

LIITE I

**NIMILUETTELO, LÄÄKEMUOTO, LÄÄKEVALMISTEIDEN VAHVUUDET,
ANTOREITTI, MYYNTILUVAN HALTIJAT JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletit	suun kautta
Itävalta	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tabletti	suun kautta
Belgia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletit	suun kautta
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletit	suun kautta
Kypros	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tabletit	suun kautta
Tšekin tasavalta	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	tabletit	suun kautta
Tšekin tasavalta	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletit	suun kautta
Tanska	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletit	suun kautta
Suomi	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	Modafinil Orchid	100 mg	tabletit	suun kautta
Suomi	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	Modafinil Orchid	200 mg	tabletit	suun kautta
Ranska	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletit	suun kautta
Ranska	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletit	suun kautta
Saksa	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	tabletit	suun kautta
Kreikka	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	tabletit	suun kautta
Unkari	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	tabletit	suun kautta
Islanti	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletit	suun kautta
Irlanti	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	tabletit	suun kautta
Irlanti	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	tabletit	suun kautta
Italia	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletit	suun kautta
Italia	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletit	suun kautta
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletit	suun kautta
Alankomaat	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tablettien	100 mg	tabletit	suun kautta
Puola	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletit	suun kautta
Portugali	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edificio 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletit	suun kautta
Slovakia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletit	suun kautta
Slovakia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletit	suun kautta
Espanja	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletit	suun kautta
Espanja	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tabletit	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Tuotteen nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletit	suun kautta
Ruotsi	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletit	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	tabletit	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	tabletit	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	tabletit	suun kautta

LIITE II

**EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee modafiniilia sisältäviä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Modafiniili on stimulantti. Sillä on tällä hetkellä myyntilupa 21:ssä Euroopan maassa, ja hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat jäsenvaltioittain. Narkolepsiaan liittyvä uneliaisuus on ainoa käyttöaihe, joka on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa, joissa valmisteella on myyntilupa. Modafiniilin muut käyttöaiheet ovat seuraaviin sairauksiin liittyvä liikaunisuus:

- idiopaattinen hypersomnia (IH), hyväksytty neljässä jäsenvaltiossa
- obstruktiivinen uniapnea, hyväksytty 11 jäsenvaltiossa
- keskivaikea tai vaikea krooninen vuorotyöperäinen unihäiriö, hyväksytty kymmenessä jäsenvaltiossa.

Modafiniilille myönnettiin ensimmäinen myyntilupa EU:ssa Ranskassa kesäkuussa 1992. Sen vaikutusmekanismia ei tunneta tarkkaan, mutta tehtyjen tutkimusten yhdenmukaisimmat löydökset ovat dopamiinin ja noradrenaliinin kuljettajia estävät vaikutukset.

Vuonna 2007 vakaviin psyykkisiin häiriöihin (itsemurha-ajatukset/itsemurhakäyttäytyminen, psykoosin ja manian oireet) ja vakaviin ihon ja ihoaluskudoksen häiriöihin (mukaan lukien monimuotoinen punavihoittuma ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä) liittyvien huolenaiheiden vuoksi lääketurvatyöryhmä (PhVWP) tarkasteli uudelleen kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja sekä spontaaneja haittavaikutusilmoituksia. Erityistä huolta herättivät kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot sairaalahoitoa vaativien vakavien ihosairauksien riskistä, joka liittyy modafiniilin käyttöön lapsilla. Sen vuoksi modafiniilin tuotetietoihin lisättiin Euroopassa vahvistetut varoitukset.

Lääkkeiden ja terveydenhoitotuotteiden sääntelyviraston (MHRA) myöhempi tarkastelu paljasti, että myös joidenkin käyttöaiheiden, joiden tehokkuustiedot ovat hyvin rajalliset, hyöty-riskisuhteeseen liittyy huolenaiheita. Koska yhdessä kardiovaskulaaristen riskien kanssa oli havaittu psyykkisten häiriöiden ja ihoreaktioiden riskejä ja koska havaittiin myös merkittävää käyttöohjeista poikkeavaa käyttöä ja mahdolliseen väärinkäyttöön, virheelliseen käyttöön ja päihdekäyttöön luovuttamiseen liittyy huolenaiheita, lääkevalmistekomitea aloitti modafiniilin täydellisen hyöty-riskisuhteen virallisen arvioinnin artiklan 31 mukaisella menettelyllä.

Arvioidessaan modafiniilin hyöty-riskisuhdetta eri käyttöaiheissa lääkevalmistekomitea tarkasteli esikliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, spontaaneja ilmoituksia, julkaistua kirjallisuutta sekä muita myyntiluvan haltijan tarpeellisia pitämiä ja toimittamia tietoja. Myös lääkevalmistekomitean tieteellistä neuvoa-antavaa ryhmää (SAG) kuultiin.

2. Teho

Narkolepsia

Kahdessa esitetystä vaiheen kolme satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa saatiin kummallakin objektiivisella tehon mittarilla johdonmukaiset tulokset, jotka osoittivat, että modafiniilista oli tilastollisesti merkittävää hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna. Parannusta havaittiin myös subjektiivisilla mittareilla mitattuna. Nämä tutkimukset todistavat modafiniilin lyhytaikaisen tehon narkolepsiapotilaiden päivällä esiintyvän liikaunisuuden hoidossa.

Merkille pantiin kuitenkin, että annosvasteprofiili ei vaikuta lineaariselta. Kahden käytetyn modafiniiliannoksen (200 ja 400 mg) välillä ei havaittu missään mittauksessa tilastollisesti merkitsevää eroa.

Pitkäaikaista tehoa ei ole osoitettu, sillä olemassa olevat pitkäaikaiset tiedot ovat kontrolloimattomia.

Obstruktiivinen uniapnea

Kahdessa esitetystä vaiheen kolme satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa havaittiin lievää parannusta mitatuissa objektiivisissa parametreissa. Tutkimuksessa 303 modafiniilin 200 mg:n annoksella hereilläpysymistestin tulos parani 1,6 minuuttia ja 400 mg:n annoksella 1,4 minuuttia lähtötasoon verrattuna. Lisäksi modafiniili ja lumelääke erosivat hereilläpysymistestissä hyvin vähän toisistaan (6–10 %). Tutkimuksessa 402 univiihetestin (MSLT) tulokset paranivat lähtötason 7,6 minuutista 8,6 minuuttiin. Vaikka nämä erot ovat tilastollisesti merkitseviä, ne ovat silti hyvin pieniä, joten niiden kliininen merkitys on kyseenalainen. Neljän viikon hoidon jälkeen MSLT-arvot olivat tutkimukseen 402 osallistuneilla yhä normaalitasoa (10 minuuttia) alhaisemmat. Lisäksi niiden potilaiden osuudessa, joiden MSLT-tulokset normalisoituivat, ei ollut merkittävää eroa modafiniili- ja lumelääkeryhmässä, mikä viittaa siihen, että kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu. Tilastollisesti merkitseviä eroja nähtiin subjektiivisissa parametreissa (ESS ja CGI-C).

On huomattava, että minkään tutkimuksen valintaperusteisiin ei kuulunut uneliaisuuden objektiivista mittausta, mikä herättää kysymyksiä tutkimukseen osallistuneiden potilaiden soveltuvuudesta.

Objektiivisissa unimittauksissa havaittiin lievää lyhytaikaista parannusta, mutta vaikutukset olivat selvempiä uneliaisuuden subjektiivisissa mittauksissa. Modafiniilin vaikutuksia subjektiiviseen uneliaisuuteen on tulkittava varovasti, sillä hoito ei välttämättä ollut sokkoutettua modafiniilin neuropsykiatrisen profiilin vuoksi.

SAG katsoi, että vain pieni osa obstruktiivisesta uniapneasta kärsivistä potilaista, joiden sairautta lieventävä hoito (kuten CPAP) on täysin optimoitu ja joilla kaikki muut uneliaisuuden syyt on hoidettu, saattaa hyötyä modafiniilihoitosta. Arvioituaan obstruktiivista uniapneaa sairastavien potilaiden alaryhmäanalyysin mahdollisten ennustetekijöiden pohjalta lääkevalmistekomitea kuitenkin tuli siihen tulokseen, että ei ole hyväksyttävää määrittää tiettyä alaryhmää, jolla on suurin mahdollisuus hyötyä modafiniilista. Lisäksi pantiin merkille, että uneliaisuuden objektiivisilla mittareilla saadut, todennäköisesti kliinisesti merkittävät erot modafiniili- ja lumelääkeryhmän välillä rajoittuivat hyvin pieneen osaan modafiniilin kliinisiin kokeisiin osallistuneista potilaista.

Narkolepsiatutkimuksissa ei havaittu annosvastevaikutusta. Tutkimuksessa 303 annos 400 mg ei aiheuttanut suurempia eroja hereilläpysymistestissä tai parempaa ESS-tulosta kuin 200 mg:n annos.

Pitkäaikaista tehoa ei myöskään ole osoitettu, sillä saatavissa olevat pitkäaikaistiedot ovat kontrolloimattomia ja mittareina käytettiin ainoastaan subjektiivisia parametreja.

