

**LISA I**

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISI,  
MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

| <u>Liikmes-riik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u>   | <u>Ravimi nimetus</u>              | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u> | <u>Manustamisviis</u> |
|---------------------|--|------------------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| Austria             | Cephalon GmbH<br>Landsberger Straße 94<br>80339 München,<br>Germany  | Modasomil 100<br>mg - Tabletten    | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Austria             | Teva Pharma B.V.<br>Computerweg 10,<br>3542 DR Utrecht<br>The Netherlands  | Modafinil TEVA<br>100 mg Tabletten | 100 mg         | tablett          | Suukaudne             |
| Belgia              | Teva Pharma B.V.<br>Computerweg 10,<br>3542 DR Utrecht<br>The Netherlands  | MODAFINIL<br>TEVA 100MG            | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Belgia              | N.V. Organon<br>Kloosterstraat 6, 5349 AB<br>Oss<br>The Netherlands  | PROVIGIL                           | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Küpros              | GENESIS PHARMA<br>(CYPRUS) LTD,<br>2 Amfipoleos, 1st floor,<br>P.O.Box 23638,<br>2025 Strovolos, Lefkosia,<br>Cyprus | MODIODAL                           | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Tšehhi              | Teva Pharmaceuticals CR,<br>s.r.o.<br>Anděl City<br>Radlická 1c<br>150 00 Praha 5<br>Czech Republic                  | Modafinil-Teva<br>100 mg           | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Tšehhi              | Torrex Chiesi CZ, s.r.o.<br>Na Květnici 33<br>140 00 Praha 4<br>Czech Republic                                       | Vigil                              | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |

| <u>Liikmes-riik</u> | <u>Müügiloo hoidja</u>   | <u>Ravimi nimetus</u>                  | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u> | <u>Manustamisviis</u> |
|---------------------|--|--|----------------|------------------|-----------------------|
| Taani               | Cephalon France,<br>20, rue Charles Matigny,<br>94700 Maisons-Alfort,<br>France                                    | Modiodal                               | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Taani               | Teva Denmark A/S,<br>Parallelvej 10,<br>2800 Kongens Lyngby,<br>Denmark  | Modafinil "Teva"                       | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Soome               | ORCHID EUROPE LTD<br>Building 3, Chiswick park<br>556,<br>Chiswick High Road<br>London<br>W4 5YA<br>United Kingdom | MODAFINIL                              | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Soome               | ORCHID EUROPE LTD<br>Building 3, Chiswick park<br>556,<br>Chiswick High Road<br>London<br>W4 5YA<br>United Kingdom | MODAFINIL                              | 200 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Prantsusmaa         | CEPHALON France<br>20, rue Charles Martigny<br>94701 Maisons-Alfort<br>Cedex<br>France                             | MODIODAL 100<br>mg, comprimé           | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Prantsusmaa         | CEPHALON France<br>20, rue Charles Martigny<br>94701 Maisons-Alfort<br>Cedex<br>France                             | MODAFINIL<br>LAFON 100 mg,<br>comprimé | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |

| <u>Liikmes-riik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u>  | <u>Ravimi nimetus</u>                 | <u>Tugevus</u>    | <u>Ravimvorm</u> | <u>Manustamisviis</u> |
|---------------------|---|---------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Prantsusmaa         | TEVA SANTE<br>Le Palatin 1<br>1, cours du Triangle<br>92936 Paris la Défense<br>Cedex<br>France                       | MODAFINIL<br>TEVA 100 mg,<br>comprimé | 100 mg            | tabletid         | Suukaudne             |
| Saksamaa            | Cephalon Pharma GmbH<br>Fraunhoferstr. 9a<br>D-82152 Martinsried<br>Germany   | Vigil 100 mg<br>Tabletten             | 100 mg            | tabletid         | Suukaudne             |
| Kreeka              | GENESIS PHARMA<br>Kiffissias Avenue 274<br>Halandri Athens 152 32<br>Greece   | MODIODAL                              | 100<br>mg/tablett | tabletid         | Suukaudne             |
| Ungari              | TORREX Chiesi Kft.<br>1052 Budapest<br>Kristóf tér 4. III/1-3.<br>Hungary   | VIGIL                                 | 100 mg            | tabletid         | Suukaudne             |
| Island              | Cephalon France<br>20, rue Charles Martigny<br>94700 Maisons Alfort<br>France   | Modiodal                              | 100 mg            | tabletid         | Suukaudne             |
| Iirimaa             | Cephalon UK Limited<br>1 Albany Place<br>Hyde Way<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire<br>AL7 3BT<br>United Kingdom | PROVIGIL 100<br>mg tablets            | 100 mg            | tabletid         | Suukaudne             |

| <b><u>Liikmes-riik</u></b> | <b><u>Müügiloa hoidja</u></b>   | <b><u>Ravimi nimetus</u></b>   | <b><u>Tugevus</u></b> | <b><u>Ravimvorm</u></b> | <b><u>Manustamisviis</u></b> |
|----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|
| Iirimaa                    | Cephalon UK Limited<br>1 Albany Place<br>Hyde Way<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire<br>AL7 3BT<br>United Kingdom | PROVIGIL 200<br>mg tablets     | 200 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Iirimaa                    | Teva Pharma B.V.<br>Computerweg 10<br>3542DR Utrecht<br>The Netherlands   | Modafinil Teva<br>100mg tablet | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Itaalia                    | CEPHALON SRL<br>Piazza G. Marconi, 25<br>00144 ROMA<br>Italia   | PROVIGIL                       | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Itaalia                    | TEVA ITALIA S.R.L.<br>Via Messina, 38<br>20154 Milano<br>Italia   | MODAFINIL<br>TEVA              | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Luksemburg                 | ORGANON N.V<br>Kloosterstraat 6<br>NL-5349 AB Oss<br>The Netherlands  | PROVIGIL                       | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Holland                    | Cephalon France,<br>20 rue Charles Martigny,<br>94700 Maisons-Alfort,<br>France                                       | Modiodal, 100 mg<br>tabletten  | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |
| Poola                      | Torrex Chiesi Pharma<br>GmbH,<br>Gonzagagasse 16/16,<br>A-1010 Vienna,<br>Austria                                     | Vigil                          | 100 mg                | tabletid                | Suukaudne                    |

| <u>Liikmes-riik</u> | <u>Müügiloo hoidja</u>  | <u>Ravimi nimetus</u>    | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u> | <u>Manustamisviis</u> |
|---------------------|---|--------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| Portugal            | Cephalon France<br>20, Rue Charles Martigny<br>94700 Maisons-Alfort<br>France   | Modiodal                 | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Portugal            | Generis Farmacêutica,<br>S.A.<br>Office Park da Beloura,<br>Edifício 4, Quinta da<br>Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Modafinil Generis        | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Slovakkia           | Teva Pharmaceuticals CR,<br>s.r.o.,<br>Radlická 3185/1c<br>150 00, Prague,<br>Czech Republic                                | Modafinil-Teva<br>100 mg | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Slovakkia           | Torrex Chiesi Pharma<br>GmbH,<br>Gonzagagasse 16/16,<br>1010, Vienna,<br>Austria  | VIGIL 100 mg             | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Hispaania           | CEPHALON FRANCE,<br>20, Rue Charles Martigny<br>94700 Maisons Alfort<br>France  | MODIODAL                 | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Hispaania           | TEVA GENERICOS<br>ESPAÑOLA, S.L<br>Guzmán el Bueno 133,<br>Edificio Britania 4ºIzq..<br>28003 Madrid<br>Spain               | MODAFINILO<br>TEVA       | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Rootsi              | Cephalon France,<br>20, rue Charles Martigny<br>94700 Maisons Alfort<br>France  | Modiodal®                | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |

| <u>Liikmes-riik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u>  | <u>Ravimi nimetus</u>      | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u> | <u>Manustamisviis</u> |
|---------------------|---|----------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| Rootsi              | Teva Sweden AB,<br>Box 1070<br>251 10 Helsingborg,<br>Sverige   | Modafinil Teva             | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Ühendkuningriik     | Cephalon UK Limited<br>1 Albany Place<br>Hyde Way<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire<br>AL7 3BT<br>United Kingdon | Provigil 100mg<br>Tablets  | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Ühendkuningriik     | Cephalon UK Limited<br>1 Albany Place<br>Hyde Way<br>Welwyn Garden City<br>Hertfordshire<br>AL7 3BT<br>United Kingdom | Provigil 200mg<br>Tablets  | 200 mg         | tabletid         | Suukaudne             |
| Ühendkuningriik     | Teva UK Limited,<br>Brampton Road,<br>Hampden Park,<br>Eastbourne,<br>East Sussex<br>BN22 9AG<br>United Kingdom       | Modafinil 100mg<br>Tablets | 100 mg         | tabletid         | Suukaudne             |

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**



## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### Modafiniili sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

#### 1. Sissejuhatus

Modafiniil on ärkvelolekut soodustav ravim. Ravimile on antud müügiluba 21 Euroopa riigis, kuid heakskiidetud näidustused erinevad liikmesriigiti. Narkolepsia tingitud unisus on ainus näidustus, mis on heaks kiidetud kõikides liikmesriikides, kus ravimil on müügiluba. Teised modafiniili näidustused on järgmistest põhjustest tingitud liigunisus:

- idiopaatiline hüpersomnia, heaks kiidetud 4 liikmesriigis;
- obstruktiivne unepnoe, heaks kiidetud 11 liikmesriigis;
- mõõdukas kuni raske vahetustega tööst tingitud krooniline unehäire, heaks kiidetud 10 liikmesriigis.

