

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Avstrija	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Belgija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Ciper	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Republika Češka	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Republika Češka	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Danska	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Danska	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Finska	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Finska	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tablete	peroralna uporaba
Francija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Francija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Francija	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Nemčija	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Grčija	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100 mg/tabl	tablete	peroralna uporaba
Madžarska	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Islandija	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Irska	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Irska	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Irska	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Italija	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Italija	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Luksemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Poljska	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Slovaška	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Slovaška	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Španija	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Španija	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Švedska	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Švedska	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Združeno kraljestvo	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100 mg	tablete	peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200 mg	tablete	peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100 mg	tablete	peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo modafinil (glejte Dodatek I)

1. Uvod

Modafinil je sredstvo za spodbujanje budnosti. Trenutno je odobreno v 21 državah v Evropi, vendar se odobrene indikacije med državami članicami razlikujejo. Zasplost, povezana z narkolepsijo, je edina indikacija, odobrena v vseh državah članicah, kjer je zdravilo odobreno. Druge indikacije za uporabo modafinila so čezmerna zasplost, povezana z:

- idiopatsko hipersomnijo (IH) — odobrena v 4 državah članicah;
- obstruktivno apnejo med spanjem (OSA) — odobrena v 11 državah članicah;
- zmerno do hudo kronično motnjo spanja zaradi izmenskega dela (SWSD) — odobrena v 10 državah članicah.

Modafinil je bil v EU najprej odobren v Franciji junija leta 1992. Mehanizem delovanja ni v celoti znan, vendar so najbolj dosledne ugotovitve različnih opravljenih študij zaviralni učinki na prenašalca dopamin in norepinefrin.

Leta 2007 so zadržki zaradi resnih psihiatričnih motenj (samomorilne misli/vedenje, simptomi psihoze in manije) ter resnih obolenj kože in podkožja (vključno z multiformnim eritemom in Stevens-Johnsonovim sindromom) privedli do tega, da je delovna skupina za farmakovigilanco začela pregled razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj in spontanah poročil o neželenih učinkih. Zlasti podatki iz kliničnih preskušanj so povzročili zadržke zaradi tveganja resnih obolenj kože, ki zahtevajo hospitalizacijo, v povezavi z uporabo modafinila pri otrocih. Posledično so v Evropi posodobili informacije o zdravilih, ki vsebujejo modafinil, tako da so vključili okrepljena opozorila.

Pregled, ki ga je kasneje opravila MHRA, je razkril še več zadržkov v zvezi z razmerjem med koristmi in tveganji pri določenih indikacijah, za katere je na voljo zelo malo podatkov o učinkovitosti. Zaradi novo odkritih tveganj za psihiatrične in kožne reakcije v povezavi s kardiovaskularnimi tveganji ter dokazov o pomembni uporabi zunaj obsega indikacij in zadržkov o morebitni zlorabi, nepravilni uporabi in rekreativni uporabi je CHMP po napotitvi v skladu s členom 31 začel uraden pregled celotnega razmerja med koristmi in tveganji modafinila.

CHMP je v tej oceni profila koristi in tveganja modafinila v različnih indikacijah pregledal podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, spontanah poročil, objavljenih literature in drugih informacij, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravili predložili kot pomembne. CHMP se je posvetoval tudi z znanstveno svetovalno skupino (SAG) pri CHMP.

2. Učinkovitost

Narkolepsija

Rezultati dveh predloženih randomiziranih, dvojno zaslepljenih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študij 3. faze, pridobljeni z obema objektivnima meriloma učinkovitosti, so bili skladni in so dokazali statistično pomembne koristi modafinila v primerjavi s placebom. Izboljšave so opazili tudi pri subjektivnih meritvah. Na splošno ti študiji dokazujeta kratkoročno učinkovitost modafinila za zdravljenje čezmerne dnevne zasplosti pri bolnikih z narkolepsijo.

Vendar so ugotovili, da profil odziva na odmerek ni linearen. Dejansko pri nobeni od meritev ni bilo statistično pomembne razlike med dvema uporabljenima odmerkoma modafinila (200 mg in 400 mg).

Ohranitev dolgoročne učinkovitosti ni bila dokazana, saj obstoječi dolgoročni podatki niso bili nadzorovani.

Obstruktivna apneja med spanjem

V dveh predloženih randomiziranih, dvojno zaslepljenih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah 3. faze so ugotovili skromno izboljšanje izmerjenih objektivnih parametrov. V študiji 303 je odmerek 200 mg modafinila povzročil povečanje rezultatov testa vzdrževanja budnosti (MWT) za 1,6 minute v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, odmerek 400 mg pa za 1,4 minute. Poleg tega je bila za robustne razlike v rezultatih testa MWT razlika med modafinilom in placebom zelo majhna (6–10 %). V študiji 402 so se rezultati multiplega testa latence uspavanja (MSLT) povečali s 7,6 minute v izhodišču na 8,6 minute. Čeprav so te razlike statistično pomembne, so po drugi strani zelo majhne, zato je njihov klinični pomen vprašljiv. Po štirih tednih zdravljenja so imeli preiskovanci v študiji 402 vrednosti MSLT še vedno pod normalno vrednostjo (tj. 10 minut). Poleg tega ni bilo bistvene razlike med placebom in modafinilom v odstotku bolnikov, pri katerih je prišlo do normalnih vrednosti MSLT, kar kaže, da klinično pomemben učinek ni bil dosežen. Statistično pomembne razlike so ugotovili pri subjektivnih parametrih (ESS in CGI-C).

Poudariti je treba, da v nobeni študiji niso za vključitveno merilo uporabili objektivne meritve zaspanosti, kar sproža dodatna vprašanja glede primernosti sodelujoče populacije.

Čeprav so opazili majhna kratkotrajna izboljšanja pri objektivnih meritvah spanja, so bili bolj izraženi učinki pri subjektivnih meritvah zaspanosti. Učinke modafinila na subjektivno zaspanost je treba interpretirati previdno zaradi možnega prenehanja zaslepljenosti zdravljenja med preskušanjem zaradi nevropsihiatričnega profila modafinila.

SAG je ugotovila, da je med bolniki z OSA, ki so bili vključeni v popolnoma optimizirano zdravljenje, ki spreminja potek bolezni (kot je CPAP), in so bili zdravljeni za vse ostale vzroke zaspanosti, le majhen delež bolnikov, ki bi lahko imelo koristi od zdravljenja z modafinilom. Vendar je CHMP po oceni analize podskupin bolnikov z OSA na osnovi možnih prognostičnih dejavnikov menil, da analiza ni omogočila odkritja specifičnih podskupin, v katerih bi bilo najbolj verjetno, da bo imel modafinil koristi. Poleg tega so ugotovili, da so bile v kliničnih preskušanjih modafinila razlike med modafinilom in placebom, ki so bile verjetno klinično pomembne glede na objektivna merila zaspanosti, omejene na zelo majhen odstotek populacije bolnikov.

Kot pri študijah narkolepsije tudi tukaj ni bil ugotovljen učinek odziva na odmerek. Odmerek 400 mg v študiji 303 ni povzročil večjih razlik v rezultatih testa MWT ali izboljšanja vrednosti ESS v primerjavi z odmerkom 200 mg.

Dolgoročna učinkovitost ravno tako ni bila dokazana, saj obstoječi dolgoročni podatki niso bili nadzorovani in so bili izmerjeni samo subjektivni parametri.

Motnja spanja zaradi izmenskega dela

V študiji 305 (randomizirani, dvojno zaslepljeni, s placebom nadzorovani študiji 3. faze) so ugotovili skromno, vendar statistično pomembno izboljšanje vrednosti testa MSLT. Vendar je klinični pomen tega povečanja vprašljiv, saj bi bolnike na koncu študije še vedno lahko ocenili kot hudo bolne (huda bolezen je skladno z ICSD-1 običajno povezana z vrednostjo MSLT pod 5). To potrjuje dejstvo, da so bili bolniki na koncu preskušanja dovolj zaspani, da so izpolnili vstopna merila za študijo (MSLT <6 minut).

