

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW  
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, ORAZ PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH  
POSIADAJĄCYCH POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH  
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Austria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Belgia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Cypr	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tabletki	Podanie doustne
Czechy	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	tabletki	Podanie doustne
Czechy	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	tabletki	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Dania	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Dania	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Finlandia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Finlandia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tabletki	Podanie doustne
Francja	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Francja	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletki	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Niemcy	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	tabletki	Podanie doustne
Grecja	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	tabletki	Podanie doustne
Węgry	TORREX Chiesi K.ft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	tabletki	Podanie doustne
Islandia	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Irlandia	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	tabletki	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	tabletki	Podanie doustne
Irlandia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	tabletki	Podanie doustne
Włochy	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Włochy	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Luksemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Holandia	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Polska	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletki	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edificio 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Słowacja	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Slovakia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Hiszpania	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Hiszpania	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Szwecja	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletki	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletki	Podanie doustne
Wielka Brytania	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdon	Provigil 100mg Tablets	100mg	tabletki	Podanie doustne
Wielka Brytania	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	tabletki	Podanie doustne
Wielka Brytania	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	tabletki	Podanie doustne

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMA**



## WNIOSKI NAUKOWE

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających modafinil (patrz Aneks I)

#### 1. Wstęp

Modafinil jest środkiem pobudzającym. Lek ten jest obecnie zatwierdzony w 21 krajach Europy, ale zatwierdzone wskazania do stosowania w państwach członkowskich są różne. Jedynym wskazaniem zatwierdzonym we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt leczniczy jest zarejestrowany jest senność związana z narkolepsją. Inne wskazania do stosowania modafinilu to nadmierna senność związana z:

- hipersomnią idiopatyczną – wskazanie zatwierdzone w 4 państwach członkowskich;
- obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) – wskazanie zatwierdzone w 11 państwach członkowskich;
- przewlekłymi zaburzeniami snu związanymi z pracą zmianową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – wskazanie zatwierdzone w 10 państwach członkowskich.

W UE modafinil został po raz pierwszy został zatwierdzony we Francji w czerwcu 1992 r. Mechanizm działania leku jest nie do końca poznany, ale najczęściej wyniki różnych przeprowadzonych badań wskazują na hamujący wpływ na transportery dopaminy i norepinefryny.

W 2007 r. ze względu na obawy związane z poważnymi zaburzeniami psychicznymi (myśli/zachowania samobójcze, objawy psychozy i manii) i poważnymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (takimi jak rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona) Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP) przeprowadziła ocenę dostępnych danych z badań klinicznych i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych. Dane z badań klinicznych wskazały w szczególności na ryzyko wystąpienia poważnych, wymagających hospitalizacji zaburzeń skóry związanych ze stosowaniem modafinilu u dzieci. W wyniku tego dokonano aktualizacji informacji o produkcie dla modafinilu na obszarze Europy w celu zamieszczenia wzmocnionych ostrzeżeń.

W późniejszej ocenie przeprowadzonej przez MHRA ujawniono dodatkowe zastrzeżenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka w niektórych wskazaniach, w przypadku których istnieje ograniczona liczba danych na temat skuteczności. Z uwagi na nowo wykryte ryzyko wystąpienia reakcji psychicznych i skórnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, a także ze względu na dowody świadczące o częstym stosowaniu produktu niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniem i obawy dotyczące możliwego nadużywania, niewłaściwego stosowania lub nielegalnego handlu lekiem, CHMP rozpoczął oficjalną ocenę ogólnego stosunku korzyści do ryzyka modafinilu w ramach procedury arbitrażu z art. 31.

Podczas tej oceny profilu korzyści do ryzyka modafinilu w różnych wskazaniach do stosowania CHMP rozpatrzył dostępne dane z badań klinicznych i przedklinicznych, zgłoszeń spontanicznych, opublikowanego piśmiennictwa i inne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w zależności od potrzeby. Skonsultowano się także z naukową grupą doradcą (SAG).

#### 2. Skuteczność

##### Narkolepsja

W dwóch przedstawionych wieloośrodkowych badaniach fazy 3 z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo uzyskano zgodne wyniki obu ocenianych

obiektywnych pomiarów skuteczności i wykazano statystycznie istotny korzystny wpływ modafinilu w porównaniu z placebo. Zaobserwowano również poprawę w pomiarach oceny subiektywnej. Badania te stanowią dowód na poparcie skuteczności krótkoterminowej modafinilu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia u pacjentów z narkolepsją.

Zwrócono jednak uwagę, że profil zależności odpowiedzi od dawki nie jest liniowy. W rzeczywistości nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dwoma stosowanymi dawkami modafinilu (200 i 400 mg) w żadnym z ocenianych parametrów.

Nie wykazano utrzymania skuteczności w długim czasie, ponieważ istniejące dane długoterminowe uzyskano bez udziału grupy kontrolnej.

#### Obturacyjny bezdech senny

W dwóch przedstawionych wielośrodkowych badaniach fazy 3 z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo zaobserwowano niewielką poprawę w ocenianych parametrach obiektywnych. W badaniu 303 modafinil stosowany w dawce 200 mg i 400 mg doprowadził do podwyższenia wyniku testu utrzymania czuwania (MWT) o odpowiednio: 1,6 i 1,4 minuty w porównaniu do stanu wyjściowego. Ponadto różnica pomiędzy modafinilem i placebo była zbyt mała (6–10%), aby stwierdzić wyraźne różnice w MWT. W badaniu 402 wynik testu wielokrotnej latencji snu (MSLT) podwyższył się z 7,6 minut w stanie wyjściowym do 8,6 minut. Różnice te chociaż istotne statystycznie są bardzo małe i w związku z tym ich znaczenie kliniczne jest wątpliwe. Po 4 tygodniach leczenia pacjenci włączeni do badania 402 nadal mieli wynik MSLT poniżej normy (tzn. 10 minut). Ponadto nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy placebo i modafinilem w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do normalizacji wyniku MSLT, co świadczy o tym, że nie wykazano klinicznie istotnego wpływu. Statystycznie istotne różnice obserwowano w parametrach oceny subiektywnej (skala ESS i CGI-C).

Należy zwrócić uwagę, że w żadnym z badań w kryteriach włączenia do badania nie uwzględniono obiektywnego pomiaru senności, co budzi dodatkowe wątpliwości dotyczące stosowności włączonej do badania populacji.

Podczas gdy w obiektywnych pomiarach snu obserwowano małą poprawę krótkoterminową, bardziej znaczący wpływ stwierdzono w subiektywnych pomiarach senności. Wpływ modafinilu na subiektywne odczucie senności należy interpretować z ostrożnością z uwagi na możliwe ujawnienie leczenia podczas badań z powodu neuropsychiatrycznego profilu modafinilu.

Naukowa grupa doradcza uznała, że wśród pacjentów z OBS w pełni wyrównanych za pomocą leczenia modyfikującego przebieg choroby (z wykorzystaniem np. aparatu wspomagającego oddychanie CPAP), u których wyleczono wszystkie pozostałe przyczyny senności, tylko mała subpopulacja mogłaby odnieść korzyść z leczenia modafinilem. Po ocenie analizy podgrup pacjentów z OBS na podstawie możliwych czynników prognostycznych CHMP uznał jednak, że nie ma możliwości określenia żadnej specyficznej podgrupy pacjentów, która miałaby największą szansę na odniesienie korzyści ze stosowania modafinilu. Ponadto zwrócono uwagę, że w badaniach klinicznych dotyczących oceny modafinilu różnice w obiektywnych pomiarach senności pomiędzy modafinilem a placebo, które mogły mieć znaczenie kliniczne, były ograniczone do bardzo małego odsetka pacjentów.

Podobnie jak w badaniach dotyczących narkolepsji nie zaobserwowano zależności odpowiedzi od dawki. Dawka 400 mg w badaniu 303 nie wywołała większych różnic w wyniku MWT ani poprawy wyniku w skali ESS w porównaniu z dawką 200 mg.

Nie wykazano również skuteczności długoterminowej, ponieważ istniejące dane długoterminowe uzyskano bez udziału grupy kontrolnej i dokonano pomiarów tylko parametrów subiektywnych.