Euroopa Liidus anti modafiniili müügiluba esimest korda Prantsusmaal 1992. aasta juunis. Ravimi toimemehhanism ei ole täiesti selge, kuid uuringute tulemused viitavad kõige järjekindlamalt dopamiini ja norepinefriini transportereid inhibeerivale toimele.

Raskete psühhiaatriahäirete (suitsiidimõtted/suitsidaalne käitumine, psühhoosi ja mania sümptomid) ning naha ja nahaaluskoe raskete häirete (sh *erythema multiforme* ja Stevensi-Johnsoni sündroom) esinemisega seotud probleemide tõttu vaatas ravimiohutuse järelevalve töörühm 2007. aastal uuesti läbi kliinilistest uuringutest ja kõrvalnähtude spontaanestest teadetest pärinevad kättesaadavad andmed. Kliiniliste uuringute andmed tekitasid eelkõige küsimusi haiglaravi nõudvate raskete nahahäirete riski kohta, mis esineb modafiniili kasutamise korral lastel. Tulemusena uuendati kogu Euroopas modafiniili ravimiteavet, lisades sinna rangemad hoiatused.

Ühendkuningriigi raviamet MHRA vaatas hiljem küsimuse uuesti läbi ja ilmnes täiendavaid küsimusi seoses nende näidustuste kasulikkuse ja riski suhtega, mille kohta on väga vähe efektiivsusandmeid. Et ilmnesid uued psühhiaatriahäirete ja nahareaktsioonide riskid ning kardiovaskulaarsed riskid, samuti andmed ulatusliku kasutamise kohta registreerimata näidustustel ning tekkisid küsimused võimaliku kuritarvitamise, väärarvitamise ja edasimüümise kohta, algatas inimravimite komitee artikli 31 kohase esildise alusel modafiniili üldise kasulikkuse ja riski suhte ametliku hindamismenetluse.

Modafiniili mitmesuguste näidustuste kasulikkuse ja riski suhte hindamise käigus vaatas inimravimite komitee läbi kättesaadavad andmed, mis pärinesid eelkliinilistest ja kliinilistest uuringutest, spontaanestest teadetest ja avaldatud kirjandusest, ning muud müügiloa hoidja esitatud asjakohased andmed. Konsulteriti ka inimravimite komitee teadusliku nõuanderühmaga.

#### 2. Efektiivsus

##### Narkolepsia

Kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus, mille kohta andmed esitati, olid mõlema objektiivse efektiivsusnäitaja tulemused omavahel kooskõlas ja näitasid platseeboga võrreldes modafiniili statistiliselt olulist kasulikkust. Täheledata ka subjektiivsete näitajate paranemist. Kokkuvõttes tõendasid need uuringud modafiniili lühiajalist efektiivsust narkolepsiapatsientide päevase liigunisuse ravis.

Samas märgiti, et annuse ja toime seos ei näi olevat lineaarne. Ei täheldatud modafiniili kahe kasutatud annuse (200 mg ja 400 mg) vahel ühegi näitaja osas statistiliselt olulist erinevust.

Pikaajalise efektiivsuse säilimist ei ole tõestatud, sest praegused andmed pikaajalise mõju kohta on kontrollimata.

### Obstruktiivne uneapnoe

Kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus, mille kohta andmed esitati, täheldati mõõdetud objektiivsete näitajate mõõdukat paranemist. Uuringus 303 suurenes ärkvelolekus püsimise testi (*Maintenance of Wakefulness Test*) tulemus 200 mg ja 400 mg modafiniili manustamisel uuringu algusega võrreldes vastavalt 1,6 ja 1,4 minuti võrra. Samuti oli ärkvelolekus püsimise testis saadud suuri erinevusi arvestades erinevus modafiniili ja platseebo vahel väga väike (6–10%). Uuringus 402 suurenes päevase liigunisuse testi (*Multiple Sleep Latency Test*) tulemus uuringu alguses mõõdetud 7,6 minutilt 8,6 minutile. Need erinevused on statistilisele olulisusele vaatamata väga väikesed ja seega on nende kliiniline olulisus küsitav. Pärast 4 nädalat kestnud ravi olid uuringus 402 osalenud patsientide päevase liigunisuse testi tulemused endiselt normaalväärtusest (st 10 minutist) väiksemad. Samuti ei esinenud olulist erinevust nende platseebot ja modafiniili manustanud patsientide osakaalus, kelle päevase liigunisuse testi tulemus jõudis normaalväärtuseni, millest võib järeldada, et kliiniliselt olulist toimet ei saavutatud. Subjektiivsete näitajate (Epworthi unisuse skaala (*Epworth Sleepiness Scale*) ja üldkliiniliste muutuste skaala (*Clinical Global Impression of Change*)) osas täheldati statistiliselt olulisi erinevusi.

Üheski uuringus ei kuulunud unisuse objektiivne näitaja kaasamiskriteeriumite hulka, mis tekitab täiendavaid küsimusi uuringutesse kaasatud populatsiooni sobivuse kohta.

Kui objektiivsete unisusnäitajate osas täheldati väikesi lühiajalisi muutusi paremuse poole, siis subjektiivsed unisusnäitajad muutusid rohkem. Modafiniili toimet subjektiivsetele unisusnäitajatele tuleb tõlgendada ettevaatlikult, sest modafiniili neuropsühhiaatrilise toime tõttu võis uuringutel pimekatse efekt väheneda.

Teaduslik nõuanderühm järeldas, et obstruktiivse uneapnoega patsientidest, kelle seisund oli haigust modifitseeriva raviga (nt püsiva positiivse ventilatsioonirõhuga varustamine) täielikult optimeeritud ja kellel kõik teised unisuse põhjused on ravitud, oli modafiniili kasutamise kasulikkus võimalik vaid väikesel alampopulatsioonil. Samas pärast obstruktiivse uneapnoega patsientide alampopulatsiooni hindamist võimalike prognostiliste tegurite alusel järeldas inimravimite komitee, et ei olnud võimalik tuvastada ühtki alarühma, kus modafiniil võiks avaldada suurimat kasulikkust. Samuti märgiti, et erinevusi modafiniili ja platseebo nende objektiivsete unisusnäitajate vahel, mis suure tõenäosusega on kliiniliselt olulised, esines vaid modafiniili kliiniliste uuringute patsiendipopulatsioonist väga väikesel osal.

Nagu ka narkolepsia uuringutes, siin annuse ja toime seost ei täheldatud. Uuringus 303 ei suurendanud 400 mg annus erinevusi ärkvelolekus püsimise testi tulemustes ega parandanud Epworthi unisuse skaala tulemust rohkem kui 200 mg annus.

Ka pikaajalise efektiivsuse säilimist ei ole tõestatud, sest praegused andmed pikaajalise mõju kohta on kontrollimata ja mõõdeti vaid subjektiivseid näitajaid.

### Vahetustega tööst tingitud unehäire

Uuringus 305 (III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring) täheldati väikest, aga statistiliselt olulist päevase liigunisuse testi tulemuse paranemist. Parema tulemuse kliiniline olulisus on siiski küsitav, sest uuringu lõpus kirjeldati patsiente kui raskelt haigeid (unehäirete rahvusvahelise klassifikatsiooni ICSD-1 järgi on raske haiguse korral tavaliselt päevase liigunisuse testi tulemus alla 5).

Selle kasuks räägib ka asjaolu, et patsiendid olid uuringu lõpus piisavalt unised, et vastata uuringusse kaasamise kriteeriumitele (päevase liigunisuse test <6 minutit).

Üldkliiniliste muutuste skaalal ja psühhomotoorse võimekuse testis (*Psychomotor Vigilance Task Performance*) täheldati modafiniili manustanud patsientide seas küll olulist paranemist, kuid need on subjektiivsed näitajad ja nende sobivus selle konkreetse unehäire hindamiseks ei ole selge.

Täheldati küll õnnetuste või õnnetuselähedaste olukordade arvu vähenemist elu- ja töökohavahelisel liikumisel, kuid arvesse ei võetud elu- ja töökoha vahelise liikumise liiki ega kestust ning ei kogutud lähteandmeid, mille tõttu on need andmed piiratud väärtusega.

Ka pikaajalist efektiivsust ei ole tõestatud. Praegused andmed pikaajalise mõju kohta on kontrollimata, põhinevad vaid subjektiivsel näitajal ja nende põhjal ei ole tõestatud modafiniili olulist toimet.

Pärast teadusliku nõuanderühmaga konsulteerimist otsustas inimravimite komitee, et subjektiivsete ja objektiivsete näitajate muutused ei tõestanud selgelt ravimi üldist kasulikkust toimet.

### Idiopaatiline hüpersomnia

Selle näidustuse tõestamiseks esitatud andmed pärinesid 6 patsiendilt, kellest vähemalt 2 patsiendil esines uneapnoest tingitud liigunisus. Isegi kui idiopaatilise hüpersomnia esinemissagedus on eeldatavalt väga väike (1/10 000–1/25 000 pika uneajaga idiopaatilise hüpersomnia korral ja 1/11 000–1/100 000 pika uneajata idiopaatilise hüpersomnia korral) ja arvesse võtta suuremahuliste uuringute teostamise raskust, ei ole selle väikese andmestiku põhjal võimalik teha järeldusi ravimi efektiivsuse kohta.

### 3. Ohutus

#### Naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Pärast turustamise algust on teatatud kokku 16 Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksilise epidermaalse nekrolüüsi / *erythema multiforme* juhust. Nendest 3 olid fataalsed ja enamikel juhtudel ei saanud põhjuslikku seost välistada. Kliinilistes uuringutes täheldati veel 3 raske nahareaktsiooni juhtu, mis tekitab erilist ettevaatlikkust, sest selliste tüsistuste üldine esinemissagedus on väga väike. Asjaolu, et kõik 3 modafiniili kliinilistes uuringutes täheldatud raske nahareaktsiooni juhtu esinesid lastel, näitab, et selliste reaktsioonide esinemise tõenäosus on suurem pediatrilises populatsioonis.

