

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDU UN
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS (EEZ)**

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg Tabletten	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Dānija	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īslande	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īrija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalīb valsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdon	Provigil 100mg Tablets	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200 mg Tablets	200 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100 mg	Tablete	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS
GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMĀ UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJĀS**

ZINATNISKIE SECINĀJUMI

Zāļu, kas satur modafinilu, zinātniskā novērtējuma kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Modafinils ir bezmiegu veicinošs līdzeklis. Šobrīd tas ir apstiprināts 21 Eiropas valstī, un apstiprinātās indikācijas dažādās dalībvalstīs ir atšķirīgas. Vienīgā indikācija, kas apstiprināta visās dalībvalstīs, kur reģistrētas šīs zāles, ir miegainība, kas saistīta ar narkolepsiju. Pārējās modafinila indikācijas ir pārmērīga miegainība, kas saistīta ar:

- idiopātisku hipersomniju (IH), apstiprināta 4 dalībvalstīs;
- obstruktīvu miega apnoe (OSA), apstiprināta 11 dalībvalstīs;
- vidējiem līdz smagiem hroniskiem maiņu darba izraisītiem miega traucējumiem (SWSD), apstiprināta 10 dalībvalstīs.

Modafinilu pirmo reizi ES reģistrēja Francijā 1992. gada jūnijā. Darbības mehānisms nav pilnībā izprasts, taču dažādu veikto pētījumu pastāvīgākie konstatējumi liecina par nomācošu iedarbību uz dopamīna un norepinefrīna transportētājiem.

2007. gadā bažas saistībā ar nopietniem psihiskiem traucējumiem (suicidālas domas/ uzvedība, psihozes un mānijas simptomi) un nopietniem ādas un zemādas audu bojājumiem (ieskaitot multiformo eritēmu un Stīvensa-Džonsona sindromu) bija iemesls, lai veiktu datu no klīniskajiem pētījumiem un Farmakovigilances darba grupas (PhVWP) spontānajiem ziņojumiem par zāļu blakusparādībām pārskatīšanu. Īpaši dati no klīniskajiem pētījumiem izraisīja bažas par nopietniem ādas bojājumiem, kuru gadījumā nepieciešama hospitalizācija, saistībā ar modafinila lietošanu bērniem. Tā rezultātā visā Eiropā tika atjaunināts modafinila zāļu apraksts, iekļaujot tajā stingrākus brīdinājumus.

Zāļu un veselības aprūpes produktu pārvaldes aģentūras (MHRA) vēlāk veikts pētījums atklāja papildus bažas saistībā ar ieguvumu un riska līdzsvaru attiecībā uz indikācijām, par kurām pieejami ļoti ierobežota informācija par iedarbīgumu. Ņemot vērā no jauna atklātos psihisko traucējumu un ādas reakcijas riskus apvienojumā ar kardiovaskulārajiem riskiem, kā arī pierādījumus par ievērojamiem lietošanas apmēriem neatbilstoši instrukcijai un bažas par potenciālu ļaunprātīgu lietošanu, nepareizu un neatbilstošu lietošanu, CHMP uzsāka oficiālu pilnu modafinila ieguvumu un riska līdzsvara pārskatīšanu, izmantojot 31. panta pārskatīšanas procedūru.

Šajā modafinila ieguvumu un riska līdzsvara dažādajās indikācijās izvērtējumā CHMP pārskatīja pieejamo informāciju no preklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem, publicētajiem avotiem un citus datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki (RAĪ). Notika konsultācijas arī ar CHMP Zinātnisko konsultatīvo grupu (SAG).

2. Iedarbīgums

Narkolepsija

Divos iesniegtajos 3. fāzes randomizētos dubultaklos placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos iegūtie rezultāti attiecībā uz abiem objektīvajiem iedarbīguma rādītājiem bija konsekventi un pierādīja statistiski būtiskus modafinila ieguvumus salīdzinājumā ar placebo. Tika atzīmēti arī subjektīvo rādītāju uzlabojumi.

Kopumā šie pētījumi sniedz pierādījumu modafinila īstermiņa iedarbīgumam, ārstējot dienas miegainību narkolepsijas pacientiem.

Tomēr tiek atzīmēts, ka devas – reakcijas profils neliekas lineārs. Faktiski nevienā no rādītājiem netika atzīmēta statistiski būtiska atšķirība starp abām lietotajām modafinila devām (200 un 400 mg).

Iedarbīguma uzturēšanā ilgtermiņā nav pierādīta, jo esošie ilgtermiņa dati ir nekontrolēti.

Obstruktīva miega apnoe

Divos iesniegtajos 3. fāzes randomizētos dubultaklos placebo kontrolētos daudzcentru pētījumos objektīvajos mērītajos parametros bija redzami nelieli uzlabojumi. 303. pētījumā 200 mg un 400 mg modafinila lietošanas rezultātā MWT palielinājās attiecīgi par 1,6 un 1,4 minūtēm salīdzinājumā ar bāzes līniju. Turklāt, atšķirība starp modafinilu un placebo attiecībā uz robustām MWT atšķirībām bija ļoti neliela (6-10%). 402. pētījumā MSLT palielinājās no 7,6 minūtēm pie bāzes līnijas līdz 8,6 minūtēm. Neskatoties uz to, ka šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas, tās ir ļoti nelielas, un tāpēc to klīniskais nozīmīgums tiek apšaubīts. Pēc 4 nedēļas ilgas terapijas 402. pētījuma dalībnieku MSLT rādītāji vēl joprojām bija zemāki par normu (t.i. 10 minūtēm). Turklāt, to pacientu, kuru MSLT rādītāji normalizējās, procentuālais daudzums būtiski neatšķīrās, lietojot modafinilu vai placebo, un tas norāda, ka klīniski nozīmīgs iedarbīgums nav konstatēts. Statistiski nozīmīgas atšķirības tika reģistrētas attiecībā uz subjektīvajiem parametriem (ESS un CGI-C).

Jāatzīmē, ka nevienā no pētījumiem iekļaušanas kritērijos nebija iekļauta objektīva miegainības mērīšana, un tas rada papildus jautājumus par iesaistītās populācijas piemērotību.

Attiecībā uz objektīviem miegainības rādītājiem saskatāmi nelieli īstermiņa uzlabojumi, bet izteiktāka iedarbība redzama attiecībā uz subjektīviem miegainības rādītājiem. Modafinila iedarbība uz subjektīvu miegainību jāinterpretē piesardzīgi dēļ iespējamās terapijas atklāšanās pētījumu laikā sakarā ar modafinila neiropsihisko profilu.

SAG uzskatīja, ka no OSA pacientiem, kuru stāvoklis pilnībā optimizēts ar slimību modificējošu terapiju (piemēram, CPAP) un kuriem ārstēti visi pārējie miegainības cēloņi, modafinila terapija varētu sniegt potenciālu ieguvumu tikai nelielai pacientu apakšgrupai. Tomēr, pēc tam, kad tika izvērtēta OSA pacientu apakšgrupas analīze, balstoties uz prognozētiem faktoriem, CHMP secināja, ka nav iespējams identificēt nevienu konkrētu apakšgrupu, kurā būtu lielākā iespēja, ka modafinils varētu sniegt ieguvumus. Turklāt tika atzīmēts, ka tās atšķirības, kas varētu būt klīniski nozīmīgas saistībā ar objektīviem miegainības vērtējumiem starp modafinilu un placebo, modafinila klīniskajos pētījumos attiecas uz ļoti nelielu pacientu populācijas procentuālo daļu.

Līdzīgi kā narkolepsijas pētījumos netika novērota devas reakcijas ietekme. 400 mg deva 303. pētījumā neizraisīja lielākas MWT atšķirības vai labāku ESS rādītāju salīdzinājumā ar 200 mg devu.

Nav arī pierādīts ilgtermiņa iedarbīgums, jo esošie ilgtermiņa dati ir nekontrolēti un ir tikuši mērīti tikai subjektīvie parametri.

Mainu darba izraisīti miega traucējumi

305. pētījumā (3. fāzes randomizēts dubultakls placebo kontrolēts pētījums) tika novērots neliels, tomēr statistiski būtisks MSLT rādītāja uzlabojums. Tomēr šī pieauguma klīniskais nozīmīgums ir apšaubāms, jo pētījuma noslēgumā pacienti vēl joprojām tika raksturoti kā nopietni slimī (atbilstīgi ICSD-1 nopietna saslimšana tiek saistīta ar MSLT rādītāju, kas zemāks par 5). To papildus apstiprina arī fakts, ka pētījuma noslēgumā pacienti bija pietiekami miegaini, lai atbilstu dalības kritērijiem pētījumā (MSLT < 6 minūtes).

Kaut gan ar modafilu ārstētiem pacientiem tika novērota būtiska CGI-C un PVT rādītāju uzlabošanās, tie ir subjektīvi rādītāji un to derīgums izmantošanai saistībā ar šo specifisko miega traucējumu veidu nav skaidrs.

Kaut gan tika ziņots par nelaiemes gadījumu un gandrīz notikušu nelaiemes gadījumu skaita samazināšanos regulāro braucienu laikā, netika ņemts vērā regulāro braucienu ilgums un netika apkopotas bāzes līnijas vērtības. Tāpēc šīs informācijas vērtība ir ierobežota.

