langt sigt er heller ikke påvist, da de eksisterende langsigtede data ikke er kontrolleret, og kun subjektive parametre blev målt.

### Søvnforstyrrelse på grund af skifteholdsarbejde

I undersøgelse 305 (fase 3-, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse) sås der en beskedent, men statistisk signifikant, forbedring i MSLT-scoren. Den kliniske relevans af denne forbedring er dog tvivlsom, da patienterne ved undersøgelsens afslutning stadig ville blive karakteriseret som alvorligt syge (alvorlig sygdom ifølge ICSD-1 associeres normalt med MSLT-scoring under 5). Det illustreres yderligere af, at patienterne ved undersøgelsens afslutning var tilstrækkeligt søvnige til at opfylde inklusionskriterierne for undersøgelsen (MSLT < 6 minutter).

Der sås en signifikant forbedring i CGI-C- og PVT-scoren for patienter behandlet med modafinil, men disse subjektive målinger og deres gyldighed i forbindelse med denne specifikke type søvnforstyrrelse er uklare.

Der blev rapporteret om forbedringer i antallet af ulykker eller næsten-ulykker under pendling, men der blev ikke taget højde for typen eller varigheden af pendlingen, og der blev ikke indsamlet baselineværdier. Derfor er disse oplysninger af begrænset værdi.

Virkingen på langt sigt er heller ikke påvist. Eksisterende langsigtede data er ikke kontrolleret, er baseret på en subjektiv parameter og har ikke kunnet vise en signifikant virkning af modafinil.

Efter høring af SAG konkluderede CHMP, at virkningerne på både subjektive og objektive mål ikke gav klar dokumentation for den samlede gavnlige virkning.

### Idiopatisk hypersomni

De data, der er fremlagt til støtte for denne indikation, omfatter i alt seks patienter, hvoraf mindst to faktisk præsenterede sig med overdreven søvnighed på grund af søvnapnø. Selvom prævalensen af idiopatisk hypersomni menes at være meget lav (mellem 1/10 000 og 1/25 000 for IH med lang søvntid og mellem 1/11 000 og 1/100 000 for IH uden lang søvntid), og vanskelighederne ved at gennemføre undersøgelser i stor skala anerkendes, kan der ikke drages nogen konklusioner til støtte for lægemidlets virkning med et så begrænset datasæt.

### *3. Sikkerhed*

#### Hud- og overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om i alt 16 tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse/erythema multiforme efter markedsføring. Tre af disse havde fatalt udfald, og for de fleste kunne kausalitet ikke udelukkes. I kliniske undersøgelser er der observeret yderligere tre tilfælde af alvorlige kutane reaktioner (SCARs), og det er især bekymrende, da baggrundsincidensen for sådanne hændelser er sjælden. Alle tre alvorlige SCARs, som er observeret i kliniske undersøgelser af modafinil, er forekommet hos børn, og det tyder på en højere incidens af disse reaktioner i den pædiatriske population.

En kausal forbindelse mellem overfølsomhedsreaktioner og modafinil understøttes både af data efter markedsføring og data fra kliniske undersøgelser. I kliniske undersøgelser er alle overfølsomhedsrelaterede reaktioner rapporteret hyppigere i forbindelse med modafinil end med placebo. En tidsmæssig forbindelse bidrager også til at bekræfte kausalitet.

Til trods for, at der ikke foreligger en klar definition af multiorganoverfølsomhed, giver indberetninger om allergiske reaktioner, der involverer flere organer (herunder et veldokumenteret tilfælde med fatalt udfald) særligt anledning til bekymring. Da denne type hændelse anses for sjælden, er det uventet at have observeret tilfælde i en klinisk undersøgelse, og det tyder på en højere incidens, end man hidtil har troet.

#### Nervesystemet

Der er spontane indberetninger om alvorlige bivirkninger, som berører nervesystemet, i forbindelse med modafinil, herunder cerebrovaskulære sygdomme, konvulsioner og ekstrapyramidale symptomer. Denne type bivirkning er også observeret i kliniske undersøgelser, og ofte tydede tiden til symptomdebut på en tidsmæssig forbindelse med lægemidlet. Positiv geneksponering eller ophør med

eksponering er også rapporteret i en række tilfælde. I kliniske undersøgelser forekom alle nervesystemrelaterede reaktioner, undtagen hovedpine, svimmelhed og katapleksi, næsten udelukkende hos patienter behandlet med modafinil.

### Psykiske forstyrrelser

Der er spontant indberettet et signifikant antal bivirkninger med psykiske forstyrrelser. Der er 517 tilfælde af fjendtlighed/aggression (heraf fire med fatalt udfald), 331 tilfælde af psykose/psykotiske lidelser (heraf ét med fatalt udfald), 330 tilfælde af depression og 118 tilfælde af selvmord/selvskade (15 med fatalt udfald). De fleste af de spontane indberetninger, som er gennemgået, viste, at debut af bivirkninger skete inden for de første måneder efter initiering af modafinil, og positivt ophør af eksponering eller geneksponering blev også rapporteret.

Procentdelen af patienter, som oplever en psykiatrisk bivirkning i kliniske undersøgelser, er også signifikant, især sammenlignet med placebo. I kliniske undersøgelser var de hyppigst indberettede bivirkninger, som førte til udtræden af undersøgelsen, insomni, angst, depression og agitation. Desuden var der indberetninger om selvmordstanker, fjendtlighed/aggression og psykotiske episoder.

### Kardiovaskulære sygdomme

En gennemgang af indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddelovervågningsdatabase identificerede 873 spontane indberetninger om kardiovaskulære sygdomme, hvoraf 171 var alvorlige, og 17 havde fatalt udfald. Dette omfatter 69 hændelser med torsades de pointes/QT-forlængelse, 405 tilfælde af hjertearytmi, 74 tilfælde af hjertesvigt, 205 tilfælde af hypertension, 462 tilfælde af kardiomyopati og 57 tilfælde af iskæmisk hjertesygdom. Der er i nogle tilfælde rapporteret om positivt ophør med eksponering og/eller geneksponering.

I de placebokontrollerede undersøgelser forekom forskellige kardiovaskulære bivirkninger næsten udelukkende i gruppen, der blev behandlet med modafinil. Dette omfattede alvorlige tilfælde af moderate brystsmertter knyttet til symptomatisk mitralklappropas, øget hjertefrekvens, kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomegali, palpitationer, synkope og bradykardi. Der er indberetninger om fatalt udfald i tre tilfælde (kardiomyopati, hjertesvigt og synkope).

Det skal bemærkes, at der i en række tilfælde, som førte til seponering, var en tæt tidsmæssig forbindelse mellem modafinil og hændelserne, og at patienterne i mange tilfælde var unge og ikke havde nogen kendte risikofaktorer. Det store antal spontane indberetninger synes at understøtte denne forbindelse. Til trods for, at de fleste af de spontane indberetninger synes at være dårligt dokumenteret, indeholdt mange oplysninger om ophør af eksponering eller geneksponering, hvilket yderligere understøtter modafinils kausale rolle i at øge den kardiovaskulære risiko.