Põhjuslikku seost ülitundlikkusreaktsioonide ja modafiniili vahel tõestavad nii turustamisjärgsed kui ka kliiniliste uuringute andmed. Kliinilistes uuringutes registreeriti kõiki ülitundlikkusega seotud seisundeid modafiniilirühmas sagedamini kui platseeborühmas. Ka ajaline seos kinnitab põhjusliku seose esinemist.

Kuigi mitme elundi ülitundlikkust ei ole selgelt määratletud, tekitavad erilist ettevaatlikkust mitme elundi allergilised reaktsioonid (sh hästi dokumenteeritud fataalne juhtum). Et seda liiki tüsistust peetakse haruldaseks, on selle täheldamine kliinilises uuringus ootamatu ja näitab, et nende kõrvalnähtude esinemissagedus on varem arvatust suurem.

#### Närvisüsteemi häired

Seoses modafiniili manustamisega on esitatud spontaanseid teateid närvisüsteemi raskete kõrvalnähtude kohta, sealhulgas tserebrovaskulaarhäirete, krampihoogude ja ekstrapüramidaalsümptomite kohta. Neid tüsistusi täheldati ka kliinilistes uuringutes ja sageli viitas kõrvalnähu tekkeni kulunud aeg ajalisele seosele ravimiga. Mitmel juhul on teatatud kõrvalnähtudest ka ravimi kasutamise katkestamisel või uuesti

kasutama hakkamisel. Kliinilistes uuringutes esinesidpeale peavalu, peapöörítése ja katapleksia peaaegu erandita kõik teised närvisüsteemiga seotud tüsistused modafiniili kasutanud patsientidel.

### Psühhiaatriahäired

Spontaanseid teateid on esitatud arvukate psühhiaatriahäiretega seotud kõrvalnähtude kohta. On teatatud 517 vaenuliku käitumise / agressiooni juhust (millest 4 olid fataalsed), 331 psühhoosi/psühhootilise häire juhust (millest 1 oli fataalne), 330 depressioonijuhust ja 118 suitsiidi-/enesevigastamise juhust (millest 15 olid fataalsed). Enamiku läbivaadatud spontaansete teadete andmetel tekkisid kõrvalnähud modafiniiliravi esimeste kuude jooksul, samuti teatati kõrvalnähtudest ravimi kasutamise katkestamise või uuesti kasutama hakkamise korral.

Nende patsientide osakaal, kellel kliinilistes uuringutes esinesid psühhiaatrilised kõrvalnähud, on samuti märkimisväärne, eelkõige platseeboga võrreldes. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvalnähud, mille tõttu uuring katkestati, olid unetus, ärevus, depressioon ja ärrituvus. Täheldati ka suitsiidimõtete, vaenuliku käitumise / agressiooni ja psühhoosiepisoodide esinemist.

### Kardiovaskulaarsed häired

Müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalve andmebaasi läbivaatamisel leiti kardiovaskulaarsete häirete kohta 873 spontaanset teadet, millest 171 olid rasked ja 17 fataalsed. Kardiovaskulaarsetest häiretest 69 olid *torsades de pointes* / QT-intervalli pikenemisega seotud rütmihäired, 405 südame arütmia, 74 südamepuudulikkuse, 205 hüpertensiooni, 462 kardiomüopaatia ja 57 südame isheemiatõve juhud. Mõnel juhul teatati kõrvalnähtudest ravimi kasutamise katkestamise või uuesti kasutama hakkamise korral.

Platseebokontrolliga uuringutes esines mitmesuguseid kardiovaskulaarseid tüsistusi peaaegu eranditult modafiniilirühmas. Nende hulka kuulusid mõõduka rindkerevalu rasked juhud, millega kaasnes sümptomaatiline mitraalklapi prolaps, südame löögisageduse suurenemine, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiomegalia, südamepekslemine, sünkoop ja bradükardia. Fataalsest juhust teatati 3 korral (kardiomüopaatia, südamepuudulikkus ja sünkoop).

Märgiti, et mitmel juhul, kui uuring katkestati, esines tugev ajaline seos modafiniili võtmise ja tüsistuse esinemise vahel ning paljudel juhtudel olid patsiendid noored, kellel teadaolevalt ei esinenud riskitegureid. Spontaansete teadete suur arv näib seda seost kinnitavat. Kuigi enamik spontaanseid teateid näis olevat halvasti dokumenteeritud, sisaldasid paljud neist andmeid kõrvalnähtude kohta ravimi kasutamise katkestamise või uuesti kasutama hakkamise ajal, mis kinnitas samuti modafiniili põhjuslikku seost kardiovaskulaarse riski suurenemisega.

Kõrvalnähtude suurem esinemissagedus obstruktiivse uneapnoe uuringute modafiniilirühmas tekitab erilist ettevaatlikkust, arvestades teadaolevat kardiovaskulaarset riski selles populatsioonis. Selle näidustuse platseebokontrolliga uuringutes katkestas kardiovaskulaarse kõrvalnähu tõttu uuringus osalemise 6 modafiniilirühma patsienti, kuid vaid 1 platseeborühma patsient. Obstruktiivse uneapnoega kaasuvad kardiovaskulaarsed haigused tekitasid selle tähelepaneku tõlgendamisel raskusi. Täheldati siiski modafiniili kliinilistes uuringutes platseeboga võrreldes suuremat kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemissagedust, mis näib esinevat kõikide näidustuste korral ja mitte ainult obstruktiivse uneapnoega patsientidel.

### Kasutamine lastel

Modafiniil ei ole küll praegu lastel kasutamiseks heaks kiidetud, kuid teatatud on mitmest lastel esinenud rasket kõrvalnähtudest. Eelkõige raskete nahareaktsioonide osas viitavad andmed suuremale esinemissagedusele pediaatrilises populatsioonis.

## Rasedus ja imetamine

Kuigi osades eelkliinilistes uuringutes on täheldatud reproduktiivtoksilisust, ei ole kättesaadavad andmed inimeste kohta piisavad, et selgitada, kas ravim avaldab toksilist toimet rasedusele ja imetamisele.

## Võimalik kuritarvitamise, väärarvitamise ja edasimüümise oht

Müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalve andmebaasis tehtud otsingu tulemusel leiti kokku 485 teadet modafiniili kasutamisega seotud kuritarvitamise, väärarvitamise, edasimüümise ja taluvuse kohta. Modafiniili võimaliku kuritarvitamise ja väärarvitamise hindamiseks korraldati aastatel 1999–2007 järelevalve programm, kus jälgiti modafiniili mainimist internetis. Väärarvitamise ja ebaseadusliku kasutamise teated moodustasid internetipostitustest alla 3%. Teatatud on siiski modafiniili kasutamisest sporditulemuste parandamiseks.

Kuigi müügiloa hoidja esitatud andmed kuritarvitamise, väärarvitamise ja edasimüümise kohta ei võimalda teha järeldusi ravimi võimaliku kuritarvitamise/väärarvitamise kohta, võis neid tulemusi mõjutada asjaolu, et ei olnud kaasatud asjakohaseid populatsioone (nt üliõpilasi).

## Registreerimata näidustustel kasutamine

Peaaegu pooled modafiniili kõigist teatatud kõrvalnähtudest näivad olevat esinenud registreerimata näidustustel kasutamise korral.

### *4. Üldise kasulikkuse ja riski suhte hindamine*

Esitatud andmete läbivaatamise tulemusel jõudis inimravimite komitee arvamusele, et modafiniili kasutamisega kaasneb haruldane raskete eluohtlike nahareaktsioonide risk. Lastel näib see risk olevat suurem.

Modafiniili kasutamisega on seostatud ka raskeid närvisüsteemi ja psühhiaatriahäireid, nagu suitsiidimõtteid, psühhoosiepisooide ja depressiooni.

Modafiniili kasutamisega seoses on dokumenteeritud kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, nagu hüpertensiooni ja arütmiate esinemist. Modafiniili kardiovaskulaarsed tüsistused tekitavad erilist ettevaatlikkust obstruktiivse uneapnoe populatsioonis, kus baasrisk on juba suurem.

Inimravimite komitee otsustas, et modafiniili sisaldavate ravimite kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta obstruktiivse unehäire, vahetustega tööst tingitud unehäire ja idiopaatilise hüpersomnia korral esineva liigunisuse ravis on vähe tõendeid, mille tõttu ületavad tuvastatud riskid mis tahes võimaliku kasulikkuse patsientidele.

Narkolepsia korral on aga modafiniili kasulikkus topeltpimedates kontrollitud kliinilistes uuringutes, nii objektiivsete kui ka subjektiivsete näitajate põhjal selgelt ja oluliselt tõendatud. Selle näidustuse korral peetakse kasulikkuse ja riski suhet seega normaalsete kasutustingimuste korral positiivseks.

Pidades aga silmas käesoleva läbivaatamismenetluse käigus ilmnunud ohutusprobleeme, peetakse ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalikuks võtta riski minimeerimise meetmeid. Sel põhjusel soovitatakse uuendada ravimi omaduste kokkuvõtet nii, et kajastuksid ravimiga seoses täheldatud nahareaktsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid, neuropsühhiaatrilised ja kardiovaskulaarsed kõrvalnähud. Samuti peetakse vajalikuks lisada vastunäidustus ravile allumatu hüpertensiooni või südame arütmia patsientidele, et ennetada raskeid tüsistusi nende kaasuvate haigustega patsientidel.

Naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide, samuti neuropsühhiaatriliste reaktsioonide teke näib hästi korreleeruvat modafiniili annusega, mille tõttu on kohane alustada modafiniiliravi alati vähima soovitatava annusega (200 mg) ja suurendada annust kuni 400 mg-ni ainult ebapiisava ravivastusega patsientidel.