Čeprav so pri preiskovancih, ki so prejeli modafinil, odkrili bistveno izboljšanje vrednosti CGI-C in PVT, gre za subjektivna merila in njihova veljavnost za uporabo pri tej specifični vrsti motnje spanja ni jasna.

Poročali so o izboljšanju števila nezgod ali skorajšnjih nezgod med prevozom na delo, vendar pa ni bila upoštevana vrsta ali trajanje prevoza, ravno tako pa niso bile zbrane izhodiščne vrednosti. Zato ima ta informacija majhno vrednost.

Dolgoročna učinkovitost prav tako ni bila dokazana. Obstoječi dolgoročni podatki niso bili nadzorovani, temeljijo na subjektivnem parametru in niso uspeli dokazati pomembnega učinka modafinila.

CHMP je po posvetovanju s SAG menil, da učinki na subjektivna in objektivna merila ne zagotavljajo jasnega dokaza o splošnem koristnem učinku.

Idiopatska hipersomnija

Podatki, predstavljeni v podporo tej indikaciji, vključujejo skupno 6 bolnikov, od katerih sta vsaj dva dejansko imela čezmerno zaspanost zaradi apneje med spanjem. Čeprav naj bi bila pogostnost idiopatske hipersomnije zelo majhna (med 1/10 000 in 1/25 000 za IH z dolgim spanjem ter med 1/11 000 in 1/100 000 za IH brez dolgega spanja) in ob upoštevanju težavnosti izvedbe velikih preskušanj, ni možno sprejeti sklepov v podporo učinkovitosti zdravila na osnovi tako majhne zbirke podatkov.

3. Varnost

Kožne in preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o 16 primerih Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize ali mutiformnega eritema. Trije primeri so se končali s smrtnim izidom, za večino pa ni bilo možno izključiti vzročnosti. V kliničnih preskušanjih so opazili še 3 primere hudih neželenih učinkov na kožo (SCAR), ki resno vzbujajo skrb glede na redko izhodiščno stopnjo pojavnosti takšnih dogodkov. Dejstvo, da so se vsi 3 resni učinki SCAR, opaženi v kliničnih preskušanjih modafinila, pojavili pri otrocih, kaže na visoko pojavnost teh učinkov v pediatrični populaciji.

Vzročno povezavo med preobčutljivostnimi reakcijami in modafinilom podpirajo podatki iz obdobja trženja zdravila in podatki iz kliničnih preskušanj. V kliničnih preskušanjih so o vseh izrazih, povezanih s preobčutljivostjo, pogosteje poročali v povezavi z modafinilom kot s placebom. Časovna povezava ravno tako prispeva k potrditvi vzročnosti.

Kljub odsotnosti jasne opredelitve večorganske preobčutljivosti vzbujajo še posebno skrb poročila o alergijskih reakcijah, ki so zajele več organov (vključno z dobro dokumentiranim primerom s smrtnim izidom). Ker se tovrstni dogodki štejejo za redke, je pojav primerov v kliničnem preskušanju nepričakovan in kaže, da je pojavnost večja, kakor je bilo domnevano do zdaj.

Bolezni živčevja

V spontanah poročilih so bili v zvezi z modafinilom navedeni resni neželeni učinki, ki vplivajo na živčevje, vključno s cerebrovaskularnimi boleznimi, konvulzijami in ekstrapiramidalnimi simptomi. Tovrstne dogodke so opazili tudi v kliničnih preskušanjih, pri čemer je čas do nastopa kazal na časovno povezavo z zdravilom. Pri številnih primerih so poročali tudi o pozitivnih rezultatih ponovnega izziva ali odtegnitve. V kliničnih preskušanjih so se izrazi v zvezi z živčevjem (z izjemo glavobola, omotice in katapleksije) pojavljali skoraj izključno pri bolnikih, zdravljenih z modafinilom.

Psihiatrične motnje

Med spontanimi poročili je bilo pomembno število neželenih učinkov v zvezi s psihiatričnimi motnjami. Zabeleženih je bilo 517 primerov sovražnosti/napadalnosti (od tega 4 s smrtnim izidom),

331 primerov psihoz/psihotičnih motenj (od tega 1 s smrtnim izidom), 330 primerov depresije in 118 primerov samomora/samopoškodovanja (od tega 15 s smrtnim izidom). V večini pregledanih spontanah poročil je bilo navedeno, da so dogodki nastopili v prvih nekaj mesecih po uvedbi modafinila, omenjeni pa so bili tudi pozitivni rezultati odtegnitve ali ponovnega izziva.

Odstotek bolnikov s psihiatričnimi neželenimi učinki je bil pomemben tudi v kliničnih preskušanjih, zlasti v primerjavi s placebom. Od dogodkov, ki so povzročili prekinitev sodelovanja v študiji, so v kliničnih preskušanjih najpogosteje poročali o nespečnosti, tesnobi, depresiji in razdraženosti. Poleg tega obstajajo poročila o samomorilnih mislih, sovražnosti/napadalnosti in psihotičnih epizodah.

Bolezni srca in ožilja

Pri pregledu farmakovigilančne zbirke podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bilo odkritih 873 spontanah poročil o boleznih srca in ožilja, od katerih je bilo 171 resnih, 17 pa s smrtnim izidom. To vključuje 69 primerov torsades de pointes/podaljšanja QT, 405 primerov srčne aritmije, 74 primerov srčnega popuščanja, 205 primerov hipertenzije, 462 primerov kardiomiopatije in 57 primerov ishemične bolezni srca. Pri številnih primerih so poročali o pozitivnih rezultatih odtegnitve in/ali ponovnega izziva.

V študijah, nadzorovanih s placebom, so se različni srčno-žilni dogodki pojavljali skoraj izključno v skupini, ki se je zdravila z modafinilom. To je zajemalo resne primere zmerne bolečine v prsnem košu, povezane s simptomatskim prolapsom mitralne zaklopke, povečan srčni utrip, kongestivno srčno popuščanje, kardiomegalijo, palpitacije, sinkopo in bradikardijo. Poročali so o 3 primerih s smrtnim izidom (kardiomiopatija, srčno popuščanje in sinkopa).

Treba je dodati, da so pri številnih preiskovancih, ki so prekinili sodelovanje v študiji, ugotovili tesno časovno povezavo med modafinilom in dogodki, v večini primerov pa so bili preiskovanci mladi in brez znanih dejavnikov tveganja. Zdi se, da to povezavo podpira veliko število spontanah poročil. Kljub dejstvu, da je večina spontanah poročil slabo dokumentiranih, večina vsebuje informacije o odtegnitvi ali ponovnem izzivu, kar dodatno podpira vzročno vlogo modafinila pri povečanju srčno-žilnega tveganja.

Glede na znana tveganja srčno-žilnih bolezni v tej populaciji je zlasti problematična višja stopnja neželenih učinkov v skupini, ki je prejela modafinil med preskušnji pri OSA. V študijah za to indikacijo, nadzorovanih s placebom, se je iz skupine, ki je prejela modafinil, zaradi srčno-žilnega neželenega dogodka umaknilo 6 preiskovancev, iz skupine, ki je prejela placebo, pa se je umaknil en bolnik. Sočasne srčno-žilne bolezni pri OSA otežujejo interpretacijo te ugotovitve. Vendar se zdi, da je večja pojavnost srčno-žilnih neželenih dogodkov v primerjavi s placebom, ugotovljena v kliničnih preskušanjih modafinila, skladna pri vseh indikacijah in se ne pojavlja samo pri bolnikih z OSA.

Pediatrična uporaba

Čeprav modafinil trenutno ni odobren za pediatrično uporabo, so poročali o številnih neželenih učinkih pri otrocih. Podatki kažejo večjo pojavnost v pediatrični populaciji, zlasti resnih kožnih bolezni.

Nosečnost in dojenje

Čeprav so v nekaterih predkliničnih študijah dokazali toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja, so razpoložljivi podatki za človeka nezadostni za ugotovitve, ali se pri človeku toksičnost pojavlja med nosečnostjo in dojenjem.