#### Zaburzenia snu związane z pracą zmianowa

W badaniu 305 (badanie fazy 3, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo) zaobserwowano małą, ale statystycznie istotną poprawę wyniku MSLT. Znaczenie kliniczne tej poprawy jest jednak wątpliwe, jako że na koniec badania stan pacjentów byłby nadal określany jako ciężki (ciężka choroba według ICSID-1 jest zazwyczaj związana z wynikiem MSLT poniżej 5). Potwierdza to także fakt, że pacjenci na koniec badania byli wystarczająco senni, aby spełnić kryteria włączenia do badania (MSLT < 6 minut).

Pomimo że u pacjentów leczonych modafinilem obserwowano istotną poprawę w wynikach skali CGI-C i skali PVT, są to pomiary subiektywne i ich wiarygodność w stosowaniu w specyficznym typie zaburzeń snu jest nieustalona.

Mimo że zgłaszano poprawę w odniesieniu do liczby wypadków lub sytuacji zbliżonych do wypadków w drodze do pracy, nie wzięto pod uwagę sposobu ani czasu trwania drogi do pracy i nie zebrano danych wyjściowych. Dlatego też wartość tych danych jest ograniczona.

Nie wykazano także skuteczności długoterminowej. Istniejące dane długoterminowe nie zostały uzyskane z udziałem grupy kontrolnej, są oparte na parametrze subiektywnym i nie potwierdzają istotnego wpływu modafinilu.

Po konsultacji z naukową grupą doradczą CHMP uznał, że wpływy na parametry subiektywne i obiektywne nie stanowią wyraźnych dowodów na poparcie ogólnego korzystnego wpływu.

### Hipersomnia idiopatyczna

Dane przedstawione na poparcie tego wskazania dotyczą łącznie 6 pacjentów, z których co najmniej 2 cierpiało na nadmierną senność związaną z bezdechem sennym. Pomimo że częstość występowania hipersomnii idiopatycznej jest bardzo niska (pomiędzy 1/10 000, a 1/25 000 w przypadku hipersomnii idiopatycznej z długim czasem snu i pomiędzy 1/11 000 i 1/100 000 w przypadku hipersomnii idiopatycznej bez długiego snu) i wiadomo, że trudno jest przeprowadzić badania na dużą skalę, na podstawie tak ograniczonych danych nie można jednak wyciągnąć wniosków na poparcie skuteczności produktu leczniczego.

### *3. Bezpieczeństwo*

#### Reakcje skórne i nadwrażliwości

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono łącznie 16 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka i rumienia wielopostaciowego. Trzy z nich zakończyły się zgonem i w większości przypadków nie można było wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego. Podczas badań klinicznych zaobserwowano 3 kolejne przypadki poważnych skórnych działań niepożądanych, co budzi szczególne obawy, biorąc pod uwagę niską ogólną częstość występowania takich zdarzeń. Fakt, że 3 przypadki poważnych skórnych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych modafinilu miały miejsce u dzieci, wskazuje na wysoką częstość występowania tych reakcji w tej populacji.

Zarówno dane z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, jak i dane z badań klinicznych potwierdzają związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy reakcjami nadwrażliwości i stosowaniem modafinilu. W badaniach klinicznych wszystkie objawy związane z nadwrażliwością były zgłaszane częściej w przypadku modafinilu niż placebo. Także związek czasowy stanowi potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego.

Pomimo braku wyraźnej definicji nadwrażliwości wielonarządowej szczególne obawy budzą zgłoszenia reakcji alergicznych dotyczących wielu narządów (w tym dobrze opisany przypadek zakończony zgonem). Ponieważ tego rodzaju zdarzenia uważa się za bardzo rzadkie, nie oczekuje się

zaobserwowania takich przypadków w badaniach klinicznych, a ich wystąpienie wskazuje, że wskaźnik częstości występowania jest wyższy niż zakładano.

### Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania modafinilu spontanicznie zgłaszano poważne działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, w tym zaburzenia mózgowo-naczyniowe, drgawki i objawy pozapiramidowe. Zaburzenia tego typu obserwowano także w badaniach klinicznych i często moment ich wystąpienia wskazywał na czasowy związek ze stosowaniem produktu. W wielu przypadkach obserwowano dodatkowo reakcje po ponownym podaniu i odstawieniu. W badaniach klinicznych wszystkie objawy związane z układem nerwowym z wyjątkiem bólu głowy, zawrotów głowy i katapleksji występowały prawie wyłącznie u pacjentów leczonych modafinilem.

### Zaburzenia psychiczne

Zgłoszenia spontaniczne zawierały znaczną liczbę działań niepożądanych związanych z zaburzeniami psychicznymi. Zgłoszono 517 przypadków wrogości/ agresji (z których 4 zakończyły się zgonem), 331 przypadków psychozy/ zaburzeń psychotycznych (z których 1 zakończył się zgonem), 330 przypadków depresji i 118 przypadków samobójstw/samouszkodzeń (z których 15 zakończyło się zgonem). Większość z ocenionych zgłoszeń spontanicznych wskazuje, że początek zdarzeń miał miejsce w ciągu pierwszych kilku miesięcy po włączeniu modafinilu i opisano także dodatkowo reakcje po ponownym włączeniu i odstawieniu leku.

Odsetek pacjentów, u których występowały psychiczne działania niepożądane w badaniach klinicznych, jest także istotny zwłaszcza przy porównaniu z placebo. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania udziału w badaniu były bezsenność, lęk, depresja i pobudzenie. Ponadto obserwowano przypadki myśli samobójczych, wrogości/agresji i epizody psychotyczne.

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podczas przeglądu bazy danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii wykryto 873 spontaniczne zgłoszenia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, z których 171 było poważnych, a 17 zakończyło się zgonem. Zalicza się tu 69 przypadków zaburzeń rytmu serca typu torsades de pointes / wydłużenia QT, 405 przypadków zaburzeń rytmu serca, 74 przypadki niewydolności krążenia, 205 przypadków nadciśnienia, 462 przypadki kardiomiopatii i 57 przypadków choroby niedokrwiennej serca. W niektórych przypadkach opisano dodatkowo reakcje po ponownym podaniu i po odstawieniu leku.

W badaniach z grupą kontrolną placebo różne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały prawie wyłącznie w grupie leczonej modafinilem. Były to: poważne przypadki umiarkowanego bólu w klatce piersiowej związanego z objawowym wypadaniem płątka zastawki mitralnej, przyspieszona czynność akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomegalia, kołatanie serca, omdlenia i bradykardia. Trzy przypadki zakończyły się zgonem (kardiomiopatia, niewydolność krążenia i omdlenie).

Zwrócono uwagę, że w wielu przypadkach, w których doszło do przerwania leczenia, istniał bardzo ścisły związek czasowy pomiędzy stosowaniem modafinilu i zdarzeniami niepożądanymi i że w wielu przypadkach pacjenci byli młodzi i nieobciążeni czynnikami ryzyka. Związek ten potwierdza duża liczba spontanicznych zgłoszeń. Pomimo tego, że większość spontanicznych zgłoszeń wydaje się słabo udokumentowana, wiele z nich zawierało informacje dotyczące reakcji na odstawienie lub ponowne włączenie leczenia, które potwierdzają związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem modafinilu a zwiększaniem się ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szczególne obawy budzi większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie leczenia modafinilem podczas badań z udziałem pacjentów z OBS ze względu na znane ryzyko sercowo-naczyniowe w tej populacji. W badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących tego wskazania w grupie leczonej modafinilem 6 pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu

sercowo-naczyniowego zdarzenia niepożądanego, podczas gdy w grupie placebo z leczenia zrezygnował jedynie jeden pacjent. Interpretację tych obserwacji utrudniają współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe w OBS. W badaniach klinicznych modafinilu obserwowano jednak większą częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo i ta tendencja wydaje się stała we wszystkich wskazaniach, a nie jedynie u pacjentów z OBS.

#### Stosowanie u dzieci

Chociaż modafinil nie jest obecnie zatwierdzony do stosowania u dzieci w tej populacji zgłaszano wiele poważnych działań niepożądanych. W szczególności dane dotyczące poważnych zaburzeń skóry świadczą o większej częstości występowania tych zaburzeń u dzieci.