Ravimi omaduste kokkuvõtte peab sisaldama selget märget, et modafiniili ei soovitata kasutada lastel ning raseduse ja imetamise ajal.

Käesoleva läbivaatamismenetluse käigus ilmnunud olulised ohutusprobleemid (naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid, kardiovaskulaarsed tüsistused) vajavad edasist uurimist. Samuti tuleb koguda rohkem andmeid ravimi kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal, võimaliku kuritarvitamise/väärarvitamise ja edasimüümise ning registreerimata näidustustel kasutamise kohta.

### 5. Taasläbivaatamise menetlus

Pärast seda, kui inimravimite komitee oli modafiniili sisaldavate ravimite kohta esitanud oma järeldused ja soovitused, esitas üks müügiloa hoidja inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamise taotluse üksikasjalikud põhjendused.

#### **Müügiloa hoidja esitatud taasläbivaatamise taotluse üksikasjalikud põhjendused**

Üks müügiloa hoidja väljendas rahulolematust inimravimite komitee arvamuse suhtes, keskendudes oma taasläbivaatamise põhjendustes järgmistele punktidele:

- arvamuses ei kajastatud täpselt andmeid, mis tõendasid modafiniili efektiivsust ravimi kasutamisel obstruktiivsest uneapnoest tingitud liigunisuse näidustusel. Eelkõige käsitles müügiloa hoidja üksikasjalikes põhjendustes järgmist:
  - ärkveloleku objektiivsete näitajate osas täheldatud erinevuste kliiniline olulisus;
  - uuringute kaasamiskriteeriumite sobivus;
  - tõendite puudumine pimeuuringu efekti vähenemise kohta;
  - kasulikkus patsientide teatud alampopulatsioonidele;
- modafiniili kasutamisega kaasnevate riskide väärtõlgendamine;
- arvamuses soovitati ravimiinfot muuta nii, et modafiniili ohutusteave ei kajastanud täielikult.

Müügiloa hoidja taotluse alusel kutsus inimravimite komitee taasläbivaatamise menetluse käigus kokku kliinilise neuroteaduse teadusnõuanderühma.

Pärast esitatud andmete läbivaatamist tunnistas inimravimite komitee, et kõikides mõõdetud muutujate on modafiniili püsiv lühiajaline toime olemas. Toime on aga väike ja ei pruugi kajastada kliiniliselt olulist kasulikkust. Ka ei avalda modafiniil toimet obstruktsiooni põhjusele ning kliinilistes tingimustes, kus ravi on eeldatavalt pikaajaline, tekitab ettevaatlikkust asjaolu, et puuduvad pikaajalise efektiivsuse kontrollitud andmed.

Modafiniili kardiovaskulaarsed tüsistused tekitavad endiselt kõige suuremat ettevaatlikkust obstruktiivse uneapnoe populatsioonis, kus baasrisk on juba suurem. Endiselt peetakse vajalikuks põhjalike andmete kogumist modafiniili kardiovaskulaarse ohutuse kohta obstruktiivse uneapnoega patsientidel, et probleemi ulatust hinnata. Müügiloa hoidjaga toimunud arutelus märgiti, et kliinilistes uuringutes tõsis süstoolne vererõhk põhiuuringu pikaajalise järeluuringu ajal keskmiselt 2–3 mmHg võrra. See absoluutne võib tunduda väike, kuid võttes arvesse selle populatsiooni kardiovaskulaarset riski ja asjaolu, et tegu on ravi asümptomaatilise tagajärjega, ei saa seda tähelepanuta jätta. Inimravimite komitee oli arvamusel, et riski minimeerimise põhjalikumate meetmete võtmine ei lahendaks probleemi piisavalt, sest riski suurust ei ole täielikult kindlaks tehtud. Et inimravimite komitee hinnang ohutusandmetele pärast taasläbivaatamise menetlust ei muutunud, jäeti ravimiinfo muutmata.

## Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel tehtud esildist modafiniili sisaldavate ravimite kohta;
- komitee hindas kõiki kättesaadavaid andmeid modafiniili sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta;
- komitee oli seisukohal, et modafiniili kasutamisega kaasnevad olulised riskid, sealhulgas raskete kardiovaskulaarsete häirete, neuropsühhiaatriliste häirete ning naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide risk;
- komitee oli seisukohal, et modafiniili sisaldavate ravimite kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta obstruktiivse unehäire, vahetustega tööst tingitud unehäire ja idiopaatilise hüpersomnia korral esineva liigunisuse ravis on vähe tõendeid, mille tõttu ületavad tuvastatud riskid mis tahes võimaliku kasulikkuse patsientidele;
- seetõttu otsustas inimravimite komitee, et kasulikkuse ja riski suhe:
  - on positiivne narkolepsiast tingitud liigunisuse ravis normaalsete kasutustingimuste korral;
  - ei ole positiivne obstruktiivsest unepnoest tingitud liigunisuse ravis normaalsete kasutustingimuste korral;
  - ei ole positiivne vahetustega tööst tingitud unehäire korral esineva liigunisuse ravis normaalsete kasutustingimuste korral;
  - ei ole positiivne diopaatilisest hüpersomniast tingitud liigunisuse ravis normaalsete kasutustingimuste korral;

soovib inimravimite komitee säilitada müügiload vastavalt IV lisa sätestatud tingimustele, millele vastavad modafiniili sisaldavate ravimite (vt I lisa) ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused on esitatud III lisa.

### **LISA III**

#### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE JA PAKENDI INFOLEHT**

**Märkus: käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte ja infolehe versioon kehtib kuni komisjoni otsuselangetamiseni**

**Pärast komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga tooteinfot vastavalt nõuetele. Seetõttu ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte ja infoleht tingimata vastata kehtivale tekstile.**



## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Modafiniili sisaldavad ravimid (vaata Lisa I) , 100 mg tabletid  
Modafiniili sisaldavad ravimid (vaata Lisa I) , 200 mg tabletid  
Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Modafiniili sisaldavad ravimid on näidustatud täiskasvanutele narkolepsiaga seotud või kaasuva katapleksiata ülemäärase unisuse raviks.

Ülemääraseks unisuseks nimetatakse ärkvel püsimise raskust ja suurenenud uinumistõenäosust sobimatutes olukordades.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama või seda jälgima nimetatud häirete valdkonnas pädev arst või tema juhendamisel (vt lõik 4.1).

Narkolepsiat tuleb diagnoosida unehäirete rahvusvahelise klassifikatsiooni (ICSD2, ingl k *International Classification of Sleep Disorders*) suuniste kohaselt.

Patsienti tuleb regulaarselt jälgida ja ravi vajadust kliiniliselt hinnata.

#### Annustamine

Soovitav ööpäevane algannus on 200 mg. Ööpäevase koguannuse võib sisse võtta ühekordse annusena hommikul või kahe annusena hommikul ja lõuna ajal, tuginedes arsti hinnangule patsiendi ja ravivastuse kohta.

Üheks või kaheks annuseks jagatud kuni 400 mg annuseid võib kasutada patsientidel, kelle ravivastus algselt 200 mg-le modafiniiliannusele on ebapiisav.

#### Pikaajaline kasutamine

Modafiniili pikaks ajaks määravad arstid peavad pikaajalist kasutamist iga patsiendi korral perioodiliselt uuesti hindama, sest modafiniili pikaajalist efektiivsust (>9 nädalat) ei ole hinnatud.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidele annustamise ohutuse ja tõhususe hindamiseks on andmed ebapiisavad (vt lõik 5.2).

#### Maksakahjustusega patsiendid

Tõsise maksakahjustusega patsientidel tuleb modafiniili annust poole võrra vähendada (vt lõik 5.2).

#### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel on modafiniili kasutamise kogemus piiratud. Arvestades võimalikku väiksemat kliirensit ja suurenenud süsteemset ekspositsiooni, on üle 65-aastastel patsientidel soovitatav ravi alustada annusega 100 mg ööpäevas.

#### Lapsed

Modafiniili ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta seoses ohutusega ja efektiivsusega (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Ravile allumatu mõõdukas kuni tõsine hüpertensioon südame rütmihäiretega patsientidel.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Unehäirete diagnoos

Modafiniili tohib kasutada ainult nendel patsientidel, kellele on tehtud täielik ülemäärase unisuse hindamine ja kellel on narkolepsia diagnoositud ICSD diagnostikakriteeriumide kohaselt. Selline hindamine tähendab tavaliselt lisaks patsiendi haigusloo arvestamisele ka une mõõtmistestimist laboritingimustes ja teiste võimalike täheldatud hüpersomnia põhjuste välistamist.

#### Tõsine lööve, sh Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega

Seoses modafiniili kasutamisega on teatatud 1...5 nädalat pärast ravi alustamist tekkinud raskekujulisest lööbest, mis on nõudnud hospitaliseerimist ja ravi katkestamist. Teada on antud ka üksikutest juhtudest pärast pikemaajalist (nt 3 kuulist) ravi. Modafiniiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes põhjustas lööbe, sh raskekujulise lööbe ilmumine ravi katkestamist ligikaudu 0,8%-l (13-l lapsel 1585st) lastest (vanuses <17 eluaasta). Modafiniiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes täiskasvanutega ei teatatud ühestki raskekujulise lööbe juhtumist (0 isikut 4264st). Ravi modafiniiliga tuleb katkestada lööbe esimeste märkide ilmnemisel ja ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Üleilmsel turustamisjärgsel kasutamisel on täiskasvanutel ja lastel teatatud raskekujulisest või eluohtlikust lööbest, sh Stevens-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ning ravimilööbest koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

#### Kasutamine lastel

Et ohutus ja efektiivsus lastel pole kontrollitud uuringutes tõestatud ja naha raskekujulise ülitundlikkuse ning psühhiaatriliste kõrvaltoimete tõttu ei ole modafiniili kasutamine soovitatav.