Nav pierādīts arī iedarbīgums ilgtermiņā. Esošie ilgtermiņa dati nav kontrolēti, ir balstīti uz subjektīvu parametru un nav pierādījuši modafinila būtisku iedarbību.

Pēc konsultācijām ar SAG CHMP secināja, ka iedarbība gan subjektīvu, gan objektīvu rādītāju ziņā nesniedza skaidrus pierādījumus par vispārēju labvēlīgu iedarbību.

Idiopātiska hipersomnija

Dati, kas iesniegti, lai pamatotu šo indikāciju, aptver pavisam 6 pacientus, no kuriem 2 faktiski ir pārmērīga miegainība dēļ miega apnoe. Pat ņemot vērā, ka tiek uzskatīts, ka idiopātiskā hipersomnija ir ļoti maz izplatīta (no 1/10 000 līdz 1/25 000 attiecībā uz IH ar ilgstošu miega periodu un no 1/11 000 līdz 1/100 000 attiecībā uz IH bez ilgstoša miega perioda), un tiek atzīti sarežģījumi, kas saistīti ar plašu pētījumu veikšanu, nevar izdarīt secinājumus, kas ļautu pamatot zāļu iedarbīgumu, ar tik ļoti ierobežotu datu kopumu.

3. Drošums

Ādas un paaugstinātas jutības

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par pavisam 16 Stīvensa-Džonsona sindroma/ toksiskas epidermālas nekrolīzes/ multiformās eritēmas gadījumiem. Trīs no tiem bija ar fatālu iznākumu, un lielākajā daļā gadījumu nevarēja izslēgt cēlonisku sakarību. Klīniskajos pētījumos novēroti vēl 3 nopietnas ādas negatīvas reakcijas gadījumi (SCAR), kas izraisa īpašas bažas, ņemot vērā šādu gadījumu ļoti mazo fona skaitu. Fakts, ka visi 3 nopietnie SCAR gadījumi, kas novēroti modafinila klīnisko pētījumu laikā, notikuši bērniem, norāda uz šo reakciju lielāku izplatību pediatriiskajā populācijā.

Cēlonisko saistību starp paaugstinātas jutības reakcijas gadījumiem un modafinilu pierāda gan pēcreģistrācijas dati, gan arī dati no klīniskajiem pētījumiem. Klīniskajos pētījumos par visiem ar paaugstinātu jutību saistītajiem gadījumiem saistībā ar modafinilu tika ziņots biežāk nekā saistībā ar placebo. Cēlonisko sakarību apstiprina arī laika sakarība.

Neskatoties uz to, ka nav skaidras multiorgānu paaugstinātas jutības definīcijas, īpašas bažas rada ziņojumi par alergiskām reakcijām vairākos orgānos (ieskaitot labi dokumentētu gadījumu ar fatālu iznākumu). Tā kā šāda veida gadījumus uzskata par reti, novērotie gadījumi klīnisko pētījumu apstākļos ir negaidīti, un tiek uzskatīts, ka tie norāda, ka izplatība ir lielāka, nekā iepriekš tika uzskatīts.

Nervu sistēmas traucējumi

Saistībā ar modafinilu spontāni ziņots par nopietnām blakusparādībām, kas iedarbojas uz nervu sistēmu, ieskaitot cerebrivaskulārus traucējumus, konvulsijas un ekstrapiramidālus simptomus. Šāda veida notikumi tika novēroti arī klīniskajos pētījumos, un bieži iestāšanās laiks lika domāt par laika saistību ar zālēm. Vairākos gadījumos ziņots arī par pozitīvu atkārtotas pārbaudes rezultātu. Klīniskajos pētījumos,

visi pārējie ar nervu sistēmu saistītie gadījumi, izņemot galvassāpes, reiboņus un katapleksiju, notika gandrīz tikai ar modafinilu ārstētajiem pacientiem.

Psihiski traucējumi

Ir saņemts ievērojams skaits spontānu ziņojumu par blakusparādībām, kas saistītas ar psihiskiem traucējumiem. Ir bijuši 517 naidīguma/agresijas gadījumi (4 no tiem ar fatālu iznākumu), 331 psihozes/psihozu traucējumu gadījums (1 no tiem ar fatālu iznākumu), 330 depresijas gadījumi un 118 pašnāvības/sevis savainošanas gadījumi (15 ar fatālu iznākumu). Lielākajā daļā izskatīto spontāno ziņojumu norādīts, ka notikumi parādījās pirmajos mēnešos pēc modafinila lietošanas uzsākšanas, un ziņots arī par pozitīviem atkārtotu pārbaudu rezultātiem.

To pacientu, kam bijušas psihiska rakstura blakusparādības klīniskajos pētījumos, procentuālais skaits arī ir ievērojams, jo īpaši salīdzinājumā ar placebo. Klīniskajos pētījumos bezmiegs, nemiers, depresija un uzbudinājums bija tie notikumi, par kuriem visbiežāk ziņots kā par iemesliem pētījuma pārtraukšanai. Turklāt, bija arī ziņojumi par suicidālām domām, naidīgumu/agresiju un psihozes epizodēm.

Kardiovaskulāri traucējumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) farmakovigilances datu bāzu izskatīšanas rezultātā tika atklāti 873 spontānie ziņojumi par kardiovaskulāriem traucējumiem, no kuriem 171 bija nopietns un 17 ar fatālu iznākumu. Tas ietver 69 *torsades de pointes*/QT intervāla pagarināšanās, 405 sirds aritmijas, 74 sirds mazspējas, 205 hipertensijas, 462 kardiomiopātijas un 57 sirds išēmiskās sasilšanas gadījumus. Dažos gadījumos ziņots par pozitīviem atkārtotas pārbaudes rezultātiem.

Placebo kontrolētos pētījumos dažādie kardiovaskulārie gadījumi bija gandrīz tikai grupā, kas saņēma modafinila terapiju. Tie ietvēra nopietnus vidēju sāpju krūšu rajonā, kas saistītas ar simptomātisku mitrālā vārsta stenozi, paātrinātas sirdsdarbības, sastrēguma sirds mazspējas, kardiomegālijas, palpitācijas, gīboņa un bradikardijas gadījumus. Par fatālu iznākumu ziņots 3 gadījumos (kardiomiopātija, sirds mazspēja un gībonis).

Ievērots, ka virknē to gadījumu, kas noveda pie zāļu lietošanas pārtraukšanas, bija ļoti cieša laika saistība starp modafinila lietošanu un šiem notikumiem, un ka daudzos gadījumos pacienti bija jauni un viņiem nebija zināmu riska faktoru. Šo saistību pamato arī lielais spontāno ziņojumu skaits. Neskatoties uz to, ka lielākā daļa spontāno ziņojumu šķiet slikti dokumentēti, daudzos no tiem iekļauta informācija par atkārtotām pārbaudēm, kas vēl vairāk apstiprina modafinila cēlonisko lomu kardiovaskulārā riska paaugstināšanā.

Īpašas bažas rada lielākais negatīvo blakusparādību daudzums, kas novērots modafinila grupā OSA pētījumos, ņemot vērā zināmos kardiovaskulāros riskus šajā populācijā. Placebo kontrolētos pētījumos attiecībā uz šo indikāciju dēļ kardiovaskulāru negatīvu blakusparādību gadījuma no modafinila grupas izstājās 6 pacienti, bet tajā pat laikā no placebo grupas izstājās tikai viens pacients. Vairāki kardiovaskulāro saslimšanu gadījumi OSA pētījumā izraisīja grūtības šī novērojuma interpretēšanā. Tomēr modafinila klīniskajos pētījumos novērotais lielākais kardiovaskulāro negatīvo blakusparādību skaits salīdzinājumā ar placebo izskatās pastāvīgs attiecībā uz visām indikācijām, un tas nav novērots tikai OSA pacientiem.

Lietošana pediatrijā

Kaut gan modafinila lietošana pediatrijā šobrīd nav apstiprināta, ir ziņots par virkni nopietnu negatīvu blakusparādību bērniem. Dati īpaši attiecībā uz nopietniem ādas bojājumiem norāda uz biežāku izplatību pediatriiskajā populācijā.

Grūtniecība un zīdīšana

Kaut gan dažos preklīniskajos pētījumos uzrādīta reproduktīvā toksicitāte, pieejamie dati par cilvēkiem ir nepietiekami, lai noteiktu, vai grūtniecības un zīdīšanas laikā cilvēkiem tiek izraisīta toksicitāte.

Potenciālais ļaunprātīgas lietošanas, nepareizas un neatbilstošas lietošanas risks

Veicot meklēšanu RAĪ farmakovigilances datu bāzēs, tika atklāti pavisam 485 ziņojumi par ļaunprātīgu lietošanu, neatbilstošu lietošanu, atkarību un toleranci saistībā ar modafinila lietošanu. Monitoringa programma, lai novērtētu modafinila ļaunprātīgas un neatbilstošas lietošanas iespējamību, tika veikta no 1999. līdz 2007. gadam un sastāvēja no atsauksmju un ziņojumu par modafinilu uzraudzību tiešsaistes režīmā. Ļaunprātīgas lietošanas un nelikumīgas lietošanas gadījumi veidoja mazāk kā 3% no tiešsaistē reģistrētajiem ziņojumiem. Tomēr bija ziņojumi par modafinila lietošanu darbību paaugstināšanai.