#### Ciąża i laktacja

W niektórych badaniach przedklinicznych wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję, jednak dostępne dane dotyczące ludzi są niedostateczne do ustalenia, czy działania toksyczne występują podczas ciąży i laktacji u człowieka.

#### Potencjalne ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i nielegalnego handlu

Poszukiwania w bazie danych bezpieczeństwa farmakoterapii podmiotu odpowiedzialnego doprowadziły do wykrycia 485 przypadków dotyczących nadużywania, niewłaściwego stosowania, uzależnienia i tolerancji na leczenie związanych ze stosowaniem modafinilu. W latach 1999–2007 przeprowadzono program monitorujący mający na celu ocenę możliwości nadużywania i niewłaściwego stosowania modafinilu, który polegał na monitorowaniu odnośników i wiadomości w Internecie. Niewłaściwego stosowania i uzależnienia dotyczyło mniej niż 3% wysłanych w sieci wiadomości. Zgłoszono jednak przypadki stosowania modafinilu jako środka zwiększającego wydajność.

Pomimo że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dane dotyczące nadużywania, niewłaściwego stosowania i nielegalnego handlu lekiem nie umożliwiają wyciągnięcia wniosku odnośnie możliwości nadużywania czy niewłaściwego stosowania produktu, na wyniki te może wpływać to, że nie włączono pewnych istotnych populacji (np. studentów).

#### Stosowanie niezgodne ze wskazaniami

Prawie połowa zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w związku ze stosowaniem modafinilu wydaje się dotyczyć zgłoszeń dotyczących stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami.

#### *4. Ogólny ocena korzyści do ryzyka*

Po rozpatrzeniu przedstawionych danych Komitet uznał, że stosowanie modafinilu ma związek z rzadko występującym ryzykiem poważnych, zagrażających życiu reakcji skórnych. Wydaje się, że ryzyko jest większe u dzieci.

W związku ze stosowaniem modafinilu stwierdzono także poważne zdarzenia dotyczące układu nerwowego i o charakterze psychicznym, takie jak myśli samobójcze, epizody psychiatryczne i depresja.

Potwierdzony jest związek modafinilu ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie i zaburzenia rytmu serca. Profil sercowo-naczyniowy modafinilu ma szczególne znaczenie u pacjentów z OBS z uwagi na już podwyższone ryzyko wyjściowe w tej populacji.

Komitet uznał, że dowody na poparcie skuteczności klinicznej produktów leczniczych zawierających modafinil w nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym, zaburzeniami snu

związanymi z pracą zmianową i hipersomnią idiopatyczną są bardzo ograniczone i zatem rozpoznane ryzyko przewyższa każdą potencjalną korzyść dla pacjenta.

Jednakże w przypadku narkolepsji korzyści ze stosowania modafinilu zostały wyraźnie i w istotny sposób wykazane w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby zarówno w pomiarach obiektywnych, jak i subiektywnych. Stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu został zatem uznany za korzystny w normalnych warunkach stosowania.

W świetle zagadnień dotyczących bezpieczeństwa wykrytych podczas tej oceny uznano jednak, że w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego konieczne jest wdrożenie środków minimalizacji ryzyka. W związku z tym zaleca się aktualizację charakterystyki produktu leczniczego w celu uwzględnienia obserwowanej nadwrażliwości skórnej oraz neuropsychiatrycznych i sercowo-naczyniowych działań niepożądanych. Ponadto konieczne wydaje się wprowadzenie przeciwwskazania u pacjentów z niezredukowanym nadciśnieniem lub zaburzeniami rytmu serca, aby zapobiec poważnym powikłaniom u pacjentów z tymi schorzeniami współistniejącymi.

Rozwój reakcji skórnych i nadwrażliwości oraz reakcji neuropsychiatrycznych wydaje się być ściśle związany z dawką modafinilu. W związku z tym właściwe jest, aby leczenie modafinilem rozpoczynać zawsze od najniższej zalecanej dawki (200 mg), którą u pacjentów nieodpowiadających na leczenie można zwiększyć do 400 mg.

W charakterystyce produktu leczniczego należy także wyraźnie zaznaczyć, że nie zaleca się stosowania modafinilu u dzieci oraz w okresie ciąży i laktacji.

Istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa określone podczas tej oceny (reakcje skórne i nadwrażliwości, zdarzenia sercowo-naczyniowe) wymagają dalszych badań. Należy także zebrać dalsze informacje dotyczące stosowania w okresie ciąży i laktacji, możliwości nadużywania, niewłaściwego stosowania i nielegalnego handlu oraz stosowania niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami.

### *5. Procedura ponownej oceny*

Po wniosku i zaleceniach CHMP dotyczących produktów leczniczych zawierających modafinil podmiot odpowiedzialny przedstawił szczegółowe podstawy do ponownej oceny opinii CHMP.

#### **Szczegółowe podstawy do ponownej oceny przedstawione przez podmiot odpowiedzialny**

Jeden podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z opinią CHMP i przedstawił następujące punkty stanowiące podstawy do ponownej oceny:

- W opinii nie odzwierciedlono we właściwy sposób danych przedstawionych na poparcie skuteczności modafinilu we wskazaniu w nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym. W szczególności podmiot odpowiedzialny omówił w swoich szczegółowych podstawach:
  - znaczenie kliniczne obserwowanych różnic w obiektywnych pomiarach senności
  - czy kryteria włączenia do badań były odpowiednie
  - brak dowodów na poparcie możliwego ujawnienia badania
  - korzyść dla określonej subpopulacji pacjentów
- Nieodpowiednia interpretacja ryzyka związanego ze stosowaniem modafinilu.
- Przyjęta w opinii informacja o produkcie nie odzwierciedla w pełni informacji dotyczącej bezpieczeństwa modafinilu.

Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego podczas procedury ponownej oceny CHMP powołał naukową grupę doradczą ds. neurofizjologii klinicznej.

Po rozważeniu przedstawionych danych CHMP uznaje istnienie stałego krótkotrwałego wpływu modafinilu na wszystkie oceniane zmienne. Wielkość wpływu jest jednak mała i nie koniecznie odzwierciedla istotną klinicznie korzyść. Ponadto modafinil nie wpływa na przyczynę obturacji i w warunkach klinicznych, gdzie leki mają działać przez długi czas, brak badań z grupą kontrolną dotyczących oceny skuteczności długoterminowej budzi zastrzeżenia.

Profil sercowo-naczyniowy modafinilu pozostaje najistotniejszym zagrożeniem w populacji pacjentów z OBS, biorąc pod uwagę już podwyższone ryzyko wyjściowe w tej populacji. Nadal uważa się, że aby ocenić wielkość zagrożenia niezbędne są odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego modafinilu u pacjentów z OBS. W czasie dyskusji z podmiotem odpowiedzialnym zwrócono uwagę, że w badaniach klinicznych w okresie długoterminowego przedłużenia badań podstawowych doszło do średniego wzrostu skurczowego ciśnienia krwi o 2–3 mmHg. Może się wydawać, że jest to niewielkie bezwzględne zwiększenie, ale nie można go pominąć, biorąc pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe w tej populacji pacjentów i to, że jest to bezobjawowy skutek leczenia. Komitet uznał, że nowe środki minimalizacji ryzyka nie rozwiązałyby w odpowiedni sposób tej kwestii oraz że wielkość ryzyka nie jest w pełni określona. Ponieważ ocena informacji dotyczących bezpieczeństwa przez Komitet nie uległa zmianie po ponownym rozpatrzeniu, informacja o produkcie pozostała niezmienną.

## Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- Komitet uznał procedurę arbitrażu dotyczącą produktów leczniczych zawierających modafinil, która została przeprowadzona zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.
- Komitet rozważył wszystkie dostępne dane przedstawione na poparcie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktów leczniczych zawierających modafinil.
- Komitet uznał, że istnieją istotne zagrożenia związane ze stosowaniem modafinilu, takie jak ryzyko poważnych zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń neuropsychiatrycznych i zaburzeń skórnych i nadwrażliwości.
- Komitet uznał, że dowody na poparcie skuteczności klinicznej produktów leczniczych zawierających modafinil w nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym, zaburzeniami snu związanymi z pracą zmianową i hipersomnią idiopatyczną są bardzo ograniczone i zatem rozpoznane ryzyko przewyższa każdą potencjalną korzyść dla pacjenta.
- Dlatego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka:
  - jest korzystny w normalnych warunkach stosowania w nadmiernej senności związanej z narkolepsją;
  - jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania w nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym;
  - Jest niekorzystna w normalnych warunkach stosowania w nadmiernej senności związanej z zaburzeniami snu związanymi z pracą zmianową
  - jest niekorzystny w normalnych warunkach stosowania w nadmiernej senności związanej z hipersomnią idiopatyczną.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z warunkami przedstawionymi w Aneksie IV, dla których zmiany w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zamieszczono w Aneksie II dla produktów leczniczych zawierających modafinil (patrz Aneks I).



### **ANEKS III**

#### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKA DLA PACJENTA**

**Uwaga: Ta ChPI i ulotka dla pacjenta jest wersją aktualną w momencie wydania Decyzji Komisji.**

**Po wydaniu Decyzji Komisji odnośne władze państw członkowskich w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim uaktualnią druki informacyjne. Zatem, ta ChPI i ulotka dla pacjenta nie muszą odpowiadać aktualnemu tekstowi druków.**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkty lecznicze zawierające modafinil (patrz Aneks I) produkty – tabletki 100 mg  
Produkty lecznicze zawierające modafinil (patrz Aneks I) produkty – tabletki 200 mg  
Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkty lecznicze zawierające modafinil wskazane są do stosowania u dorosłych w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Nadmierna senność zdefiniowana jest jako trudność w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększone ryzyko zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza lub pod nadzorem lekarza z odpowiednią wiedzą na temat wyżej wymienionych zaburzeń (patrz punkt 4.1).

Rozpoznanie narkolepsji należy postawić zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ang. International Classification of Sleep Disorders - ICSD2).

Okresowo należy kontrolować stan pacjenta i dokonywać klinicznej oceny konieczności dalszego leczenia.

#### Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu pacjenta przez lekarza oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie.

U pacjentów z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

#### Stosowanie przewlekłe

Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania leku u poszczególnych pacjentów, ponieważ długotrwała skuteczność modafinilu nie była oceniana (> 9 tygodni).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak jest wystarczających informacji umożliwiających określenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę modafinilu o połowę (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia klirensu i zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej, zaleca się, aby u pacjentów w wieku powyżej 65 lat rozpoczynać leczenie od dawki 100 mg na dobę.

#### Dzieci i młodzież

Z powodów związanych z bezpieczeństwem i skutecznością modafinilu, lek ten nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niekontrolowane, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz pacjenci z niemiernością serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Rozpoznanie zaburzeń snu

Modafinil należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy przebyli pełną ocenę nadmiernej senności i u których rozpoznanie narkolepsji postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICSD2. Taka ocena zwykle obejmuje, oprócz zbierania wywiadów, pomiary parametrów snu w warunkach laboratoryjnych oraz wyłączenie innych możliwych przyczyn obserwowanej hipersomnii.

#### Ciężka wysypka, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi

Zgłaszano przypadki ciężkiej wysypki wymagającej hospitalizacji i przerwania leczenia w związku ze stosowaniem modafinilu, występujące w ciągu 1 do 5 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zgłoszono również pojedyncze przypadki występujące po dłuższym okresie leczenia (np. po 3 miesiącach). W badaniach klinicznych nad modafinilem częstość występowania wysypki prowadzącej do odstawienia leku, z uwzględnieniem wysypki ciężkiej, wynosiła ok. 0,8% (13 na 1585 przypadków) u dzieci i młodzieży (w wieku <17 lat). Nie zgłoszono ciężkiej wysypki skórnej w badaniach klinicznych nad stosowaniem modafinilu u osób dorosłych (0 na 4264 przypadki).

**W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznowiać go** (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu w skali całego świata, u dorosłych i dzieci zgłoszono rzadkie przypadki wysypki zagrażającej życiu, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Stosowanie modafinilu nie jest zalecane, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały ustalone w badaniach kontrolowanych z udziałem dzieci oraz ze względu na ryzyko ciężkiej nadwrażliwości skórnej i psychiatrycznych działań niepożądanych.

#### Reakcja nadwrażliwości wielonarządowej

Reakcje nadwrażliwości wielonarządowej, w tym co najmniej jeden przypadek śmiertelny odnotowany po wprowadzeniu leku do obrotu, występowały w bliskim związku czasowym z chwilą rozpoczęcia leczenia modafinilem.

Choć liczba doniesień jest ograniczona, reakcje nadwrażliwości wielonarządowej mogą wymagać hospitalizacji lub być groźne dla życia. Nieznane są czynniki umożliwiające przewidywanie ryzyka wystąpienia lub ciężkości reakcji nadwrażliwości wielonarządowej związanych ze stosowaniem modafinilu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zaburzenia były różnorodne, niemniej zazwyczaj, choć nie wyłącznie, u pacjentów występowała gorączka i wysypka z zajęciem innego układu narządów. Innymi przejawami takich reakcji były m.in.: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wątroby, nieprawidłowości badań czynnościowych wątroby (np. eozynofilia, leukopenia, małopłytkowość), świąd i ogólne osłabienie.

Ponieważ obraz nadwrażliwości wielonarządowej jest zmienny, mogą wystąpić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony innych, nie wymienionych tutaj układów narządów.

W razie podejrzenia reakcji nadwrażliwości wielonarządowej należy przerwać leczenie modafinilem.

#### Zaburzenia psychiatryczne

Pacjentów należy monitorować, czy nie powstają u nich *de novo* lub zaostrzają się wcześniejsze zaburzenia psychiatryczne (patrz poniżej oraz punkt 4.8) każdorazowo podczas dostosowania dawki, a następnie w regularnych odstępach w okresie leczenia. W razie wystąpienia objawów psychiatrycznych związanych ze stosowaniem modafinilu, należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznawiać go. Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi w wywiadzie, obejmującymi psychozę, depresję, pobudzenie maniakalne, duże zaburzenie lękowe, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność lub nadużywanie substancji psychoaktywnych (patrz poniżej).

#### Zaburzenia lękowe

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem lęku. Pacjenci z dużym zaburzeniem lękowym powinni być leczeni modafinilem wyłącznie w placówce specjalistycznej.

#### Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych modafinilem zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania samobójcze. W razie wystąpienia objawów samobójczych związanych ze stosowaniem modafinilu leczenie powinno być przerwane.

#### Objawy psychotyczne lub maniakalne

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem objawów psychotycznych lub maniakalnych (w tym omamów, urojeń, pobudzenia psychoruchowego lub manii). Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się objawy psychotyczne lub maniakalne. W razie wystąpienia objawów psychotycznych lub maniakalnych może być konieczne odstawienie modafinilu.

#### Zaburzenia dwubiegunowe

Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów ze współistniejącym zaburzeniem dwubiegunowym ze względu na ryzyko epizodu mieszanego i (lub maniakalnego) u takich pacjentów.

#### Zachowanie agresywne lub wrogie

Leczenie modafinilem może być przyczyną wystąpienia zachowania agresywnego lub wrogiego. Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania agresywne lub wrogie. W razie wystąpienia objawów może być konieczne odstawienie modafinilu.

#### Zagrożenia związane z układem sercowo-naczyniowym

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia modafinilem zaleca się badanie EKG. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości, przed rozważeniem leczenia modafinilem konieczne są dalsze badania diagnostyczne i leczenie u specjalisty.

U pacjentów otrzymujących modafinil należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. Należy odstawić modafinil u pacjentów, u których wystąpi niemierność serca bądź umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, i nie rozpoczynać ponownie leczenia do chwili przeprowadzenia odpowiedniego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Tabletki modafinilu nie są wskazane u pacjentów z przerostem lewej komory serca lub sercem płucnym w wywiadzie, a także u pacjentów z wypadaniem płata zastawki mitralnej, u których zespół wypadania płata zastawki mitralnej występował uprzednio podczas otrzymywania stymulantów OUN. Zespół ten może objawiać się zmianami niedokrwiennymi w EKG, bólem w klatce piersiowej lub niemiernością serca.

### Bezsennaść

Ponieważ modafinil nasila stan czuwania, należy zwracać uwagę na objawy bezsennaści.