#### Mitme elundi ülitundlikkusreaktsioon

Mitme elundi ülitundlikkusreaktsioonid, sh vähemalt üks surmaga lõppenud turustamisjärgne kogemus, on esinenud ajaliselt lähedaselt soetult modafiniiliravi alustamisega.

Ehkki juhtumitest on teatud piiratud arvul kordadel, võivad mitme organi ülitundlikkusreaktsioonid põhjustada hospitaliseerimist või olla eluohtlikud. Ei ole teada ühtegi tegurit, mis prognoosib modafiniiliga seotud mitme organi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski või raskusastet. Selle häire nähud ja sümptomid on mitmesugused, kuid tavaliselt, ehkki mitte ainult, esineb patsientidel muude organsüsteemide probleemidega seotud palavik ja lööve. Muud seonduvad avaldumisvormid võivad olla müokardiit, hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis, hematoloogilised kõrvalekalded (nt eosinofiilia, leukopeenia, trombotsütopeenia), sügelus ja asteenia.

Et mitme organi ülitundlikkus avaldub erinevalt, võivad esineda muud organsüsteemi sümptomid ja nähud, mida siin ei ole märgitud.

Mitme organi ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb ravi modafiniiliga katkestada.

#### Psühhiaatrilised häired

Patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste häirete de novo tekkimise või ägenemisesuhtes (vt allpool ja lõik 4.8) igal annuse kohandamisel ja seejärel korrapäraselt ravi ajal. Modafiniiliraviga seotud psühhiaatriliste sümptomite tekkimisel tuleb ravi modafiniiliga katkestada ja seda ei tohi uuesti alustada. Patsientide korral, kelle haigusloos ilmnevad psühhiaatrilised häired, sh psühhoos, depressioon, mania, tugev ärevus, agitatsioon, insomnia või ainete liigtarbimine (vt allpool), tuleb modafiniili määramisel olla ettevaatlik.

#### Ärevus

Modafiniil on seotud ärevuse tekitamisega või ägenemisega. Tugeva ärritusega patsiendid tohivad modafiniiliravi saada ainult spetsialisti järelevalve all.

#### Suitsiidiga seotud käitumine

Modafiniiliravi saavatel patsientidel on teatatud suitsiidiga seotud käitumisest (sh enesetapukatsetest ja enesetapumõtetest). Modafiniiliravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida suitsiidiga seotud käitumise tekkimise või ägenemise suhtes. Kui suitsiidiga seotud sümptomid tekivad seoses modafiniili kasutamisega, tuleb ravi katkestada.

#### Psühhootilised või maniakaalsed sümptomid

Modafiniil on seotud psühhootiliste ja maniakaalsete sümptomite (sh hallutsinatsioonid, luulud, agitatsioon või mania) tekkimise või ägenemisega. Modafiniiliravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite tekkimise või ägenemise suhtes. Psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite ilmnemisel võib osutada vajalikuks modafiniiliravi katkestamine.

#### Bipolaarsed häired

Modafiniili tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb kaasuv bipolaarne häire, sest see võib sellistel patsientidel kutsuda esile sega-/maniaepisoodi.

#### Agressiivne või vaenulik käitumine

Modafiniiliravi võib põhjustada agressiivse või vaenuliku käitumise tekkimist või ägenemist. Modafiniiliravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida agressiivse või vaenuliku käitumise tekkimise või ägenemise suhtes. Sümptomite ilmnemisel võib osutada vajalikuks modafiniiliravi katkestamine.

#### Kardiovaskulaarsed ohud

Enne modafiniiliravi alustamist on soovitatav teha kõikide patsientidele EKG uuring. Spetsialist peab normiväliste leidudega patsiente täiendavalt hindama ja neid ravima enne modafiniiliravi määramist. Modafiniili saavatel patsientidel tuleb korrapäraselt kontrollida vererõhku ja pulssi. Patsientidel, kellel tekib arütmia või mõõdukas kuni raskekujuline hüpertensioon, tuleb modafiniiliravi katkestada ja seda ei tohi uuesti alustada enne, kui seisundit on piisavalt hinnatud ja ravitud.

Modafiniili tablette ei soovitata patsientidele, kellel ilmneb haigusloos vasaku vatsakese hüpertroofia või kopsuhaigusest põhjustatud südame parema vatsakese suurenemine ja mitraalklapi prolapsiga patsientidele, kellel on mitraalklapi prolapsisündroom esinenud eelneval KNSi stimulantide kasutamisel. Selle sündroomiga võivad kaasuda isheemilised muutused EKG-s, valu rindkeres või arütmia.

#### Unetus

Et modafiniil soodustab ärkvelolekut, tuleb pöörata tähelepanu unetuse märkidele.

#### Uneharjumuse säilitamine

Patsientidele tuleb öelda, et modafiniil ei ole une asendamiseks ja säilitada tuleb head unehügieen. Hea unerütmi säilitamine võib tähendada ka kontrolli kofeiini tarvitamise üle.

#### Steroidseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

Seksuaalselt aktiivsed fertiilses eas naised peavad enne modafiniili võtmist paika panema kontratseptiivide kasutamise programmi. Et modafiniili kasutamisel võib steroidsete kontratseptiivide efektiivsus väheneda, on soovitatav ravi ajal kaks kuud pärast ravi katkestamist kasutada alternatiivseid või samaaegseid teisi rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka lõiku 4.5 potentsiaalsete koostoimete kohta steroidsete kontratseptiivide kasutamisel).

#### Liigtarvitamine, väärtarvitamine, tarvitamine ärajäämanähtude kõrvaldamiseks

Uuringud modafiniiliga on näidanud võimaliku sõltuvuse tekkimist. Sõltuvuse tekkimise võimalust pikaajalisel kasutamisel ei saa täielikult välistada.

Ettevaatlik tuleb olla modafiniili manustamisel patsientidele, kes kuritarvitavad või on varem kuritarvitanud alkoholi, ravimeid või keelatud aineid.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Modafiniil võib suurendada oma metabolismi CYP3A4/5 aktiivsuse indutseerimise kaudu, kuid toime on mõõdukas ega põhjusta tõenäoliselt märkimisväärseid kliinilisi tagajärgi.

Antikonvulsandid. CYPi aktiivsuse potentsiaalsete indutseerijate, nt karbamasepiin ja fenobarbitaal, samaaegne manustamine võib vähendada modafiniili sisaldust plasmas. Modafiniili võimaliku inhibeeriva toime tõttu CYP2C19-le ja CYP2C9 supressioonile võib modafiniili samaaegne manustamine põhjustada fenütoiini kliirensi vähenemist. Modafiniiliravi alustamisel või katkestamisel tuleb patsiente jälgida fenütoiinitoksilisuse nähtude suhtes ja mõõta korduvalt fenütoiini sisaldust plasmas.

Steroidsed kontratseptiivid. Steroidsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus võib halveneda modafiniili poolt põhjustatud CYP3A4/5 induktsiooni tõttu. Modafiniiliravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada alternatiivseid või samaaegseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid. Toimivaid rasestumisvastaseid vahendeid tuleb kasutada ka kaks kuud pärast modafiniiliravi lõpetamist.

Antidepressandid. CYP2D6 metaboliseerib suurel määral mitmeid tritsüklilisi antidepressante ja selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid. CYP2D6 defitsiidiga patsientidel (ligikaudu 10% euroopiidest populatsioonist) suureneb CYP2C19-ga seotud tavaliselt täiendava metaboolse raja osatähtsus. Et modafiniil võib CYP2C19-t pärssida, võib nendel patsientidel osutada vajalikuks antidepressantide annuste vähendamine.

Antikoagulandid. Modafiniili võimaliku pärssiva toime tõttu CYP2C9-le võib varfariini kliirens modafiniili samaaegsel manustamisel väheneda. Protrombiiniaega tuleb korrapäraselt kontrollida modafiniili esimesel kahel kasutamiskuul ja pärast modafiniili annuse muutmist.

Muud ravimid. CYP2C19 metabolismi kaudu suurel määral eritatavate ainete, nt diasepaami, propranolooli ja omeprasooli kliirens võib modafiniili samaaegsel manustamisel väheneda ja seega võib

osutada vajalikuks nende ainete annuste vähendamine. Lisaks on *in vitro* andmed näidanud CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4/5 aktiivsuse induktsiooni inimese hepatotsüütides, mis võib *in vivo* tingimustes esinedes vähendada nende ensüümide poolt metaboliseeritud ravimite sisaldust veres ja vähendada seeläbi nende ravimite raviefektiivsust. Kliiniliste koostoimeuuringute tulemused näitavad, et suurimad toimed võivad avalduda CYP3A4/5 substraatidele, mida kõrvaldatakse märkimisväärse osas presüsteemse eritamise kaudu, iseäranis CYP3A ensüümide kaudu mao-seedetraktis. Näidete hulka kuuluvad tsiklosporiin, HIV-proteaasi inhibiitorid, buspiroon, triasolaam, midasolaam ja enamik kaltsiumikanali blokaatoritest ning statiinidest. Juhtumite aruandes teatati 50%-sest tsiklosporiini kontsentratsiooni vähenemisest patsiendil, kes sai tsiklosporiini ja kellel alustati samaaegselt ravi modafiniiliga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Modafiniili kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Modafiniili ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Et modafiniil võib vähendada suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust, tuleb kasutada alternatiivseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

##### Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et modafiniil/metaboliidid erituvad piima (vt üksikasju lõik 5.3).