Kaut gan RAĪ iesniegtie dati neļauj izdarīt secinājumu par zāļu ļaunprātīgas/ neatbilstošas lietošanas iespējām, šos rezultātus varējis ietekmēt tas, ka nav iekļautas atbilstošās populācijas (piemēram, studenti).

Nereglamentēta lietošana

Izskatās, ka vairāk kā puse no visām negatīvajām blakusparādībām, par kurām ziņots saistībā ar modafinilu, attiecas uz lietošanu, neievērojot apstiprinātās indikācijas.

4. Vispārējais ieguvumu/ risku vērtējums

Pēc iesniegto datu izskatīšanas Komiteja uzskata, ka modafinils ir saistīts ar nopietnām, dzīvību apdraudošām ādas reakcijām. Izskatās, ka šis risks ir augstāks bērniem.

Saistībā ar modafinilu konstatēti arī nopietni nervu sistēmas un psihiski gadījumi, piemēram, suicidālas domas, psihozes epizodes un depresija.

Saistībā ar modafinilu dokumentētas arī kardiovaskulāru negatīvu blakusparādību gadījumi, piemēram, paaugstināts asinsspiediens un aritmija. Modafinila kardiovaskulārais profils rada īpašas bažas saistībā ar OSA populāciju, ņemot vērā jau paaugstināto bāzes līnijas risku.

Komiteja uzskatīja, ka pierādījumi par modafinilu saturošu zāļu klīniski nozīmīgu iedarbīgumu, ārstējot pārmērīgu miegainību, kas saistīta ar obstruktīviem miega traucējumiem, maiņu darba izraisītiem miega traucējumiem un idiopātisko hipersomniju, ir ļoti ierobežoti, un tāpēc konstatētie riski pārsniedz jebkādu potenciālu ieguvumu pacientiem.

Tomēr narkolepsijas gadījumā modafinila sniegtie ieguvumi ir skaidri un nozīmīgi pierādīti dubultaklos kontrolētos klīniskajos pētījumos gan ar objektīviem, gan ar subjektīviem rādītājiem. Tāpēc attiecībā uz šo indikāciju ieguvumu-risku līdzsvaru normālos lietošanas apstākļos uzskata par pozitīvu.

Taču ņemot vērā bažas par drošumu, kas konstatētas šīs pārskatīšanas laikā, tiek uzskatīts, ka šo zāļu drošas un efektīvas lietošanas nodrošināšanai nepieciešami riska mazināšanas pasākumi. Tāpēc tiek ieteikts atjaunināt Zāļu aprakstu, lai atspoguļotu novērotās ādas, paaugstinātas jutības, neiropsihiskās un kardiovaskulārās blakusparādības. Turklāt, tiek uzskatīts, ka nepieciešams norādīt kontraindikāciju pacientiem ar nekontrolētu paaugstinātu asinsspiedienu un sirds aritmiju, lai novērstu nopietnas komplikācijas pacientiem ar šādām blakus saslimšanām.

Šķiet, ka ādas un paaugstinātas jutības reakcijas, kā arī neiropsihiskās reakcijas ir cieši saistītas ar modafinila lietošanu. Tāpēc būtu piemēroti vienmēr uzsākt modafinila terapiju ar zemāko ieteicamo devu (200 mg), un pēc tam to paaugstināt līdz 400 mg tikai pacientiem ar nepietiekamu reakciju.

Zāļu aprakstā ir arī skaidri jānorāda, ka modafinilu neiesaka lietot bērniem un grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Šīs pārskatīšanas laikā konstatētās nozīmīgās drošuma problēmas (ādas un paaugstinātas jutības reakcijas, kardiovaskulārie gadījumi) prasa turpmāku izpēti. Nepieciešams apkopot papildu informāciju arī par lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā, ļaunprātīgas lietošanas/ neatbilstošas lietošanas, nepareizas lietošanas un nereglamentētas lietošanas iespējamību.

5. *Atkārtotas pārskatīšanas procedūra*

Pēc CHMP secinājumiem un rekomendācijām par modafinilu saturošām zālēm viens RAĪ iesniedza detalizētu pamatojumu CHMP atzinuma atkārtotai pārskatīšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais detalizētais pamatojums pārskatīšanai

Viens RAĪ nepiekrīta CHMP atzinumam, balstot savu pamatojumu pārskatīšanai uz šādiem punktiem:

- Atzinumā nav precīzi atspoguļoti dati, kas pamato Modafinila iedarbīgumu attiecībā uz pārmērīgas miegainības, kas saistīta ar obstruktīvo miega apnoe, indikāciju. Savā detalizētajā pamatojumā RAĪ īpaši pievērsās:
 - saistībā ar nomoda objektīvajiem rādītājiem reģistrēto atšķirību klīniskais nozīmīgums
 - vai bija piemēroti kritēriji dalībai pētījumos
 - pierādījumu trūkums par iespējamo atklāšanos
 - ieguvums konkrētais pacientu apakšpopulācijai
- Ar modafinilu saistīto risku nepareiza interpretācija
- Ar atzinumu pieņemts Zāļu apraksts, kas pilnībā neatspoguļo modafinila drošuma informāciju

Pēc RAĪ lūguma saņemšanas CHMP atkārtotas pārskatīšanas laikā sasauca CNS Zinātniski konsultatīvu grupu.

Pēc iesniegto datu izskatīšanas CHMP atzīst, ka pastāv pastāvīga modafinila īstermiņa iedarbība attiecībā uz visiem vērtētajiem mainīgajiem. Tomēr iedarbība ir niecīga, un nevar apgalvot, ka tā atspoguļotu klīniski nozīmīgu ieguvumu. Turklāt, modafinils neārstē obstrukcijas pamata cēloni, un klīniskos apstākļos, kur terapijai būtu jābūt ar ilgtermiņa iedarbību, kontrolēta ilgtermiņa iedarbīguma trūkums ir iemesls bažām.

Ņemot vērā jau paaugstināto bāzes līnijas risku, modafinila kardiovaskulārais profils saglabājas kā galvenās bažas saistībā ar OSA populāciju. Tiek uzskatīts, ka šo bažu nopietnības izvērtēšanai nepieciešami atbilstoši dati par modafinila kardiovaskulāro drošumu OSA pacientiem. Sarunu ar RAĪ laikā tiek atzīmēts, ka klīniskajos pētījumos galvenā pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma laikā vidējā asinsspiediena paaugstināšanās bija 2-3 mm Hg sistoliskā asinsspiediena. Tas var šķist neliels absolūtais pieaugums, tomēr, ņemot vērā ar šo populāciju saistīto kardiovaskulāro risku un to, ka tās ir asimptomātiskas terapijas sekas, to nevar neņemt vērā. Komiteja uzskatīja, ka papildu riska mazināšanas pasākumi atbilstīgi neatrisinās šo problēmu, jo riska apmērs nav pilnībā noteikts. Tā kā pēc atkārtotas pārskatīšanas Komitejas drošuma informācijas vērtējums nemainījās, Zāļu apraksts tiek saglabāts nemainīgs.

Zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Ievērojot, ka

- Komiteja veica atkārtotu pārskatīšanu atbilstīgi grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam par zālēm, kuras satur modafinilu.
- Komiteja izskatīja visus pieejamos datus, kas iesniegti par modafinilu saturošo zāļu drošumu un iedarbīgumu.
- Komiteja uzskatīja, ka ar modafinila lietošanu saistīti būtiski riski, ieskaitot nopietnu kardiovaskulāro traucējumu, neiropsihisko traucējumu un ādas un paaugstinātas jutības traucējumu risku.
- Komiteja uzskatīja, ka pierādījumi par modafinilu saturošu zāļu klīniski nozīmīgu iedarbīgumu pārmērīgas miegainības, kas saistīta ar obstruktīviem miega traucējumiem, maiņu darba izraisītiem miega traucējumiem un idiopātisko hipersomniju, ir ļoti niecīgi, un tāpēc konstatētie riski pārsniedz visus potenciālos ieguvumus pacientiem.
- Tāpēc Komiteja uzskatīja, ka ieguvumu risku līdzsvars:
 - ir pozitīvs normālos lietošanas apstākļos, ārstējot ar narkolepsiju saistītu pārmērīgu miegainību
 - nav pozitīvs normālos lietošanas apstākļos, ārstējot ar obstruktīvu miega apnoe saistītu pārmērīgu miegainību
 - nav pozitīvs normālos lietošanas apstākļos, ārstējot ar maiņu darba izraisītiem miega traucējumiem saistītu pārmērīgu miegainību
 - nav pozitīvs normālos lietošanas apstākļos, ārstējot ar idiopātisko hipersomniju saistītu pārmērīgu miegainību

Līdz ar to CHMP ir ieteicis saglabāt reģistrācijas apliecības, ievērojot IV pielikumā noteiktos nosacījumus, kuru izpildei nepieciešamie grozījumi modafinilu saturošu zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ir norādīti III pielikumā (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS
UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme. Šis zāļu apraksts un lietošanas instrukcija ir Komisijas lēmuma laikā spēkā esošā versija.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalsts kompetentā iestāde sadarbībā ar atsauces dalībvalsti pēc vajadzības aktualizēs informāciju par preparātu. Tādēļ šis zāļu apraksts un lietošanas instrukcija var arī neatbilst aktuālajam tekstam.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Modafinilu saturošas zāles (skatīt Pielikumu I) 100 mg tabletes
Modafinilu saturošas zāles (skatīt Pielikumu I) 200 mg tabletes
Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

[Aizpilda nacionāli]

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Modafinilu saturošas zāles ir indicētas lietošanai pieaugušajiem pārmērīgas miegainības, ko izraisa narkolepsija ar katapleksiju vai bez tās, ārstēšanai.