Den højere forekomst af bivirkninger i modafinilgruppen i OSA-undersøgelsen er særligt bekymrende med de kendte kardiovaskulære risici i denne population. I placebokontrollerede undersøgelser med denne indikation trådte seks patienter ud af modafinilgruppen på grund af en kardiovaskulær bivirkning, mens kun én patient trådte ud af placebogruppen. De kardiovaskulære co-morbiditeter i OSA betyder, at det er vanskeligt at tolke denne observation. En højere incidens af kardiovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo, som blev observeret i de kliniske undersøgelser med modafinil, synes dog at være konsistent for alle indikationer og ses ikke udelukkende hos OSA-patienter.

### Børn og unge

Selvom modafinil på nuværende tidspunkt ikke er godkendt til børn og unge, er der indberetninger om en række alvorlige bivirkninger hos børn. Især med hensyn til alvorlige hudlidelser tyder dataene på en højere incidens i den pædiatriske population.

## Fertilitet, graviditet og amning

Nogle af de prækliniske undersøgelser har vist reproduktionstoksicitet, men de tilgængelige humane data er utilstrækkelige til at fastslå, om der forekommer toksicitet hos mennesker under graviditet og amning.

## Potentiel risiko for misbrug, forkert brug og diversion

En søgning i indehaveren af markedsføringstilladelsens lægemiddelovervågningsdatabase viste i alt 485 indberetninger vedrørende misbrug, forkert brug, afhængighed og tolerance i forbindelse med modafinilbrug. Der blev mellem 1999 og 2007 gennemført et overvågningsprogram for at vurdere risikoen for misbrug og forkert brug af modafinil, og det bestod af onlineovervågning af modafinilhenvvisninger og -meddelelser. Misbrug og ulovlig brug udgjorde mindre end 3 % af onlinemeddelelserne. Der har dog været indberetninger om, at modafinil anvendes som præstationsfremmende middel.

De data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt vedrørende misbrug, forkert brug og diversion, gør det ikke muligt at drage nogen konklusioner vedrørende potentielt misbrug/forkert brug af lægemidlet, men resultaterne kan have været påvirket af, at de relevante populationer (f.eks. studerende) ikke er inkluderet.

## Off label-anvendelse

Næsten halvdelen af alle de bivirkninger, der er indberettet for modafinil, synes at være indberettet uden for de godkendte indikationer.

### *4. Samlet risk/benefit-vurdering*

Efter at have vurderet de fremlagte data er det udvalgets opfattelse, at modafinil er associeret med en sjælden risiko for alvorlige livstruende hudreaktioner. Denne risiko synes at være højere hos børn.

Der er også identificeret alvorlige bivirkninger i nervesystemet og psykiatriske bivirkninger som selvmordstanker, psykotiske episoder og depression i forbindelse med modafinil.

Der er dokumenteret kardiovaskulære bivirkninger som hypertension og arytmier i forbindelse med modafinil. Modafinils kardiovaskulære profil er på grund af den allerede forhøjede baselinerisiko især bekymrende i OSA-populationen.

Udvalget var af den opfattelse, at dokumentationen for en klinisk signifikant virkning af lægemidler indeholdende modafinil ved overdreven søvnighed associeret med obstruktiv søvnforstyrrelse, søvnforstyrrelser på grund af skifteholdsarbejde og idiopatisk hypersomni er meget begrænset, og den potentielt gavnlige virkning for patienterne opvejes derfor af de identificerede risici.

Ved narkolepsi er fordelene ved modafinil dog klart og signifikant påvist i dobbeltblindede kontrollerede kliniske undersøgelser, både i objektive og subjektive målinger. Risk/benefit-forholdet ved denne indikation anses derfor for positivt under normale anvendelsesbetingelser.

I lyset af de sikkerhedsproblemer, der er identificeret i denne gennemgang, anses risikominimerende foranstaltninger dog for at være nødvendige for sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet. Det anbefales derfor, at produktresuméet opdateres for at afspejle de observerede hud- og overfølsomhedsbivirkninger samt neuropsykiatriske og kardiovaskulære bivirkninger. Derudover anses en kontraindikation for patienter med ukontrolleret hypertension eller hjertearytmi for nødvendig for at forhindre alvorlige komplikationer hos patienter med sådanne co-morbiditeter.

Udvikling af hud- og overfølsomhedsreaktioner samt neuropsykiatriske reaktioner synes at hænge nøje sammen med modafinildosen. Det er derfor hensigtsmæssigt, at behandling med modafinil altid starter med den laveste anbefalede dosis (200 mg) og kun øges op til 400 mg hos patienter med utilstrækkelig respons.

Produktresuméet skal også tydeligt nævne, at modafinil ikke anbefales til brug hos børn og under graviditet og amning.

De signifikante sikkerhedsproblemer, som er identificeret under denne gennemgang (hud- og overfølsomhedsreaktioner, kardiovaskulære bivirkninger), kræver yderligere undersøgelse. Der skal også indsamles yderligere oplysninger om brug under graviditet og amning, risiko for misbrug/forkert brug samt diversion og off label-anvendelse.

### 5. *Revurderingsprocedure*

Efter CHMP's konklusion og anbefalinger for lægemidler indeholdende modafinil indsendte en indehaver af markedsføringstilladelsen detaljerede begrundelser for revurdering af CHMP's udtalelse. De detaljerede begrundelser for revurdering indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen En indehaver af markedsføringstilladelse udtrykte sin uenighed med CHMP's udtalelse og fokuserede i sine begrundelser for revurdering på følgende punkter:

- Udtalelsen afspejler ikke præcist de data, som understøtter modafinils virkning til indikationen overdreven søvnighed associeret med obstruktiv søvnapnø. Indehaveren af markedsføringstilladelsen diskuterede især i sine detaljerede begrundelser:
  - den kliniske relevans af de observerede forskelle i objektive mål for vågenhed
  - om inklusionskriterierne for disse undersøgelser var korrekte
  - manglen på støttende dokumentation for mulig afblinding
  - den gavnlige virkning for en specifik underpopulation af patienter
- Fejlfortolkning af risiciene i forbindelse med modafinil
- Med udtalelsen blev der vedtaget en produktinformation, som ikke fuldt ud afspejlede sikkerhedsoplysningerne for modafinil.

Efter en anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen indkaldte CHMP en videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) CNS under revurderingsproceduren.

Efter at have behandlet de forelagte data anerkender CHMP, at der er en konsistent korttidsvirkning af modafinil ved alle målte variabler. Men virkningen er lille og afspejler ikke nødvendigvis en klinisk signifikant fordel. Desuden behandler modafinil ikke den underliggende årsag til obstruktionen, og i en klinisk sammenhæng, hvor behandlinger forventes at være langvarige, giver den manglende kontrol af dataene for langtidsvirkning anledning til betænkeligheder.