### Zachowywanie higieny snu

Należy pouczyć pacjentów, że modafinil nie zastępuje snu i że należy zachowywać odpowiednią higienę snu. Jedną z czynności mających na celu zapewnienie odpowiedniej higieny snu może być analiza spożycia kofeiny.

### Pacjentki stosujące steroidowe środki antykoncepcyjne

Przed rozpoczęciem stosowania modafinilu, u kobiet w wieku rozrodczym i utrzymujących aktywność seksualną należy wdrożyć program antykoncepcji. Ponieważ skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych może się zmniejszyć podczas leczenia modafinilem, zaleca się alternatywne lub równoległe stosowane metody antykoncepcji, również przez dwa miesiące od odstawienia modafinilu (możliwe interakcje ze steroidowymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz też punkt 4.5).

### Nadużywanie leku oraz stosowanie poza wskazaniami lub użytek niedozwolony przez prawo

Chociaż badania nad modafinilem wykazały potencjalne działanie uzależniające leku, nie można w pełni wykluczyć możliwości uzależnienia przy przewlekłym stosowaniu.

Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów z alkoholizmem, lekomanią lub narkomanią w wywiadzie.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Modafinil może zwiększać własny metabolizm poprzez indukcję aktywności CYP3A4/5, jednak wpływ ten jest niewielki i najprawdopodobniej pozbawiony istotnych następstw klinicznych.

Leki przeciwdrgawkowe: Jednoczesne podawanie silnych induktorów enzymów CYP, takich jak karbamazepina i fenobarbital, może prowadzić do zmniejszenia stężenia modafinilu w osoczu. W związku z możliwym hamowaniem CYP2C19 przez modafinil i supresją CYP2C9, klirens fenytoiny może być zmniejszony w przypadku równoległego podawania modafinilu. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy toksyczności fenytoiny; ponadto po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia modafinilem może być właściwe powtarzanie pomiarów stężenia fenytoiny w osoczu krwi.

Steroidowe środki antykoncepcyjne: Skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych może być upośledzona w wyniku indukcji CYP3A4/5 przez modafinil. U pacjentek leczonych modafinilem zaleca się alternatywne lub równoległe stosowane metody antykoncepcji. W celu zapewnienia odpowiedniej antykoncepcji konieczne jest dalsze stosowanie tych metod przez dwa miesiące od przerwania leczenia modafinilem.

Leki przeciwdepresyjne: Niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są metabolizowane głównie przez CYP2D6. U pacjentów z niedoborem CYP2D6 (ok. 10% populacji rasy białej) większą rolę odgrywa szlak metaboliczny z udziałem CYP2C19, mający zwykle drugorzędne znaczenie. Ponieważ modafinil może hamować

CYP2C19, u tych pacjentów może być konieczne stosowanie niższych dawek leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwwzakrzepowe: W związku z możliwym hamowaniem CYP2C9 przez modafinil, klirens warfaryny może być zmniejszony w przypadku równoległego podawania modafinilu. Należy regularnie monitorować czas protrombinowy w pierwszych 2 miesiącach leczenia modafinilem oraz po zmianach dawkowania modafinilu.

Inne produkty lecznicze: Substancje, których eliminacja odbywa się głównie poprzez metabolizm CYP2C19, takie jak diazepam, propranolol i omeprazol, mogą mieć obniżony klirens podczas równoległego stosowania z modafinilem i z tego względu mogą wymagać zmniejszenia dawki. Ponadto w ludzkich hepatocytach obserwowano *in vitro* indukcję aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5; gdyby zjawisko to występowało *in vivo*, mogłoby prowadzić do obniżenia stężenia we krwi leków metabolizowanych przez te enzymy, a tym samym możliwego zmniejszenia skuteczności terapeutycznej tych leków. Wyniki badań klinicznych nad interakcją sugerują, że największe efekty mogą dotyczyć substratów CYP3A4/5, które przechodzą istotną eliminację przedogólnoustrojową, zwłaszcza z udziałem enzymów CYP3A w przewodzie pokarmowym. Są to np. cyklosporyna, inhibitory proteazy HIV, buspiron, triazolam, midazolam oraz większość antagonistów kanału wapniowego i statyn. Opisano przypadek 50% obniżenia stężenia cyklosporyny u pacjenta otrzymującego cyklosporynę, u którego wdrożono równoległe leczenie modafinilem.

#### **4.6 Płodność, ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się podawania modafinilu w czasie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie jest stosowana skuteczna antykoncepcja. Ponieważ modafinil może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, konieczne jest stosowanie alternatywnych, dodatkowych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

##### Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne i (lub) toksykologiczne zebrane podczas badań nad zwierzętami wykazały, że Modafinil i (lub) jego metabolity są wydzielane do mleka (dalsze informacje, patrz punkt 5.3).

Modafinil nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

##### Płodność

Brak dostępnych danych na temat płodności

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pacjentów z sennością o nieprawidłowym nasileniu należy poinformować, że ich poziom czuwania może nie powrócić do normy. Pacjenci z nadmierną sennością, włącznie z pacjentami będącymi w trakcie leczenia modafinilem, powinni być często poddawani ponownym ocenom stopnia senności oraz, w odpowiednich przypadkach, informowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów mechanicznych i wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności. Działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie lub zawroty głowy, mogą również wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych i (lub) w ramach obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy w badaniach klinicznych z udziałem 1561 pacjentów stosujących modafinil, została sklasyfikowana następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $\leq 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym leku był ból głowy, występujący u około 21% pacjentów. Ból taki ma zwykle nasilenie łagodne lub umiarkowane, zależne od dawki i ustępuje w ciągu kilku dni.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: eozynofilia, leukopenia

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: mniej istotne reakcje alergiczne (np. objawy gorączki siennej)

Nieznana: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka. Reakcje nadwrażliwości (charakteryzujące się gorączką, wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych i oznakami jednoczesnego zajęcia innych narządów)

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie łaknienia

Niezbyt często: hipercholesterolemia, hiperglikemia, cukrzyca, wzmożenie łaknienia.

#### Zaburzenia psychiczne

Często: nerwowość, bezsenność, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, splątanie.

Niezbyt często: zaburzenie snu, chwiejność emocjonalna, obniżenie popędu płciowego, wrogość, depersonalizacja, zaburzenie osobowości, nietypowe sny, pobudzenie, agresja, myśli samobójcze.

Rzadko: omamy, mania, psychoza.

Nieznana: urojenia

#### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy, senność, parestezja

Niezbyt często: dyskineza, wzmożone napięcie mięśniowe, hiperkineza, niepamięć, migrena, drżenie, zawroty głowy, pobudzenie OUN, niedoczulica, brak koordynacji ruchów, zaburzenie ruchowe, zaburzenie mowy, spaczenie smaku

#### Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Niezbyt często: nieprawidłowe widzenie, zespół suchego oka

#### Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz, kołatanie serca

Niezbyt często: skurcze dodatkowe, niemiarywość, rzadkoskurcz

#### Zaburzenia naczyniowe

Często: rozszerzenie naczyń

Niezbyt często: nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, wzmożony kaszel, astma, krwawienie z nosa, nieżyt nosa

#### Zaburzenia żołądka i jelit



Często: ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, biegunka, niestrawność, zaparcie  
Niezbym często: wzdęcie, refluks, wymioty, dysfagia, zapalenie języka, owrzodzenia jamy ustnej

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbym często: pocenie się, wysypka, trądzik, świąd

Nieznana: Poważne reakcje skórne obejmujące rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka oraz wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbym często: ból pleców, ból szyi, ból mięśni, miastenia, kurcze łydek, ból stawu, drżenie

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbym często: nieprawidłowy mocz, częste oddawanie moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbym często: zaburzenia miesiączkowania

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej

Niezbym często: obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia

#### Badania diagnostyczne

Często: nieprawidłowości badań czynności wątroby, obserwowano zależne od dawki zwyczajki poziomu fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy.

Niezbym często: nieprawidłowy zapis EKG, zwiększenie masy ciała, spadek masy ciała

### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy najczęściej towarzyszące przedawkowaniu modafinilu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami, obejmują: bezsenność, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak niepokój ruchowy, dezorientację, splątanie, pobudzenie psychiczne i omamy; zmiany pokarmowe takie jak nudności i biegunka oraz zmiany sercowo-naczyniowe takie jak częstoskurcz, rzadkoskurcz, nadciśnienie i ból w klatce piersiowej.