Vuorotyöperäinen unihäiriö (SWSD)

Tutkimuksessa 305 (vaiheen kolme satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus) havaittiin vaatimatonta mutta tilastollisesti merkitsevää MSLT-pisteiden nousua. Tämän nousun kliininen merkitys on kuitenkin kyseenalainen, sillä potilaat olivat tutkimuksen loppuvaiheessa yhä vakavasti sairaita (ICSD-1-luokituksen mukaan vakavaan sairauteen liittyy yleensä MSLT-pisteytys, joka on alle 5). Tätä havainnollistaa lisäksi se, että potilaat täyttivät tutkimuksen lopussa yhä tutkimukseen osallistumiseen vaaditun uneliaisuuden ehdot (MSLT < 6 minuuttia).

Vaikka modafiniilihoitoa saaneiden potilaiden CGI-C- ja PVT-pisteet paranivat huomattavasti, nämä mittarit ovat subjektiivisia eikä niiden soveltuvuudesta tämäntyyppiseen unihäiriöön ole varmuutta.

Vaikka onnettomuuksien tai läheltä piti -tilanteiden määrän ilmoitettiin laskeneen päivittäisen matkustuksen aikana, matkustuksen tyyppiä tai kestoa ei huomioitu eikä lähtöarvoja kerätty. Siksi näiden tietojen arvo on rajallinen.

Pitkäaikaista tehoa ei myöskään ole osoitettu. Pitkäaikaistiedot ovat kontrolloimattomia, perustuvat subjektiiviseen parametriin eivätkä ne osoittaneet, että modafiniililla olisi merkittävää vaikutusta.

Kuultuaan tieteellistä neuvoa-antavaa ryhmää lääkevalmistekomitea katsoi, että subjektiivisilla ja objektiivisilla mittareilla havaitut vaikutukset eivät todistaneet suotuisaa kokonaisvaikutusta selkeästi.

Idiopaattinen hypersomnia

Tämän käyttöaiheen tueksi toimitetut tiedot koskevat kuutta potilasta, joista vähintään kahdella esiintyi uniapneasta johtuvaa liikauneliaisuutta. Vaikka idiopaattisen hypersomnian (IH) esiintyvyys on hyvin vähäistä (1/10 000–1/25 000, kun IH:hon liittyy pitkittynyt nukkumisaika, ja 1/11 000–1/100 000, kun IH:hon ei liity pitkittynyttä nukkumisaikaa) ja suuren mittaluokan kokeiden järjestäminen on vaikeaa, näin vähäisestä tietojoukosta ei voida vetää johtopäätöksiä valmisteen tehosta.

3. Turvallisuus

Iho- ja yliherkkyysoireet

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu yhteensä kuudestatoista Stevens-Johnsonin oireyhtymästä / toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä / monimuotoisesta punavihoitumasta. Kolme näistä johti kuolemaan, eikä syy-yhteyttä voitu sulkea pois tapausten enemmistössä. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vielä kolme vakavaa ihoon liittyvää haittavaikutusta (SCAR), mikä on erityisen huolestuttavaa, kun tällaisten tapausten taustaesiintyvyyden harvinaisuus otetaan huomioon. Koska kaikki kolme modafiniilin kliinisissä kokeissa havaittua vakavaa ihoon liittyvää haittavaikutusta ilmenivät lapsilla, voidaan päätellä, että nämä reaktiot ovat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla.

Markkinoilletulon jälkeiset tiedot ja kliinisten tutkimusten tiedot tukevat yliherkkyysoireiden ja modafiniilin välistä syy-seuraussuhdetta. Kliinisissä kokeissa kaikkia yliherkkyyteen liittyviä seikkoja raportoitiin modafiniilin yhteydessä enemmän kuin lumelääkkeen yhteydessä. Ajallinen yhteys vahvistaa myös osaltaan syy-yhteyttä.

Vaikka usean eri elimen oireita aiheuttavaa yliherkkyyttä ei ole määritetty tarkasti, ilmoitukset moniin elimiin liittyvistä allergisista reaktioista (mukaan lukien hyvin dokumentoitu kuolemaan johtanut tapaus) ovat erityisen huolestuttavia. Koska tämäntyyppistä tapaus pidetään harvinaisena, sellaisen ei odoteta ilmenevän kliinisessä tutkimuksessa ja sen katsotaan viittaavaan yleisempään ilmaantuvuuteen kuin aiemmin oli ajateltu.

Hermostolliset häiriöt

Modafiniilin käytön yhteydessä on tehty spontaaneja ilmoituksia hermostoon vaikuttavista vakavista haittavaikutuksista, kuten aivoverenkiertohäiriöistä, kouristuksista ja ekstrapyramidaalisista oireista. Tämäntyyppisiä tapauksia ilmeni myös kliinisissä tutkimuksissa, ja niiden alkamisajankohta viittasi usein siihen, että tapauksen ja valmisteen välillä vallitsi ajallinen yhteys. Myös haittavaikutusten uusiutumisesta, kun potilas altistui valmistelle uudelleen, sekä niiden loppumisesta, kun altistus loppui, ilmoitettiin useissa tapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa hermostoon liittyviä oireita esiintyi päänsärkyä, huimausta ja katapleksiaa lukuun ottamatta lähes yksinomaan modafiniilihoitoa saaneilla potilailla.

Psyykkiset häiriöt

Spontaaneja ilmoituksia psyykkisiin häiriöihin liittyvistä haittavaikutuksista on tehty merkittävä määrä. Vihamielisyyttä/aggressiivisuutta ilmeni 517 tapauksessa (joista neljä johti kuolemaan), psykoosi / psykoottinen häiriö 331 tapauksessa (joista yksi johti kuolemaan), masennusta 330 tapauksessa ja itsemurha / itsensä vahingoittamista 118 tapauksessa (joista 15 johti kuolemaan). Suurimmassa osassa tarkasteltuja spontaaneja ilmoituksia tapahtuma alkoi muutaman kuukauden kuluessa modafiniilihoidon aloittamisesta, ja ilmoituksia tehtiin myös haittavaikutusten uusiutumisesta uudelleenaltistumisen yhteydessä sekä niiden loppumisesta altistuksen loputtua.

Kliinisissä tutkimuksissa psyykkisiä haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden määrä on myös merkittävä varsinkin verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitetut tapahtumat, jotka johtivat tutkimuksen keskeyttämiseen, olivat unettomuus, ahdistuneisuus, masennus ja kiihtyneisyys. Lisäksi ilmoitettiin itsemurha-ajatuksista, vihamielisyydestä/aggressiivisuudesta ja psykoottisista jaksoista.

Sydän- ja verisuonitaudit

Myyntiluvan haltijan lääkevalvontatietokannan tarkastelussa havaittiin 873 spontaania ilmoitusta sydän- ja verisuonitaudeista. Näistä 171 oli vakavia ja 17 johti kuolemaan. Kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa / QT-ajan pidentymistä ilmeni 69 tapauksessa, rytmihäiriöitä 405 tapauksessa, sydämen vajaatoimintaa 74 tapauksessa, kohonnutta verenpainetta 205 tapauksessa, sydänlihassairautta 462 tapauksessa ja iskeemistä sydänsairautta 57 tapauksessa. Lisäksi joissakin tapauksissa ilmoitettiin haittavaikutusten uusiutumisesta uudelleenaltistumisen yhteydessä sekä niiden loppumisesta altistuksen loputtua.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa erilaisia kardiovaskulaarisia tapahtumia ilmeni lähes yksinomaan modafiniilihoitoa saavassa ryhmässä. Tällaisia tapahtumia olivat vakava kohtalainen rintakipu, johon liittyi oireinen mitraaliläppäprolapsi, sykkeen nousu, kongesttiivinen sydänsairaus, suurisydämys, sydämentykytys, pyörtyminen ja bradykardia. Kuolemaan johtavista tapauksista tehtiin kolme ilmoitusta (sydänlihassairaus, sydämen vajaatoiminta ja sydänperäinen pyörtyminen).

On merkillepantavaa, että useissa tutkimuksen keskeyttämiseen johtaneissa tapauksissa modafiniilin käytön ja haittavaikutusten välillä oli hyvin tiivis ajallinen yhteys ja että potilaat olivat monessa tapauksessa nuoria eikä heillä ollut tunnettuja riskitekijöitä. Spontaaniin ilmoitusten suuri määrä näyttää tukevan tätä yhteyttä. Vaikka suurin osa spontaaneista ilmoituksista on huonosti dokumentoitu, monissa viitattiin haittavaikutusten uusiutumiseen uudelleenaltistumisen yhteydessä sekä niiden loppumiseen altistuksen loputtua, mikä tukee modafiniilin ja kasvaneen sydän- ja verisuonitautien riskin välistä syy-yhteyttä.