Modafinils kardiovaskulære profil er stadig på grund af den allerede forhøjede baselinerisiko den mest relevante betænkelighed i OSA-populationen. Relevante data vedrørende modafinils kardiovaskulære sikkerhed hos OSA-patienter anses fortsat for nødvendige for at vurdere, hvor stor denne betænkelighed er. Det bemærkes under drøftelse med indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der i de kliniske undersøgelser var en gennemsnitlig blodtryksøgning på 2-3 mmHg i det systoliske blodtryk under den langsigtede forlængelse af pivotale undersøgelser. Det kan synes en lille absolut stigning, men i lyset af den kardiovaskulære risiko i denne population og af, at det er en asymptomatisk følge af behandlingen, kan den ikke ignoreres. Udvalget fandt, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke vil afhjælpe denne betænkelighed tilstrækkeligt, da risikoens størrelse ikke er fuldt ud fastlagt. Da udvalgets vurdering af sikkerhedsoplysningerne ikke ændredes efter revurderingen, forblev produktinformationen uændret.

## Begrundelser for ændring af produktresumé og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende modafinil.
- Udvalget vurderede alle de tilgængelige indsendte data om sikkerheden og virkningen af lægemidler indeholdende modafinil.
- Udvalget vurderede, at der er signifikante risici forbundet med anvendelse af modafinil, herunder risiko for alvorlige kardiovaskulære sygdomme, neuropsykiatriske sygdomme og hud- og overfølsomhedslidelser.
- Udvalget var af den opfattelse, at dokumentationen for klinisk signifikant virkning af lægemidler indeholdende modafinil ved overdreven søvnighed associeret med obstruktiv søvnforstyrrelse, søvnforstyrrelser på grund af skifteholdsarbejde og idiopatisk hypersomni er meget begrænset, og den potentielt gavnlige virkning for patienterne opvejes derfor af de identificerede risici.
- Udvalget mente derfor, at risk/benefit-forholdet:
  - er positivt under normale anvendelsesbetingelser for overdreven søvnighed associeret med narkolepsi
  - ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser for overdreven søvnighed associeret med obstruktiv søvnapnø
  - ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser for overdreven søvnighed associeret med søvnforstyrrelser i forbindelse med skifteholdsarbejde
  - ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser for overdreven søvnighed associeret med idiopatisk hypersomni.

Som følge heraf har CHMP anbefalet at opretholde markedsføringstilladelseerne, forudsat at betingelserne i bilag IV overholdes, for hvilke ændringerne i produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III for lægemidler indeholdende modafinil (se bilag I).



### **BILAG III**

#### **PRODUKTRESUME OG INDLÆGSSEDDEL**

**Note: Dette produktresumé og indlægsseddel er den gyldige version på tidspunktet for Kommissionens beslutning.**

**Efter Kommissionens beslutning vil medlemslandets kompetente myndighed i samarbejde med referencemedlemslandet opdatere produktinformationen som påkrævet. Dette produktresumé og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Modafinilholdige lægemidler (se bilag I) lægemiddel 100 mg tabletter  
Modafinilholdige lægemidler (se bilag I) lægemiddel 200 mg tabletter  
Se bilag 1 – udfyldes nationalt

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lægemidler, som indeholder modafinil, er indiceret til voksne til behandling af overdreven træthed ved narkolepsi med eller uden katapleksi.

Overdreven træthed er defineret som besvær med opretholdelse af årvågenhed og en øget tendens til at falde i søvn i u hensigtsmæssige situationer.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør initieres af eller under supervision af en læge med relevant viden om sygdomme inden for indikationsområdet (se pkt. 4.1).

Diagnosen narkolepsi bør stilles i henhold til guideline for International Klassifikation af Søvnlidelser (ICSD2).

Monitorering af patienten og klinisk evaluering af behovet for behandling bør foretages regelmæssigt.

#### Dosering

Den anbefalede startdosis er 200 mg dagligt. Den daglige dosis kan tages som en enkelt dosis om morgenen eller som to doser om morgenen og midt på dagen afhængigt af lægens vurdering af patienten og patientens respons.

Doser på op til 400 mg fordelt på én eller to doser kan anvendes hos patienter med utilstrækkeligt respons på den initiale 200 mg modafinildosis.

#### Langvarig brug

Læger, som udskriver modafinil til en længerevarende periode, skal periodevis reevaluere langtidsbrugen hos patienterne, da langtids effekten af modafinil ikke er evalueret (> 9 uger).

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er utilstrækkelig information til at bedømme sikkerhed og virkning ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### Patienter med nedsat leverfunktion

Ved svært nedsat leverfunktion skal dosis af modafinil halveres (se pkt. 5.2).

### Eldre

Der er begrænsede data tilgængelige for brug af modafinil hos ældre. Da ældre generelt har nedsat clearance og øget systemisk eksponering, bør behandling påbegyndes ved 100 mg dagligt hos patienter over 65 år.

### Pædiatrisk population

Modafinil bør ikke anvendes til børn under 18 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4).

### Indgivelsesmåde

Til oral anvendelse. Tabletterne bør sluges hele.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Ukontrolleret moderat til svær hypertension og hos patienter med hjertearytmi.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Diagnosen søvnproblemer

Modafinil bør kun anvendes til patienter, som har fået en komplet evaluering af deres overdrevne træthed, og til patienter, hvor diagnosen narkolepsi er stillet i henhold til ICSD-diagnosekriterier. Ud over patientens sygehistorie består sådan en evaluering normalt af søvnmålinger foretaget i et laboratorium samt eksklusion af andre mulige årsager til hypersomni.

### Alvorlige tilfælde af hududslæt herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer

Der er set alvorlige tilfælde af hududslæt, som nødvendiggjorde hospitalsindlæggelse og seponering af modafinil. Udslættene opstod 1-5 uger efter behandlingens start. Der er ligeledes set enkelte tilfælde af hududslæt efter længerevarende behandling (fx 3 måneder). I kliniske forsøg med modafinil var forekomsten af hududslæt med seponering til følge cirka 0,8% (13 pr. 1.585) hos pædiatriske patienter (alder <17 år); dette inkluderer alvorlige udslæt. Der er ikke set alvorlige hududslæt i kliniske studier af modafinil hos voksne (0 pr. 4.264). **Modafinil bør seponeres ved det første tegn på udslæt, og behandlingen bør ikke genoptages** (se pkt. 4.8).

I forbindelse med global post-marketing erfaring er der rapporteret sjældne tilfælde af alvorlige eller livstruende hududslæt herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos voksne og børn.

### Pædiatrisk population

Da sikkerhed og virkning hos børn ikke er klarlagt i kontrollerede studier, og da der er risiko for alvorlige kutane overfølsomhedsreaktioner og psykiske bivirkninger, bør modafinil ikke anvendes.