Možno tveganje zlorabe, napačne uporabe in rekreativne uporabe

Pri iskanju po farmakovigilančni zbirki podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so odkrili 485 poročil v zvezi z zlorabo, napačno uporabo, odvisnostjo ali toleranco v zvezi z uporabo

modafinila. V obdobju od leta 1999 do leta 2007 je bil opravljen program spremljanja za oceno potenciala zlorabe in napačne uporabe modafinila, ki je obsegal spletno spremljanje omemb modafinila in sporočil o njem. Napačna in nedovoljena uporaba sta predstavljali manj kot 3 % na spletu objavljenih sporočil. Odkrili pa so tudi poročila o uporabi modafinila za izboljšanje zmogljivosti.

Čeprav podatki o zlorabi, napačni uporabi in rekreativni uporabi, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne omogočajo sklepov o potencialu zdravila za zlorabo/napačno uporabo, je na rezultate morda vplivalo dejstvo, da pomembne populacije (kot so študenti) niso bile zajete.

Uporaba zunaj obsega indikacij

Videti je, da so pri skoraj polovici vseh poročil o neželenih učinkih modafinila poročali v zvezi z uporabo zunaj odobrenih indikacij.

4. Splošna ocena koristi in tveganj

Ob upoštevanju predloženih podatkov je Odbor mnenja, da je modafinil povezan z redkim tveganjem resnih, smrtno nevarnih kožnih reakcij. Videti je, da je to tveganje večje pri otrocih.

Z modafinilom so povezani tudi resni učinki na živčevje in psihiatrični učinki, kot so samomorilne misli, psihotične epizode in depresija.

Dokumentirana je povezava med modafinilom in srčno-žilnimi dogodki, kot so hipertenzija in aritmije. Srčno-žilni profil modafinila zlasti vzbuja skrb v populaciji bolnikov z OSA, ki imajo večje izhodiščno tveganje.

Odbor je menil, da so dokazi za klinično pomembno učinkovitost zdravil, ki vsebujejo modafinil, za indikacijo čezmerne zaspanosti v povezavi z obstruktivno apnejo med spanjem, motnjo spanja zaradi izmenskega dela in idiopatsko hipersomnijo zelo omejeni, zato znana tveganja odtehtajo vse možne koristi.

Vendar so bile koristi modafinila pri narkolepsiji jasno in pomembno dokazane v dvojno zaslepljenih, nadzorovanih preskušanjih z objektivnimi in subjektivnimi meritvami. Razmerje med koristmi in tveganji za to indikacijo se zato pri normalnih pogojih uporabe šteje za pozitivno.

Vendar so z vidika varnostnih zadržkov, odkritih v tem pregledu, obvezni ukrepi za zmanjševanje tveganja, da se zagotovi varna in učinkovita uporaba zdravila. Zato se priporoča posodobitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, da bo odražal ugotovljene neželene učinke na koži, preobčutljivost, nevropsihiatrične in srčno-žilne neželene učinke. Poleg tega je potrebna kontraindikacija pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo ali srčno aritmijo, da se preprečijo resni zapleti pri bolnikih s takšnimi sočasnimi boleznimi.

Zdi se, da je pojav kožnih in preobčutljivostnih reakcij ter nevropsihiatričnih reakcij v tesni soodvisnosti od odmerka modafinila. Zato je primerno, da se zdravljenje z modafinilom vedno začne z najmanjšim priporočenim odmerkom (200 mg) in se poveča do 400 mg le pri bolnikih z nezadostnim odzivom.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila mora biti tudi jasno navedeno, da modafinil ni priporočljiv za uporabo pri otrocih ter med nosečnostjo in v obdobju dojenja.

Pomembne varnostne težave, ugotovljene v tem pregledu (kožne in preobčutljivostne reakcije, srčno-žilni dogodki), zahtevajo dodatne študije. Dodatne podatke je treba zbrati o uporabi med nosečnostjo in v obdobju dojenja, potenciala za zlorabo/napačno uporabo in rekreativno uporabo ter uporabo zunaj obsega indikacij.

5. Postopek ponovnega pregleda

Ko je CHMP sprejel zaključek in priporočila za zdravila, ki vsebujejo modafinil, je en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podrobno utemeljitev zahtevka za ponovni pregled mnenja CHMP.

Podrobna utemeljitev zahtevka za ponovni pregled, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

En imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izrazil nestrinjanje z mnenjem CHMP in se v utemeljitvi zahtevka za ponovni pregled osredotočil na naslednje točke:

- Mnenje ni natančno odražalo podatkov, ki podpirajo učinkovitost modafinila za indikacijo čezmerne zaspanosti v povezavi z obstruktivno apnejo med spanjem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podrobni utemeljitvi razpravljal zlasti o:
 - kliničnem pomenu razlik, opaženih pri objektivnih merilih budnosti,
 - primernosti vključitvenih meril študij,
 - pomanjkanju podpornih dokazov možnega prenehanja zaslepljenosti,
 - koristi za specifično podskupino bolnikov.
- Napačna interpretacija tveganj, povezanih z modafinilom.
- V mnenju so bile sprejete informacije o zdravilu, ki ne odražajo popolnoma varnostnih informacij za modafinil.

CHMP je v postopku ponovnega pregleda po zahtevku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sklical znanstveno svetovalno skupino (SAG) za klinično nevrologijo.

Ob upoštevanju predloženih podatkov CHMP priznava obstoj skladnih kratkotrajnih učinkov modafinila pri vseh izmerjenih spremenljivkah. Vendar je velikost učinka majhna in ne odraža nujno klinično pomembne koristi. Poleg tega modafinil ne vpliva na osnovni vzrok obstrukcije, v kliničnem okolju, kjer se od zdravljenj pričakuje dolgoročni učinek, pa je odsotnost podatkov o dolgoročni učinkovitosti razlog za zadržek.

Srčno-žilni profil modafinila ostaja najpomembnejši problem v populaciji bolnikov z OSA, ki imajo večje izhodiščno tveganje. Za oceno obsega problema so še vedno potrebni primerni podatki o srčno-žilni varnosti modafinila pri bolnikih z OSA. Med razpravo z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom je bilo ugotovljeno, da se je v kliničnih preskušanjih med dolgoročnim podaljšanjem ključnih študij sistolični krvni tlak v povprečju povečal za 2–3 mmHg. To se zdi kot majhno absolutno povečanje, vendar nezanemarljivo z vidika srčno-žilnega tveganja, povezanega s to populacijo, in dejstva, da gre za asimptomatsko posledico zdravljenja. Odbor je menil, da dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganje ne bi ustrezno obravnavali težave, saj obseg tveganja ni popolnoma ugotovljen. Ker se ocena varnostnih informacij Odbora po ponovnem pregledu ni spremenila, informacije o zdravilu ostajajo nespremenjene.

Podlaga za dopnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo modafinil.
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo zdravil, ki vsebujejo modafinil.
- Odbor je menil, da obstajajo pomembna tveganja, povezana z uporabo modafinila, vključno s tveganjem resnih srčno-žilnih bolezni, nevropsihiatričnih motenj ter kožnih in preobčutljivostnih motenj.
- Odbor je menil, da so dokazi za klinično pomembno učinkovitost zdravil, ki vsebujejo modafinil, za indikacijo čezmerne zaspanosti v povezavi z obstruktivno apnejo med spanjem, motnjo spanja zaradi izmenskega dela in idiopatsko hipersomnijo zelo omejeni, zato znana tveganja odtehtajo vse možne koristi.
- Odbor je zato menil, da je razmerje med koristmi in tveganji:
 - pozitivno pri normalnih pogojih uporabe za čezmerno zaspanost, povezano z narkolepsijo;
 - ni pozitivno pri normalnih pogojih uporabe za čezmerno zaspanost, povezano z obstruktivno apnejo med spanjem;
 - ni pozitivno pri normalnih pogojih uporabe za čezmerno zaspanost, povezano z motnjo spanja zaradi izmenskega dela;
 - ni pozitivno pri normalnih pogojih uporabe za čezmerno zaspanost, povezano z idiopatsko hipersomnijo.