Erityisen huolestuttavaa on haittavaikutusten havaittu lisääntyminen modafiniilia saavilla tutkimuksissa, joihin osallistui obstruktiivista uniapneaa sairastavia, sillä tällä ryhmällä on tunnetusti kardiovaskulaaristen tapahtumien riski. Obstruktiivista uniapneaa koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa kuusi modafiniiliryhmän potilasta keskeytti tutkimuksen kardiovaskulaarisen haittavaikutuksen takia, kun lumelääkeryhmästä keskeytti vain yksi potilas. Tämän havainnon tulkintaa hankaloittavat obstruktiivista uniapneaa sairastavilla esiintyvät samanaikaiset sydän- ja verisuonitaudit. Näyttää kuitenkin siltä, että kardiovaskulaariset haittavaikutukset olivat kliinisissä tutkimuksissa modafiniilia saaneilla yleisempiä kuin lumelääkettä saaneilla kaikissa käyttöaiheissa eikä pelkästään obstruktiivista uniapneaa sairastavilla.

Käyttö lapsilla

Vaikka modafiniilin käyttöä ei ole tällä hetkellä hyväksytty lapsilla, useista vakavista haittavaikutuksista lapsilla on ilmoitettu. Tiedot viittaavat siihen, että haittavaikutukset ja erityisesti vakavat iho-oireet ovat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla.

Raskaus ja imetys

Joissakin esikliinisisissä tutkimuksissa ilmeni lisääntymistoksisuutta, mutta käytettävissä olevien ihmisiä koskevien tietojen perusteella ei voida määrittää, ilmeneekö ihmisillä toksisuutta raskauden ja imetyksen aikana.

Väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen riski

Myyntiluvan haltijan lääkevalvontatietokannan tarkastelussa paljastui yhteensä 485 ilmoitusta modafiniilin käyttöön liittyvästä väärinkäytöstä, virheellisestä käytöstä, riippuvuudesta ja sietokyvystä. Vuosina 1999–2007 arvioitiin modafiniilin väärinkäytön ja virheellisen käytön mahdollisuutta seurantaohjelmalla, johon sisältyi modafiniiliin liittyvien viittausten ja viestien sähköinen valvonta. Alle kolme prosenttia tällaisista verkossa julkaistuista viesteistä liittyi virheelliseen ja laittomaan käyttöön. Ilmoituksia on kuitenkin tehty modafiniilin käytöstä suorituskyvyn parantamiseen.

Vaikka myyntiluvan haltijan väärinkäytöstä, virheellisestä käytöstä ja päihdekäyttöön luovuttamisesta esittämistä tiedoista ei voida tehdä johtopäätöstä valmisteen mahdollisesta väärinkäytöstä tai virheellisestä käytöstä, asiaankuuluvien ryhmien (kuten opiskelijoiden) puuttuminen on voinut vaikuttaa tuloksiin.

Käyttöohjeista poikkeava käyttö

Lähes puolet modafiniiliin liittyvistä haittavaikutusilmoituksista näyttää koskevan valmisteen käyttöä muuhun tarkoitukseen kuin hyväksytyihin käyttöaiheisiin.

4. Hyöty-riskisuhteen arviointi

Lääkevalmistekomitea katsoo esitettyjen tietojen perusteella, että modafiniilin käyttöön liittyy vakavien, hengenvaarallisten ihoreaktioiden harvinainen riski. Lapsilla näyttää olevan aikuisia suurempi riski.

Vakavia hermostoon liittyviä ja psyykkisiä tapahtumia, kuten itsemurha-ajatuksia, psykoottisia jaksoja ja masennusta, on myös havaittu modafiniilin käytön yhteydessä.

Kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, kuten kohonnutta verenpainetta ja rytmihäiriöitä, on dokumentoitu modafiniilin käytön yhteydessä. Modafiniilin kardiovaskulaarinen profiili on erityisen huolestuttava obstruktiivista uniapneaa sairastavilla, sillä heillä riski on jo ennestään suuri.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että näyttö modafiniilia sisältävien valmisteiden merkittävästä kliinisestä tehosta obstruktiivisen uniapnean, vuorotyöperäisen unihäiriön ja idiopaattisen hypersomnian hoidossa on hyvin vähäistä, joten tunnistetut riskit ovat suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti koituva hyöty.

Narkolepsian osalta modafiniilin merkittävä hyöty on kuitenkin osoitettu selvästi kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä objektiivisilla että subjektiivisilla mittareilla. Siksi hyöty-riskisuhdetta pidetään kyseisessä käyttöaiheessa suotuisana normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Tarkastelussa ilmenneiden turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö on kuitenkin varmistettava riskien vähentämiseen tähtäävillä toimilla. Siksi valmisteyhteenvedoon on suositeltavaa lisätä tiedot havaituista ihoon ja yliherkkyyteen liittyvistä sekä neuropsykiatrisista ja kardiovaskulaarisista haittavaikutuksista. Lisäksi on tarpeen määrittää vasta-aiheiksi potilaat, joilla on hallitsematon korkea verenpaine tai rytmihäiriöitä, jotta samanaikaisten sairauksien aiheuttamat vakavat komplikaatiot voidaan välttää.

Iho- ja yliherkkyysoireiden sekä neuropsykiatristen reaktioiden kehittyminen näyttää liittyvän tiiviisti modafiniilin annokseen. Siksi modafiniilihoito on aloitettava aina pienimmällä

suositusannoksella (200 mg), ja annos voidaan nostaa 400 mg:aan vain, jos potilaalla ei saavuteta riittävää hoitovastetta.

Valmisteyhteenvedossa on myös mainittava selkeästi, että modafiniilin käyttöä ei suositella lapsilla eikä raskauden ja imetyksen aikana.

Tarkastelussa esiin nousseiden merkittävien turvallisuuskysymysten (iho- ja yliherkkyysoireiden ja kardiovaskulaaristen tapahtumien) osalta lisätutkimukset ovat tarpeen. Lisää tietoa on kerättävä myös käytöstä raskauden ja imetyksen aikana sekä väärinkäytön, virheellisen käytön, päihdekäyttöön luovuttamisen ja käyttöohjeiden vastaisen käytön riskistä.

5. Uudelleenarviointimenettely

Kun lääkevalmistekomitea oli antanut lausunnon ja suositukset modafiniilia sisältävistä lääkevalmisteista, myyntiluvan haltija toimitti yksityiskohtaiset perusteet lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleenarvioinnille.

Myyntiluvan haltijan toimittamat uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset perusteet

Yksi myyntiluvan haltija ilmoitti eriävän mielipiteensä lääkevalmistekomitean lausunnosta ja keskittyi uudelleenarvioinnin perusteluissaan seuraaviin seikkoihin:

- Lausunto ei heijastanut asianmukaisesti tietoja, jotka tukevat modafiniilin tehoa obstruktiiviseen uniapneaan liittyvässä liikaunisuudessa. Myyntiluvan haltija käsitteli yksityiskohtaisissa perusteissaan erityisesti seuraavia aiheita:
 - valveillaolon objektiivisilla mittareilla havaittujen erojen kliininen merkitys
 - tutkimusväestön valintakriteereiden asianmukaisuus
 - mahdollista sokkoutuksen purkautumista tukevien todisteiden puute
 - hyöty tietyille potilasalaryhmälle.
- Modafiniiliin liittyvien riskien virheellinen tulkinta.
- Lausunnossa hyväksyttiin tuotetiedot, jotka eivät täysin heijasta modafiniilin turvallisuustietoja.

Myyntiluvan haltijan pyynnöstä lääkevalmistekomitea kutsui koolle kliinisen neurotieteen tieteellisen neuvonantavan ryhmän (SAG-CNSS) uudelleenarvioinnin yhteydessä.

Arvioituaan toimitettuja tietoja lääkevalmistekomitea tunnustaa modafiniilin johdonmukaisen lyhytaikaisen tehon, joka on todettu kaikilla mitatuilla muuttujilla. Tämä vaikutus on kuitenkin pieni, eikä se välttämättä viittaa kliinisesti merkittävään hyötyyn. Lisäksi modafiniili ei vaikuta ahtauman varsinaiseen syyhyn, ja kontrolloitujen pitkäaikaisten tehokkuustietojen puuttuminen on huolestuttavaa, sillä kliinisessä ympäristössä annettu hoito on oletettavasti pitkäaikaista.

Modafiniilin kardiovaskulaarinen profiili on yhä tärkein huolenaihe obstruktiivista uniapneaa sairastavilla, sillä heillä riski on jo ennestään suuri. Asianmukaisia tietoja modafiniilin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta obstruktiivista uniapneaa sairastavilla katsotaan yhä tarvittavan, jotta huolenaiheen laajuus voitaisiin arvioida. Myyntiluvan haltijan kanssa käydyissä keskusteluissa pantiin merkille, että systolinen verenpaine nousi kliinisissä tutkimuksissa keskimäärin 2–3 mmHg päätutkimusten pitkän ajan jatkotutkimuksessa. Nousu voi vaikuttaa pieneltä, mutta sitä ei voida sivuuttaa, kun otetaan huomioon kyseisen väestön kardiovaskulaarinen riski ja se, että kyseessä on hoidon oireeton seuraus. Lääkevalmistekomitea katsoi, että riskiä vähentävät lisätoimet eivät riitä poistamaan huolenaihetta, sillä riskin laajuutta ei tunneta tarkalleen. Koska lääkevalmistekomitean arvio turvallisuustiedoista ei muuttunut uudelleenarvioinnissa, tuotetiedot säilyivät muuttumattomina.

Perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita,
- lääkevalmistekomitea arvioi kaikki modafiniilia sisältävien valmisteiden turvallisuudesta ja tehokkuudesta toimitetut tiedot,
- lääkevalmistekomitea katsoi, että modafiniilin käyttöön liittyy merkittäviä riskejä, kuten vakavien sydän- ja verisuonitautien, neuropsykiatristen häiriöiden ja iho- ja yliherkkyysoireiden riski,
- lääkevalmistekomitea katsoi, että näyttö modafiniilia sisältävien valmisteiden merkittävästä kliinisestä tehosta obstruktiivisen uniapnean, vuorotyöperäisen unihäiriön ja idiopaattisen hypersomnian hoidossa on hyvin vähäistä, joten havaitut riskit ovat suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti koituva hyöty, ja
- lääkevalmistekomitea katsoi hyöty-riskisuhteesta seuraavaa:
 - hyöty-riskisuhde on suotuisa, kun valmistetta käytetään tavanomaisesti narkolepsiaan liittyvän liikaunisuuden hoitoon
 - hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa, kun valmistetta käytetään tavanomaisesti obstruktiiviseen uniapneaan liittyvän liikaunisuuden hoitoon
 - hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa, kun valmistetta käytetään tavanomaisesti vuorotyöperäiseen unihäiriöön liittyvän liikaunisuuden hoitoon
 - hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa, kun valmistetta käytetään tavanomaisesti idiopaattiseen hypersomniaan liittyvän liikaunisuuden hoitoon,

lääkevalmistekomitea suositteli modafiniilia sisältävien valmisteiden (ks. liite I) myyntilupien pitämistä voimassa liitteessä IV esitetyin ehdoin. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muutokset on esitetty liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO JA PAKKAUSSELOSTE

Huom: Tämä valmisteyhteenveto ja pakkausseloste olivat ajantasaisia komission päätöstä annettaessa.

Komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa, päivittävät tuoteinformaatiota tarvittaessa. Siksi tämä valmisteyhteenveto ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I) valmisteet 100 mg tabletit
Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I) valmisteet 200 mg tabletit
Ks. liite I - täytetään kansallisesti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet on tarkoitettu aikuisille narkolepsiaan (katalepsian kanssa tai ilman) liittyvän poikkeavan väsymyksen hoitoon.

Poikkeava väsymys määritellään tilaksi, jossa hereillä pysyminen on vaikeaa ja nukahtamisen todennäköisyys sopimattomissa tilanteissa on kasvanut.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on asianmukainen tietämys sairauksista, joiden hoitoon tätä lääkevalmistetta käytetään (ks. kohta 4.1).

Narkolepsian diagnoosi tulee tehdä International Classification of Sleep Disorders (ICSD2) -suosituksen mukaisesti.

Potilasta on seurattava ja hoidon tarve arvioitava kliinisesti määräajoin.

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 200 mg/vrk. Vuorokauden kokonaisannos voidaan ottaa kerta-annoksena aamulla tai kahtena annoksena, aamulla ja keskipäivällä, riippuen lääkärin tekemästä potilaskohtaisesta arviosta ja potilaan hoitovasteesta.

Korkeintaan 400 mg:n annoksia, joko kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna, voidaan käyttää potilailla, joilla ei ole riittävää vastetta modafiniilin 200 mg:n aloitusannokseen.

Pitkäaikainen käyttö

Lääkärien, jotka määräävät modafiniilia pidempiaikaisesti, tulee arvioida pitkäaikaiskäyttö säännöllisin väliajoin potilaskohtaisesti, koska modafiniilin pitkäaikaisen käytön tehoa ei ole arvioitu (yli 9 viikkoa).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Saatavissa oleva tieto ei riitä määrittämään turvallista ja tehokasta annostelua munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Modafiniilin annos tulee puolittaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Tiedot modafiniilin käytöstä iäkkäillä potilailla ovat vähäisiä. Kun otetaan huomioon mahdollinen pienempi puhdistuma ja lisääntynyt systeeminen altistus, suositellaan yli 65-vuotiaiden potilaiden aloitusannokseksi 100 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Modafiniilia ei pidä käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyvien seikkojen johdosta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Kontroloimaton kohtalainen tai vaikea hypertensio, sekä sydämen rytmihäiriöistä kärsiville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unihäiriöiden diagnoosi

Modafiniilia tulee käyttää vain potilailla, joiden poikkeava väsymys on arvioitu perusteellisesti, ja joiden narkolepsian diagnoosi on tehty diagnostisten ICSD-kriteerien mukaisesti. Arviointi sisältää yleensä potilaan anamneesin lisäksi laboratoriossa tehdyt unitutkimukset ja todetun hypersomnian muiden mahdollisten syiden poissulkemisen.

Vaikea ihottuma, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä ja lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita

Sairaalahoitoon ja hoidon keskeyttämiseen johtavaa vakavaa ihottumaa on raportoitu modafiniilin käytön yhteydessä. Tätä esiintyi 1–5 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Yksittäisiä tapauksia on myös raportoitu pitkäaikaisen hoidon jälkeen (esim. 3 kuukautta). Modafiniilin kliinisissä tutkimuksissa hoidon keskeyttämiseen johtaneen ihottuman esiintyvyys oli noin 0,8 % (13 tapausta 1 585:lla potilaalla) pediatriisilla potilailla (ikä alle 17 vuotta); tämä sisältää vaikean ihottuman. Vaikeita ihottumia ei ole raportoitu aikuisilla tehdyissä modafiniilin kliinisissä tutkimuksissa (0 tapausta 4264:stä). **Modafiniilin käyttö on lopetettava ihottuman ensioireiden ilmaantuessa eikä sitä saa aloittaa uudelleen** (ks. kohta 4.8).

Maa- ja maailmanlaajuisesti markkinoille tulon jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa on raportoitu aikuisilla ja lapsilla harvinaisia tapauksia vaikeasta tai hengenvaarallisesta ihottumasta, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), Lyellin oireyhtymä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, TEN), ja lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS).

Pediatriset potilaat

Modafiniilin käyttöä ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa koskevia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty lapsilla, ja koska on olemassa vaikean ihon yliherkkyysreaktion ja psyykkisten haittavaikutusten riski.

Monielinyliherkkyysreaktio

Monielinyliherkkyysreaktioita, mukaan lukien ainakin yksi kuolemantapaus markkinoille tulon jälkeen saaduissa käyttökokemuksissa, on ilmennyt läheisessä ajallisessa yhteydessä modafiniilin käytön aloittamisen kanssa.

Vaikka raporteja on ollut vain vähän, monielinyliherkkyysreaktiot voivat johtaa sairaalahoitoon tai olla hengenvaarallisia. Ei tunneta mitään tekijöitä, joiden tiedettäisiin ennustavan modafiniiliin

liittyvien monielinyliherkkyyksireaktioiden ilmaantumisen riskiä tai vaikeutta. Tämän häiriön merkit ja oireet olivat moninaiset; potilailla ilmeni kuitenkin tyypillisesti, mutta ei yksinomaan, kuumetta ja ihottumaa, johon liittyi muun elinjärjestelmän oireita. Muita tähän liittyviä manifestaatioita olivat mm. myokardiitti, hepatiitti, epänormaalit maksa-arvot, hematologiset epänormaaliudet (esim. eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia), kutina ja astenia.

Koska monielinyliherkkyyksireaktion ilmeneminen on vaihtelevaa, voi ilmetä muidenkin elinjärjestelmien oireita ja merkkejä, joita ei tässä mainita.

Jos epäillään monielinyliherkkyyksireaktiota, modafiiniilin käyttö on lopetettava.

Psyykkiset häiriöt

Potilaita on seurattava uusien psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai aikaisempien psyykkisten häiriöiden pahenemisen varalta (ks. alla ja kohta 4.8) jokaisen annoksen muuttamisen aikana ja sitten säännöllisesti hoidon aikana. Jos modafiiniilihoitoon liittyviä psyykkisiä oireita kehittyy, modafiiniilin käyttö on lopetettava, eikä sitä saa aloittaa uudelleen. On noudatettava varovaisuutta annettaessa modafiiniilia potilaille, joilla on tai on ollut psyykkisiä häiriöitä, kuten psykoosi, depressio, mania, voimakas ahdistuneisuus, levottomuus, unettomuus tai päihteiden väärinkäyttö (katso alla).

Ahdistuneisuus

Modafiiniiliin liittyy ahdistuneisuuden ilmaantumista tai pahenemista. Vaikeasta ahdistuneisuudesta kärsiviä potilaita saa hoitaa modafiiniililla ainoastaan erikoistuneessa yksikössä.

Itsetuhoihin käyttäytyminen

Modafiiniililla hoidetuilla potilailla on raportoitu itsetuhoista käyttäytymistä (mukaan lukien itsemurhayritykset ja itsemurha-ajatukset). Modafiiniililla hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti itsetuhoisen käyttäytymisen ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos modafiiniiliin liittyviä itsemurhaan liittyviä oireita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Psykoottiset tai maaniset oireet

Modafiiniiliin liittyy psykoottisten oireiden tai maanisten oireiden (mukaan lukien hallusinaatiot, harhaluulot, kiihtymys tai mania) ilmaantumista tai pahenemista. Modafiiniililla hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti psykoottisten tai maanisten oireiden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Psykoottisten tai maanisten oireiden ilmaantuminen voi edellyttää modafiiniilin käytön lopettamista.

Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä modafiiniilia potilaille, joilla on komorbidi kaksisuuntainen mielialahäiriö, koska on mahdollista, että modafiiniili aiheuttaa näille potilaille sekamuotoisen/maanisen jakson.

Aggressiivinen tai vihamielinen käytös

Modafiiniilihoito voi aiheuttaa aggressiivisen tai vihamielisen käyttäytymisen alkamista tai pahenemista. Modafiiniililla hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti aggressiivisen tai vihamielisen käyttäytymisen ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos oireita ilmenee, modafiiniilin käyttö on mahdollisesti lopetettava.

Kardiovaskulaariset riskit

Ennen modafiiniilin käytön aloittamista suositellaan, että kaikille potilaille tehdään EKG-tutkimus. Potilaat, joilla on poikkeavia löydöksiä, on arvioitava ja hoidettava erikoislääkärin toimesta ennen kuin modafiiniilihoitoa harkitaan.

Modafiiniilia saavien potilaiden verenpainetta ja sydämensykettä on seurattava säännöllisesti. Modafiiniilin käyttö on lopettava potilailla, joille kehittyy rytmihäiriö tai kohtalainen tai vaikea hypertensio, eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin tila on arvioitu ja hoidettu asianmukaisesti. Modafiiniilitabletteja ei suositella potilaille, joilla on tai on ollut vasemman kammion hypertrofia tai cor pulmonale ja mitraaliläppäprolapsista kärsivillä potilailla, joilla mitraaliläppäprolapsi on ilmennyt

heidän saadessaan aikaisemmin keskushermostoa stimuloivia lääkkeitä. Tähän oireyhtymään voi liittyä iskeemisiä EKG-muutoksia, rintakipua tai rytmihäiriö.

Unettomuus

Koska modafiniili edistää valveillaoloa, on oltava varovainen unettomuuden oireiden varalta.

Unihygienian ylläpitäminen

Potilaille on kerrottava, että modafiniili ei ole unen korvike ja hyvää unihygieniaa on pidettävä yllä. Nautitun kofeiinin määrä on kenties selvitettävä hyvän unihygienian varmistamiseksi.

Steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Hedelmällisessä iässä olevien, seksuaalisesti aktiivisten naisten raskaudenehkäisy on suunniteltava ennen modafiniilin aloittamista. Koska steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa olla alentunut, kun niitä käytetään yhdessä modafiniilin kanssa, vaihtoehtoisten tai samanaikaisesti käytettävien raskaudenehkäisy menetelmien käyttö on suositeltavaa modafiniilin käytön aikana ja vielä kahden kuukauden ajan modafiniilin käytön lopettamisen jälkeen (ks. myös kohta 4.5 koskien mahdollisia yhteisvaikutuksia steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa).

Väärinkäyttö, huumeikäyttö, kulkeutuminen laittomille markkinoille

Vaikka modafiniililla tehdyt tutkimukset ovatkin osoittaneet riippuvuuden olevan mahdollista, mahdollisuutta riippuvuuden kehittymiselle pitkäaikaisessa käytössä ei voida sulkea täysin pois. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa modafiniilia potilaille, jotka ovat tai ovat olleet alkoholin, lääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttäjiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Modafiniili voi voimistaa omaa metaboliaansa indusoimalla CYP3A4/5-aktiivisuutta, mutta vaikutus on vaatimaton, eikä sillä todennäköisesti ole merkittäviä kliinisiä seurauksia.

Antikolylsantit: CYP-aktiivisuuden voimakkaiden indusoiden, kuten karbamatsapiinin ja fenobarbitaalin, samanaikainen anto saattaa pienentää modafiniilipitoisuuksia plasmassa. Koska modafiniili voi mahdollisesti estää CYP2C19:ää ja suppressoida CYP2C9:ää, fenytoiinin puhdistuma saattaa alentua, kun modafiniilia annetaan samanaikaisesti. Potilaita on seurattava fenytoiinimyrkytyksen oireiden varalta, ja fenytoiinin plasmapitoisuuksia on kenties syytä mitata säännöllisesti modafiniilihoitoa aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Steroidaaliset ehkäisyvälineet: Steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä modafiniilin aiheuttaman CYP3A4/5:n induktion johdosta. Modafiniilihoitoa saavilla potilailla suositellaan vaihtoehtoisten tai samanaikaisten ehkäisy menetelmien käyttöä. Riittävä ehkäisy edellyttää näiden menetelmien jatkamista kahden kuukauden ajan modafiniilin käytön lopettamisen jälkeen.

Masennuslääkkeet: Monet trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä. Potilailla, joilla CYP2D6 puuttuu (noin 10 % valkoihoisesta väestöstä), normaalisti avustavana metaboliareittinä toimiva CYP2C19 tulee tärkeämmäksi. Koska modafiniili voi estää CYP2C19:ää, nämä potilaat voivat tarvita pienempiä masennuslääkeannoksia.

Antikoagulantit: Koska modafiniili voi mahdollisesti suppressoida CYP2C9:ää, varfariinin puhdistuma voi pienentyä kun modafiniilia annetaan samanaikaisesti. Protrombiiniaikoja on seurattava säännöllisesti modafiniilin käytön 2 ensimmäisen kuukauden aikana ja modafiniiliannoksen muutosten jälkeen.

Muut lääkevalmisteet: Aineilla, jotka eliminoituvat suurimmaksi osaksi CYP2C19-metabolian välityksellä, kuten diatsepaami, propranololi ja omepratsoli, puhdistuma voi olla pienentynyt annettaessa samanaikaisesti modafiniilia, jolloin niiden annosta on kenties pienennettävä. Lisäksi CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5 aktiivisuuden induktiota *in vitro* on havaittu ihmisen hepatosyyteissä, ja mikäli tämä ilmeni *in vivo*, se alentaisi näiden entsyymien metaboloimien

lääkeaineiden pitoisuutta veressä, ja näin kenties vähentäisi niiden terapeuttista tehoa. Tulokset kliinisistä yhteisvaikutustutkimuksista viittaavat siihen, että laajimmat vaikutukset saattavat kohdistua CYP3A4/5:n substraatteihin, jotka eliminoituvat merkittävästi presysteemisesti, erityisesti CYP3A-entsyymien vaikutuksesta maha-suolikanavassa. Esimerkkejä ovat mm. siklosporiini, HIV-proteasiin estäjät, buspironi, triatsolaami, midatsolaami ja useimmat kalsiumkanavan salpaajat ja statiinit. Yhdessä tapausselostuksessa havaittiin siklosporiinipitoisuuden pienentyneen 50 % siklosporiinia saavalla potilaalla, jolle aloitettiin samanaikainen modafiniilihoito.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja modafiniilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Modafiniilia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä. Koska modafiniili saattaa vähentää suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa, edellytetään muiden vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä (ks. kohta 4.5.)

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet modafiniilin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (katso tarkempia tietoja kohdasta 5.3).

Modafiniilia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille, jotka ovat epänormaalin uneliaita ja jotka käyttävät modafiniilia, on kerrottava että heidän valveillaolonsa taso ei kenties palaa normaaliksi. Poikkeavan väsyneitä potilaita, mukaan lukien ne, jotka käyttävät modafiniilia, on arvioitava säännöllisesti väsymyksen asteen suhteen ja tarpeen vaatiessa heitä on kehoitettava välttämään ajamista tai muuta mahdollisesti vaarallista toimintaa. Haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen tai huimaus, saattavat vaikuttaa ajokykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1561 modafiniilia käyttävää potilasta sellaisten haittavaikutusten yleisyys, joiden ajatellaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, oli seuraava: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on päänsärky, jota ilmeni noin 21 %:lla potilaista. Tämä on yleensä lievää tai kohtalaista, annosriippuvaista ja häviää muutaman päivän kuluessa.

Infektiot

Melko harvinainen: faryngiitti, sinuiitti

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: eosinofilia, leukopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: lievä allerginen reaktio (esim. heinänuhan oireet)

Tuntematon: angioedeema, urtikaria (nokkosihottuma). Yliherkkyysreaktiot (joissa on ilmennyt sellaisia oireita kuten kuume, ihottuma, lymfadenopatia ja merkkejä muiden elimien samanaikaisesta affisiosta).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: vähentynyt ruokahalu

Melko harvinainen: hyperkolesterolemia, hyperglykemia, diabetes mellitus, lisääntynyt ruokahalu

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: hermostuneisuus, unettomuus, ahdistuneisuus, masennus, epänormaali ajatukset, sekavuus.

Melko harvinainen: unihäiriö, emotionaalinen epävakaus, vähentynyt libido, vihamielisyys, depersonalisaatio, persoonallisuushäiriö, epänormaali unet, levottomuus, aggressiivisuus, itsemurha-ajatukset.