### Multiorganoverfølsomhedsreaktion

Multiorganoverfølsomhedsreaktioner, herunder mindst ét letalt tilfælde efter markedsføring, har optrådt i tæt tidsmæssig relation til påbegyndelse af modafinilbehandling.

Selvom der har været et begrænset antal rapporter, kan multiorganoverfølsomhedsreaktioner medføre hospitalsindlæggelse eller være livstruende. Der er ingen kendte faktorer, som kan forudsige risikoen for eller sværhedsgraden af multiorganoverfølsomhedsreaktioner forbundet med modafinil. Tegn og symptomer på denne bivirkning var forskellige; dog havde patienterne typisk, men ikke udelukkende, feber og udslæt i forbindelse med anden organpåvirkning. Andre associerede symptomer inkluderede

myokarditis, hepatitis, unormale leverfunktionsprøver, hæmatologiske abnormiteter (f.eks. eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), pruritus og asteni.

Da multiorganoverfølsomhed er variabel i sin udtrykform, kan andre organsystemsymptomer og tegn forekomme.

Modafinil skal seponeres, hvis der er mistanke om en multiorganoverfølsomhedsreaktion.

#### Psykiske sygdomme

Patienterne skal monitoreres ved hver dosisjustering og regelmæssigt under behandlingen for udvikling af *de novo* eller forværring af allerede eksisterende psykiske sygdomme (se nedenfor og pkt. 4.8). Hvis psykiske symptomer opstår i forbindelse med modafinilbehandling, skal modafinil seponeres, og behandlingen bør ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af modafinil til patienter, der har en anamnese med psykiske sygdomme herunder psykoser, depression, mani, svær angst, agitation, insomni eller stofmisbrug (se nedenfor).

#### Angst

Modafinil er forbundet med opståen eller forværring af angst. Patienter med svær angst må kun behandles med modafinil på en specialafdeling.

#### Selvmondsrelateret adfærd

Selvmondsrelateret adfærd (inklusive selvmordsforsøg og selvmordstanker) er rapporteret hos patienter i modafinilbehandling. Patienter i modafinilbehandling skal følges tæt under behandlingen for forekomst eller forværring af selvmordsrelateret adfærd. Modafinil skal seponeres, hvis der opstår selvmordsrelaterede symptomer.

#### Psykotiske eller maniske symptomer

Modafinil er forbundet med opståen eller forværring af psykotiske eller maniske symptomer (inklusive hallucinationer, vrangforestillinger, agitation og mani). Patienter i modafinilbehandling skal følges tæt for forekomst eller forværring af psykotiske eller maniske symptomer. Modafinil skal seponeres, hvis der opstår psykotiske eller maniske symptomer.

#### Bipolar lidelse

Modafinil skal anvendes med forsigtighed til patienter med samtidig bipolar lidelse på grund af mulig fremprovokering af en blandet/manisk episode hos disse patienter.

#### Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Behandling med modafinil kan forårsage eller forværre aggressiv eller fjendtlig adfærd. Patienter i modafinilbehandling skal følges tæt for forekomst eller forværring af aggressiv eller fjendtlig adfærd. Det kan være nødvendigt at seponere modafinil, hvis der opstår symptomer.

#### Kardiovaskulær risiko

Det anbefales tage ekg på patienten, før behandling med modafinil startes. Patienter med unormale fund skal evalueres yderligere af en specialist, før behandling med modafinil kan overvejes.

Blodtryk og hjertefrekvens skal monitoreres regelmæssigt hos patienter i modafinilbehandling.

Modafinil skal seponeres, hvis patienterne får arytmie eller moderat til svær hypertension.

Behandlingen må ikke genoptages, før tilstanden er blevet passende evalueret og behandlet.

Modafinil bør ikke anvendes til patienter, som har en anamnese med venstre ventrikelhypertrofi eller cor pulmonale, og til patienter med mitralprolaps, som har oplevet mitralprolaps-syndromet ved tidligere behandling med CNS-stimulerende stoffer. Syndromet kan vise sig ved iskæmiske ekg-ændringer, brystmerter eller arytmie.

#### Insomni

Der skal udvises forsigtighed ved tegn på insomni, da modafinil fremmer vågen tilstand.

#### Vedligeholdelse af god søvnhygiejne

Patienterne skal informeres om, at modafinil ikke er en erstatning for søvn, og at god søvnhygiejne skal opretholdes. En god søvnhygiejne kan bl.a. sikres ved at evaluere indtaget af koffein.

#### Patienter, der bruger hormonelle kontrceptiva

Seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder skal have fastlagt en svangerskabsforebyggende metode før anvendelse af modafinil. Effektiviteten af hormonelle svangerskabsforebyggende midler kan reduceres ved samtidig brug af modafinil, derfor anbefales en anden eller en supplerende svangerskabsforebyggende metode under behandlingen og to måneder efter seponering af modafinil (se også pkt. 4.5 mht. potentiel interaktion med hormonelle kontrceptiva).

#### Misbrug, forkert brug og diversion

Da studier med modafinil har vist en risiko for afhængighed, kan muligheden for afhængighed ved længerevarende brug ikke udelukkes.

Der skal udvises forsigtighed, når modafinil administreres til patienter, som tidligere har haft et misbrug af alkohol, lægemidler eller illegale stoffer.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Modafinils metabolisme kan øges via induktion af CYP3A4/5-aktivitet, men effekten er beskedent, og det er ikke sandsynligt, at den har en signifikant klinisk betydning.

Antikonvulsiva: samtidig administration af potente CYP-induktorer, såsom carbamazepin og phenobarbital, kan nedsætte plasmakoncentrationen af modafinil. På grund af modafinils mulige hæmning af CYP2C19 og suppression af CYP2C9 kan clearance af phenytoin nedsættes ved samtidig administration af modafinil. Patienterne skal monitoreres for tegn på phenytointoksicitet, og gentagne målinger af plasmakoncentrationen af phenytoin kan være hensigtsmæssigt før påbegyndelse eller ved seponering af modafinilbehandling.

Hormonelle kontrceptiva: effektiviteten af hormonelle kontrceptiva kan være nedsat på grund af modafinils induktion af CYP3A4/5. Det anbefales, at patienter i modafinilbehandling bruger en anden eller en supplerende svangerskabsforebyggende metode. For at opnå tilstrækkelig beskyttelse skal patienten fortsætte med disse metoder i to måneder efter seponering af modafinil.

Antidepressiva: flere tricykliske antidepressiva og selektive serotonin-reuptake-hæmmere bliver hovedsageligt metaboliseret af CYP2D6. Hos patienter, som mangler CYP2D6 (omkring 10 % af den hvide population), bliver en supplerende metaboliseringsvej, hvor CYP2C19 er involveret, vigtigere. Da modafinil kan hæmme CYP2C19, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af antidepressivum hos disse patienter.