CHMP je zato priporočil ohranitev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo modafinil (glejte Dodatek I), za katera veljajo pogoji v Dodatku IV in katerih dopnila povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so navedena v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo je različica, ki je veljavna ob izdaji sklepa Evropske komisije.

Po izdaji sklepa Evropske komisije bodo pristojni organi držav članic v sodelovanju z referenčno državo članico podatke o zdravilu ustrezno posodobile. Torej ta povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo morda ne predstavljajo trenutnih besedil.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zdravila, ki vsebujejo modafinil (glejte Dodatek I) 100 mg tablete.
Zdravila, ki vsebujejo modafinil (glejte Dodatek I) 200 mg tablete.
Glejte Dodatek I – izpolni država članica.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravila, ki vsebujejo modafinil, so pri odraslih indicirana za zdravljenje čezmerne zaspanosti, povezane z narkolepsijo s katapleksijo ali brez nje.

Čezmerna zaspanost je opredeljena kot težko vzdrževanje budnosti in povečana verjetnost, da bo bolnik zaspal v neprimernih situacijah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik z ustreznim znanjem o indiciranih motnjah ali mora biti pod njegovim nadzorom (glejte poglavje 4.1). Diagnozo narkolepsije je treba postaviti skladno s smernico Mednarodne klasifikacije spalnih motenj (International Classification of Sleep Disorders – ICSD 2).

Bolnike je treba periodično spremljati in klinično ocenjevati glede potrebe po zdravljenju.

Odmerjanje

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 200 mg. Skupni dnevni odmerek se lahko vzame kot en odmerek zjutraj ali dva odmerka zjutraj ter opoldne, kar je odvisno od zdravnikove ocene bolnika in bolnikovega odziva.

Odmerki do 400 mg v enem ali dveh razdeljenih odmerkih se lahko uporabijo pri bolnikih z nezadostnim odzivom na začetni odmerek 200 mg modafinila.

Dolgotrajna uporaba

Zdravniki, ki prepisujejo modafinil za daljše obdobje, naj periodično ponovno ocenijo dolgotrajno uporabo za posamezne bolnike, saj dolgoročna (> 9 tednov) učinkovitost modafinila ni bila ocenjena.

Bolniki z ledvično okvaro

Podatki za določanje varnosti in učinkovitosti odmerjanja pri bolnikih z ledvično okvaro so nezadostni (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba odmerek modafinila prepoloviti (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Podatkov o uporabi modafinila pri starejših bolnikih je malo. Glede na možnost manjšega očistka in povečane sistemske izpostavljenosti se priporoča, da se zdravljenje pri bolnikih, starejših od 65 let, začne z odmerkom 100 mg na dan.

Pediatrična populacija

Modafinil naj se ne uporablja pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Nenadzorovana zmerna do huda hipertenzija in bolniki s srčnimi aritmijami.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnoza motenj spanja

Modafinil naj se uporablja samo pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena celotna ocena pretirane zaspanosti in postavljena diagnoza narkolepsije skladno z diagnostičnimi merili ICSD. Taka ocena je navadno sestavljena iz – poleg anamneze bolnika – testiranja z meritvami spanja v laboratorijskem okolju in z izključitvijo drugih možnih vzrokov opažene hipersomnije.

Hudi izpuščaji, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in izpuščajem zaradi zdravil z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri uporabi modafinila so poročali o hudem izpuščaju, ki je zahteval hospitalizacijo in prekinitve zdravljenja, pojavil pa se je od enega do pet tednov po začetku zdravljenja. Po dolgotrajnem zdravljenju (npr. treh mesecih) so poročali tudi o posameznih primerih izpuščaja. V kliničnih študijah z modafinilom je bila pogostnost izpuščaja, ki je imela za posledico prekinitve zdravljenja, približno 0,8 % (13 od 1585) pri pediatričnih bolnikih (starost < 17 let); to vključuje tudi pojav hudega izpuščaja. Pri kliničnih študijah pri odraslih niso poročali o hudih kožnih izpuščajih (0 od 4264). **Ob prvih znakih izpuščaja je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ne sme ponovno uvesti** (glejte poglavje 4.8).

Poročali so o redkih primerih smrtno nevarnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo ter o izpuščaju zaradi zdravil z eozinofilijo in sistemskimi simptomi pri otrocih in odraslih po postmarketinških izkušnjah z vsega sveta.

Pediatrična uporaba

Ker varnost in učinkovitost v kontroliranih študijah pri otrocih nista bili ugotovljeni in zaradi tveganja resne kožne preobčutljivosti in psihiatričnih neželenih učinkov, uporaba modafinila ni priporočena.

Multiorganska preobčutljivostna reakcija

Multiorganska preobčutljivostna reakcija, vključno z vsaj enim smrtnim primerom po začetku trženja zdravila, je bila opažena v tesni časovni povezavi z začetkom zdravljenja z modafinilom.

Čeprav obstaja omejeno število poročil, imajo lahko multiorganske preobčutljivostne reakcije za posledico hospitalizacijo ali pa so življenjsko nevarne. Ni dejavnikov, s katerimi bi lahko predvideli tveganje pojava ali resnost multiorganskih preobčutljivostnih reakcij, povezanih z modafinilom. Znaki in simptomi te motnje so bili različni, vendar pa so bolniki navadno, čeprav ne izključno, imeli zvišano telesno temperaturo in izpuščaj, povezan z vpletenostjo drugih organskih sistemov. Druge povezane manifestacije so vključevale miokarditis, hepatitis, nenormalnosti pri testiranju delovanja jeter, hematološke nenormalnosti (npr. eozinofilijo, levkopenijo, trombocitopenijo), pruritus in astenijo.

Ker se multiorganska preobčutljivost izraža različno, se lahko pojavijo simptomi in znaki drugih organskih sistemov, ki tu niso navedeni.

Če obstaja sum multiorganske preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti.

Psihiatrične motnje

Bolnike je treba nadzorovati za razvoj *de novo* ali poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj (glejte spodaj in poglavje 4.8) ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato redno med zdravljenjem. Če se razvijejo psihiatrični simptomi v povezavi z zdravljenjem z modafinilom, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ne sme ponovno začeti. Previdnost je potrebna pri dajanju modafinila bolnikom z anamnezo psihiatričnih motenj, vključno s psihozo, depresijo, manijo, večjo anksioznostjo, agitacijo, nespečnostjo ali zlorabo drog (glejte spodaj).

Anksioznost

Modafinil je povezan z nastopom ali poslabšanjem anksioznosti. Bolniki s hudo anksioznostjo se smejo z modafinilom zdraviti le v za to specializirani enoti.

S samomorom povezano vedenje

Pri bolnikih, zdravljenih z modafinilom, so poročali o s samomorom povezanem vedenju (vključno s poskusi samomora in samomorilnimi mislimi). Bolnike, ki so zdravljeni z modafinilom, je treba skrbno nadzorovati za pojav ali poslabšanje vedenja, povezanega s samomori. Če se razvijejo simptomi, povezani s samomorom, v povezavi z modafinilom, je treba zdravljenje prekiniti.

Psihотиčni ali manični simptomi

Modafinil je povezan z nastopom ali poslabšanjem psihotičnih simptomov ali maničnih simptomov (vključno s halucinacijami, blodnjami, agitacijo ali manijo). Bolniki, ki so zdravljeni z modafinilom, naj se skrbno nadzorujejo za pojav ali poslabšanje psihotičnih ali maničnih simptomov. Če se pojavijo psihotični ali manični simptomi, bo morda treba zdravljenje prekiniti.

Bipolarne motnje

Pri bolnikih s komorbidnimi bipolarnimi motnjami je potrebna previdnost zaradi možnosti morebitnega pojava mešane/manične epizode pri teh bolnikih.

Agresivno ali sovražno vedenje

Pojav ali poslabšanje agresivnega ali sovražnega vedenja je lahko posledica zdravljenja z modafinilom. Bolniki, ki so zdravljeni z modafinilom, naj bodo skrbno nadzorovani za pojav ali poslabšanje agresivnega ali sovražnega vedenja. Če se simptomi pojavijo, bo morda treba prekiniti zdravljenje z modafinilom.