Harvinainen: hallusinaatiot, mania, psykoosi.

Tuntematon: harhaluulot

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Yleinen: huimaus, uneliaisuus, parestesia

Melko harvinainen: dyskinesia, hypertonia, hyperkinesia, amnesia, migreeni, vapina, huimaus, keskushermoston stimulaatio, hypoestesia, koordinaatiohäiriöt, liikehäiriö, puhehäiriö, makuaistin muuttuminen

Silmät

Yleinen: näön hämärtyminen

Melko harvinainen: epänormaali näkökyky, silmien kuivuminen

Sydän

Yleinen: takykardia, sydämentykytys

Melko harvinainen: lisälyönnit, rytmihäiriö, bradykardia

Verisuonisto

Yleinen: vasodilataatio

Melko harvinainen: hypertensio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea, lisääntynyt yskiminen, astma, nenäverenvuoto, nuha

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, suun kuivuminen, ripuli, dyspepsia, ummetus

Melko harvinainen: ilmavaivat, refluksi, oksentelu, dysfagia, kielitulehdus, haavaumat suussa

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: hikoilu, ihottuma, akne, kutina

Tuntematon: vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä ja lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: selkäkipu, niskakipu, lihaskipu, lihasheikkous, suonenvetokohtaukset, nivelkipu, nykiminen

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: epänormaali virtsa, tiheävirtsaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: kuukautishäiriö

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia, rintakipu

Melko harvinainen: perifeerinen turvotus, jano

Tutkimukset

Yleinen: epänormaalit tulokset maksa-arvoissa, annosriippuvainen alkalisen fosfaatin (AFOS) ja gammaglutamylitransferaasin määrien (GGT) -arvojen kohoaminen

Melko harvinainen: epänormaali EKG, painonnousu, painonlasku

4.9 Yliannostus

Modafiniilin yliannostukseen useimmin liittyviä oireita, joko yksinään tai muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ovat olleet mm. unettomuus, keskushermosto-oireet kuten levottomuus, epätietoisuus ajasta tai paikasta, sekavuus, kiihottuneisuus ja hallusinaatio; ruoansulatukseen liittyvät oireet kuten pahoinvointi ja ripuli; ja kardiovaskulaariset muutokset kuten takykardia, bradykardia, hypertensio ja rintakipu.

Hoito

On harkittava oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Suositellaan sairaalahoitoa ja psykomotorisen tilan tarkkailua; kardiovaskulaarista seuranta tai tarkkailua, kunnes potilaan oireet ovat poistuneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet; keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA

Modafiniili edistää valveillaoloa monilla lajeilla, ihminen mukaan lukien. Tarkkaa mekanismia (tarkkoja mekanismeja), joilla modafiniili edistää valveillaoloa, ei tunneta.

Non-kliinisissä malleissa modafiniililla on heikkoja tai merkityksettömiä vuorovaikutuksia niiden reseptorien kanssa, jotka osallistuvat uni-/valvetilojen säätelyyn (esim. adnosiini, bentsodiatsepiini, dopamiini, GABA, histamiini, melatoniini, noradrenaliini, oreksiini ja serotoniini). Modafiniili ei myöskään estä seuraavien entsyymien toimintaa: adenylyylisyklaasi, katekoli-O-metyylitransferaasi, glutamiinihappodekarboksylaasi MAO-A tai B, typpioksidisyntetaasi, fosfodiesterasit II–VI tai tyrosiinihydroksylaasi. Vaikka modafiniili ei olekaan suoraan vaikuttava dopamiinireseptorin agonisti, in vitro- ja in vivo -tulokset viittaavat siihen, että modafiniili sitoutuu dopamiinin kuljettajaan ja estää dopamiinin takaisinottoa. D1/D2-reseptorin antagonistit antagonisoivat modafiniilin valveillaoloa edistäviä vaikutuksia, mikä viittaa siihen, että sillä on epäsuoraa agonistivaikutusta.

Modafiniili ei vaikuta olevan suora α_1 -adrenoseptorin agonisti. Modafiniili sitoutuu kuitenkin noradenaliinin kuljettajaan ja estää noradrenaliinin takaisinottoa, mutta nämä vuorovaikutukset ovat heikompia kuin dopamiinin kuljettajan kanssa havaitut. Vaikka modafiniilin indusoimaa valveillaoloa voidaan heikentää α_1 -adrenoseptorin antagonistilla, pratsosiinilla, muissa määritysjärjestelmissä (esim. vas deferens), joissa esiintyy vaste α -adrenoseptorin agonisteille, modafiniililla ei ole vaikutusta.

Non-kliinisissä malleissa yhtä tehokkaasti valveillaoloa edistävät metyyliifenidaatti- ja amfetamiiniannokset lisäävät hermosolujen aktiivisuutta kaikkialla aivoissa, kun taas modafiniili, toisin kuin klassiset psykomotoriset stimulantit, vaikuttaa etupäässä niihin aivojen alueisiin, joiden ajatellaan olevan osallisena kiihottumisen, unen, valveillaolon ja valppauden säätelyssä.

Ihmisillä modafiniili palauttaa ja/tai parantaa valveillaolon ja päiväsaikaan ilmenevän valppauden tasoa ja kestoja annoksesta riippuvalla tavalla. Modafiniilin käyttö johtaa elektrofysiologisiin

muutoksiin, jotka viittaavat lisääntyneeseen valppauteen ja parannuksiin objektiivisissa mittauksissa, jotka koskevat kykyä pitää yllä valveillaoloa.

Modafiniilin tehoa on tutkittu lyhytaikaisissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapnea (OSA), jossa ilmenee liiallista päiväaikaista väsymystä huolimatta jatkuvalla positiivisella hengitystiepaineella spontaanihengityksen aikana (CPAP) annetusta hoidosta. Vaikka havaittiinkin tilastollisesti merkitsevää korjaantumista uneliaisuudessa, tehon suuruus ja vasteprocentti modafiniilille oli pieni, kun sitä arvioitiin objektiivisilla mittauksilla ja se rajoittui hoidettujen potilaiden pieneen alapopulaatioon. Tämä huomioon ottaen, ja sen tunnetun turvallisuusprofiilin johdosta, osoitettu hyöty ei ole suurempi kuin riskit.

5.2 Farmakokinetiikka

Modafiniili on raseeminen yhdiste ja enantiomeereilla on erilainen farmakokinetiikka, jossa R-isomeerin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on aikuisilla kolme kertaa pitempi kuin S-isomeerin eliminaation puoliintumisaika.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Modafiniilin farmakokineettiset ominaisuudet ovat lineaarisia ja ajasta riippumattomia. Systeeminen altistuminen kasvaa suhteessa annokseen alueella 200–600 mg.

Imeytyminen

Modafiniili imeytyy hyvin, plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 2–4 tuntia annostelusta. Ruoalla ei ole vaikutusta modafiniilin biologiseen kokonaishyötyosuuteen; imeytyminen (t_{max}) voi kuitenkin viivästyä noin yhdellä tunnilla, jos modafiniili otetaan ruoan kanssa.

Jakautuminen

Modafiniili sitoutuu kohtalaisesti plasmaproteiineihin (noin 60 %), etupäässä albumiiniin, mikä viittaa siihen, että voimakkaasti sitoutuneiden lääkkeiden kanssa tapahtuvan yhteisvaikutuksen riski on vähäinen.

Biotransformaatio

Modafiniili metaboloituu maksassa. Päämetaboliitilla (40–50 % annoksesta), modafiniilihapolla, ei ole farmakologisia vaikutuksia.

Eliminaatio

Modafiniili ja sen metaboliitit erittyvät etupäässä munuaisten kautta, ja pieni osa eliminoituu muuntumattomana (< 10 % annoksesta).

Modafiniilin eliminaation todellinen puoliintumisaika useiden annosten jälkeen on noin 15 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikea krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma enintään 20 ml/min) ei vaikuttanut merkittävästi modafiniilin farmakokinetiikkaan annoksella 200 mg, mutta altistus modafiniilihapolle lisääntyi 9-kertaisesti. Saatavissa ei ole riittävästi tietoja annostelun turvallisuuden ja tehokkuuden määrittämiseksi munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla modafiniilin oraalinen puhdistuma väheni noin 60 prosentilla, ja vakaan tilan pitoisuus kaksinkertaistui, verrattuna terveissä tutkimushenkilöissä havaittuihin arvoihin. Modafiniilin annos tulee puolittaa vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät

Saatavissa on vain vähän tietoja modafiniilin käytöstä iäkkäillä potilailla. Kun otetaan huomioon mahdollinen alentunut puhdistuma ja lisääntynyt systeeminen altistus, suositellaan että yli 65-vuotiaat potilaat aloittavat hoidon annoksella 100 mg/vrk.

Pediatriiset potilaat

6–7-vuotiailla potilailla arvioitu puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja pitenee iän myötä, kunnes puoliintumisaika lähenee aikuisten arvoa (noin 15 tuntia). Tätä puhdistuman eroa vähentää osittain nuorempien potilaiden pienempi koko ja pienempi paino, mikä johtaa vertailukelpoiseen altistumiseen vertailukelpoisten annosten antamisen jälkeen. Lapsilla ja nuorilla on aikuisiin verrattuna suuremmat pitoisuudet yhtä verenkierrossa havaittavaa metaboliittia, modafiniilisulfonia.