Antikoagulantia: på grund af modafinils mulige suppression af CYP2C9 nedsættes warfarin-clearance ved samtidig administration af modafinil. Protombintid skal monitoreres regelmæssigt de første to måneder efter initiering af modafinilbehandling og ved efterfølgende ændringer af modafinildosis.

Andre lægemidler: stoffer, som hovedsageligt elimineres via CYP2C19-metabolisme, som diazepam, propranolol og omeprazol, kan have reduceret clearance ved samtidig administration af modafinil, hvorfor dosisreduktion kan være nødvendig. Desuden er *in vitro* induktion af CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4/5-aktivitet observeret i humane hepatocytter, som – hvis det forekom *in vivo* – kunne nedsætte plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer, og dermed muligvis nedsætte den terapeutiske effekt. Resultater fra kliniske interaktionsstudier antyder, at den største effekt kan være på CYP3A4/5-substrater, som undergår en signifikant præsystemisk elimination, især via CYP3A4-enzymet i mavetarmkanalen. Eksempler herpå inkluderer ciclosporin,

hiv-proteasehæmmere, buspiron, triazolam, midazolam samt de fleste calciumantagonister og statiner. I et tilfælde blev en reduktion på 50 % af ciclosporin-koncentrationen observeret hos en patient i ciclosporinbehandling, hvor modafinilbehandling blev opstartet.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af modafinil til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Modafinil bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Da modafinil kan nedsætte effektiviteten af orale kontraceptiva, er alternative, supplerende former for prævention nødvendig (se pkt. 4.5).

##### Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at modafinil/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

Modafinil bør ikke anvendes under amning.

##### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Patienter med et unormalt træthedsniveau, som anvender modafinil, skal gøres opmærksomme på, at deres niveau af vågen tilstand ikke nødvendigvis bliver normalt. Patienter, der lider af overdreven træthed, inklusive de patienter, som tager modafinil, skal have revurderet deres grad af træthed ofte, og hvis det er relevant, skal de rådes til ikke at føre motorkøretøj eller udøve anden farlig aktivitet. Bivirkninger som sløret syn eller svimmelhed kan også påvirke evnen til at føre motorkøretøj (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

Nedenstående bivirkninger er rapporteret fra kliniske studier og/eller fra post-marketing erfaring. Hyppigheden af bivirkninger, som er fundet i kliniske studier med 1.561 patienter, og som i det mindste kan have en mulig relation til behandlingen med modafinil, er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Den almindeligste bivirkning er hovedpine, som er set hos ca. 21 % af patienterne. Hovedpinen opleves normalt som let eller moderat i sværhedsgrad, den er dosisafhængig og forsvinder i løbet af få dage.

##### Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: faryngit, sinusit

##### Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: eosinofili, leukopeni

##### Immunsystemet

Ikke almindelig: lette allergiske reaktioner (f.eks. høfeberlignende symptomer)

Ikke kendt: angioødem, urticaria. Overfølsomhedsreaktioner (karakteriseret ved feber, udslæt, lymfadenopati og tegn på samtidig engagement af flere organsystemer)

### Metabolisme og ernæring

Almindelig: nedsat appetit

Ikke almindelig: hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, diabetes mellitus, øget appetit

### Psykiske forstyrrelser

Almindelig: nervøsitet, søvnløshed, angst, depression, unormale tanker, konfusion

Ikke almindelig: søvnproblemer, emotionel labilitet, nedsat libido, fjendtlighed, depersonalisation, personlighedsforstyrrelse, unormale drømme, agitation, aggression, selvmordstanker

Sjælden: hallucinationer, mani, psykose

Ikke kendt: vrangforestillinger

### Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Almindelig: svimmelhed, døsigthed, paræstesi

Ikke almindelig: dyskinesi, hypertoni, hyperkinesi, amnesi, migræne, tremor, vertigo, stimulering af CNS, hypæstesi, koordinationsbesvær, bevægelsesygdomme, talebesvær, smagsforvrængning

### Øjne

Almindelig: sløret syn

Ikke almindelig: unormalt syn, tørre øjne

### Hjerte

Almindelig: takykardi, palpitationer

Ikke almindelig: ekstrasystoler, arytmi, bradykardi

### Vaskulære sygdomme

Almindelig: vasodilation

Ikke almindelig: hypertension, hypotension

### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: dyspnø, forværring af hoste, astma, næseblod, rinit

### Mave-tarmkanalen

Almindelig: abdominalsmerter, kvalme, mundtørhed, diarré, dyspepsi, forstoppelse

Ikke almindelig: flatulens, reflux, opkastning, dysfagi, glossit, mundsår

### Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: svedtendens, udslæt, akne, pruritus

Ikke kendt: alvorlige hudreaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig; rygmerter, nakkesmerter, myalgi, myasteni, kramper i benene, artralgi, trækninger

### Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: unormal urin og urineringsfrekvens

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: menstruationsforstyrrelser

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: asteni, brystmerter

Ikke almindelig: perifert ødem, tørst



### Undersøgelser

Almindelig: unormale leverfunktionstest, en dosisafhængig stigning af basisk fosfatase og gamma-glutamyltransferase er set.

Ikke almindelig: unormalt ekg, vægtøgning, vægttab

## **4.9 Overdosering**

De almindeligste symptomer set i forbindelse med overdosering af modafinil alene eller i kombination med andre lægemidler inkluderer: Søvnløshed, symptomer fra centralnervesystemet som rastløshed, desorientering, konfusion, eksitation og hallucinationer, fordøjelsesproblemer som kvalme og diarré samt kardiovaskulære ændringer som takykardi, bradykardi, hypertension og brystmerter.

### Behandling

Provokeret opkastning eller ventrikelskylning skal overvejes. Hospitalisering og overvågning af psykomotorisk status; kardiovaskulær monitorering eller overvågning anbefales, indtil symptomerne er forsvundet.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptikum, centralt virkende sympatomimetikum, ATC-kode: N06BA

Modafinil fremmer vågen tilstand hos en række forskellige arter, inklusive mennesket. Den præcise mekanisme, hvormed modafinil fremmer vågen tilstand, er ukendt.

I prækliniske modeller har modafinil svage til ubetydelige interaktioner med receptorer, der er involveret i regulering af den sovende/vågne tilstand (f.eks. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, noradrenalin, orexin og serotonin). Modafinil hæmmer heller ikke aktiviteten af adenylylcyklase, catechol-O-metyltransferase, glutaminsyredecarboxylase MAO-A eller B, nitrogenoxid-syntetase, fosfodiesterase II-VI eller tyrosinhydroxylase. *In vitro* og *in vivo* data indikerer, at modafinil binder til dopamin-transporteren og hæmmer dopamin-reuptake, selvom modafinil ikke direkte virker som en dopaminreceptoragonist. Årvågenhedseffekten af modafinil antagoniseres af D1/D2-receptorantagonister, hvilket indikerer, at modafinil har en indirekte agonistaktivitet.