Pārmērīgu miegainību definē kā grūtības saglabāt nomoda stāvokli un pastiprinātu tieksmi aizmigt nepiemērotās situācijās.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk vai jāuzrauga ārstam ar atbilstošām zināšanām par minētajiem veselības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.1).

Narkolepsijas diagnozei jābūt noteiktai saskaņā ar Starptautiskās miega traucējumu klasifikācijas (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD2*) vadlīnijām.

Periodiski jāveic pacienta novērošana un klīniskais terapijas nepieciešamības novērtējums.

Devas

Ieteicamā sākotnējā dienas deva ir 200 mg. Kopējo dienas devu var ieņemt kā vienu devu no rīta vai kā divas atsevišķas devas no rīta un pusdienlaikā atkarībā no ārsta veiktā pacienta novērtējuma un pacienta reakcijas.

Pacientiem ar nepietiekamu reakciju uz sākotnējo 200 mg devu vienas vai divu dalītu devu veidā var lietot 400 mg devu.

Ilgstoša lietošana

Ārstiem, kuri izraksta modafinilu ilgstošai lietošanai, periodiski jāveic ilgstošas zāļu lietošanas atkārtota izvērtēšana katram pacientam atsevišķi, jo modafinila efektivitāte, lietojot to ilgstoši (> 9 nedēļām), nav izvērtēta.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav adekvātas informācijas par zāļu dozēšanas drošību un efektivitāti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem modafinila devas jāsamazina uz pusi (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti

Pieejami ierobežoti dati par modafinila lietošanu gados vecākiem pacientiem. Tā kā ir iespējams mazāka apjoma klīrenss un pastiprināta sistēmiskā ekspozīcija, pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ieteicams uzsākt terapiju ar 100 mg dienā.

Pediatriskā populācija

Modafinilu nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, drošības un efektivitātes apsvērumu dēļ (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu(-ām) vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta vidēji smaga līdz smaga hipertensija un sirds darbības aritmija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Miega traucējumu diagnosticēšana

Modafinilu drīkst lietot tikai tādiem pacientiem, kuriem veikta pilnīga pārmērīgās miegainības izvērtēšana un kuriem narkolepsijas diagnoze noteikta saskaņā ar Starptautiskās miega traucējumu klasifikācijas diagnostiskajiem kritērijiem. Vēl papildus pacienta slimības vēsturei šādā izvērtējumā parasti tiek ietverti miega rādītāju testēšanas rezultāti laboratorijas apstākļos un citu iespējamo novērotās hipersomnijas cēloņu izslēgšana.

Nopietni izsitumi, ieskaitot Stīvena-Džonsona sindromu, toksisku epidermālu nekrolīzi un zāļu izraisītus izsitumus ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem

Lietojot modafinilu, ziņots par nopietniem izsitumiem, kad bija nepieciešama pacienta ievietošana slimnīcā un ārstēšanas pārtraukšana 1 līdz 5 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Bijuši ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem pēc ilgstošas ārstēšanas (piemēram, 3 mēneši). Modafinila klīniskajos pētījumos pediatrijas pacientiem (vecumā < 17 gadiem) tādu izsitumu rašanās, kad bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, tika novērota 0,8% gadījumu (13 gadījumi no 1585), šis rādītājs ietver nopietnus izsitumus. Modafinila klīniskajos pētījumos pieaugušajiem par nopietniem ādas izsitumiem nav ziņots (0 gadījumu no 4264). **Modafinila lietošana jāpārtrauc, parādoties pirmajam izsitumu pazīmēm, un to nedrīkst atsākt** (skatīt apakšpunktu 4.8).

Par retiem nopietnu izsitumu gadījumiem, ieskaitot Stīvena-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson Syndrome SJS*), toksisku epidermālu nekrolīzi un zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS*) visā pasaulē pēcreģistrācijas posmā ziņots gan pieaugušajiem, gan bērniem.

Lietošana pediatriskā populācijā

Tā kā bērniem kontrolēti pētījumi par modafinila lietošanas drošību un efektivitāti nav veikti un pastāv nopietns paaugstinātas jutības ādas reakciju un nevēlamu psihisku blakusparādību rašanās risks, modafinila lietošana nav ieteicama.

Vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakcijas

Pēcreģistrācijas posmā ir novērotas vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp vismaz viens letāls gadījums, kas radās laika posmā, kas tieši attiecināms uz modafinila lietošanas uzsākšanu.

Lai gan saņemto ziņojumu skaits ir ierobežots, vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakciju dēļ var nākties ievietot pacientu slimnīcā, vai arī šādas reakcijas var apdraudēt dzīvību. Nav tādu zināmu faktoru, kas ļautu paredzēt ar modafinilu saistītu vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakciju rašanās smaguma pakāpi. Šā traucējuma pazīmes un simptomi bija atšķirīgi, tomēr tipiskos gadījumos, taču ne vien šajos gadījumos, pacientiem bija paaugstināta temperatūra un izsitumi kopā ar citu orgānu sistēmu iesaisti. Citas saistītās izpausmes ietvēra miokardītu, hepatītu, normām neatbilstošus aknu darbības testu rādītājus, hematoloģiskas patoloģijas (piem., eozinofiliju, leukopēniju, trombocitopēniju), prurītu un astēniju.

Tā kā vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakciju izpausmes ir atšķirīgas, ir iespējama citu orgānu sistēmu simptomu, kuri šeit nav minēti, rašanās.

Ja pastāv aizdomas par vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakciju, modafinila lietošana ir jāpārtrauc.

Psihiskie traucējumi

Veicot jebkādu devas pielāgošanu un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā jānovēro, vai pacientiem neveidojas *de novo* psihiski traucējumi un vai nesaasinās jau esošie psihiskie traucējumi (skatīt turpmāk apakšpunktu 4.8). Ja saistībā ar modafinila lietošanu radušies psihiski traucējumi, ārstēšana ar modafinilu ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt. Jāievēro piesardzība, lietojot modafinilu pacientiem, kuriem anamnēzē ir psihiski traucējumi, tostarp psihoze, depresija, mānija, trauksme, uzbudināmība, bezmiegs vai atkarība no kādas vielas (skatīt turpmāk).

Trauksme

Modafinila lietošana ir saistīta ar trauksmes rašanos vai pastiprināšanos. Pacienti, kuriem rodas trauksme, var lietot ārstēšanu ar modafinilu tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir atbilstoša pieredze šā stāvokļa terapijā specializētā nodaļā.

Ar pašnāvību saistīta izturēšanās

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem, kas ārstēti ar modafinilu, radušies ar pašnāvību saistīta izturēšanās (ieskaitot pašnāvības mēģinājumus un pašnāvības tieksmi). Jāveic rūpīga novērošana, lai konstatētu, vai pacientiem, kurus ārstē ar modafinilu, nerodas vai nepastiprinās ar pašnāvību saistīta izturēšanās. Ja saistībā ar modafinila lietošanu radušies ar pašnāvību saistīti simptomi, ārstēšana ar modafinilu ir jāpārtrauc.

Psihotiski un maniakāli simptomi

Modafinila lietošana ir saistīta ar psihisku vai maniakālu simptomu rašanos vai pastiprināšanos (ieskaitot halucinācijas, maldīgas iedomas, uzbudinājumu vai māniju). Jāveic rūpīga novērošana, lai konstatētu, vai pacientiem, kurus ārstē ar modafinilu, nerodas vai nepastiprinās psihiski vai maniakāli simptomi. Ja rodas psihiski vai maniakāli simptomi, var būt nepieciešama modafinila lietošanas pārtraukšana.

Bipolāri traucējumi

Jāievēro piesardzība, lietojot modafinilu pacientiem ar bipolāru traucējumu līdzpatoloģiju, jo šādiem pacientiem iespējama negaidīta jauktas/maniakālas epizodes rašanās.

Agresīva vai naidīga izturēšanās

Ārstēšana ar modafinilu var izraisīt agresīvu vai naidīgu izturēšanos. Jāveic rūpīga novērošana, lai konstatētu, vai pacientiem, kurus ārstē ar modafinilu, nerodas vai nepastiprinās agresīva vai naidīga izturēšanās. Ja rodas šādi simptomi, var būt nepieciešama modafinila lietošanas pārtraukšana.