Modafiniili ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

##### Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tavatu unisusastmega patsiente, kes võtavad modafiniili, tuleb teavitada sellest, et nende ärkveloleku tase ei pruugi normaliseeruda. Ülemäärase unisusega patsiente, sh neid, kes võtavad modafiniili, tuleb sageli uuesti hinnata unisusastme suhtes ja vajadusel soovitada vältida auto juhtimist ja muid võimalikke ohtlikke tegevusi. Autojuhtimise võimet võivad kahjustada ka sellised kõrvaltoimed nagu hägustunud nägemine või peapööritus (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes ja/või turustamisjärgsel perioodil on teada antud järgmistest kõrvaltoimetest. Modafiniili võtva 1561 patsiendiga läbi viidud kliinilistes uuringutes raviga vähemalt võimalikult seotud kõrvaltoimete esinemissagedused olid järgmised: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $\leq 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $\leq 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime oli peavalu, mis esineb ligikaudu 21%-l patsientidest. See on tavaliselt kerge või mõõdukas, sõltub annusest ja kaob paari päeva jooksul.

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: farüngiit, sinusiit.

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: eosinofiilia, leukopeenia.

### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kerge allergiline reaktsioon (nt heinapalaviku sümptomid).

Teadmata: angioödeem, urtikaaria (nõgestõbi), ülitundlikkuse reaktsioonidest (mida iseloomustavad nt palavik, lööve, lümfadenopaatia ja teiste organite häirete kaasumine).

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: vähenenud söögiisu.

Aeg-ajalt: hüperkolestereemia, hüperglükeemia, suhkurtõbi, suurenenud söögiisu.

### Psühhiaatrilised häired

Sage: närvilisus, unetus, ärevus, depressioon, tavatu mõtlemine, segasusseisund.

Aeg-ajalt: unehäired, emotsionaalne labiilsus, libido vähenemine, vaenulikkus, depersonalisatsioon, isikuhäired, tavatud unenäod, agitatsioon, agressiivsus, enesetapumõtted.

Harv: hallutsinatsioonid, mania, psühhoos.

Teadmata: luulud.

### Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu.

Sage: peapööritus, somnolentsus, paresteesia.

Aeg-ajalt: düskineesia, hüpertoonია, hüperkineesia, amneesia, migreen, treemor, vertigo, KNSi stimulatsioon, hüposteesia, koordinatsioonihäired, liigutuste häired, kõnehäired, maitseväärtused.

### Silma kahjustused

Sage: nägemise hägustumine.

Aeg-ajalt: ebanormaalne nägemine, silmade kuivus.

### Südame häired

Sage: tahhükardia, südamepekslemine.

Aeg-ajalt: ekstrasüstolid, arütmia, bradükardia.

### Vaskulaarsed häired

Sage: vasodilatatsioon.

Aeg-ajalt: hüpertensioon, hüpotensioon.

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, suurenenud köha, astma, epistaksis, nohu.

### Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, iiveldus, suukuivus, kõhulahtisus, düspepsia, kõhukinnisus.

Aeg-ajalt: puhitus, refluks, oksendamine, düsfaagia, glossiit, suuhaavandid.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: higistamine, lööve, akne, sügelus.

Teadmata: tõsised nahareaktsioonid, sh multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS, ingl k *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: seljavalu, kaelavalu, müalgia, müasteenia, krampid jalgades, artralgia, kontraktsioon.

### Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kõrvalekalded uriinianalüüsis, urineerimissageduses.

### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: menstruaaltsükli häired

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenia, valu rindkeres.

Aeg-ajalt: perifeerne ödeem, janu.

### Uuringud

Sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, täheldatud on annusest sõltuvat aluselise fosfataasi ja gammaglutamültransferaasi sisalduse suurenemist.

Aeg-ajalt: kõrvalekalded EKG-s, kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine.

## **4.9 Üleannustamine**

Modafiniili üleannustamisega, eraldi või kombinatsioonis teiste ravimitega, kõige sagedamini kaasnevate sümptomite hulka kuuluvad unetus, kesknärvisüsteemi sümptomid, nt rahutus, disorientatsioon, segasusseisund, erutuvus ja hallutsinatsioon; muutused seedetraktis, nt iiveldus ja kõhulahtisus; kardiovaskulaarsed muutused, nt tahhükardia, bradükardia, hüpertensioon ja valu rindkeres.

### Käsitlus

kaaluda tuleb oksendamise esile kutsumist või maoloputust. Soovitav on hospitaliseerimine ja psühhomootorse seisundi jälgimine ning kardiovaskulaarne jälgimine või järelevalve, kuni patsiendi sümptomid on taandunud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: psühhoanaleptikumid, tsentraalselt toimivad sümpatomimeetikumid, ATC-kood: N06BA

Modafiniil soodustab ärkvel püsimist erinevatel liikidel, sh inimesel. Täpne mehhanism/mehhanismid, mille kaudu modafiniil ärkvel olekut soodustab, ei ole teada.

Mittekliinilistes mudelites on ilmnenud modafiniili nõrgad kuni vähetähtsad koostoimed und ja ärkvelolekut reguleerivate retseptoritega (nt adenosiin, bensodiasepiin, dopamiin, GABA, histamiin, melatoniin, norepinefriin, oreksiin ja serotoniin). Modafiniil ei inhibeeri adenülaadi tsüklaasi, katehhool-O-metüültransferaasi, glutamiinhappe dekarboksülaasi MAO A või B, lämmastikoksiidi süntetaasi, fosfodiesteraas II...VI ega türosiini hüdroksülaasi aktiivsust. Ehkki modafiniil ei ole dopamiini retseptori otsene agonist, näitavad *in vitro* ja *in vivo* andmed, et modafiniil seondub dopamiini transporteriga ja püüab dopamiini tagasihaaret. Modafiniili ärkvelolekut soodustavaid toimeid antagoniseerivad D1/D2-retseptori antagonistid, viidates modafiniili kaudsele agonistlikule toimele.

Modafiniil ei ole otsene  $\alpha_1$ -adrenoretseptori agonist. Siiski seondub modafiniil norepinefriini transporteriga ja püüab norepinefriini tagasihaaret, kuid need koostoimed on nõrgemad kui dopamiini transporteriga seoses täheldatud. Ehkki modafiniili poolt esile kutsutud ärkvelolekut võib nõrgendada  $\alpha_1$ -adrenoretseptor (prasosiin), on modafiniil teises  $\alpha$ -adrenoretseptori agonistidele reageerivas katsesüsteemis (nt seemnejuhas) inaktiivne.

Mittekliinilistes mudelites suurendavad metüülfenidaadi ja amfetamiini ärkvelolekut soodustavad samaväärsed annused neuronite aktiivsust kogu ajus, samas kui modafiniil mõjutab klassikalistest



psühhomotoorsetest ergutitest erinevalt valdavalt aju neid piirkondi, mis on seotud virguse, une, ärkveloleku ja valvsuse reguleerimisega.

Inimestel taastab ja/või parandab modafiniil annusest sõltuvalt ärkveloleku ja päevase erksuse taset ning kestust. Modafiniili manustamine põhjustab ärksuse suurenemisele viitavaid elektrofüsioloogilisi muutusi ja ärkveloleku säilitamise võime objektiivsete näitajate paranemist.

Lühiajalistes randomiseeritud kontrollitud kliinilistes uuringutes uuriti modafiniili efektiivsust obstruktiivse uneapnoega (OSA) patsientidel, kellel ilmnes ülemäärane päevane unisus vaatamata ravile püsiva positiivse hingamistee rõhuga (CPAP). Ehkki statistiliselt märkimisväärset paranemist unisuse osas ei märgatud, oli toime ja ravivastuse määr modafiniilile objektiivselt mõõdetult väike ning piirdus ravitud patsientide väikese alamrühmaga. Selles valguses ja oma teadaoleva ohutusprofiili tõttu kaaluvad riskid üles ilmnenuid kasutegurid.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Modafiniil on ratseemiline ühend ja enantiomeeridel on erinevad farmakokineetilised omadused, kusjuures täiskasvanud inimese organismis on R-isomeeri eliminatsiooni t<sub>1/2</sub> kolm korda pikem kui S-isomeeril.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Modafiniili farmakokineetilised omadused on lineaarsed ja ajast sõltuvad. Süsteemne ekspositsioon suureneb annusega proportsionaalselt vahemikus 200...600 mg.

### Imendumine

Modafiniil imendub hästi ning maksimaalse plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu kaks kuni neli tundi pärast manustamist.

Toit ei mõjuta modafiniili üldist biosaadavust, kuid imendumine (t<sub>max</sub>) võib koos toiduga manustamisel aeglustuda ligikaudu ühe tunni võrra.

### Jaotumine

Modafiniil seondub mõõdukalt plasmavalkudega (ligikaudu 60%), peamiselt albumiiniga, mis näitab, et koostoime risk ulatuslikult seonduvate ravimitega on väike.

### Biotransformatsioon

Modafiniil metaboliseerub maksas. Peamisel metaboliidil (40...50% annusest) – modafiniilhappel – puudub farmakoloogiline toime.

### Eliminatsioon

Modafiniil ja selle metaboliidid väljutatakse peamiselt neerude kaudu; väike kogus (<10% annusest) väljutatakse muutumatu kujul.

Modafiniili efektiivne eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast korduvat annustamist on ligikaudu 15 tundi.

### Neerukahjustus

Tõsine krooniline neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens kuni 20 ml/min) ei mõjutanud märkimisväärselt modafiniili farmakokineetikat 200 mg annuse korral, kui ekspositsioon modafiniilhappe suhtes suurenes üheksa korda. Neerukahjustusega patsientidele annustamise ohutuse ja tõhususe hindamiseks on andmed ebapiisavad.