Srčno-žilna tveganja

Pri vseh bolnikih se priporoča EKG pred začetkom zdravljenja z modafinilom. Bolnike z nenormalnimi rezultati naj dodatno ocenijo in zdravijo specialisti, preden se razmisli o zdravljenju z modafinilom.

Pri bolnikih, ki jemljejo modafinil, naj se redno nadzorujeta krvni tlak in utrip. Pri bolnikih, ki razvijejo aritmijo ali zmerno do hudo hipertenzijo, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ne sme ponovno uvesti, dokler ni stanje ustrezno ocenjeno in zdravljeno.

Tablete modafinila niso priporočene za bolnike z anamnezo hipertrofije levega prekata ali cor pulmonale in pri bolnikih s prolapsom mitralne zaklopke, pri katerih se je sindrom prolapsa mitralne zaklopke pojavil med predhodnim zdravljenjem s stimulansi osrednjega živčevja. Ta sindrom se lahko pojavi z ishemičnimi spremembami EKG, bolečinami v prsih ali aritmijo.

Nespečnost

Ker modafinil spodbuja budnost, bodite pozorni na znake nespečnosti.

Vzdrževanje spalne higiene

Bolnikom je treba povedati, da modafinil ni nadomestilo za spanje in da je treba vzdrževati dobro spalno higieno. Koraki za vzdrževanje dobre spalne higiene lahko vključujejo pregled vnosa kofeina.

Bolniki, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo

Spolno aktivne ženske v rodni dobi naj začnejo program kontracepcije, preden začnejo jemati modafinil. Ker je lahko učinkovitost hormonske kontracepcije zmanjšana, kadar se uporablja skupaj z modafinilom, je priporočena uporaba alternativnih ali sočasnih metod kontracepcije in še dva meseca po prekinitvi jemanja modafinila (glejte tudi poglavje 4.5 za potencialne interakcije s hormonsko kontracepcijo).

Zloraba, napačna uporaba, odstopanje

Glede na to, da so študije modafinila pokazale potencial za odvisnost, možnosti odvisnosti pri dolgotrajni uporabi ni mogoče popolnoma izključiti.

Pri dajanju modafinila bolnikom, ki so zlorabljali alkohol, zdravila ali prepovedane snovi, je potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Modafinil lahko poveča lastni metabolizem z indukcijo CYP3A4/5, vendar pa so učinki zmerni in ni verjetno, da bodo imeli pomembne klinične posledice.

Antikonvulzivi: Sočasno dajanje močnih induktorjev CYP, kot sta karbamazepin in fenobarbital, lahko zmanjšajo plazemske ravni modafinila. Zaradi morebitne inhibicije CYP2C19 z modafinilom in supresije CYP2C9 je lahko očistek fenitoina zmanjšán, kadar se sočasno daje modafinil. Bolnik naj se nadzoruje za znake toksičnosti fenitoina, po začetku in koncu zdravljenja z modafinilom pa so primerne ponovljene meritve ravni fenitoina v plazmi.

Hormonska kontracepcija: Učinkovitost hormonske kontracepcije se lahko zmanjša zaradi indukcije CYP3A4/5 z modafinilom. Za bolnice, ki se zdravijo z modafinilom, se priporočajo alternativne ali sočasne metode kontracepcije. Ustrezna kontracepcija zahteva nadaljevanje teh metod dva meseca po prenehanju jemanja modafinila.

Antidepresivi: Več tricikličnih antidepresivov in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina se večinoma presnavlja s CYP2D6. Pri bolnikih, ki imajo deficienco CYP2D6 (približno 10 % belske populacije), postanejo pomembnejše presnovne poti s CYP2C19, ki so običajno pomožne. Ker lahko modafinil zavira CYP2C19, so lahko pri teh bolnikih potrebni manjši odmerki antidepresivov.

Antikoagulansi: Zaradi možne supresije CYP2C9 z modafinilom je očistek varfarina lahko zmanjšán, če se hkrati jemlje tudi modafinil. Protrombinski časi naj se redno nadzorujejo med prvima dvema mesecema uporabe modafinila in po spremembah njegovega odmerka.

Druga zdravila: Učinkovine, ki se večinoma izločajo prek presnove s CYP2C19, kot so diazepam, propranolol in omeprazol, imajo lahko zmanjšane očistke ob sočasnem dajanju modafinila, zato bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. Poleg tega je bila opažena *in vitro* indukcija CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5 v človeških hepatocitih, ki bi, če bi se zgodila *in vivo*, lahko zmanjšala krvne ravni zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi, s čimer bi mogoče zmanjšala njihovo terapevtsko učinkovitost. Rezultati kliničnih študij medsebojnega delovanja kažejo, da bi bili učinki največji na substrate CYP3A4/5, ki so podvrženi pomembnemu predsistemskemu izločanju, zlasti prek encimov CYP3A v gastrointestinalnem traktu. Med njimi so ciklosporin, inhibitorji proteaze HIV, buspiron, triazolam, midazolam ter večina zaviralcev kalcijevih kanalčkov in statinov. V poročilu o primeru je bilo opaženo 50-odstotno zmanjšanje koncentracij ciklosporina pri bolniku, ki je prejemal ciklosporin in pri katerem je bilo uvedeno sočasno zdravljenje z modafinilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi modafinila pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Modafinil ni priporočen za uporabo med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ker lahko modafinil zmanjša učinkovitost peroralne kontracepcije, so zahtevane dodatne alternativne kontracepcijske metode (glejte razdelek 4.5.)

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje modafinila/presnovkov v mleku (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Modafinil se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki z nenormalnimi ravnmi zaspanosti, ki jemljejo modafinil, naj upoštevajo, da se njihova raven budnosti morda ne bo vrnila na normalno. Bolniki s pretirano zaspanostjo, vključno s tistimi, ki jemljejo modafinil, naj se pogosto ponovno ocenijo glede stopnje zaspanosti in po potrebi naj se jim svetuje, naj se izogibajo vožnji ali drugim potencialno nevarnim dejavnostim. Neželeni učinki, kot sta zamegljen vid in omotica, prav tako lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih in/ali izkušnjah po dajanju zdravila v promet so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih s 1561 bolniki, ki so jemali modafinil, in ki se štejejo za vsaj verjetno povezane z zdravljenjem, je bila naslednja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali najpogosteje, je glavobol, ki je prizadel približno 21 % bolnikov. Ta je navadno blag ali zmeren, odvisen od odmerka in izgine v nekaj dneh.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: faringitis, sinusitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: eozinofilija, levkopenija

Bolezni imunskega sistema

Občasni: manjše alergijske reakcije (npr. simptomi senenega nahoda)

Neznana: angioedem, urtikarija (koprivnica), preobčutljivostne reakcije (za katere so značilni povišana telesna temperatura, izpuščaji, limfadenopatija in dokazi sočasne vključenosti drugih organov)

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšan apetit

Občasni: hiperholesterolemija, hiperglikemija, diabetes mellitus, povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: nervoza, insomnija, anksioznost, depresija, nenormalno mišljenje, zmedenost

Občasni: motnje spanja, čustvena labilnost, zmanjšan libido, sovražnost, depersonalizacija, osebnotna motnja, nenormalne sanje, agitacija, agresija, samomorilne misli

Redki: halucinacije, manija, psihoza

Neznana: blodnje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: omotičnost, zaspanost, parestezija

Občasni: diskinezija, hipertoničnost, hiperkinezija, amnezija, migrena, tremor, vrtočlavičnost, stimulacija osrednjega živčevja, hipestezija, nekoordiniranost, motnje gibanja, motnje govora, sprememba okusa

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Občasni: nenormalen vid, suhe oči

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija, palpitacije

Občasni: ekstrasistole, aritmija, bradikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vazodilatacija

Občasni: hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, povečano kašljanje, astma, epistaksa, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: abdominalne bolečine, navzea, suha usta, diareja, dispepsija, zaprtje

Občasni: flatulenca, refluks, bruhanje, disfagija, glositis, ustne razjede

Bolezni kože in podkožja

Občasni: potenje, izpuščaji, akne, pruritus

Neznana: resne kožne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ter sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mialgija, miastenija, krči v nogah, artralgija, trzanje

Bolezni sečil

Občasni: nenormalen urin, pogostost uriniranja

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: menstrualne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, bolečina v prsnem košu

Občasni: periferni edem, žeja

Preiskave

Pogosti: opaženi so bili nenormalni testi jetrne funkcije, z odmerkom povezana povišanja ravni alkalne fosfataze in gama-glutamil transferaze

Občasni: nenormalen EKG, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki najpogosteje spremljajo preveliko odmerjanje samega modafinila ali kombinacije z drugimi zdravili, so vključevali insomnijo, simptome osrednjega živčevja, kot so nemir, motnje orientacije, zmedenost, razdraženost in halucinacije, spremembe prebavnega trakta, kot sta navzea in diareja, in srčno-žilne spremembe, kot so tahikardija, bradikardija, hipertenzija in bolečina v prsnem košu.