Kardiovaskulārais risks

Pirms modafinila lietošanas uzsākšanas visiem pacientiem ieteicams veikt EKG pārbaudi. Pacientus, kuru rādītāji neatbilst normai, jāizvērtē vēl citam speciālistam, un viņiem jāveic ārstēšana, pirms var apsvērt modafinila lietošanu.

Pacientiem, kuri lieto modafinilu, regulāri jāmēra asinsspiediens un jānosaka pulss. Ārstēšana ar modafinilu ir jāpārtrauc, ja pacientiem rodas aritmija vai vidēji smaga līdz smaga hipertoniya, un to nedrīkst atsākt, kamēr šis stāvoklis nav atbilstoši izvērtēts un izārstēts.

Modafinila tabletes nav ieteicams lietot pacientiem ar kreisā sirds kambara hipertrofiju vai *cor pulmonale*, kā arī pacientiem ar mitrālā vārstuļa prolapsu, kuriem bijis mitrālā vārstuļa prolapsa sindroms, iepriekš lietojot CNS stimulējošus līdzekļus. Šis sindroms var izpausties išēmisku EKG izmaiņu veidā, kā sāpes krūšu kurvī vai aritmija.

Bezmiegs

Tā kā modafinils veicina nomoda stāvokļa uzturēšanu, jāpievērš uzmanība bezmiega pazīmēm.

Miega higiēnas ievērošana

Pacientiem jāpaskaidro, ka modafinils nav miega aizvītošs un tā lietošanas laikā nepieciešams ievērot labu miega higiēnu. Labas miega higiēnas ievērošanas pasākumi var ietvert kofeīna lietošanas izvērtēšanu.

Pacienti, kas lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus

Pirms modafinila lietošanas uzsākšanas seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvā vecumā jāizstrādā kontraceptīvo līdzekļu lietošanas programma. Tā kā, lietojot modafinilu, hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var samazināties, ir ieteicams izmantot alternatīvas vai vienlaicīgas papildu kontracepcijas metodes, tās jāizmanto vēl divus mēnešus pēc modafinila lietošanas pārtraukšanas (par iespējamo mijiedarbību ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem skatiet arī apakšpunktu 4.5).

Atkarība, neatbilstoša lietošana un ļaunprātīga lietošana

Tā kā pētījumos ar modafinilu tika konstatēts, ka iespējama atkarības veidošanās, lietojot zāles ilgstoši, atkarības veidošanās iespēju nevar pilnībā izslēgt.

Jāievēro piesardzība, lietojot modafinilu pacientiem, kuriem anamnēzē ir alkohola, narkotiku vai neatļautu vielu atkarība.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Modafinils var pastiprināt pats savu metabolismu, inducējot CYP3A4/5 aktivitāti, taču šī iedarbība ir neievērojama, un maz ticams, ka tai varētu būt nozīmīgas klīniskas sekas.

Pretepilepsijas līdzekļi Vienlaicīga lietošana ar potenciāliem, CYP aktivitāti nomācošiem līdzekļiem, piemēram, karbamazepīnu un fenobarbitālu, var izraisīt modafinila līmeņa pazemināšanos plazmā. Dēļ iespējamās modafinila inhibējošās ietekmes uz CYP2C19 un dēļ CYP2C9 nomākuma, lietojot vienlaicīgi ar modafinilu, fenitoīna klīrenss var palēnināties. Jānovēro, vai pacientiem nerodas fenitoīna toksicitātes pazīmes, kā arī varētu būt noderīga atkārtota fenitoīna līmeņa noteikšana plazmā, uzsākot ārstēšanu ar modafinilu vai pārtraucot to.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi Dēļ modafinila inducējošās ietekmes uz CYP3A4/5 var samazināties hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Pacientiem, kurus ārstē ar modafinilu, ieteicams izmantot alternatīvas, vienlaicīgi lietojamās kontracepcijas metodes. Lai panāktu adekvātu kontracepciju, šīs metodes jāturpina lietot vēl vismaz divus mēnešus pēc modafinila lietošanas pārtraukšanas.

Antidepresanti CYP2D6 lielā mērā metabolizē vairākus tricikliskos antidepresantus un selektīvos serotonīna atpakaļuzsūkšanās inhibitorus. Pacientiem, kuriem novērojams CYP2D6 enzīmu deficīts (apmēram 10% baltās rases populācijas), parastais papildu metabolizācijas ceļš, kas ietver CYP2C19 iesaisti, ir nozīmīgāks. Tā kā modafinils varētu inhibēt CYP2C19 aktivitāti, šādiem pacientiem, iespējams, būs nepieciešamas mazākas antidepresantu devas.

Antikoagulanti Dēļ iespējamās modafinila nomācošās ietekmes uz CYP2C19, lietojot vienlaicīgi ar modafinilu, varfarīna klīrenss var palēnināties. Pirmo divu modafinila lietošanas mēnešu laikā un, jebkādi mainot modafinila devas, jāveic regulāra protrombīna laika novērošana.

Citas zāles Lietojot vienlaicīgi ar modafinilu, var palēnināties to vielu, kuru eliminācija notiek ar CYP2C19 metabolisma starpniecību, piemēram, diazepāma, propranolola un omeprazola, klīrenss, tādēļ nepieciešama devu samazināšana. Vēl bez tam *in vitro* cilvēku hepatocītos tika novērota inducējoša ietekme uz CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4/5 aktivitāti, kurai būtu jārodas *in vivo*, tādējādi būtu iespējama to zāļu līmeņa pazemināšanās asinīs, kuras tiek metabolizētas ar šo enzīmu palīdzību, līdz ar to iespējama to terapeitiskās efektivitātes pazemināšanās. Klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti rāda, ka visspēcīgākā varētu būt iedarbība uz CYP3A4/5 substrātiem, kuri tiek pakļauti nozīmīgai eliminācijai pirms nonākšanas sistēmā, it sevišķi tas attiecas uz CYP3A enzīmiem kuņģa-zarnu traktā. Kā piemērus var minēt ciklosporīnu, HIV-proteāzes inhibitorus, buspironu, triazolamu, midazolamu un vairumu kalcija kanālu bloķētāju, kā arī statīnus. Ziņots par gadījumu, kad pacientam, kurš, uzsākot ārstēšanu ar modafinilu, vienlaicīgi lietoja ciklosporīnu, tika novērota ciklosporīna koncentrācijas samazināšanās par 50%.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Pieejami ierobežoti dati par modafinila lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Modafinila lietošana grūtniecēm vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav ieteicama, ja vien netiek izmantota efektīva kontracepcija. Modafinils var pazemināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ nepieciešams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktu 4.5).

Zīdīšana

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, rāda, ka modafinils/metabolīti izdalās krūts pienā (skatīt apakšpunktu 5.3).

Modafinilu nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuriem ir ārkārtīgi liela miegainība un kuri lieto modafinilu, jāinformē, ka viņu nomoda līmenis varētu nekļūt atkal normāls. Jāveic bieža atkārtota miegainības pakāpes noteikšana pacientiem, kuriem ir pārlicīga miegainība un kuri lieto modafinilu, kā arī, ja tas attiecināms, pacientus nepieciešams brīdināt par atturēšanos no transportlīdzekļu vadīšanas vai citām, potenciāli bīstamām darbībām. Nevēlamās blakusparādības, piemēram, redzes miglošanās vai reibonis, arī var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un/vai, lietojot pēcreģistrācijas periodā, ziņots par turpmāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām. Nevēlamo blakusparādību, kas, iespējams, bija saistītas ar ārstēšanu, sastopamības biežums modafinila klīniskajos pētījumos. kuros piedalījās 1561 pacients, bija šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamās blakusparādības pēc zāļu lietošanas, par kurām ziņots visbiežāk, bija galvassāpes, kas radās apmēram 25% pacientu. Galvassāpes parasti ir vieglas vai mērenas, atkarīgas no devas un izzūd dažu dienu laikā.