### Maksakahjustus

Tsirroosiga patsientidel vähenes modafiniili suukaudsel manustamisel kliirens ligikaudu 60% ja püsikontsentratsioon suurenes kaks korda võrreldes tervete patsientidega. Tõsise maksakahjustusega patsientidel tuleb modafiniili annust poole võrra vähendada.

### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel on modafiniili kasutamise kogemus piiratud. Arvestades võimalikku väiksemat kliirensit ja suurenenud süsteemset ekspositsiooni, on üle 65-aastastel patsientidel soovitatav ravi alustada annusega 100 mg ööpäevas.

### Lapsed

6...7-aastastel patsientidel on poolestusaeg hinnanguliselt ligikaudu 7 tundi ja see pikeneb vanusega, kuni poolestusaeg on sama nagu täiskasvanutel (ligikaudu 15 tundi). Kliirensi kõnealust erinevust kompenseerib osaliselt nooremate patsientide väiksem kasv ja kehakaal, mis põhjustab võrreldava ekspositsiooni saavutamise pärast võrreldavate annuste manustamist. Võrreldes täiskasvanutega on lastel ja noorukitel ühe tsirkuleeriva metaboliidi – modafiniilsulfooni – sisaldus suurem.

Lisaks täheldati lastel ja noorukitel pärast modafiniili -korduvat manustamist süsteemse ekspositsiooni ajast sõltuvat vähenemist, mille platoo saabus ligikaudu 6. nädalal. Püsikontsentratsioonini jõudes ei paista modafiniili farmakokineetilised omadused muutuvat manustamise jätkamisel kuni ühe aasta vältel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse uuringud ühekordse ja korduva annustamisega loomadele ei ole näidanud märkimisväärset toksilist toimet.

Modafiniili ei peeta mutageenseks ega kartsinogeenseks.

Rottide ja külikutega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnes skeletiga seotud muutuste (muutused roiete arv ja hilinenud luustumine) suurenenud esinemissagedus, embrüo-fetaalne suremus (implantatsioonile lühiaegselt järgnev lootesurm ja resorptsioonid) ja surnult sündide arvu mõningane suurenemine rasedustoksilise puudumisel kliiniliselt asjakohaste annuste manustamisel. Toimet fertiilsusele ega tõendusit teratogeense potentsiaali kohta süsteemsel manustamisel, mis vastas maksimaalsele soovitatavale annusele inimesel, ei ilmnenu.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenu toimet fertiilsusele, ühtegi teratogeenset toimet, ühtegi toimet järglaste elujõulisusele, kasvule ega arengule.

Tegeliku plasmasisalduse alusel üldistes toksikoloogia, reproduktsiooni ja kartsinogeensuse uuringutes oli loomade ekspositsioon modafiniilile väiksem kui või samalaadne nagu eeldatavalt inimestel. Seda põhjustab metaboolne autoinduktsioon, mida täheldati prekliinilistes uuringutes. Üldise toksikoloogia, reproduktsiooni ja kartsinogeensuse uuringutes oli loomade ekspositsioon mg/kg annuse alusel siiski suurem kui samadel alustel arvutatav eeldatav ekspositsioon inimestel.

Rottide vahetult sünnijärgse aja uuringutes oli modafiniili sisaldus piimas ligikaudu 11,5 korda suurem kui plasmas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

[Täidetakse riiklikult]

## **6.2 Sobimatus**

[Täidetakse riiklikult]

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

[Täidetakse riiklikult]

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

[Täidetakse riiklikult]

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

[Täidetakse riiklikult]

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

## **PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

**Modafiniili sisaldavad ravimid, 100 mg tabletid**

**Modafiniili sisaldavad ravimid, 200 mg tabletid**

Modafiniil

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, mis paneb teid muretsema, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või hooldajale.

### **Infolehes antakse ülevaade:**

1. Mis ravimid on modafiniili sisaldavad ravimid ja milleks neid kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne modafiniili sisaldavate ravimite võtmist
3. Kuidas modafiniili sisaldavaid ravimeid võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas modafiniili sisaldavaid ravimeid säilitada
6. Lisainfo

## **1. MIS RAVIMID ON MODAFINIILI SISALDAVAD RAVIMID JA MILLEKS NEID KASUTATAKSE**

Toimeaine tablettides on modafiniil.

Modafiniili võivad ärkveloleku soodustamiseks võtta narkolepsia all kannatavad täiskasvanud. Narkolepsia on seisund, mis põhjustab ülemäärast päevaaegset unisust ja kalduvust järsku uinuda sobimatutes olukordades (uneatakid). Modafiniil võib vähendada teie narkolepsiat ja uneatakkide esinemise tõenäosust, kuid lisaks sellele saate oma seisundit parandada ka teiste võtetega ja arst annab teile nende kohta nõu.

## **2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE MODAFINIILI SISALDAVATE RAVIMITE VÕTMIST**

### **Ärge võtke modafiniili sisaldavaid ravimeid:**

- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) modafiniili või nendes tablettides sisalduva mõne koostisosa suhtes (vt lõiku 6 'Mida modafiniili sisaldavad ravimid sisaldavad');
- kui teil esineb **ebaregulaarne südamerütm**;
- kui teil on **kontrollimatu, mõõdukas kuni tõsiselt kõrge vererõhk** (hüpertensioon).

### **Eriline ettevaatus on vajalik modafiniili sisaldavate ravimitega:**

- kui teil esinevad ükskõik millised **südameprobleemid** või **kõrge vererõhk**. Arst peab neid nähte korrapäraselt kontrollima, kui te võtete modafiniili sisaldavaid ravimeid.
- kui teil on kunagi esinenud **depressioon**, **tujulangus**, **ärevus**, **psühhoos** (reaalsustaju kadumine) või **maania** (üleerutus või ülim õnnetunne) või **bipolaarne häire**, sest modafiniili sisaldavad ravimid võivad teie seisundit halvendada.
- kui teil on **neeru-** või **maksaprobleemid** (sest te peate võtma väiksemaid annuseid).
- kui teil on eelnevalt esinenud **probleeme alkoholigavõi uimastitega**.

**Alla 18-aastased lapsed ei tohi seda ravimit võtta.**

**Muud asjaolud, millest oma arstile või apteekrile rääkida**

- Mõnedel inimestel on selle ravimi võtmise ajal **suitsiidimõtted** või **agressiivsed mõtted** või **käitumine**. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate **depressiivseks muutumist, tunnete agressiivsust või vaenulikust** teiste inimeste suhtes või kui teil esinevad **enesetapumõtted** või muud käitumuslikud muutused (vt lõik 4). Te võite paluda perekonnaliiget või lähedast sõpra, et nad jälgiksid teil depressiooni märke või käitumise muutusi.
- See ravim võib pikaajalisel kasutamisel tekitada sõltuvust. Kui te peate seda kasutama pika aja vältel, kontrollib teie arst korrapäraselt, kas see on ikka veel teie jaoks parim ravim.

**Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Modafiniili sisaldavad ravimid ja teatud teised ravimid võivad üksteise toimet mõjutada ja arstil võib tekkida vajadus kohandada teie võetavat annust. See on eriti oluline juhul, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest ja modafiniili sisaldavaid ravimeid.

- Hormonaalsed **rasestumisvastased vahendeid** (sh rasestumisvastased pillid, implantaadid, emakasisesed vahendid ja plaastrid). Teil võib tekkida vajadus kaaluda muude rasestumisvastaste vahendite kasutamist modafiniili sisaldavate ravimite võtmise ajal ja kaks pärast ravi lõpetamist, sest modafiniili sisaldavad ravimid vähendavad hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.
- **Omeprasool** (happerefluksi, seedimishäirete või haavandite korral).
- Viirusevastased ravimid HIV-infektsiooni raviks (proteaasi inhibiitorid, nt indinaviir või rotinaviir).
- **Tsiklosporiin** (kasutatakse elundisiiriku tagasitõuke ennetamiseks või artriidi või psoriaasi korral).
- **Epilepsiaravimid** (karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin).
- **Depressiooniravimid** (nt amitriptüliin, tsitalopram või fluoksetiin) või **ärevusvastased ravimid** (nt diasepaam).
- Verd vedeldavad ravimid (nt **varfariin**). Teie arst jälgib teie vere hüübimisaega ravi ajal.
- Kaltsiumikanali blokaatorid või beeta-blokaatorid **kõrge vererõhu** või südameprobleemide korral (nt amlodipiin, verapamiil või propranalool).
- Statiiniravimid **kolesteroolisisalduse** vähendamiseks (nt atorvastatiin või simvastatiin).

**Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase (või arvate, et võite olla), planeerite rasestumist või imetate, ei tohi te modafiniili sisaldavaid ravimeid võtta. Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Pidage oma arstiga nõu teile sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes modafiniili sisaldavate ravimite võtmise ajal (ja kaks kuud pärast lõpetamist) või juhul, kui teil on mis tahes probleeme.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Modafiniili sisaldavad ravimid võivad põhjustada nägemise hägustumist või peapööritust ühel inimesel kümnest. Kui te teil esinevad need nähud või kui te tunnete selle ravimi kasutamisel suurt unisust, ärge püüdke autot juhtida ega masinatega töötada.

**Oluline teave mõningate modafiniili sisaldavate ravimite koostisainete suhtes**  
[Täidetakse riiklikult].

### **3. KUIDAS MODAFINIILI SISALDAVAID RAVIMEID VÕTTA**

Võtke modafiniili sisaldavaid ravimeid alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tabletid tuleb veega alla neelata tervelt.

#### Täiskasvanud

Tavaline annus on 200 mg päevas. Ravimit võib võtta üks kord päevas (hommikul) või kaheks jagatud annustena (100 mg hommikul ja 100 mg keskpäeval).