#### Postępowanie

Należy rozważyć sprowokowanie wymiotów i płukanie żołądka. Hospitalizacja i obserwacja stanu psychomotorycznego; zaleca się monitorowanie lub obserwację układu sercowo-naczyniowego do ustąpienia objawów.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06BA

Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm (mechanizmy) pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.

W badaniach nieklinicznych modafinil wykazuje słabe lub nieistotne działanie na receptory biorące udział w regulacji stanu snu i czuwania (np. receptory dla adenozyliny, benzodiazepin, dopaminy, GABA, histaminy, melatoniny, noradrenaliny, oreksyny i serotoniny). Modafinil nie hamuje również aktywności cykazy adenylowej, katecholo-O-metylotransferazy, dekarboksylazy kwasu glutaminowego, MAO-A i B, syntazy tlenu azotu, fosfodiesteraz II-VI ani hydroksylazy tyrozynowej. Modafinil nie jest bezpośrednim agonistą receptora dopaminowego, jednakże dane *in*

*vivo* i *in vitro* wskazują, że modafinil wiąże się z transporterem dopaminy i hamuje zwrotny wychwyt dopaminy. Nasilające stan czuwania działanie modafinilu jest hamowane przez antagonistów receptora D1/D2, co wskazuje, że ma on pośrednie działanie agonistyczne.

Nie wydaje się, aby modafinil był bezpośrednim agonistą receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego. Jednakże modafinil wiąże się z transporterem noradrenaliny i hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny, ale interakcje te są słabsze, niż obserwowane przy transporterze dopaminy. Nasilające stan czuwania działanie modafinilu może być osłabione przez antagonistę receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego, prazosynę, jednakże w innych systemach oceny (np. w nasieniowodzie) reagujących na agonistów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych modafinil nie wywiera żadnego działania.

W modelach nieklinicznych równoważne dawki metylfenidatu i amfetaminy nasilające stan czuwania zwiększają aktywność neuronalną w obrębie całego mózgu, natomiast modafinil, w przeciwieństwie do klasycznych stymulantów psychoruchowych, działa głównie na obszary mózgu zaangażowane w regulację wybudzenia, snu, czuwania i czujności.

U człowieka modafinil w sposób zależny od dawki przywraca i (lub) poprawia poziom i czas trwania czuwania i czujność w ciągu dnia. Podanie modafinilu powoduje zmiany elektrofizjologiczne wskazujące na wzmożenie czujności oraz poprawę wyników obiektywnych pomiarów zdolności do utrzymania stanu czuwania.

Skuteczność modafinilu u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, przejawiających nadmierną senność w ciągu dnia pomimo leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP), badano w krótkotrwałych randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Odnotowano statystycznie znamienne poprawę senności, niemniej waga tego efektu i odsetek odpowiedzi na modafinil były niewielkie, gdy zostały ocenione za pomocą obiektywnych pomiarów i ograniczone do małych subpopulacji pacjentów otrzymujących leczenie. W świetle powyższego i ze względu na znany profil bezpieczeństwa, zagrożenia przeważają nad wykazaną korzyścią.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Modafinil jest związkiem racemicznym, a jego enancjomery mają różną farmakokinetykę; u dorosłych pacjentów okres półtrwania eliminacji izomeru R jest trzy razy dłuższy niż izomeru S.

### Liniowość (lub nielineowość)

Farmakokinetyka modafinilu jest liniowa i zależna od czasu. Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta w sposób zależny od dawki w zakresie dawek 200-600 mg.

### Wchłanianie

Modafinil jest dobrze wchłaniany; maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po około 2-4 godzinach od podania.

Pokarm nie ma wpływu na ogólną biodostępność modafinilu, jednakże wchłanianie ( $t_{maks}$ ) może być opóźnione o około godzinę w razie przyjęcia leku razem z posiłkiem.

### Dystrybucja

Modafinil wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu (około 60%), głównie z albuminami, co wskazuje na małe ryzyko interakcji z lekami silnie wiążącymi się z białkami.

### Biotransformacja

Modafinil jest metabolizowany w wątrobie. Główny metabolit (40-50% dawki), kwas modafinilowy, nie ma działania farmakologicznego.

### Eliminacja

Wydalenie modafinilu i jego metabolitów zachodzi głównie przez nerki, przy czym niewielka ilość (< 10% dawki) jest wydalana w stanie niezmienionym

Skuteczny okres półtrwania eliminacji modafinilu po podaniu wielokrotnym wynosi około 15 godzin.

### Zaburzenia czynności nerek

Ciężka przewlekła niewydolność nerek (klirens kreatyniny do 20 ml/min) nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę modafinilu podanego w dawce 200 mg, jednakże ekspozycja na kwas modafinilowy zwiększyła się 9 razy. Brak jest wystarczających informacji umożliwiających określenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby eliminacja modafinilu po podaniu doustnym była zmniejszona o około 60%, a stężenie w stanie równowagi było dwukrotnie zwiększone. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkowanie modafinilu o połowę.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia klirensu i zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej, zaleca się, aby u pacjentów w wieku powyżej 65 lat rozpocząć leczenie od dawki 100 mg na dobę.

### Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 6 do 7 lat szacowany okres półtrwania wynosi około 7 godzin i wzrasta z wiekiem aż do osiągnięcia okresu półtrwania występującego u dorosłych (około 15 godzin). Ta różnica w szybkości eliminacji jest częściowo wyrównana przez mniejsze rozmiary i masę ciała młodszych pacjentów, co prowadzi do porównywalnej ekspozycji po podaniu porównywalnych dawek. U dzieci i młodzieży obserwuje się większe niż u dorosłych stężenie jednego z krążących metabolitów, sulfonu modafinilu.

Ponadto po wielokrotnym podaniu modafinilu dzieciom i młodzieży obserwuje się zależne od czasu zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej, która osiąga plateau po około 6 tygodniach. Wydaje się, że po osiągnięciu stanu równowagi parametry farmakokinetyki modafinilu nie zmieniają się przy ciągłym podawaniu przez okres do 1 roku.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie ujawniają występowania szczególnego działania toksycznego u zwierząt.

Uważa się, że modafinil nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję, przeprowadzone u szczurów i królików, wykazały zwiększenie częstości występowania zmienności kośćca (zmian dotyczących liczby żeber i opóźnionego kostnienia), śmierć zarodków i płodów (utrata ciąży w okresie okołoimplantacyjnym oraz resorpcja) oraz pewne dowody na zwiększenie częstości martwych urodzeń (tylko u szczurów), przy braku toksyczności matczynej, dla klinicznie istotnych ekspozycji. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani dowodów na istnienie potencjału teratogennego dla ogólnoustrojowej ekspozycji na odpowiedniki maksymalnej dawki zalecanej u ludzi.

Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję nie ujawniły wpływu na płodność ani jakiegokolwiek działania teratogennego, ani też jakiegokolwiek wpływu na żywotność, wzrost lub rozwój potomstwa.

Stężenia leku w osoczu, oznaczone podczas badań toksyczności ogólnej, rozrodczości i działania rakotwórczego, wskazują, że u zwierząt ekspozycja na modafinil była zbliżona do oczekiwanej u człowieka lub mniejsza od niej. Zjawisko to wynika z autoindukcji metabolicznej zaobserwowanej w badaniach przedklinicznych. Jednakże u zwierząt ekspozycja na modafinil, oparta na dawce mg/kg i obserwowana podczas badań toksyczności ogólnej, rozrodczości i działania rakotwórczego była większa, niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, wyliczona na takiej samej podstawie.