Infekcijas un infestācijas

Retāk: faringīts, sinusīts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: eozinoflija, leukopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: nenozīmīga alerģiska reakcija (piem., siena drudzis)

Nezināmi: angioedēma, nātrene, paaugstinātas jutības reakcijas (izpaužas ar drudzi, izsitumiem, limfadenopātiju un citu orgānu vienlaicīgas iesaistīšanās pazīmēm)

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: samazināta ēstgriba

Retāk: hiperholesterolemija, hiperglikēmija, cukura diabēts, palielināta ēstgriba

Psihiskie traucējumi

Bieži: nervozitāte, bezmiegs, trauksme, depresija, nenormāla domāšana, apjukums

Retāk: miega traucējumi, emocionāla nestabilitāte, pazemināta dzimumtieksme, naidīgums, depersonalizācija, rakstura un izturēšanās traucējumi, nenormāli sapņi, uzbudinājums, agresija, pašnāvības tieksmes

Reti: halucinācijas, mānija, psihoze

Nezināmi: maldīgas iedomas

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Bieži: reibonis, miegainība, parestēzijas

Retāk: diskinēzija, hipertoniya, hiperkinēzija, amnēzija, migrēna, trīce, vertigo, CNS stimulācija, hipoestēzija, koordinācijas traucējumi, kustību traucējumi, runas traucējumi, dīvaina garšas izjūta

Acu bojājumi

Bieži: redzes miglošanās

Retāk: redzes novirzes no normas, sausās acs sindroms

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: tahikardija, sirdsklauves

Retāk: ekstrasistole, aritmija, bradikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: vazodilatācija

Retāk: hipertensija, hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: dispneja, pastiprināts klepus, astma, deguna asiņošana, rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, sausums mutē, caureja, garšas sajūtas traucējumi, aizcietējumi

Retāk: vēdera uzpūšanās, atvilkis, vemšana, disfāģija, glosīts, mutes čūlas

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: svīšana, izsitumi, pinnes, nieze

Nezināmi: nopietnas ādas reakcijas, ieskaitot *erythema multiforme*, Stīvena-Džonsona sindromu, toksisko epidermālo nekrolīzi un zāļu izraisītus izsitumus ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*)

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: muguras sāpes, kakla sāpes, mialģija, miastēnija, krampji kājās, artralģija, pēkšņa muskuļu kontrakcija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: normai neatbilstošs urīns, bieža urinācija

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: menstruālā cikla traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija, sāpes krūtīs

Retāk: perifērā tūska, slāpes

Izmeklējumi

Bieži: nenormāli aknu darbības testu rādītāji, novērota ar devu saistīta sārmainās fosfatāzes un gamma-glutamīl-transferāzes rādītāju paaugstināšanās

Retāk: normai neatbilstoša EKG, svara palielināšanās, svara pazemināšanās

4.9 Pārdozēšana

Biežāk novērojamie simptomi pēc modafinila pārdozēšanas, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citām zālēm, bija šādi: bezmiegs, centrālās nervu sistēmas simptomi, piemēram, nemiers, dezorientācija, apjukums, satraukums, halucinācijas, gremošanas traucējumi, piemēram, slikta dūša, caureja; un kardiovaskulāri simptomi, piemēram, tahikardija, bradikardija, hipertensija un sāpes krūtīs.

Novēršanas pasākumi

Jāapsver vemšanas izraisīšana vai kuņģa skalošana. Ieteicama pacienta hospitalizācija, psihomotorā stāvokļa un kardiovaskulārās sistēmas novērošana vai vispārēja pacienta novērošana, līdz simptomi izzuduši.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptisks līdzeklis, centrālas darbības simpatomimētisks līdzeklis, ATĶ kods: N06BA.

Modafinils veicina nomoda stāvokli dažādām sugām, ieskaitot cilvēku. Tomēr precīzs darbības mehānisms, kā modafinils veicina nomoda stāvokli, nav zināms.

Neklīniskajos modeļos modafinils uzrāda vāju vai niecīgu mijiedarbību ar receptoriem, kas iesaistīti miega/nomoda stāvokļa regulācijā (piemēram, ar adenozīna, benzodiazepīna, dopamīna, GABA, histamīna, melatonīna, norepinefrīna, oreksīna un serotonīna receptoriem). Modafinils neinhibē arī adenilciklāzi, katehol-O-metiltransferāzi, glutamīnskābes dekarboksilāzes MAO-A vai B, slāpekļa oksīda sintētāzi, fosfodiesterāzes II-VI vai tirozīna hidroksilāzi. Lai gan modafinils nav tiešas darbības dopamīna receptoru agonists, *in vitro* un *in vivo* dati liecina, ka modafinils piesaistās dopamīna transportierim un inhibē dopamīna atpakaļuzsūkšanos. Pretēji modafinila nomodu veicinošajam efektam darbojas D1/D2 receptoru antagonisti, kas norāda, ka modafinilam piemīt netieša agonista aktivitāte.

Nešķiet, ka modafinils būtu tiešas darbības α_1 -adrenoceptoru agonists. Tomēr modafinils piesaistās norepinefrīna transportierim un inhibē norepinefrīna uzsūkšanos, bet šī mijiedarbība ir vājāka nekā ar dopamīna transportieri. Kaut arī modafinila veicināto nomoda stāvokli var vājināt α_1 -adrenoceptoru antagonists, prazosīns, citās testēšanas sistēmās (piemēram, *vas deferens*), kas reaģē uz α_1 -adrenoceptoru agonistiem, modafinils ir neaktīvs.

Neklīniskajos modeļos vienādas nomoda stāvokli veicinošas metilfenidāta un amfetamīna devas pastiprina neironu aktivāciju visās smadzenēs, kamēr modafinils, pretēji klasiskajiem psihomotorajiem stimulantiem, vairāk ietekmē smadzeņu daļas, kas iesaistītas pamošanās, miega, nomoda un bezmiega regulācijā.

Cilvēkiem modafinils atjauno un/vai uzlabo nomoda un dienas modrības stāvokļa līmeni un ilgumu atkarībā no devas. Modafinila lietošana izraisa elektrofizioloģiskas pārmaiņas, kas liecina par pastiprinātu modrību un uzlabojumiem objektīvajos rādītājos, raksturojot spēju saglabāt nomoda stāvokli.

Modafinila efektivitāte pacientiem ar obstruktīvo miega apnoju (OSA), kuriem ir pārmērīga miegainība dienas laikā, neskatoties uz terapiju ar pastāvīgu pozitīvu spiedienu elpceļos (CPAP), ir pētīta īslaicīgos randomizētos pētījumos. Lai gan tika konstatēta statistiska miegainības mazināšanās, veicot objektīvu rādītāju noteikšanu nelielā ārstēto pacientu apakšgrupā, nozīmīga iedarbība un atbildes reakcija uz modafinilu bija neievērojama. Ņemot to vērā un dēļ zināmajām šo zāļu drošības īpašībām, jāsecina, ka šajā gadījumā risks ir lielāks nekā ieguvums.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Modafinils ir racēmisks savienojums un tā enantiomēriem ir atšķirīga farmakokinētika – R-izomēra eliminācijas $t_{1/2}$ (pusperiods) pieaugušiem cilvēkiem ir trīs reizes garāks nekā S-izomēram.

Linearitāte/nelinearitāte

Modafinila farmakokinētiskās īpašības ir lineāras un neatkarīgas no laika. Sistēmiskā ekspozīcija palielinās atkarībā no devas intervālā 200-600 mg.

Absorbciija

Modafinilam raksturīga laba absorbcija, sasniedzot pīķa koncentrāciju plazmā apmēram divas līdz četras stundas pēc zāļu uzņemšanas.

Uzturs neietekmē modafinila vispārējo biopieejamību; tomēr absorbcija (t_{max}) var aizkavēties par apmēram stundu, ja modafinils uzņemts kopā ar uzturu.

Izkliede

Modafinils mēreni saistās ar plazmas olbaltumvielām (apmēram 60%), primāri ar albumīnu, kas nozīmē, ka pastāv neliels risks mijiedarbībai ar zālēm, kas cieši piesaistītas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Modafinils tiek metabolizēts aknās. Galvenajam metabolītam (40 – 50% no devas), modafinila skābei, nepiemīt farmakoloģiska aktivitāte.

Eliminācija

Modafinila un tā metabolītu ekskrēcija notiek galvenokārt caur nierēm, un neliels daudzums izdalās neizmainītā veidā (< 10% no devas).

Efektīvais modafinila eliminācijas pusperiods pēc daudzām devām ir apmēram 15 stundas.

Nieru darbības traucējumi

Smagi izteiktai hroniskai nieru mazspējai (kreatinīna klīrenss līdz 20 ml/min) nebija nozīmīgas ietekmes uz modafinila farmakokinētiku, lietojot 200 mg devu, bet pakļaušana modafinila skābes iedarbībai palielinājās 9 reizes. Nav adekvātas informācijas par zāļu dozēšanas drošību un efektivitāti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar cirozi modafinila perorālais klīrenss samazinājās par apmēram 60% un stabila stāvokļa koncentrācija dubultoījās, salīdzinot ar rādītājiem veseliem cilvēkiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem modafinila devas jāsamazina uz pusi.

Gados vecāku pacientu populācija

Pieejami ierobežoti dati par modafinila lietošanu gados vecākiem pacientiem. Tā kā ir iespējams mazāka apjoma klīrenss un pastiprināta sistēmiskā ekspozīcija, pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ieteicams uzsākt terapiju ar 100 mg dienā.

Pediātriskā populācija

Pacientiem vecumā no 6 līdz 7 gadiem aprēķinātais pusperiods ir apmēram 7 stundas. Pieaugot vecumam, tas pagarinās un tuvojas pieaugušo rādītājam (apmēram 15 stundas). Šo klīrensa atšķirību daļēji kompensē jaunāku pacientu mazākais augums un svars, kas rada ar pieaugušajiem salīdzināmu ekspozīciju pēc salīdzināmām devām. Viens no cirkulējošiem metabolītiem, modafinila sulfons, bērniem un pusaudžiem konstatējams lielākā koncentrācijā, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Pēc atkārtotas modafinila devu uzņemšanas-bērniem un pusaudžiem novērota no laika atkarīga sistēmiskās ekspozīcijas mazināšanās, kas sasniedz stabilu stadiju apmēram 6. nedēļā. Kad sasniegts stabils stāvoklis, modafinila farmakokinētiskās īpašības nemainās, lietojot to līdz pat 1 gadam.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vienreizēju un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi dzīvniekiem neuzrādīja toksisku iedarbību.