Mõningatel juhtudel võib teie arst otsustada päevast annust suurendada kuni 400 mg-ni.

#### Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Tavaline annus on 100 mg päevas. Ravimit võib võtta üks kord päevas (hommikul) või kaheks jagatud annustena (50 mg hommikul ja 50 mg keskpäeval).

Teie arst suurendab annust (maksimaalselt kuni 400 mg-ni päevas) ainult siis, kui teil ei esine ühtegi maksa- ega neeruprobleemi.

#### Raskekujuliste neeru- ja maksaprobleemidega täiskasvanud

Tavaline annus on 100 mg päevas.

Teie arst vaatab ravi korrapäraselt üle, veendumaks, et see on teie jaoks õige.

#### **Kui te võtate modafiniili sisaldavaid ravimeid rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju tablette, võite ennast tunda haiglaselt, rahutuna, disorienteerituna, segasusseisundis olevana või erutatuna. Teil võivad esineda ka magamisraskused, kõhulahtisus, hallutsinatsioonid (ebareaalsete asjade tunnetamine), valu rindkeres, muutused südamerütmi kiiruses ja vererõhu tõus.

Pöörduge kohe lähima haigla kiirabivastuvõttu või oma arsti või apteekri poole. Võtke see infoleht ja järele jäänud tabletid endaga kaasa.

#### **Kui te unustate modafiniili sisaldavaid ravimeid võtta**

Kui te unustate oma ravimit võtta, võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võivad ka modafiniili sisaldavad ravimid põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage selle ravimi võtmine ja **pöörduge kohe oma arsti poole:**

- kui teil tekib äkki hingamisraskus või hingeldus või kui teie nägu, suu ja kõri hakkavad paiste minema;
- kui te märkate nahalöövet või sügelust (eriti juhul, kui see hõlmab kogu keha). Raskekujulised lööbed võivad põhjustada vesivillide tekkimist või naha koorumist, haavandeid suus, silmades, ninas või suguelunditel. Teil võib tekkida ka kõrge palavik või esineda kõrvalekalded vereanalüüsis.
- kui te tunnete mis tahes muutust psüühilises tervises ja terves olekus. Märkide hulka võivad kuuluda:

- o meeleolu kõikumised ja tavatu mõtlemine;
- o agressiivsus või vaenulikkus;
- o hajameelsus või segasusseisund;
- o ülim õnnetunne;
- o üleerutus või hüperaktiivsus;
- o ärevus või närvilisus;
- o depressioon, enesetapumõtted või enesetapuga seotud käitumine;
- o agitatsioon või psühhoos (reaalsustunde kadumine, mis võib hõlmata luulusid või ebareaalsete asjade tunnetamist), eemaloleku tunne ja tuimus või isiksusehäired.

Muud täheldatud kõrvaltoimed on järgmised.

**Väga sageli** esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui ühel inimesel 10st):

- peavalu.

**Sageli** esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui ühel inimesel 10st):

- peapööritus;
- unisus, ülim väsimus või magamisraskus (insomnia);
- südamelöökide tundmine; need võivad olla tavaliselt kiiremad;
- valu rindkeres;
- nahapunetus;
- suukuivus;
- isupuudus, haiglane enesetunne, maovalu, seedimishäired, kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- nõrkus; tuim või torkiv tunne ('torkimine') käe- või jalalabades;
- hägustunud nägemine;
- kõrvalekalded vereanalüüsides, mis näitavad maksa talitlust (maksaensüümide suurem sisaldus).

**Aeg-ajalt** esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui ühel inimesel 100st):

- seljavalu, kaelavalu, lihasvalu, lihasnõrkus, krampid jalgades, liigesevalu, lihastõmbused või värisemine;
- vertiigo (pööritustunne);
- lihaste sujuvalt liigutamise raskus või muud liikumisprobleemid, lihaspinge, koordinatsioonihäired;
- nõgestõve sümptomid, sh sügelus/nohu või silmade vesisus;
- ägenenud kõha, astma või õhupuudus;
- nahalööve, akne või naha sügelus;
- higistamine;
- vererõhu muutused (kõrge või madal), ebanormaalne südamerütmi jälg (EK) ja ebaregulaarne või tavatult aeglane südamerütm;
- raskendatud neelamine, keeleturse või suuhaavandid;
- ülemäärane puhitus, refluks (maomahla tagasiheide), isu suurenemine, kaalumuutused, janu või maitsemeele muutused;
- halb olek (oksendamine);
- migreen;
- kõnehäired;
- veresuhkru sisalduse suurenemisega diabeet;
- suur kolesteroolisisaldus veres;
- turses labakäed ja labajalad;
- häiritud uni või tavatud unenäod;
- seksuaalse huvi puudumine;
- ninaverejooks, kurguvalu või põletikulised ninaurked (sinusiit);
- ebanormaalne nägemine või silmade kuivus;
- kõrvalekalded uriinianalüüsis või sagedasem urineerimine;
- tavatud menstruatsioonitsükliid;
- kõrvalekalded vereanalüüsis, mis näitavad vere valgeliblede arvu muutust.



Kui ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest muutub häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile, apteekrile või hooldajale.

## **5. KUIDAS MODAFINIILI SISALDAVAID RAVIMEID SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterribal ja välispakendil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. LISAINFO**

### **Mida modafiniili sisaldavad ravimid sisaldavad**

Üks tablett sisaldab toimeainena modafiniili (kas 100 mg või 200 mg). Tabletid sisaldavad ka abiaineid [täidetakse riiklikult].

### **Kuidas modafiniili sisaldavad ravimid välja näevad ja pakendi sisu**

[Täidetakse riiklikult]

### **Müügiloa hoidja ja tootjad**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

**See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:**

[Vaata Lisa I – täidetakse riiklikult]

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

**IV LISA**

**MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Riikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, kui see on asjakohane, tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmised tingimused.

### **Teabevahetus**

Müügiloa hoidja teatab tervishoiutöötajatele modafiniili läbivaatamise tulemused tervishoiutöötajate teates, mis esitatakse järgmisel esmaspäeval pärast 5 päeva möödumist Euroopa komisjoni otsuse vastuvõtmisest. Inimravimite komitee on esitanud põhiteabe soovitusel ja iga liikmesriik tagab, et asjakohane teave lisatakse asjakohasel viisil nende riigi keelsesse ravimiteabesse.

### **Kardiovaskulaarsed nähud**

Müügiloa hoidja esitab 3 kuu jooksul pärast komisjoni otsust epidemioloogilise kardiovaskulaarse ohutusuuringu teostatavusanalüüsi. Uuringu tulemusnäitajad peavad olema järgmised: esmakordne müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne surm, kardiovaskulaarsete tüsistuste haiglaravi ja üldine suremus. Kui teostatavusanalüüs näitab, et teaduslikult põhjendatud, hästi kavandatud ja sobiva ulatusega uuring on teostatav, peab müügiloa hoidja esitama 2 kuu jooksul üksikasjaliku uuringuplaani ja 6 kuu jooksul pärast uuringu lõppu uuringu lõpparuande.

### **Registreerimata näidustustel kasutamine**

Müügiloa hoidja teeb modafiniili kasutamise kohta esmatasandi arstiabis retrospektiivse uuringu, kasutades ja analüüsides vähemalt Ühendkuningriigi üldarstide uuringuandmebaasi andmeid. Pikemas perspektiivis tuleb kaaluda, kas kasutada teiste Euroopa Liidu liikmesriikide andmebaase, nagu Madalmaade PHARMO-andmebaasi ja Prantsusmaa Cegedim-andmebaasi. Uuringut tuleb alustada 2 kuu jooksul pärast komisjoni otsust ja lõpparuanne tuleb esitada 2 kuu jooksul pärast uuringu lõppu.

### **Naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid**

Müügiloa hoidja teeb Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi esinemissageduse põhjalikumaks hindamiseks farmakoepidemioloogilise uuringu, kasutades Ameerika Ühendriikide suuri seotud teadete andmebaase. Uuringut tuleb alustada 2010. aasta septembris ja lõpparuanne tuleb esitada 2011. aasta IV kvartalis.

Müügiloa hoidja jätkab raskete nahareaktsioonide esinemise järelevalvet, kasutades Saksamaa raskete nahareaktsioonide registrit. Andmed tuleb esitada edaspidistes modafiniili perioodilistes ohutusaruannetes.

### **Kuritarvitamine, väärarvitamine ja edasimüümine**

Müügiloa hoidja kogub ja esitab andmed uuringu kohta, milles uuriti ravimi mittemeditsiinilist kasutamist ja selle levikut Ühendkuningriigi üliõpilaste seas, ning mis töötati välja Liverpooli John Mooresi Ülikooli rahvatervise keskuse farmaatsia ja biomolekulaarteaduste koolis. Andmed tuleb esitada kohe, kui uurijad on need kättesaadavaks teinud. Uuringu ajakohastatud andmed tuleb esitada modafiniili perioodilistes ohutusaruannetes.

### **Rasedus ja imetamine**

Üks müügiloa hoidja on Ameerika Ühendriikides asutanud rasedusregistri, kuhu kogutakse süstemaatilisel viisil andmeid modafiniili toime kohta rasedustumisealastele naistele raseduse ja sünnituse ajal. Ajakohastatud registriandmed esitatakse modafiniili perioodilistes ohutusaruannetes.

Pärast komisjoni otsuse tegemist peab müügiloa hoidja riikide pädevatele asutustele esitama ajakohastatud riskijuhtimise plaani , kus on võetud arvesse inimravimite komitee kõiki menetluse tulemusena esitatud soovitusi ja mis sisaldab kõigi müügiloa tingimustes kirjeldatud uuringute andmeid.