W prowadzonych u szczurów badaniach dotyczących okresu około- i poporodowego, stwierdzono, że stężenie modafinilu w mleku było ok. 11,5 razy wyższe niż w osoczu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **6.3 Okres ważności**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{Tel.}>

<{Faks.}>

<{e-mail}>

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

## **ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Produkty lecznicze zawierające modafinil Tabletki 100 mg Produkty lecznicze zawierające modafinil Tabletki 200 mg

#### Modafinil

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów niepożądanych, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to są produkty lecznicze zawierające modafinil i w jakim celu się je stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem produktów leczniczych zawierających modafinil
3. Jak zażywać produkty lecznicze zawierające modafinil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać produkty lecznicze zawierające modafinil
6. Inne informacje

### 1. CO TO SĄ PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE MODAFINIL I W JAKIM CELU SIĘ JE STOSUJE

Aktywnym składnikiem tabletek jest modafinil.

Modafinil może być zażywany przez dorosłych pacjentów z narkolepsją w celu utrzymania stanu czuwania. Narkolepsja jest chorobą powodującą nadmierną senność w ciągu dnia i skłonność do nagłego zasypiania w nieodpowiednich sytuacjach (napady snu). Zażywanie modafinilu może przynieść poprawę w narkolepsji i zmniejszyć prawdopodobieństwo napadów snu. Poprawę może również przynieść stosowanie innych metod; informacje o tych metodach można uzyskać od lekarza.

### 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH MODAFINIL

#### Kiedy nie zażywać produktów leczniczych zawierających modafinil

- jeżeli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na modafinil lub którykolwiek z innych składników tych tabletek (patrz punkt 6 „Co zawierają produkty lecznicze zawierające modafinil”).
- jeśli pacjent ma **nieregularne bicie serca**,
- jeśli pacjent ma **nieuregulowane**, wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie) umiarkowanego lub znacznego stopnia.

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując produkty lecznicze zawierające modafinil

- jeśli pacjent ma **problemy z sercem** lub **wysokie ciśnienie krwi**. Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających modafinil lekarz będzie musiał regularnie kontrolować stan serca i ciśnienie krwi pacjenta,
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek **depresję**, **obniżony nastrój**, **zaburzenia lękowe**, **psychozę** (utrata kontaktu z rzeczywistością) lub pobudzenie maniakalne (nadmierne pobudzenie lub poczucie niezwyklej błogości) lub **zaburzenie dwubiegunowe**, ponieważ produkty lecznicze zawierające modafinil mogą pogorszyć stan choroby,

- jeżeli u pacjenta występują **problemy z nerkami** lub **wątrobą** (ponieważ konieczne będzie stosowanie niższej dawki leku).
- jeżeli pacjent miał w przeszłości **problemy z alkoholem** lub **narkotykami**.

**Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.**

### **Inne sprawy do omówienia z lekarzem lub farmaceutą**

Niektórzy pacjenci zgłaszali występowanie **samobójczych** lub **agresywnych myśli** lub **agresywnych zachowań** podczas zażywania tego leku. Należy **niezwłocznie powiadomić** lekarza prowadzącego w razie wystąpienia **depresji, odczucia agresji lub wrogości** wobec innych ludzi, **myśli samobójczych** lub innych zmian w zachowaniu pacjenta (patrz punkt 4). Pacjent może poprosić członka rodziny lub bliskiego przyjaciela o zwracanie uwagi na wszelkie oznaki depresji lub innych zmian w zachowaniu pacjenta.

Ten lek może mieć działanie uzależniające podczas długotrwałego stosowania. Jeżeli konieczne będzie stosowanie leku przez czas dłuższy, lekarz będzie regularnie sprawdzać, czy nadal jest to najlepszy lek dla pacjenta.

### **Zażywanie produktów leczniczych zawierających modafinil z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Produkty lecznicze zawierające modafinil mogą oddziaływać z niektórymi innymi lekami. Może być konieczne dostosowanie przez lekarza dawek stosowanych u pacjenta. Jest to szczególnie istotne, jeśli pacjent (pacjentka) przyjmuje wraz z produktami leczniczymi zawierającymi modafinil którykolwiek z poniższych leków:

- Hormonalne środki antykoncepcyjne (włącznie z tabletkami, implantami, wkładkami domacicznymi i plastrami antykoncepcyjnymi). Należy rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji podczas zażywania produktów leczniczych zawierających modafinil i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ produkty lecznicze zawierające modafinil zmniejszają skuteczność tych środków.
- **Omeprazol** (lek przeciwko zarzucaniu kwasu żołądkowego (refluku), niestrawności lub chorobie wrzodowej);
- Leki antywirusowe stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (inhibitory proteazy, np. indynawir lub rytonawir).
- **Cyklosporyna** (lek stosowany w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu narządu lub stosowany w zapaleniu stawów lub łuszczycy).
- Leki stosowane w **padaczce** (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina).
- Leki na **depresję** (np. amitryptylina, citalopram lub fluoksetyna) lub **zaburzenia lękowe** (np. diazepam).
- Leki rozrzedzające krew (np. **warfaryna**). Podczas leczenia lekarz będzie kontrolować czas krzepnięcia krwi pacjenta.
- Blokery kanału wapniowego lub beta-blokery, stosowane w **wysokim ciśnieniu krwi** lub problemach z sercem (np. amlodypina, werapamil lub propranolol).
- Leki z grupy statyn, stosowane w celu obniżenia poziomu **cholesterolu** (np. atorwastatyna lub simwastatyna).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży (lub uważa, że może być w ciąży) bądź karmi piersią, nie powinna zażywać produktów leczniczych zawierających modafinil. Nie wiadomo, czy lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem o metodach antykoncepcyjnych, które będą odpowiednie w jej przypadku podczas stosowania produktów leczniczych zawierających modafinil (i przez dwa miesiące po przerwaniu stosowania leku), lub w razie jakichkolwiek innych obaw.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

U jednej osoby na 10, produkty lecznicze zawierające modafinil mogą powodować niewyraźne widzenie lub zawroty głowy. W razie wystąpienia tych objawów u pacjenta lub jeśli podczas stosowania tego leku pacjent nadal czuje się bardzo senny, nie należy podejmować prób prowadzenia pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych,

**Ważne informacje o niektórych składnikach produktów leczniczych zawierających modafinil**  
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym].

### 3. JAK ZAŻYWAĆ PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE MODAFINIL

Produkty lecznicze zawierające modafinil należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tabletki należy połknąć w całości popijając wodą.

#### Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 200 mg na dobę. Dawkę tę można zażywać raz na dobę (rano) lub w dwóch dawkach podzielonych na dobę (100 mg rano i 100 mg w południe).

W niektórych przypadkach lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki dobowej do 400 mg.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 mg na dobę. Dawkę tę można zażywać raz na dobę (rano) lub w dwóch dawkach podzielonych na dobę (50 mg rano i 50 mg w południe).

Lekarz zwiększy dawkę stosowaną u pacjenta (do 400 mg na dobę) tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie występują żadne problemy z wątrobą ani nerkami

#### Dorośli z ciężkimi zaburzeniami nerek i wątroby

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 100 mg na dobę.

Lekarz będzie regularnie analizował sposób leczenia, aby sprawdzić, czy jest odpowiedni dla pacjenta.

#### **Zażycie większej niż zalecana dawki produktów leczniczych zawierających modafinil**

W razie zażycia zbyt dużej liczby tabletek pacjent może odczuwać mdłości, niepokój, dezorientację, splątanie myśli lub pobudzenie. Mogą również wystąpić problemy ze snem, biegunka, omamy (postrzeganie rzeczy, które nie istnieją), ból w klatce piersiowej, zmiana szybkości bicia serca lub podwyższenie ciśnienia krwi.

Należy niezwłocznie skontaktować się z najbliższym oddziałem szpitalnym dla nagłych wypadków lub powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę. Zabrać ze sobą tę ulotkę i wszystkie pozostałe tabletki.