Netiek uzskatīts, ka modafinils ir mutagēns vai kancerogēns.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi, ko veica žurkām un trušiem, liecināja par palielinātu skeleta izmaiņu gadījumu skaitu (izmaiņas ribu skaitā un aizkavēta osifikācija), embrija-augļa letalitāti (implantētā augļa zudumi un rezorbcijas gadījumi), kā arī nedzīvu pēcnācēju piedzimšanu (tikai žurkām), lai gan klīniski nozīmīgā apmērā netika novērota maternālā toksicitāte. Netika konstatēta jebkāda ietekme uz fertilitāti, kā arī pierādījumi teratogēnam potenciālam, pakļaujot sistēmiskai iedarbībai devās, kas bija līdzvērtīgas maksimālajām cilvēkiem ieteicamajām devām.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neatklāja ietekmi uz auglību, teratogēnu ietekmi vai ietekmi uz mazuļu dzīvotspēju, augšanu vai attīstību.

Modafinila iedarbības apjoms uz dzīvniekiem, pamatojoties uz esošo līmeni plazmā vispārējās toksikoloģijas, reproduktivitātes un kancerogenitātes pētījumos, bija zemāks vai līdzīgs zāļu koncentrācijai cilvēkiem pēc terapeitiskas devas lietošanas. Šis apstāklis ir izskaidrojams ar metabolisko autoindukciju, kas novērota preklīniskajos pētījumos. Tomēr modafinila iedarbība uz dzīvniekiem, rēķinot

devu mg/kg, vispārējās toksikoloģijas, reproduktivitātes un kancerogenitātes pētījumos bija lielāka par paredzamo, līdzīgi aprēķināto ekspozīciju cilvēkiem.

Žurkām perinatālā posma un pēc-perinatālā posma pētījumos pienā konstatētā modafinila koncentrācija bija 11,5 reizes augstāka nekā plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāizmet atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tālr.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Modafinilu saturošas zāles 100 mg tabletes

Modafinilu saturošas zāles 200 mg tabletes

Modafinil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Modafinilu saturošas zāles un kādam nolūkam tās lieto
2. Pirms Modafinilu saturošu zāļu lietošanas
3. Kā lietot modafinilu saturošas zāles
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt modafinilu saturošas zāles
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR MODAFINILU SATUROŠAS ZĀLES UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO

Šo tablešu aktīvā viela ir modafinils.

Lai palīdzētu nomoda stāvokļa saglabāšanā, modafinilu var lietot pieaugušie, kuriem ir narkolepsija. Narkolepsija ir stāvoklis, kas izraisa pārliecīgu miegainību dienas laikā un tieksmi pēkšņi aizmigt nepiemērotās situācijās (miega lēkmes). Modafinils var mazināt narkolepsijas ietekmi un iespēju, ka Jums radīsies miega lēkmes, taču ir arī citas metodes, kas varētu uzlabot Jūsu stāvokli, un ārsts par tām pastāstīs.

2. PIRMS MODAFINILU SATUROŠU ZĀĻU LIETOŠANAS

Nelietojiet modafinilu saturošas zāles šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret modafinilu vai kādu citu modafinilu saturošu zāļu sastāvdaļu (skatiet 6. sadaļu „Sīkāka informācija”);
- ja Jums ir **nevienmērīga sirdsdarbība**;
- ja Jums ir **nekontrolēts, vidēji līdz stipri augsts asinsspiediens** (hipertensija).

Īpaša piesardzība, lietojot modafinilu saturošas zāles, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums ir problēmas ar sirdi vai augsts asinsspiediens. Ārstam būs nepieciešams pārbaudīt tos regulāri, kamēr Jūs lietosiet modafinilu saturošas zāles;
- ja Jums jebkad bijusi **depresija, nomāktība, nemiers, psihoze** (zudis kontakts ar realitāti) vai **mānija** (pārmērīgi pacilāts garastāvoklis vai pārmērīga sajūsma), vai **bipolāri traucējumi**, jo modafinilu saturošas zāles Jūsu stāvokli var pasliktināt;
- ja Jums ir **nieru** vai **aknu problēmas** (jo Jums būs jālieto mazāka deva);
- ja kādreiz pagātnē Jums ir bijušas problēmas ar **alkoholu** vai **narkotiku lietošanu**.

Bērni, kas jaunāki par 18 gadiem, šīs zāles nedrīkst lietot.

Citi jautājumi, par kuriem jāapspriežas ar ārstu vai farmaceitu

- Lietojot šīs zāles, daži cilvēki ziņojuši, ka viņiem radās **pašnāvnieciskas** vai **agresīvas domas** vai **izturēšanās**. **Nekavējoties izstāstiet ārstam**, ja Jums rodas **depresija**, ja Jūs jūtaties **agresīvs vai naidīgs** pret citiem cilvēkiem, ja Jums rodas **pašnāvnieciskas domas** vai novērojat pārmaiņas savā uzvedībā (skatīt 4.sadaļu). Jūs varat apsvērt iespēju lūgt kādam ģimenes loceklim vai tuvam draugam palīdzību depresijas simptomu vai uzvedības pārmaiņu savlaicīgā apzināšanā.
- Ja lietosiet šīs zāles ilgu laiku, ir iespējams, ka Jums rodas atkarība no tām lietošanas laikā vai pēc tās. Ja Jums būs nepieciešams lietot šīs zāles ilgu laiku, ārsts regulāri pārbaudīs, vai tās joprojām Jums ir piemērotas visvairāk.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Modafinilu saturošas zāles un citas noteiktas zāles var savstarpēji mijiedarboties. Tas ir sevišķi svarīgi, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm un modafinilu saturošas zāles:

- hormonālos **kontracepcijas līdzekļus** (ieskaitot kontracepcijas tabletes, implantus, intrauterīnās ierīces (IUD) un plāksterus). Jums būs jāapsver citu piemērotu dzimstības kontroles metožu izmantošana, kamēr lietojat modafinilu saturošas zāles, un divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo modafinilu saturošas zāles samazina hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti;
- **omeprazolu** (lieto skābes atvīļņa, gremošanas traucējumu vai čūlu ārstēšanai);
- pretvīrusu zāles HIV (AIDS) infekcijas ārstēšanai (proteāzes inhibitorus, piem., indinaviru vai ritonaviru);
- **ciklosporīnu** (lieto, lai nepieļautu orgānu transplantu atgrūšanu, kā arī artrītam vai psoriāzei);
- zāles **epilepsijas ārstēšanai** (piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu);
- zāles **depresijas ārstēšanai** (piem., amitriptilīnu, citalopramu vai fluoksetīnu), **nemiera ārstēšanai** (piem., diazepamam);
- zāles, kas paredzētas asins šķidrināšanai (piem., **varfarīnu**); ārstēšanas laikā ārsts novēros Jūsu asins recēšanas rādītājus;
- kalcija kanālu blokatorus vai beta-blokatorus **augstam asinsspiedienam** vai sirds problēmām (piem., amlodipīnu, verapamilu vai propranololu);
- statīnus **holesterīna pazemināšanai** (piem., atorvastatīnu vai simvastatīnu).

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība) vai Jūs grūtniecību plānojat, vai arī, kamēr barojat bērnu ar krūti, Jūs nedrīkstat lietot modafinilu saturošas zāles. Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu nepiedzimušajam bērnam.

Pārrunājiet ar ārstu piemērotāko dzimstības kontroles metožu izmantošanu, kamēr lietojat modafinilu saturošas zāles (un divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas), kā arī citus jautājumus, kas Jums rada bažas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Modafinilu saturošas zāles var izraisīt redzes miglošanos vai reiboni pat 1 no 10 pacientiem. Ja lietošanas laikā zāles šādi iedarbojušās vai Jūs joprojām jūtaties ļoti miegains, nemēģiniet vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no modafinilu saturošu zāļu sastāvdaļām

[Aizpilda nacionāli]

3. KĀ LIETOT MODAFINILU SATUROŠAS ZĀLES

Vienmēr lietojiet modafinilu saturošas zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni.

Pieaugušie

Parastā deva ir 200 mg dienā. To var lietot vienreiz dienā (no rīta) vai divu dalītu devu veidā (100 mg no rīta un 100 mg pusdienlaikā).

Dažkārt ārsts var nolemt paaugstināt Jūsu dienas devu līdz pat 400 mg.

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Parastā deva ir 100 mg dienā. To var lietot vienreiz dienā (no rīta) vai divu dalītu devu veidā (50 mg no rīta un 50 mg pusdienlaikā). Ārsts palielinās Jūsu devu (maksimāli līdz pat 400 mg dienā) tikai tad, ja Jums nav nekādu problēmu ar nieru vai aknu darbību.

Pieaugušie ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem

Parastā deva ir 100 mg dienā.

Ārsts regulāri pārskatīs Jūsu ārstēšanas norisi, lai noskaidrotu, vai tā ir Jums piemērota.