Modafinil er ikke en direkte  $\alpha_1$ -receptoragonist. Modafinil binder imidlertid til noradrenalintransporteren og hæmmer noradrenalin-uptake, men disse interaktioner er dog svagere end dem, der er observeret for dopamin-transporteren. Selvom modafinil-induceret årvågenhed kan svækkes af  $\alpha_1$ -receptorantagonisten prazosin, er modafinil inaktiv i andre assay-systemer (f.eks. ductus deferens), som reagerer på  $\alpha$ -receptoragonister.

I prækliniske modeller øger ækvivalente årvågenhedsfremmende doser af methylphenidat og amfetamin den neuronale aktivitet i hele hjernen, mens modafinil derimod i modsætning til de klassiske psykomotoriske stimulanter hovedsageligt påvirker hjerneområder, der er involveret i regulering af ophidselse, søvn, årvågenhed og søvnløshed.

Hos mennesker genopretter og/eller øger modafinil opmærksomhedsfunktionen og omfanget af normal vågentilstand i dagtimerne, afhængigt af den indgivne dosis. Administration af modafinil resulterer i elektrofysiologiske ændringer, som indikerer øget opmærksomhed og forbedringer i objektive mål for evnen til at opretholde årvågenhed.

Modafinils virkning hos patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), som oplever overdreven søvnighed om dagen, selvom de behandles med kontinuerligt positivt sluteksspirationstryk (PEEP), er blevet undersøgt i korttids, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg. Selvom en statistisk signifikant forbedring af søvnigheden blev set, var effekten og responsraten lille, når den blev vurderet ved objektive målinger, og den var begrænset til en lille sub-population af de behandlede patienter. I lyset heraf og på grund af modafinils kendte sikkerhedsprofil, vejer risikoen tungere end den påviste fordel.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Modafinil er et racemisk blanding, og enantiomererne har forskellig farmakokinetik, hvor eliminationshalveringstiden af R-isomeren er tre gange større end af S-isomeren hos voksne.

### Linearitet/non-linearitet

Modafinils farmakokinetiske egenskaber er lineære og tidsafhængige. Den systemiske eksposition stiger proportionelt med den indgivne dosis i intervallet 200-600 mg.

### Absorption

Modafinil absorberes godt, og den maksimale plasmakoncentration nås ca. to til fire timer efter administration.

Mad har ingen effekt på den overordnede biotilgængelighed. Absorptionen ( $t_{max}$ ) kan dog blive forhalet med ca. en time, hvis modafinil tages i forbindelse med et måltid.

### Distribution

Modafinil er bundet moderat til plasmaprotein (ca. 60 %), især til albumin. Denne proteinbindingsgrad indikerer en lille risiko for interaktion med stærkt proteinbundne lægemidler.

### Biotransformation

Modafinil metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten (40-50% af dosis), modafinilsyre, besidder ingen farmakologisk aktivitet.

### Elimination

Modafinil og dets metabolitter udskilles hovedsageligt renalt. En lille del (<10% af dosis) udskilles uændret. Modafinils effektive eliminationshalveringstid efter gentagne doser er ca. 15 timer.

### Nedsat nyrefunktion

Svær, kronisk nyrefunktionsnedsættelse (creatinin-clearance op til 20 ml/min) påvirkede ikke signifikant modafinils farmakokinetik ved en dosis på 200 mg. Dog steg eksponeringen af modafinilsyre 9 gange. Der er utilstrækkelige data til at bestemme modafinils sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### Nedsat leverfunktion

Hos patienter med cirrose er modafinils orale clearance nedsat med ca. 60 %, og steady-state koncentrationen er fordoblet sammenlignet med værdierne hos raske personer. Dosis af modafinil skal halveres hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

### Ældre

Der er begrænsede data tilgængelige for brug af modafinil hos ældre. Da ældre generelt har nedsat clearance og øget systemisk eksponering, bør dosering påbegyndes ved 100 mg daglig hos patienter over 65 år.

### Pædiatrisk population

Hos patienter i alderen 6-7 år er den estimerede halveringstid ca. 7 timer, men stiger med alderen, indtil den nærmer sig halveringstiden hos voksne (ca. 15 timer). Denne forskel i clearance kompenseres delvist af yngre patienters mindre størrelse og lavere vægt, hvilket resulterer i

sammenlignelig eksponering efter administration af sammenlignelige doser. En af de cirkulerende metabolitter, modafinilsulfon, findes i højere koncentrationer hos børn og unge end hos voksne.

Efter gentagen administration af modafinil til børn og unge ses endvidere en tidsafhængig reduktion i den systemiske eksponering, som når ligevægt efter ca. 6 uger. Når steady-state er nået, synes modafinils farmakokinetiske egenskaber ikke at ændre sig ved fortsat administration i op til et år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske studier ved enkelt og gentagen indgift har ikke afsløret nogen specielle, toksiske reaktioner hos dyr.

Modafinil anses ikke for at være mutagent eller karcinogent.

Reproduktionstoksicitetsstudier udført i rotter og kaniner viste en øget forekomst af skeletale forandringer (ændringer i antallet af ribben og forsinket ossifikation), embryo-føtal dødelighed (peri-implantationstab og resorption) og en vis evidens for et øget antal dødfødsler (kun rotter) uden maternel toksicitet ved en klinisk relevant eksponering.

Reproduktionstoksicitetsstudier viste hverken effekt på fertilitet eller teratogen effekt eller effekt på levedygtighed, vækst og udvikling hos afkommet.

Modafinileksponering hos dyr, baseret på aktuelle plasmaniveauer i generelle toksikologi-, reproduktions- og karcinogenicitetsstudier, var mindre eller tilsvarende den, der forventes hos mennesker. Denne omstændighed skyldes metabolisk auto-induktion, som er set i de prækliniske studier. I generelle toksikologi-, reproduktions- og karcinogenicitetsstudier var modafinileksponeringen hos dyr, baseret på en mg/kg-dosis, imidlertid højere end den forventede eksponering hos mennesker, beregnet på samme måde.

I et rotte peri-post-natalstudie var koncentrationen af modafinil i mælk omkring 11,5 gange højere end i plasma.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

[Udfyldes nationalt]

### **6.2 Uforligeligheder**

[Udfyldes nationalt]

### **6.3 Opbevaringstid**

[Udfyldes nationalt]

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

[Udfyldes nationalt]

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

## **6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Modafinilholdig medicin tabletter 100 mg  
Modafinilholdig medicin tabletter 200 mg  
Modafinil

### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret medicinen til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage modafinilholdig medicin
3. Sådan skal du tage modafinilholdig medicin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Det aktive stof i tabletterne er modafinil.