#### **Pominięcie zastosowania produktów leczniczych zawierających modafinil**

W razie pominięcia zastosowania leku należy zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, produkty lecznicze zawierające modafinil mogą powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** przerwać zażywanie tego leku i **skontaktować się z lekarzem**:



- Jeśli u pacjenta nagle wystąpi duszność lub świszczący oddech, bądź znacznie się pojawiać obrzęk ust lub gardła;
- Jeśli pacjent zauważy wysypkę skórą lub swędzenie (zwłaszcza obejmujące całe ciało). Ciężka wysypka może doprowadzić do powstawania pęcherzy lub łuszczenia się skóry, powstawania owrzodzeń jamy ustnej, oczu, nosa lub narządów płciowych. Może również wystąpić podwyższona temperatura ciała (gorączka) lub nieprawidłowe wyniki badań krwi.
- Jeśli pacjent odczuje jakąkolwiek zmianę zdrowia psychicznego i samopoczucia. Objawy mogą obejmować:
  - chwiejność nastroju lub zaburzenia myślenia,
  - agresję lub wrogość,
  - zapominanie lub splątanie myśli,
  - poczucie niezmierniej błogości,
  - nadmierne pobudzenie lub aktywność,
  - lęk lub nerwowość,
  - depresję, myśli lub zachowania samobójcze,
  - pobudzenie lub psychozę (utrata kontaktu z rzeczywistością, co może obejmować urojenia lub postrzeganie nieistniejących rzeczy), poczucie oderwania lub odrętwienia bądź zaburzenie osobowości.

Inne działania niepożądane obejmują:

**Bardzo często** spotykane działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 na 10 osób):

- Bóle głowy

**Często spotykane działania niepożądane** (występujące u mniej niż 1 na 10 osób):

- Zawroty głowy
- Senność, nadmierne zmęczenie lub problemy ze snem (bezsenna)
- Zdawanie sobie sprawy z bicia serca, które może być szybsze niż zazwyczaj
- Ból w klatce piersiowej
- Zaczerwienienie twarzy
- Suchość w ustach
- Utrata apetytu, mdłości, ból brzucha, niestrawność, biegunka lub zaparcie
- Osłabienie; Drętwienie lub mrowienie dłoni lub stóp („mrówki”).
- Niewyraźne widzenie;
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi przedstawiających czynność wątroby (podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych).

**Niezbyt często spotykane działania niepożądane** (występujące u mniej niż 1 na 100 osób):

- Ból pleców, ból szyi, ból mięśni, osłabienie mięśni, kurcze łydek, ból stawu, drzenie;
- Zawroty głowy (uczucie wirowania).
- Utrudnienia w płynności ruchu mięśni lub inne trudności z poruszaniem się, z napięciem mięśni, z koordynacją ruchów.
- Objawy kataru siennego, obejmujące swędzenie nosa, cieknięcie z nosa lub łzawienie oczu
- Wzmożony kaszel, astma lub duszność;
- Wysypka skórna, trądzik lub swędzenie skóry.
- Pocenie się;
- Zmiany dotyczące ciśnienia krwi (ciśnienie wysokie lub niskie), nieprawidłowy zapis czynności serca (EKG) i nieregularne lub niezwykle powolne bicie serca;
- Trudności z przelknięciem, opuchnięcie języka lub owrzodzenia w jamie ustnej.
- Nadmierne oddawanie wiatrów, refluks (cofanie się płynu z żołądka), zwiększony apetyt, zmiany masy ciała, zmiany poczucia przagnienia lub smaku;
- Mdłości (wymioty)
- Migrena;
- Zaburzenia mowy;
- Cukrzyca z podwyższonym poziomem cukru we krwi
- Wysoki poziom cholesterolu we krwi;
- Opuchnięcie dłoni i stóp;
- Zaburzenia snu lub nietypowe sny;

- Utrata popędu płciowego
- Krwawienie z nosa, ból gardła lub zapalenie zatok;
- Nieprawidłowe widzenie lub suchość oczu;
- Nieprawidłowy mocz lub częstsze oddawanie moczu;
- Nieprawidłowe miesiączkowanie;
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi wykazujące zmianę liczby białych krwinek.

Jeśli którykolwiek z tych objawów niepożądanych stanie się uciążliwy lub wystąpią jakiegokolwiek niewymienione objawy niepożądane, należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ PRODUKTY LECZNICZE ZAWIERAJĄCE MODAFINIL**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu zewnętrznym po literach „Exp”. Termin ważności odnosi się do ostatniego dnia miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawierają produkty lecznicze zawierające modafinil**

- Każda tabletkę zawiera modafinil (po 100 mg lub 200 mg) będący składnikiem czynnym. Tabletkę zawierają ponadto [do uzupełnienia na szczeblu krajowym] będące składnikami nieczynnymi.

### **Jak wyglądają produkty lecznicze zawierające modafinil i co zawiera opakowanie**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórcy**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**Data zatwierdzenia ulotki:**

## **ANEKS IV**

### **WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

W gestii właściwych organów w poszczególnych państwach, koordynowanych w stosownych przypadkach przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełniły następujących warunków:

### **Przekazanie informacji**

Podmioty odpowiedzialne powinny poinformować pracowników służby zdrowia o wynikach tej oceny modafinilu za pomocą pism informacyjnych skierowanych do pracowników służby zdrowia, które należy rozesłać w poniedziałek po upływie 5 dni od wydania decyzji przez Komisję Europejską. Główne informacje zostały uzgodnione z CHMP i w gestii każdego państwa członkowskiego leży zapewnienie, aby zamieszczone zostały odpowiednie informacje przetłumaczone na język ojczysty.

### **Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

Podmiot odpowiedzialny w ciągu 3 miesięcy od wydania decyzji przez Komisję przedstawi analizę możliwości wykonania badania epidemiologicznego do oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu tym należy ująć następujące zdarzenia: pierwsze wystąpienie zawału mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność niezależnie od przyczyny. Jeśli analiza możliwości przeprowadzenia badania wykaże, że można przeprowadzić wiarygodne, dobrze zaprojektowane badanie o odpowiedniej mocy, podmioty odpowiedzialne zobowiązują się przedstawić szczegółowy protokół w ciągu 2 miesięcy i złożyć końcowy raport badania w ciągu 6 miesięcy od zakończenia badania.

### **Stosowanie niezgodne ze wskazaniami**

Podmioty odpowiedzialne przeprowadzą retrospektywne badanie dotyczące stosowania modafinilu w podstawowej opiece zdrowotnej z wykorzystaniem odzyskanych i przeanalizowanych danych przynajmniej z brytyjskiej bazy danych medycznych (GPRD). Następnie rozważy się wykorzystanie baz danych z innych państw UE, takich jak baza danych PHARMO w Holandii i CegeDim we Francji. Badanie należy rozpocząć w ciągu 2 miesięcy od wydania decyzji przez Komisję, a raport końcowy powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

### **Reakcje skórne i nadwrażliwości**

W celu dalszej oceny częstości występowania zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka podmioty odpowiedzialne przeprowadzą badanie farmakoepidemiologiczne z wykorzystaniem obszernych zbiorczych amerykańskich baz danych. Badanie ma się rozpocząć we wrześniu 2010 r., a raport końcowy zostanie złożony w czwartym kwartale 2011 r.

Podmioty odpowiedzialne będą kontynuować prowadzenie badania dotyczącego poważnych reakcji skórnych w niemieckim rejestrze poważnych skórnych działań niepożądanych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR). Dane zostaną przedstawione w przyszłych raportach PSUR dotyczących modafinilu.

### **Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie, nielegalny handel**

Podmioty odpowiedzialne uzyskają i przedstawią dane z badania dotyczącego stosowania w celach rozrywkowych i nielegalnego handlu wśród studentów szkół wyższych w Wielkiej Brytanii, które jest prowadzone przez Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences (Centrum Zdrowia Publicznego przy Szkole Farmacji i Nauk Biomolekularnych) Uniwersytetu Johna Mooresa w Liverpoolu. Dane należy przedstawić, gdy tylko zostaną udostępnione przez badaczy. Aktualizacje danych z badania należy przedstawić w przyszłych raportach PSUR dotyczących modafinilu.

## **Ciąża i laktacja**

Jeden z podmiotów odpowiedzialnych wprowadził rejestr ciąż w Stanach Zjednoczonych w celu systematycznego zbierania danych dotyczących wpływu ekspozycji na modafinil u kobiet mogących zajść w ciążę, w czasie ciąży i porodu. Aktualizacje danych z rejestru zostaną przedstawione w przyszłych raportach PSUR dotyczących modafinilu.

Niezwłocznie po wydaniu decyzji przez Komisję podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić właściwym organom krajowym zaktualizowane wersje planu zarządzania ryzykiem z uwzględnieniem wszystkich zaleceń CHMP ustalonych podczas procedury i włączeniem wszystkich badań opisanych jako warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.