Ja esat lietojis modafinilu saturošas zāles vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tabletes nekā noteikts, vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, Jums varētu būt slikta dūša, nemiers, dezorientācijas sajūta, apjukums vai pacilātība. Jums varētu rasties miega problēmas, caureja, halucinācijas (nereālas sajūtas), sāpes krūtīs, sirdsdarbības ātruma izmaiņas vai asinsspiediena palielināšanās.

Sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Paņemiet līdzi šo lietošanas instrukciju un visas atlikušās tabletes.

Ja esat aizmirsis lietot modafinilu saturošas zāles

Ja esat aizmirsis lietot savas zāles, ieņemiet nākamo devu parastajā laikā, taču nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto.

Ja jums ir kādi citi jautājumi par šī izstrādājuma lietošanu, vaicāriet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, modafinilu saturošas zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet zāļu lietošanu un **pastāstiet savam ārstam nekavējoties**, ja

- Jums rodas pēkšņas elpošanas grūtības, sēkšana, sejas, mutes vai rīkles tūska;
- Jūs pamanāt ādas izsitumus vai niezi (īpaši ja tie skar visu ķermeni). Smagi izteikti izsitumi var izpausties kā ādas čūlas, lobīšanās, mutes, acu, deguna vai dzimumorgānu čūlas. Jums varētu būt augsta temperatūra (drudzis) un nenormāli asins analīžu rādītāji;
- Jūs varētu pamanīt garīgās veselības un labsajūtas izmaiņas. Pazīmes var ietvert:
 - o garastāvokļa svārstības vai nenormālas domas;
 - o agresiju vai naidīgumu;
 - o aizmāršību vai apjukumu;
 - o pārmērīgas sajūsmas sajūtu;
 - o pārmērīgu pacilātību vai hiperaktivitāti;

- o trauksmi vai nervozitāti;
- o depresiju, pašnāvnieciskas domas vai izturēšanos;
- o uzbudinājumu vai psihozi (kontakta zudumu ar realitāti, kas var izpausties kā maldīgas iedomas vai halucinācijas), sajūtu, ka zudusi sasaiste ar apkārtējo vidi, nejutīgumu vai rakstura un izturēšanās traucējumus.

Citas novērotās blakusparādības bija šādas:

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (novēro vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;

bieži novērojamas blakusparādības (novēro mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- miegainība, ārkārtīgs nogurums vai miega traucējumi (bezmiegs);
- sirdsdarbības problēmas, tā var būt ātrāka nekā parasti;
- sāpes krūtīs;
- karstuma viļņi;
- sausums mutē;
- apetītes zudums, slikta dūša, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, caureja vai aizcietējumi; nespēks;
- nejutīgums, durstošu sāpju sajūta rokās un kājās ("adatiņas");
- redzes miglošanās;
- nenormāli asins analīžu rādītāji aknu darbības testos (paaugstināts aknu enzīmu līmenis);

retāk novērojamas blakusparādības (novēro mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- muguras sāpes, kakla sāpes, muskuļu sāpes, muskuļu vājums, krampji kājās, locītavu sāpes, pēkšņa muskuļu saraušanās vai trīce;
- galvas reibšana (sajūta, ka viss griežas);
- muskuļu vienmērīgas pakustināšanas grūtības vai citas kustību problēmas, muskuļu saspringums, koordinācijas problēmas;
- siena drudža simptomi, ieskaitot niezošu/pilošu degunu vai acu asarošanu;
- pastiprināts klepus, astma, elpas trūkums;
- ādas izsitumi, pūtītes vai nieze;
- svīšana;
- asinsspiediena izmaiņas (augsts vai zems), normai neatbilstoši sirdsdarbības rādītāji (EKG) un nevienmērīga vai neparasti lēna sirdsdarbība;
- rīšanas grūtības, mēles tūska vai mutes čūlas;
- pārmērīga gāzu izdalīšanās, atvilnis (atgrūžot šķidrumu no kuņģa), pastiprināta apetīte, svara izmaiņas, slāpes vai garšas sajūtas izmaiņas;
- slikta dūša (vemšana);
- migrēna;
- runas traucējumi;
- cukura diabēts ar paaugstinātu cukura līmeni asinīs;
- augsts holesterīna līmenis asinīs;
- roku un kāju tūska;
- pārtraukts miegs vai nenormāli sapņi;
- dzimumtieksmes zudums;
- deguna asiņošana, kakla iekaisums vai deguna dobuma iekaisums (sinusīts);
- redzes novirzes no normas, sausas acis;
- normai neatbilstošs urīns vai biežāka urinēšana;
- menstruālā cikla traucējumi;
- normai neatbilstoši asins analīžu rādītāji, kas rāda izmainītu balto asins šūnu skaitu.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT MODAFINILU SATUROŠAS ZĀLES

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot modafinilu saturošas zāles pēc derīguma termiņa beigu datuma, kas norādīts uz blistera plāksnītes un uz ārējā iepakojuma pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko modafinilu saturošas zāles satur

Katra tablete kā aktīvo vielu satur modafinilu (100 mg vai 200 mg). Tabletes kā palīgvielas satur arī [aizpilda nacionāli]

Modafinilu saturošu zāļu ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Šīs zāles EEZ dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]

IV PIELIKUMS

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Valstu kompetentajām iestādēm, atbilstošajos gadījumos saskaņojot ar references dalībvalsti, jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki izpildītu šādus nosacījumus:

Komunikācija

RAĪ par šīs modafinila pārskatīšanas iznākumu jāinformē veselības aprūpes speciālisti, nosūtot informatīvu veselības aprūpes vēstuli (DHPC), kas jāizplata pirmdienā pēc tam, kad pagājušas 5 dienas pēc Eiropas Komisijas lēmuma pieņemšanas. Galvenie ziņojumi ir saskaņoti ar CHMP, un katra dalībvalsts nodrošinās, lai tulkojumā valsts valodā būtu iekļauta būtiskā informācija.

Kardiovaskulāra iedarbība

3 mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma reģistrācijas apliecības īpašnieki sagatavos epidemioloģiska kardiovaskulāra drošuma pētījumu iespējamības analīzi. Šī pētījuma rezultātā jāiegūst šādi dati: pirmoreiz konstatēts miokarda infarkts, kardiovaskulāra nāve, kardiovaskulāra hospitalizācija un visu iemeslu izraisīta mirstība. Ja iespēju analīze parāda, ka ir iespējams veikt zinātniski derīgu, labi izstrādātu un piemērotā veidā realizētu pētījumu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem 2 mēnešu laikā jāiesniedz detalizēts protokols un 6 mēnešu laikā pēc pētījuma pabeigšanas jāiesniedz pētījuma gala atskaite.

Nereglamentēta lietošana

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veiks retrospektīvu zāļu lietošanas pētījumu par modafinila lietošanu primārās aprūpes apstākļos, saņemot un analizējot datus vismaz no Apvienotās Karalistes ģimenes ārstu pētījumu datu bāzes (GPRD). Turklāt tiks apsvērta iespēja izmantot datu bāzes citās ES valstīs, piemēram, no Zāļu lietošanas iznākuma pētījumu institūta (PHARMO) Nīderlandē un CegeDim Francijā. Pētījumam vajadzētu sākties 2 mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma, un gala atskaite jāiesniedz 6 mēnešu laikā pēc pētījuma uzsākšanas.

Ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veiks farmakoepidemioloģisku pētījumu, izmantojot plašas saistītas sūdzību datu bāzes Savienotajās Valstīs, lai atkal izvērtētu Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermālas nekrolīzes gadījumu biežumu. Pētījumu paredzēts uzsākt 2010. gada septembrī, un gala atskaite tiks iesniegta 2011. gada 4. ceturksnī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki turpinās uzraudzīt nopietnas ādas reakcijas gadījumus Vācijas Nopietno ādas nevēlamo reakciju (SCAR) reģistrā. Dati tiks iekļauti nākamajos modafinila periodiski atjauninātajos drošības ziņojumos.

Ļaunprātīga lietošana, nepareiza lietošana un novirzīšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieki novērtēs un iesniegs datus par pētījumu par lietošanu izklaides nolūkā un novirzīšanu universitātes studentu vidū Apvienotajā Karalistē, ko izstrādē Sabiedrības veselības centrs, Farmācijas un biomolekulāro zinātņu skola Līverpūles *John Moores* universitātē. Dati ir jāiesniedz pēc tam, kad tie ir pieejami no pētījuma veicējiem. Atjaunināti pētījuma dati ir jāiekļauj nākamajos modafinila periodiski atjauninātajos drošības ziņojumos.

Grūtniecība un zīdīšana

Lai sistemātiski apkopotu datus par modafinila iedarbību uz sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, grūtniecības un dzemdību laikā, viens reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izveidojis grūtniecību reģistru Savienotajās Valstīs. Atjaunināti dati no šī reģistra tiks iesniegti nākamajos modafinila periodiski atjauninātajos drošības ziņojumos (PSUR).

Pēc Komisijas lēmuma izdošanas reģistrācijas apliecības īpašniekiem valstu kompetentajām iestādēm jāiesniedz atjaunināts riska vadības plāns, ņemot vērā visus CHMP ieteikumus, kas izteikti procedūras laikā un iekļaujot visus pētījumus, kas noteikti kā reģistrācijas apliecības nosacījumi.