Lisäksi kun modafiniilia annostellaan toistuvasti lapsille ja nuorille, havaitaan ajasta riippuva systeemisen altistumisen väheneminen, joka tasaantuu noin viikolla 6. Kun vakaa tila on saavutettu, modafiniilin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ilmeisesti muutu, kun annostelua jatketaan enintään 1 vuoden ajan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset yksittäistä annosta tai toistuvia annoksia käytettäessä eivät tuoneet esiin mitään erityistä toksista vaikutusta eläimissä.

Modafiniilia ei pidetä mutageenisena tai karsinogeenisena.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin kohonnut ilmaantuvuus luuston muutoksissa (kylkiluiden lukumäärän muutosta ja luutumisen viivästymistä), embryofetaalista letaalisuutta (implantaation aikainen menetys ja resorptiot) ja jonkin verran näyttöä kuolleena syntymisestä (vain rotat) ilman maternaalista toksisuutta kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Systeemisillä altistuksilla, jotka vastasivat ihmisille suositeltua maksimiannosta, ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä mitään näyttöä teratogeenisestä potentiaalista.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutusta hedelmällisyyteen, eikä mitään teratogeenistä vaikutusta, eikä mitään vaikutusta jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kasvuun tai kehittymiseen.

Eläinten altistuminen modafiniilille, perustuen todellisiin plasmapitoisuuksiin yleistoksikologissa, lisääntymis- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, oli vähäisempää tai samansuuruista kuin ihmisillä odotettiin olevan. Tämä tilanne johtuu metabolisesta autoinduktiosta, joka havaittiin prekliinisissä tutkimuksissa. Eläinten altistuminen modafiniilille mg/painokilo-annoksen perusteella yleistoksikologiaa, lisääntymistä ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa oli kuitenkin suurempi kuin samalla perusteella laskettu odotettu altistuminen ihmisissä.

Rotilla tehdyssä peri-postnataalitutkimuksessa modafiniilin pitoisuus maidossa oli noin 11,5 kertaa korkeampi kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita 100 mg:n tabletit
Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita 200 mg:n tabletit
Modafiniili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos saat haittavaikutuksia, jotka huolestuttavat sinua, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet ovat ja mihin niitä käytetään
2. Ennen kuin otat Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita
3. Miten Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Modafiniilia sisältävien lääkevalmisteiden säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ MODAFINIILIA SISÄLTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET OVAT JA MIHIN NIITÄ KÄYTETÄÄN

Tablettien vaikuttava aine on modafiniili.

Modafiniilia voivat käyttää narkolepsiasta kärsivät aikuiset helpottamaan hereillä pysymistä. Narkolepsia on tila, joka aiheuttaa poikkeavaa väsymystä päiväsaikaan ja taipumusta nukahtaa äkillisesti sopimattomissa tilanteissa (nukahtamiskohtaukset). Modafiniili saattaa parantaa narkolepsiaa ja vähentää nukahtamiskohtauksien todennäköisyyttä, mutta voi olla muitakin keinoja tilasi parantamiseen, ja lääkärisi antaa asiasta neuvoja.

2. ENNEN KUIN OTAT MODAFINIILIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA

Älä käytä Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita, jos:

- olet **allerginen** (yliherkkä) modafiniilille tai näiden tablettien jollekin muulle aineelle (katso kohta 6 ”Mitä Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet sisältävät”).
- sinulla on **epäsäännöllinen sydämensyke**
- sinulla on **huonossa hoitotasapainossa oleva kohtalainen tai vaikea verenpainetauti** (hypertensio)

Ole erityisen varovainen Modafiniilia sisältävien lääkevalmisteiden suhteen, jos:

- sinulla on **sydänongelmia** tai **korkea verenpaine**. Lääkärisi on tutkittava nämä säännöllisesti, kun otat Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita.
- sinulla on koskaan ollut **masennusta, mielialan mataluutta, ahdistuneisuutta, psykoosi** (todellisuudentajun menettäminen) tai **mania** (yli-innostunut tai ylionnellinen olo), tai **kaksisuuntainen mielialahäiriö**, koska Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet voivat pahentaa tilaasi.
- sinulla on **munuais-** tai **maksaongelmia** (koska sinun on otettava pienempi annos)
- sinulla on ollut aikaisemmin ongelmia **alkoholin** tai **huumeiden** kanssa.

Alle 18-vuotiaat lapset eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

Muita keskustelunaiheita lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa

- Jotkut henkilöt ovat raportoineet, että heillä on ollut **itsemurha-ajatuksia** tai **aggressiivisia ajatuksia** tai **käyttäytymistä** käyttäessään tätä lääkevalmistetta. **Kerro heti lääkärille**, jos huomaat tulevasi **masentuneeksi, tunnet olevasi aggressiivinen tai vihamielinen** muita ihmisiä kohtaan tai sinulla on **itsemurha-ajatuksia** tai käytöksesi muuten muuttuu (katso kohta 4). Haluat kenties pyytää perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan sinua pitämään silmällä mahdollisia masennuksen merkkejä tai muita käyttäytymismuutoksia.
- Tähän lääkevalmisteseen voi mahdollisesti tulla riippuvaiseksi pitkäaikaiskäytössä. Jos sinun on käytettävä sitä pitkän aikaa, lääkärisi tarkistaa säännöllisin väliajoin, että se on edelleen sinulle paras lääke.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet ja tietyt muut lääkkeet voivat vaikuttaa toinen toisiinsa ja lääkärisi on kenties säädettävä ottamiasi annoksia. Se on erityisen tärkeää, jos käytät parhaillaan mitään seuraavista lääkkeistä yhdessä Modafiniilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa:

- **hormoniehkäisyvalmisteita** (mukaan lukien ehkäisytabletit, implantit, kierukat ja ehkäisykannat). Sinun on harkittava muita ehkäisy menetelmiä, kun käytät Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita ja ainakin 2 kuukauden ajan hoidon lopettamisesta, koska Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet vähentävät niiden tehoa.
- **omepratsoli** (happorefluksiiniin, ruoansulatushäiriöihin tai mahahaavaan)
- viruslääkkeet HIV-infektion hoitoon (proteasiinin estäjät, esim. indinaviiri tai ritonaviiri)
- **siklosporiini** (käytetään estämään elinsiirteen hyljintää, tai niveltulehduksen tai psoriasisin hoitoon)
- **epilepsialääkkeet** (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini)
- **masennuslääkkeet** (esim. amitriptyliini, sitalopraami tai fluoksetiini) tai **ahdistuneisuuslääkkeet** (esim. diazepam)
- verta ohentavat lääkkeet (esim. **varfariini**). Lääkärisi seuraa veresi hyytymisaikoja hoidon aikana.
- kalsiumkanavan salpaajat tai beetasalpaajat **korkean verenpaineen** tai sydänvaivojen hoitoon (esim. amlodipiini, verapamiili tai propranololi).
- statiinilääkkeet **kolesterolin** alentamiseen (esim. atorvastatiini tai simvastatiini).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana (tai ajattelet että saatat olla raskaana), suunnittele tulevasi raskaaksi tai imetät, sinun ei pidä ottaa Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita. Ei tiedetä, haittaako lääkkeesi syntymätöntä vauvaa.

Keskustele lääkärin kanssa ehkäisymenetelmistä, jotka ovat sinulle sopivia kun käytät Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita (ja kahden kuukauden ajan käytön lopettamisesta) tai jos sinulla on mitään muita huolenaiheita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet voivat aiheuttaa näön hämärtymistä tai huimausta jopa 1 ihmisellä 10:stä. Jos lääkevalmisteella on sinuun tämä vaikutus tai jos huomaat, että olet edelleen hyvin uninen tätä lääkettä käyttäessäsi, älä yritä ajaa tai käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Modafiniilia sisältävien lääkeaineiden sisältämistä aineista

[Täytetään kansallisesti]

3. MITEN MODAFINIILIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA OTETAAN

Ota Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera.

Aikuiset

Tavallinen annos on 200 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan ottaa kerran vuorokaudessa (aamulla) tai jaettuna kahteen annokseen vuorokaudessa (100 mg aamulla ja 100 mg keskipäivällä).

Lääkäri voi joissakin tapauksissa päättää nostaa vuorokausiannoksesi korkeintaan 400 mg:aan.

Läikkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Tavallinen annos on 100 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan ottaa kerran vuorokaudessa (aamulla) tai jaettuna kahteen annokseen vuorokaudessa (50 mg aamulla ja 50 mg keskipäivällä).

Lääkäri nostaa annoksesi (korkeintaan 400 mg:aan vuorokaudessa) vain, jos sinulla ei ole maksa- tai munuaisongelmia.

Aikuiset, joilla on vaikeita maksa- tai munuaisongelmia

Tavallinen annos on 100 mg päivässä.

Lääkäri seuraa hoitoasi säännöllisesti ja tarkistaa, että se on sinulle sopiva.