Zdravljenje

Razmisli naj se o inducirani emezi ali izpiranju želodca. Priporočajo se hospitalizacija in nadzor psihomotoričnega stanja, srčno-žilni nadzor ali opazovanje, dokler simptomi ne minejo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psihoanaleptični simpatomimetiki z osrednjim delovanjem, oznaka ATC: N06BA

Modafinil spodbuja budnost pri različnih vrstah, vključno s človekom. Natančen(ni) mehanizem(i), s katerim(i) modafinil spodbuja budnost, ni(so) znan(i).

Pri nekliničnih modelih je imel modafinil šibke do zanemarljive interakcije z receptorji, vključenimi v uravnavanje stanja spanje/budnost (npr. adenozinom, benzodiazepinom, dopaminom, GABA, histaminom, melatoninom, noradrenalinom, oreksinom in serotoninom). Modafinil prav tako ne zavira adenilciklaze, katehol-O-metiltransferaze, dekarboksilaze glutaminske kisline, MAO-A ali B, sintetaze dušikovega oksida, fosfodiesteraz II–VI ali tirozin-hidroksilaze. Medtem ko modafinil ni neposredno delujoči agonist receptorjev dopamina, podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se modafinil veže na prenašalca dopamina in zavira ponovni privzem dopamina. Učinki spodbujanja budnosti modafinila zavirajo antagonisti receptorjev D1/D2, kar kaže na njegovo posredno agonistično dejavnost.

Ne zdi se, da bi bil modafinil neposredni agonist α_1 -adrenoreceptorja. Modafinil pa se veže na prenašalca noradrenalina in zavira privzem noradrenalina, vendar so te interakcije šibkejše kot interakcije, ki so jih opazili pri prenašalcu dopamina. Čeprav lahko antagonist α_1 -adrenoreceptorja, prazosin, zmanjša budnost, ki jo sproži modafinil, je bil v drugih sistemih testiranja (npr. semenovod), odzivnih na agoniste α -adrenoreceptorja, modafinil neaktiven.

Pri nekliničnih modelih so enaki odmerki metilfenidata in amfetamina, ki spodbujajo budnost, povečali aktivacijo nevronov v možganih, medtem ko je modafinil v nasprotju s klasičnimi psihomotoričnimi stimulansi vplival na območja v možganih, vpletena v uravnavanje vzburjenja, spanja, zburjanja in budnosti.

Pri ljudeh modafinil na način, povezan z odmerkom, ponovno vzpostavi in/ali izboljša stopnjo in trajanje budnosti in dnevne živahnosti. Uporaba modafinila povzroči elektrofiziološke spremembe, ki kažejo na povečano budnost in izboljšanje objektivnih meril za sposobnost vzdrževanja budnosti.

Učinkovitost modafinila pri bolnikih z obstruktivno spalno apnejo (OSA), ki kažejo pretirano zaspanost čez dan kljub zdravljenju s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), je bila preučevana v kratkoročnih randomiziranih nadzorovanih kliničnih študijah. Čeprav so bile opažene pomembne izboljšave pri zaspanosti, je bila velikost učinka in stopnja odziva na modafinil majhna, ko je bila ocenjena z objektivnim merjenjem, in omejena na majhno podpopulacijo zdravljenih bolnikov. Zaradi tega in zaradi znanega varnostnega profila je prikazana prednost premajhna, da bi odtehtala tveganja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Modafinil je racemat. Enantiomeri imajo drugačno farmakokinetiko, kadar je pri odraslih ljudeh $t_{1/2}$ eliminacije izomera R trikrat večji od $t_{1/2}$ eliminacije izomera S.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti modafinila so linearne in neodvisne od časa. Sistemska izpostavljenost se poveča skladno z odmerkom, od 200–600 mg.

Absorpcija

Modafinil se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno dveh do štirih urah po uporabi.

Hrana nima nobenega vpliva na splošno biološko uporabnost modafinila, vendar pa se lahko absorpcija (t_{max}) upočasni za približno eno uro, če se vzame s hrano.

Porazdelitev

Modafinil se zmerno veže na beljakovine v plazmi (približno 60 %), predvsem na albumin, kar kaže, da obstaja majhno tveganje interakcije z močno vezanimi zdravili.

Biološka transformacija

Modafinil se presnavlja v jetrih. Glavni presnovek (40–50 % odmerka), modafinilijeva kislina, nima nobene farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Izločanje modafinila in njegovih presnovkov večinoma poteka v ledvicah, majhen delež pa se izloči nespremenjen (< 10 % odmerka).

Učinkovit razpolovni čas izločanja modafinila po več odmerkih je približno 15 ur.

Ledvična okvara

Huda kronična ledvična odpoved (očistek kreatinina do 20 ml/min) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko modafinila v odmerku 200 mg, vendar pa se je izpostavljenost modafinilijevi kislini povečala za devetkrat. Podatki za določanje varnosti in učinkovitosti odmerjanja pri bolnikih z ledvično okvaro so nezadostni.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s cirozo se je peroralni očistek modafinila v primerjavi z vrednostmi pri zdravih preizkušancih zmanjšal za približno 60 %, koncentracija pri dinamičnem ravnovesju pa se je podvojila. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba odmerek modafinila prepoloviti.

Starejša populacija

Podatkov o uporabi modafinila pri starejših bolnikih je malo. Glede na možnost manjšega očistka in povečane sistemske izpostavljenosti se priporoča, da se zdravljenje pri bolnikih, starejših od 65 let, začne z odmerkom 100 mg na dan.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 6 do 7 let, je ocenjen razpolovni čas približno 7 ur in se povečuje s starostjo, dokler se vrednosti razpolovnega časa ne približajo vrednostim pri odraslih (približno 15 ur). Ta razlika pri očistku je delno posledica manjše velikosti in manjše telesne mase mlajših bolnikov, ki povzročita primerljivo izpostavljenost po uporabi primerljivih odmerkov. Otroci in mladostniki imajo večje koncentracije enega od presnovkov, modafinilijevega sulfona, v krvnem obtoku kot odrasli.

Poleg tega so pri uporabi ponavljajočih se odmerkov modafinila pri otrocih in mladostnikih opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti, odvisno od časa, ki doseže plato do približno šestega tedna. Ko se doseže stanje dinamičnega ravnovesja, se farmakokinetične lastnosti modafinila ob neprekinjeni uporabi ne spreminjajo do enega leta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije enkratnega odmerka in ponavljajočih se odmerkov pri živalih niso pokazale določenega toksičnega delovanja.

Menijo, da modafinil ni mutagen ali kancerogen.

Študije reproduktivne toksičnosti, izvedene pri podganah in kuncih, so pokazale povečano pogostost skeletnih sprememb (spremembe v številu reber in zakasnela osifikacija), embrio-fetalno smrtnost

(periimplantacijska izguba in resorpcije) in določene dokaze povečanja mrtvorojenih mladičev (samo podgane) pri odsotnosti toksičnosti za samice ob klinično relevantni izpostavljenosti. Ni bilo učinka na plodnost in dokazov za teratogeni potencial pri sistemski izpostavitvi, enakovredni največjemu priporočenemu odmerku za ljudi.