Modafinil kan tages af voksne, som lider af narkolepsi, for at hjælpe dem til at holde sig vågne. Narkolepsi er en sygdom, som medfører usædvanlig stor søvnighed i dagtimerne samt en tendens til pludseligt at falde i søvn i upassende situationer (søvnanfald). Modafinil kan forbedre din narkolepsi og nedsætte sandsynligheden for, at du vil få søvnanfald, men der kan også være andre måder, hvorpå du kan forbedre din tilstand. Du kan få rådgivning af din læge.

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE MODAFINIL-HOLDIG MEDICIN

#### Tag ikke modafinilholdig medicin, hvis du

- er **overfølsom** (allergisk) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6 ”Hvad modafinilholdig medicin indeholder”).
- har **uregelmæssig hjerterytme**.
- har **forhøjet blodtryk** (hypertension) i moderat til alvorlig grad, og blodtrykket ikke er under kontrol.

#### Vær ekstra forsigtig med at tage modafinilholdig medicin, hvis du

- har nogen form for **hjerterproblemer** eller **forhøjet blodtryk**. Din læge vil jævnligt tjekke disse tilstande under behandlingen med modafinilholdig medicin.
- har eller har haft **depression**, **nedsat sindsstemning**, **angst**, **psykose** (tab af virkelighedssans), **mani** (overdreven opstemthed eller ekstrem glædesfølelse) eller **maniodepressivitet** (bipolar sindslidelse), da modafinil kan forværre disse tilstande.
- har **nyre-** eller **leverproblemer** (du skal tage en lavere dosis).
- har misbrugt **alkohol** eller **lægemidler/stoffer**

**Børn under 18 år bør ikke tage denne medicin.**

**Andre ting du skal tale med din læge om**

- Nogen patienter har rapporteret **selvmordstanker**, **aggressive tanker** samt **selvmordsrelateret adfærd** under behandlingen med denne medicin. **Fortæl det straks til din læge**, hvis du føler dig **deprimeret**, har **aggressive** eller **fjendtlige tanker** om andre mennesker eller oplever **selvmordstanker** eller andre ændringer i din adfærd (se pkt. 4). Du kan overveje at få et familiemedlem eller en nær ven til at hjælpe med at holde øje med faresignalerne for depression eller andre ændringer i din adfærd.
- Du kan blive afhængig af denne medicin ved langtidsbrug. Hvis du har brug for at tage medicinen i en længere periode, vil din læge jævnligt tjekke, om dette er den bedste medicin for dig,

### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Modafinil-holdig medicin og visse andre former for medicin kan påvirke hinanden, og det kan derfor være nødvendigt, at din læge justerer doserne. Det er specielt vigtigt, hvis du tager nogle af nedenstående lægemidler samtidig med modafinil-holdig medicin.

- Hormonelle **præventionsmidler** (inklusive p-piller, implantater, spiraler og plastre). Du skal overveje at bruge andre præventionsmetoder under behandlingen med modafinil-holdig medicin og i 2 måneder efter endt behandling, da modafinil nedsætter effektiviteten af hormonelle præventionsmidler.
- **Omeprazol** (til behandling af sure opstød, fordøjelsesproblemer eller mavesår).
- Antiviral medicin til behandling af hiv-infektion (proteasehæmmere f.eks. indinavir eller ritonavir).
- **Ciclosporin** (til forebyggelse af afstødning af organer efter transplantation samt til behandling af leddegigt eller psoriasis).
- Medicin mod **epilepsi** (f.eks. carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin).
- Medicin mod **depression** (f.eks. amitriptylin, citalopram eller fluoxetin) eller **angst** (f.eks. diazepam).
- Blodfortyndende medicin (f.eks. **warfarin**). Din læge vil kontrollere blodets evne til at størkne under behandlingen.
- Calciumantagonister eller betablokkere, som bruges til behandling af **for højt blodtryk** eller hjerteproblemer (f.eks. amlodipin, verapamil eller propranolol).
- Statiner, som bruges til at nedsætte **kolesterol** i blodet (f.eks. atorvastatin eller simvastatin).

### Graviditet og amning

Du må ikke tage modafinil-holdig medicin, hvis du er gravid (eller tror du er), har planer om at blive gravid, eller hvis du ammer. Det vides ikke, om medicinen kan skade dit ufødte barn.

Tal med lægen om velegnede præventionsmetoder, mens du tager modafinil-holdig medicin (og to måneder efter, behandlingen er ophørt), eller hvis du er i tvivl om noget.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Modafinil-holdig medicin kan forårsage sløret syn eller svimmelhed hos op til 1 ud af 10 personer. Forsøg ikke at køre bil eller motorcykel eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig påvirket af medicinen eller stadig føler dig meget træt.

### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i modafinil-holdig medicin

[Udfyldes nationalt]

## 3. SÅDAN SKAL DU TAGE MODAFINIL-HOLDIG MEDICIN

Tag altid modafinil-holdig medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tabletterne skal sluges hele med vand.

#### Voksne

Den sædvanlige dosis er 200 mg daglig. Du kan enten tage denne dosis en gang daglig (om morgenen) eller fordelt på to daglige doser (100 mg om morgenen og 100 mg midt på dagen).

Din læge kan i nogle tilfælde beslutte at forhøje din dosis til højst 400 mg daglig.

#### Eldre patienter (over 65 år)

Den sædvanlige dosis er 100 mg daglig. Denne dosis kan tages enten en gang daglig (morgen) eller fordelt på to daglige doser (50 mg morgen og 50 mg middag).

Din læge vil kun øge din dosis (til højst 400 mg daglig), hvis du ikke har nogen nyre- eller leverproblemer.

#### Voksne med alvorlige nyre- og leverproblemer

Den sædvanlige dosis er 100 mg daglig.

Din læge vil jævnligt kontrollere din behandling for at sikre, at den passer til dig.

#### **Hvis du har taget for meget modafinil-holdig medicin**

Hvis du tager for mange tabletter, kan du få kvalme eller blive rastløs, desorienteret, konfus eller opstemt. Du kan også få søvnbesvær, diarré, hallucinationer (fornemme ting, som ikke er virkelige), brystmerter, ændringer i hjerterefrekvensen eller blodtryksforhøjelse.

Kontakt straks skadestue eller læge, hvis du har taget for meget modafinil-holdig medicin. Tag denne indlægsseddel og resten af tabletterne med.

#### **Hvis du har glemt at tage modafinil-holdig medicin**

Hvis du har glemt at tage din medicin, så tag den næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Modafinil-holdig medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage medicinen og **fortæl straks din læge**, hvis

- Du pludseligt får vejrtræningsbesvær, hvæsende vejrtrækning eller hævelse af dit ansigt, mund eller hals.
- Du får hududslæt eller kløe (især hvis det er over hele kroppen). Alvorlige udslæt kan forårsage blæredannelse eller afskalning af huden samt sår i mund, øjne, næse eller kønsdele. Du kan evt. også få feber og unormale blodprøve-resultater.
- Du føler nogen som helst forandringer i din mentale tilstand og velbefindende. Dette kan være:
  - humørsvingninger eller unormale tanker,
  - aggression eller fjendtlighed,
  - glemsomhed eller konfusion,
  - ekstrem lykkefølelse,



- overdreven opstemthed eller hyperaktivitet,
- ængstelse eller nervøsitet,
- depression, selvmordstanker eller selvmordsrelateret adfærd,
- ophidselse eller psykose (realitetstab, som kan omfatte vrangforestillinger eller fornemmelse af ting, som ikke er virkelige), personlighedsforstyrrelse eller føle sig uengageret eller paralyseret.