Jos otat enemmän Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita kuin sinun pitäisi

Jos otat liian paljon tabletteja, saatat tuntea olosi huonovointiseksi, rauhattomaksi, epätietoiseksi esim. ajasta tai paikasta, sekavaksi tai kiihtyneeksi. Sinulla voi myös olla univaikeuksia, ripulia, hallusinaatioita (olemattomien asioiden aistimista), rintakipuja, sydämensykkeen nopeus voi muuttua tai verenpaine kohota.

Ota yhteys lähimmän sairaalan ensiapuosastoon tai kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi. Ota tämä esite ja jäljellä olevat tabletit mukaan.

Jos unohtat käyttää Modafiniilia sisältäviä lääkevalmisteita

Jos unohtat ottaa lääkkeen, ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteetkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta tämän lääkkeen ottaminen ja **kerro lääkärille välittömästi**, jos:

- sinulla on äkillisiä hengitysvaikeuksia, tai vinkuva hengitys tai kasvot tai kurkku alkaa turvota.
- huomaat ihottuman tai kutinaa (erityisesti jos se vaikuttaa koko ruumiiseen). Vaikeat ihottumat voivat aiheuttaa rakkuloita ihoon tai ihon kesimistä, haavaumia suuhun, silmiin, nenään tai sukuelimiin. Sinulla voi myös olla korkea ruumiinlämpötila (kuume) ja verikokeiden tulokset voivat olla epänormaaleja.
- huomaat mitään muutoksia mielenterveydessä ja hyvinvoinnissa. Merkkejä voivat olla mm:
 - mielialan vaihtelut tai epänormaalit ajatukset,
 - aggressio tai vihamielisyys,
 - hajamielisyys tai sekavuus,

- äärimmäisen onnellisuuden tunne,
- yli-innostuminen tai hyperaktiivisuus,
- ahdistuneisuus tai hermostuneisuus,
- masennus, itsemurha-ajatukset tai itsetuhoainen käyttäytyminen,
- levottomuus tai psykoosi (todellisuudentajun katoaminen, johon voi liittyä harhaluuloja tai olemattomien asioiden aistimista), irrallinen tai turta olo, tai persoonallisuushäiriö.

Muita haittavaikutuksia ovat muun muassa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 ihmisellä 10:stä):

- päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 ihmisellä 10:stä):

- huimaus
- uneliaisuus, äärimmäinen väsymys tai univaikeudet (unettomuus)
- tietoisuus sydämensykkeestä, joka voi olla normaalia nopeampi
- rintakipu
- punoitus
- suun kuivuminen
- ruokahalun menetys, pahoinvointi, mahakipu, ruoansulatushäiriöt, ripuli tai ummetus
- heikkous; turtuneisuus tai pistely käsissä tai jaloissa (”puutuminen”)
- näön hämärtyminen
- epänormaalit arvot maksan toimintakykyä mittaavissa verikokeissa (maksaentsyymit koholla)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 ihmisellä 100:sta):

- selkäkipu, niskakipu, lihaskipu, lihasheikkous, jalkakrampit, nivelkipu, nykiminen tai vapina
- huimaus (pyörimisen tunne)
- vaikeus liikuttaa lihaksia sulavasti tai muut liikkumisongelmat, lihasjännitys, koordinaatio-ongelmat
- heinänuhaoireet, mukaan lukien kutiseva/vuotava nenä tai vetistävät silmät
- lisääntynyt yskä, astma tai hengenahdistus
- ihottuma, akne tai kutiava iho
- hikoilu
- verenpaineen muutokset (korkea tai matala), epänormaali sydänekäyrä (EKG), ja epäsäännöllinen tai epätavallisen hidas sydämensyke
- nielemishäiriöt, turvonnut kieli tai suun haavaumat
- liiallisia ilmaivoja, refluksi (nesteen paluu mahasta), ruokahalun lisääntyminen, painon muutokset, jano tai makuaistin muutos
- pahoinvointi (oksentelu)
- migreeni
- puhehäiriöt
- diabetes, jossa verensokeri on koholla
- veren korkeat kolesteroliarvot
- turvonneet kädet ja jalat
- unihäiriöt tai epänormaalit unet
- sukuvietin katoaminen
- verenvuoto nenästä, kurkkukipu tai tulehtuneet nenäkäytävät (sinuiitti)
- näkökyky epänormaali tai silmien kuivuminen
- virtsa epänormaali tai tavallista tiheämpi virtsaaminen
- epänormaalit kuukautiset
- epänormaalit verikokeiden arvot, jotka osoittavat, että valkosolujen määrä on muuttunut

Jos mikään näistä haittavaikutuksista alkaa häiritä, tai koet haittavaikutuksia, joita ei ole lueteltu, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

5. MODAFINIILIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän "Exp" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Modafiniilia sisältävät lääkevalmisteet sisältävät

Kukin tabletti sisältää modafiniilia (joko 100 mg tai 200 mg) vaikuttavana aineena. Tabletit sisältävät myös [täytetään kansallisesti] muina aineina.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistajat

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

LIITE IV

MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava viitejäsenvaltion tarvittaessa koordinoimina, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Tiedotus

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisille tämän modafiniilia koskevan arvioinnin tuloksesta näille suoraan osoitetulla kirjeellä (DHPC), joka jaetaan maanantaina viisi päivää Euroopan komission päätöksen jälkeen. Lääkevalmistekomitean kanssa on sovittu sen sisällön pääkohdista, ja kukin jäsenvaltio varmistaa, että kansalliselle kielelle käännetyssä tekstissä on asiaan liittyvät tiedot.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Myyntiluvan haltijat toimittavat kolmen kuukauden kuluessa komission päätöksestä analyysin epidemiologisen kardiovaskulaarisen turvallisuustutkimuksen toteutettavuudesta. Tutkittavat seikat ovat seuraavat: sydäninfarktin ensimmäinen esiintyminen, kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolema ja sairaalahoito sekä kaikista syistä johtuva kuolleisuus. Jos tieteellisesti hyväksyttävä, hyvin suunniteltu ja tarkoituksenmukainen tutkimus on toteutavuusanalyysin perusteella mahdollinen, myyntiluvan haltijat sitoutuvat toimittamaan yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman kahden kuukauden kuluessa ja esittämään lopullisen tutkimusraportin kuuden kuukauden kuluessa tutkimuksen päättymisestä.

Käyttöohjeista poikkeava käyttö

Myyntiluvan haltijat tekevät modafiniilin käytöstä perushoidossa takautuvan tutkimuksen, jossa haetaan ja analysoidaan ainakin Yhdistyneen kuningaskunnan GPRD-tietokannan (General Practice Research Database) tiedot. Lisäksi on harkittava muiden EU-maiden tietokantojen käyttöä, kuten Alankomaiden lääkkeiden vaikutuksia tutkivan PHARMO-instituutin (Institute for Drug Outcomes Research) ja Ranskan Cegedimin. Tutkimus on aloitettava kahden kuukauden kuluessa komission päätöksestä, ja loppuraportti on toimitettava kuuden kuukauden kuluessa tutkimuksen aloittamisesta.

Iho- ja yliherkkyysoireet

Myyntiluvan haltijat tekevät Yhdysvaltain laajojen linkitettyjen korvaustietokantojen pohjalta farmakoepidemiologisen tutkimuksen, jossa arvioidaan Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin esiintyvyyttä. Tutkimus on tarkoitus aloittaa syyskuussa 2010, ja loppuraportti toimitetaan vuoden 2011 viimeisellä neljänneksellä.

Myyntiluvan haltijat jatkavat vakavien ihoreaktioiden seurantaan saksalaisessa SCAR-rekisterissä (Severe Cutaneous Adverse Reactions). Tiedot esitetään modafiniilin tulevissa määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa (PSUR).

Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

Myyntiluvan haltijat arvioivat ja toimittavat tiedot tutkimuksesta, joka koskee viihdekäyttöä ja päihdekäyttöön luovuttamista Yhdistyneen kuningaskunnan yliopisto-opiskelijoiden keskuudessa. Tutkimuksen suunnittelee Liverpoolin John Moores -yliopiston farmasian ja biomolekyylitieteiden laitoksen kansanterveysyksikkö. Tiedot toimitetaan heti kun ne saadaan tutkijoilta. Tutkimustietojen päivitykset esitetään modafiniilin tulevissa määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa (PSUR).

Raskaus ja imetys

Yksi myyntiluvan haltija on laatinut Yhdysvalloissa raskausrekisterin, johon kerätään järjestelmällisesti tietoa modafiniilialtistuksen vaikutuksesta hedelmällisessä iässä oleviin naisiin raskauden ja synnytyksen aikana. Rekisterin tietojen päivitykset esitetään modafiniilin tulevissa määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa (PSUR).

Kun komission päätös on annettu, myyntiluvan haltijat toimittavat kansallisille toimivaltaisille viranomaisille riskinhallintasuunnitelman päivitetyn version, jossa otetaan huomioon kaikki lääkevalmistekomitean menettelyn aikana antamat suositukset ja johon sisältyvät kaikki myyntiluvan ehdoissa kuvatut tutkimukset.