Študije reproduktivne toksičnosti niso pokazale učinka na plodnost, teratogenega učinka in učinkov na viabilnost, rast ali razvoj potomcev.

Izpostavljenost živali modafinilu, ki temelji na dejanskih ravneh v plazmi pri študijah splošne toksičnosti, razmnoževanja in kancerogenosti, je bila manjša ali podobna kot pričakovane koncentracije pri ljudeh. To je posledica samodejne presnovne indukcije, ki so jo opazili v predkliničnih študijah. Vendar pa je bila izpostavljenost živali glede na mg/kg modafinila pri študijah splošne toksičnosti, razmnoževanja in kancerogenosti večja kot pričakovana izpostavljenost pri ljudeh, izračunana na podobni podlagi.

V peri-post-natalnih študijah podgan je bila koncentracija modafinila v mleku približno 11,5-krat višja kot v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnost

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – podatke je treba dopolniti v posameznih državah.]

{Ime in naslov}

<{telefon}>

<{telefaks}>

<{e-pošta}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Zdravila, ki vsebujejo modafinil, 100 mg tablete

Zdravila, ki vsebujejo modafinil, 200 mg tablete

modafinil

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če dobite katerikoli neželeni učinek, ki vas skrbi, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj so zdravila, ki vsebujejo modafinil, in za kaj jih uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravila, ki vsebujejo modafinil
3. Kako jemati zdravila, ki vsebujejo modafinil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravil, ki vsebujejo modafinil
6. Dodatne informacije

1. KAJ SO ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO MODAFINIL, IN ZA KAJ JIH UPORABLJAMO

Zdravilna učinkovina v tabletah je modafinil.

Modafinil lahko jemljejo odrasli, ki trpijo za narkolepsijo, da jim pomaga, da ostanejo budni. Narkolepsija je stanje, ki povzroči pretirano zaspanost podnevi in nagnjenost k temu, da človek zaspi nenadoma in v neprimernih situacijah (napadi spanja). Modafinil lahko izboljša vašo narkolepsijo in zmanjša verjetnost, da boste imeli napade spanja, vendar pa obstajajo tudi drugi načini, da izboljšate svoje stanje, o čemer vam bo svetoval vaš zdravnik.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO MODAFINIL

Ne jemljite zdravil, ki vsebujejo modafinil:

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na modafinil ali na katerokoli sestavino teh tablet (glejte poglavje 6 »Kaj vsebujejo zdravila, ki vsebujejo modafinil«);
- če imate **nereden srčni utrip**;
- če imate **nenadzorovan zmerno do resno visok krvni tlak** (hipertenzijo).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravil, ki vsebujejo modafinil:

- če imate **težave s srcem ali visok krvni tlak**. Vaš zdravnik bo to redno preverjal, ko boste jemali zdravila, ki vsebujejo modafinil;
- če ste kdajkoli imeli **depresijo, poslabšano razpoloženje, napad tesnobe, psihozo** (izgubo stika z realnostjo) ali **manijo** (preveliko razburjenje ali občutek izjemne sreče) ali **bipolarno motnjo**, saj zdravila, ki vsebujejo modafinil, lahko poslabšajo vaše stanje;
- če imate **težave z ledvicami ali jetri** (ker boste morali jemati manjši odmerek);
- če ste imeli težave z **zlorabo alkohola ali nedovoljenih drog**.

Otroci, mlajši od 18 let, ne smejo jemati tega zdravila.

Druge stvari, o katerih se morate pogovoriti z zdravnikom ali s farmacevtom

- Nekateri bolniki so med jemanjem tega zdravila poročali o **samomorilnih** ali **agresivnih mislih** ali **vedenju**. **Takoj povejte zdravniku**, če opazite, da postajate **depresivni, ste agresivni ali sovražni** do drugih ljudi ali imate **samomorilne** misli ali spremembe v vedenju (glejte poglavje 4). Družinskega člana ali dobrega prijatelja lahko prosite, naj vam pomaga paziti na znake depresije ali druge spremembe vedenja.
- To zdravilo ima potencial, da se nanj navadite (postanete odvisni) po dolgotrajni uporabi. Če ga morate jemati dlje časa, bo vaš zdravnik redno preverjal, ali je to še vedno najboljše zdravilo za vas.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila, ki vsebujejo modafinil, in nekatera druga zdravila lahko vplivajo drugo na drugo, zato bo morda zdravnik moral prilagoditi odmerke, ki jih jemljete. To je še posebej pomembno, če jemljete katerakoli od naslednjih zdravil skupaj z zdravili, ki vsebujejo modafinil:

- hormonska **kontracepcijska sredstva** (vključno s kontracepcijskimi tabletami, vsadki, materničnimi vložki (IUV) in obliži). Razmisliti boste morali o drugih metodah kontracepcije medtem ko jemljete zdravila, ki vsebujejo modafinil, in dva meseca po prenehanju zdravljenja, saj zdravila, ki vsebujejo modafinil, zmanjšujejo učinkovitost kontracepcijskih sredstev;
- **omeprazol** (za refluks, prebavne motnje ali razjede);
- protivirusna zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (zaviralci proteaze, npr. indinavir ali ritonavir);
- **ciklosporin** (uporablja se za preprečevanje zavračanja organov pri presajanju ali za artritis ali psoriazozo);
- zdravila proti **epilepsiji** (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin);
- zdravila proti **depresiji** (npr. amitriptilin, citalopram ali fluoksetin) ali **anksioznosti** (npr. diazepam);
- zdravila za redčenje krvi (npr. **varfarin**). Med zdravljenjem bo vaš zdravnik nadzoroval čas strjevanja krvi;
- zaviralce kalcijevih kanalčkov ali zaviralce receptorjev beta za **visok krvni tlak** ali težave s srcem (npr. amlodipin, verapamil ali propranolol);
- statine za zniževanje ravni **holesterola** (npr. atorvastatin ali simvastatin).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči (ali mislite, da ste) ali načrtujete nosečnost ali dojite, ne smete jemati zdravil, ki vsebujejo modafinil. Ni znano, ali zdravilo škodi nerojenemu otroku. Pogovorite se z zdravnikom o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas, medtem ko jemljete zdravila, ki vsebujejo modafinil (in dva meseca po prenehanju) ali če imate druge pomisleke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila, ki vsebujejo modafinil, lahko povzročijo zamegljen vid ali omotico pri do 1 od 10 bolnikov. Če ste prizadeti ali ugotovite, da ste vseeno zelo zaspani, ko uporabljate to zdravilo, ne poskušajte voziti ali upravljati strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravil, ki vsebujejo modafinil

[Izpolni država članica]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO MODAFINIL

Pri jemanju zdravil, ki vsebujejo modafinil, natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

Odrasli

Običajni odmerek je 200 mg na dan. Tega lahko vzamete enkrat na dan (zjutraj) ali ga razdelite v dva dnevna odmerka (100 mg zjutraj in 100 mg opoldne).

V nekaterih primerih se vaš zdravnik lahko odloči, da poveča vaš dnevni odmerek na do 400 mg.

Starejši bolniki (nad 65 let)

Običajni odmerek je 100 mg na dan. Tega lahko vzamete enkrat na dan (zjutraj) ali razdeljeno v dva odmerka na dan (50 mg zjutraj in 50 mg opoldne). Vaš zdravnik bo povečal odmerek (do največ 400 mg na dan) samo v primeru, da nimate težave z jetri ali ledvicami.

Odrasli s hudimi težavami z ledvicami ali jetri

Običajni odmerek je 100 mg na dan.

Vaš zdravnik bo redno preučil vaše zdravljenje, da preveri, ali je to primerno za vas.

Če ste vzeli večji odmerek zdravil, ki vsebujejo modafinil, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet, se lahko počutite slabo, nemirno, dezorientirano, zmedeno ali razburjeno. Prav tako boste morda imeli težave s spanjem, diarejo, halucinacijami (zaznavanjem stvari, ki niso resnične), bolečinami v prsnem košu, spremembo hitrosti bitja srca ali povečan krvni tlak.