Andre bivirkninger inkluderer følgende:

**Meget almindelig** bivirkninger (påvirker mere end 1 ud af 10 brugere):

- Hovedpine

**Almindelige** bivirkninger (påvirker mindre end 1 ud af 10 brugere):

- Svimmelhed.
- Søvnighed, ekstrem træthed eller søvnløshed.
- Opmærksomhed på din hjerterytme, hvilken kan være hurtigere end normalt.
- Brystsmerter.
- Rødmen/blussen.
- Tør mund.
- Appetittab, kvalme, mavesmerter, fordøjelsesproblemer, diarré eller forstoppelse.
- Svækkelse.
- Følelseløshed eller prikkende fornemmelse i hænder og fødder.
- Sløret syn
- Unormale resultater af blodprøver, der viser, hvordan din lever fungerer (øget niveau af leverenzymmer).

**Ikke almindelige** bivirkninger (påvirker mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere):

- Rygsmerter, nakkesmerter, muskelsmerter, muskelsvaghed, kramper i benene, ledsmerter samt trækninger eller rysten.
- Svimmelhed.
- Problemer med at bevæge musklerne jævnt eller andre bevægelsesproblemer, muskelspændinger, koordinationsbesvær.
- Høfebersymptomer herunder kløende/løbende næse eller tåreflåd.
- Forværring af hoste eller astma, stakåndethed.
- Hududslæt, akne eller hudkløe.
- Svedtendens.
- Ændringer i blodtryk (forhøjet eller nedsat), unormalt ekg (måling af hjertets elektriske aktivitet) og uregelmæssig eller usædvanlig langsom hjerterytme.
- Synkebesvær, hævet tunge eller mundsår.
- Luft i maven, sure opstød, øget appetit, vægtændringer, tørst eller smagsændringer.
- Opkastning.
- Migræne.
- Taleproblemer.
- Suktorsyge (diabetes) med forhøjet blodsukker.
- Forhøjet kolesterolniveau i blodet.
- Hævede hænder eller fødder.
- Afbrudt søvn eller unormale drømme.
- Nedsat sexlyst
- Næseblod, ondt i halsen eller bihulebetændelse.
- Synsforstyrrelser eller tørre øjne.
- Unormal urin eller hyppigere vandladning.
- Uregelmæssige menstruationer.
- Unormale blodprøveresultater, som viser, at antallet af din hvide blodlegemer er forandret.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og den ydre pakning efter ”Exp”. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Modafinil-holdig medicin indeholder indeholder:**

- Aktivt stof: Modafinil (enten 100 mg eller 200 mg)
- Øvrige indholdsstoffer: [Udfyldes nationalt]

### **Udseende og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

### **Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

### **Denne indlægsseddel blev senest godkendt**

## **BILAG IV**

### **BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

De kompetente nationale myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, hvor dette er relevant, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelse:

### **Kommunikation**

Indehaverne af markedsføringstilladelse skal informere lægefaglige personer om resultatet af denne vurdering af modafinil via en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), som skal udsendes mandagen efter, at der er gået 5 dage efter vedtagelsen af Europa-Kommissionens afgørelse. Nøglebudskaberne er aftalt med CHMP, og hver medlemsstat sørger for, at de relevante oplysninger medtages i oversættelsen til deres nationale sprog.

### **Kardiovaskulære virkninger**

Indehaverne af markedsføringstilladelse fremsender senest tre måneder efter Europa-Kommissionens afgørelse en analyse af muligheden for en epidemiologisk kardiovaskulær sikkerhedsundersøgelse. Udfaldene af denne undersøgelse skal være: første forekomst af myokardieinfarkt, kardiovaskulært dødsfald, kardiovaskulær hospitalsindlæggelse og generel dødelighed. Hvis analysen af muligheden for at gennemføre undersøgelsen viser, at en videnskabeligt gyldig, veldesignet undersøgelse med tilstrækkelig statistisk styrke er gennemførlig, har indehaverne af markedsføringstilladelse påtaget sig at indsende en detaljeret protokol inden for to måneder og fremlægge den endelige undersøgelsesrapport inden seks måneder efter undersøgelsens afslutning.

### **Off label-anvendelse**

Indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører en retrospektiv undersøgelse af lægemiddelbrug i primærsektoren med data, der som minimum er indhentet og analyseret fra den britiske General Practice Research Database (GPRD). Det vil blive overvejet yderligere at anvende databaser i andre EU-lande, f.eks. Institute for Drug Outcomes Research (PHARMO) i Holland og Cegedim i Frankrig. Undersøgelsen skal påbegyndes senest to måneder efter Kommissionens afgørelse, og den endelige rapport skal indsendes senest seks måneder efter undersøgelsens start.

### **Hud- og overfølsomhedsreaktioner**

Indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører en farmakoepidemiologisk undersøgelse med kombinerede administrative databaser i USA for yderligere at vurdere incidensen af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Det er meningen, at undersøgelsen indledes i september 2010, og at den endelige rapport indsendes i fjerde kvartal 2011.

Indehaverne af markedsføringstilladelse udfører fortsat overvågning af alvorlige hudreaktioner i det tyske register for alvorlige hudreaktioner (SCAR). Dataene fremlægges i fremtidige procedurer for fremsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR'er).

### **Misbrug/forkert brug/diversion**

Indehaverne af markedsføringstilladelse får adgang til og indsender data vedrørende undersøgelsen af fritidsbrug og diversion blandt universitetsstuderende i Storbritannien, som udvikles af Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences - Liverpool John Moores University. Dataene skal indsendes én gang og er tilgængelige fra investigatorene. Opdateringer af data fra undersøgelsen skal fremlægges i fremtidige PSUR'er for modafinil.

### **Graviditet og amning**

En indehaver af markedsføringstilladelse har indført et graviditetsregister i USA for systematisk at indsamle data vedrørende virkningen af modafinileksponering hos kvinder i den fertile alder under

gravitet, fødselsveer og fødsel. Opdateringer af data fra registeret fremlægges i fremtidige PSUR'er for modafinil.

Når Kommissionens afgørelse er udstedt, skal indehaverne af markedsføringstilladelse indsende en opdateret version af risikostyringsplanen til de kompetente nationale myndigheder, idet de tager højde for alle anbefalinger fra CHMP under proceduren og inkluderer alle undersøgelser, der er beskrevet som betingelser for markedsføringstilladelsen.