Takoj se obrnite na najbližji urgentni oddelek bolnišnice ali obvestite zdravnika ali farmacevta. S seboj prinesite to navodilo in vse preostale tablete.

Če pozabite vzeti zdravilo, ki vsebuje modafinil

Če pozabite vzeti zdravilo, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila imajo lahko tudi zdravila, ki vsebujejo modafinil, neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj prekinite jemanje tega zdravila in obvestite zdravnika, če:

- imate nenadne težave z dihanjem ali zasoplost ali pa vaš obraz, usta ali grlo začnejo zatekati;
- opazite izpuščaj na koži ali srbenje (zlasti če prizadene celotno telo). Resni izpuščaji lahko povzročijo tudi mehurje ali lupljenje kože, razjede v ustih, očeh, na nosu ali genitalijah. Prav tako imate lahko visoko temperaturo (vročino) in nenormalne rezultate krvnih preiskav;
- čutite spremembo v duševnem zdravju ali počutju. Ti znaki lahko vključujejo:
 - o nihanje razpoloženja ali nenormalno razmišljanje;
 - o agresijo ali sovražnost;
 - o pozabljivost ali zmedenost;
 - o občutek ekstremne sreče;
 - o pretirano vzbujenost ali hiperaktivnost;
 - o tesnoba ali nervoznost;
 - o depresijo, samomorilne misli ali vedenje;

o občutite hudo tesnobo ali psihozo (izgubo stika z resničnostjo, ki lahko vključuje blodnje ali zaznavanje reči, ki niso resnične), občutek oddaljenosti ali otopelosti ali motnjo osebnosti.

Drugi neželeni učinki vključujejo naslednje:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri od 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov):

- omotica;
- zaspanost, izjemna utrujenost ali težave s spanjem (insomnija);
- zavedanje utripanja srca, ki je lahko hitrejše kot običajno;
- bolečina v prsnem košu;
- zardevanje;
- suha usta;
- izguba apetita, slabost, bolečine v želodcu, prebavne motnje, diareja ali zaprtje;
- šibkost, otopelost ali ščemenje rok ali stopal (mravljinca);
- zamegljen vid;
- nenormalni rezultati krvnih testov, ki kažejo, kako delujejo vaša jetra (zvišana koncentracija jetrnih encimov).

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 bolniku od 100 bolnikov):

- bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišične bolečine, šibkost mišic, bolečine v sklepih, trzanje ali tresavica;
- vrtoglavica;
- težave pri gladkem, neoviranem premikanju mišic ali druge težave z gibanjem, mišična napetost, težave s koordinacijo;
- simptomi senenega nahoda, vključno s srbečim nosom/izcedkom iz nosu ali solzenjem oči;
- povečan kašelj, astma ali zasoplost;
- izpuščaji na koži, akne ali srbeča koža;
- znojenje;
- spremembe krvnega tlaka (nizek ali visok), nenormalna sled srca (EKG), nepravilen ali neobičajno počasen srčni utrip;
- težave s požiranjem, zatekel jezik ali razjede v ustih;
- vetrovi, refluks (dviganje želodčne kisline v požiralnik), povečan apetit, sprememba telesne mase, žeja ali sprememba okusa;
- slabost (bruhanje);
- migrena;
- težave z govorom;
- diabetes s povečano koncentracijo glukoze v krvi;
- visoka raven holesterola v krvi;
- zatečene dlani ali stopala;
- motnje spanja ali nenormalne sanje;
- izguba libida;
- krvavitev iz nosu, boleče grlo ali vneti nosni prehodi (sinusitis);
- nenormalen vid ali suhe oči;
- nenormalen urin ali pogostejše uriniranje;
- nenormalna menstruacija;
- nenormalni rezultati krvnih preiskav, ki kažejo, da se je spremenilo število vaših belih krvničk.

Če katerikoli neželeni učinek postane moteč ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO MODAFINIL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem traku in zunanji ovojnini za besedo »Exp«. Rok uporabnosti se nanaša na zadnji dan meseca.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebujejo zdravila, ki vsebujejo modafinil

Vsaka tableta vsebuje modafinil (100 ali 200 mg) kot zdravilno učinkovino. Tablete poleg tega vsebujejo [izpolni država članica] kot pomožne snovi.

Izgled zdravil, ki vsebujejo modafinil, in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalci

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno

DODATEK IV

POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nacionalni pristojni organi, ki jih po potrebi koordinira referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnijo naslednje pogoje:

Obveščanje

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo obvestiti zdravstvene delavce o izidu tega pregleda modafinila z neposrednim obvestilom zdravstvenim delavcem (DHPC), ki se pošlje v ponedeljek po preteku petih dni po sprejemu odločbe Evropske komisije. CHMP je potrdil ključna sporočila, vse države članice pa bodo zagotovile, da bodo pomembne informacije vključene v prevodih v nacionalne jezike, če je smiselno potrebno.

Učinki na srce in ožilje

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili bodo v 3 mesecih od odločbe Komisije predložili analizo izvedljivosti epidemiološke študije o srčno-žilni varnosti. Izidi te študije morajo biti: prvi pojav miokardnega infarkta, smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, hospitalizacija zaradi srčno-žilnega dogodka in smrtnost zaradi vseh vzrokov. Če analiza izvedljivosti pokaže, da je znanstveno veljavna, dobro zasnovana in primerno močna študija možna, se imetniki dovoljenj za promet z zdravili zavezujejo k predložitvi podrobnega protokola v 2 mesecih ter končnega poročila o študiji v 6 mesecih po zaključku študije.

Uporaba zunaj obsega indikacij

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili bodo opravili retrospektivno študijo uporabe modafinila v okolju primarne oskrbe s podatki, ki jih bodo pridobili in analizirali vsaj iz zbirke podatkov iz raziskav splošne medicine (General Practice Research Database, GPRD) iz Združenega kraljestva. Preučili bodo tudi zbirke podatkov v drugih državah EU, kot sta inštitut za raziskavo vpliva zdravil (Institute for Drug Outcomes Research, PHARMO) na Nizozemskem in Cegedim v Franciji. Študija se mora začeti v 2 mesecih po sprejetju odločbe Komisije, končno poročilo pa mora biti predloženo v 6 mesecih po začetku študije.

Kožne in preobčutljivostne reakcije

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili bodo opravili farmakoepidemiološko študijo z uporabo velikih povezanih zbirk podatkov zahtevkov v ZDA za dodatno oceno pojavnosti Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Začetek študije je načrtovan za september 2010, končno poročilo pa bo predloženo v zadnjem četrtletju leta 2011.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili bodo še naprej spremljali hude kožne reakcije v nemškem registru resnih kožnih neželenih učinkov (SCAR). Podatki bodo predloženi v prihodnjih PSUR za modafinil.

Zloraba, napačna uporaba in rekreativna uporaba

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili bodo dostopali do podatkov študije rekreativne uporabe med univerzitetnimi študenti v Združenem kraljestvu, ki jo izvaja Center za javno zdravje pri Šoli za farmacevtske in biomolekularne znanosti na Univerzi Johna Mooresa v Liverpoolu, ter te podatke predložili. Podatke je treba predložiti, ko jih bodo raziskovalci dali na voljo. Posodobljene podatke iz študije je treba predložiti v prihodnjih PSUR za modafinil.

Nosečnost in dojenje

En imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je uvedel register nosečnosti v ZDA za sistematično zbiranje podatkov o učinkih izpostavitve modafinilu pri ženskah v rodni dobi med nosečnostjo, popadki in porodom. Posodobljeni podatki iz registra bodo predloženi v prihodnjih PSUR za modafinil.

Ko bo izdana odločba Komisije, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili nacionalnim pristojnim organom predložiti posodobljeno različico načrta za obvladovanje tveganja ob upoštevanju vseh priporočil CHMP med postopkom ter z vključitvijo vseh študij, ki so navedene kot pogoji dovoljenja za promet z zdravilom.