

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Csehország	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Franciaország	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TAB	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Írország	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Lengyelország	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Spanyolország	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Nagy-Britannia	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Nagy-Britannia	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Nagy-Britannia	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	Tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

AZ EMA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A modafinilt tartalmazó termékek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

1. Bevezetés

A modafinil az ébrenlétet segítő szer. Európában jelenleg 21 országban rendelkezik engedéllyel, és az engedélyezett javallatok eltérnek a tagállamok között. A narkolepsiához társuló álmoság az egyetlen javallat, amelyet az összes olyan tagállamban engedélyeztek, ahol a termék engedéllyel rendelkezik. A modafinil egyéb javallatai között az alábbiakhoz társuló túlzott álmoság szerepel:

- Idiopátiás hiperszomnia (IH), 4 tagállamban engedélyezve;
- Obstruktív alvási apnoé (OSA), 11 tagállamban engedélyezve;
- Többműszakos munka által kiváltott alvászavar (SWSD) közepsúlyos/súlyos krónikus formája, 10 tagállamban engedélyezve.

A modafinilt az EU-ban először 1992 júniusában Franciaországban engedélyezték. A hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, de a különféle elvégzett vizsgálatok legkövetkezetesebb megállapítása a dopamin- és norepinefrin-transzporterekre gyakorolt gátló hatás.

2007-ben súlyos pszichiátriai zavarokkal (öngyilkos gondolatok/magatartás, pszichózis és mánia tünetei), illetve a bőrt és a bőr alatti szöveteket érintő súlyos elváltozásokkal (ezen belül erythema multiforme és Stevens-Johnson-szindróma) kapcsolatos aggályok azt eredményezték, hogy a farmakovigilanciai munkacsoport (PhVWP) elvégezte a klinikai vizsgálatokból és a mellékhatásokról szóló spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatát. Különösen a klinikai vizsgálatokból származó adatok vetettek fel aggályokat a kórházi kezelést igénylő, súlyos bőrelváltozásoknak a modafinil gyermekeknél végzett alkalmazásához társuló kockázatával kapcsolatban. Ennek eredményeként a modafinil termékinformációját Európa-szerte naprakésszé tették, hogy szigorúbb figyelmeztetéseket tartalmazzon.

A gyógyszerekkel és egészségügyi termékekkel foglalkozó szabályozó hatóság (MHRA) által elvégzett későbbi felülvizsgálat további aggályokra mutatott rá a javallatok egy részének előny-kockázat arányáról, amelyekre nézve igen korlátozott hatásossági adatok állnak rendelkezésre. A szív-ér rendszeri kockázatokkal együtt jelentkező pszichiátriai és bőrreakciók újonnan azonosított kockázatai miatt – ugyanakkor a jelentős javallaton kívüli alkalmazás bizonyítékai és a lehetséges visszaéléssel, nem rendeltetésszerű használattal vagy tiltott felhasználással kapcsolatos aggályok miatt is – a CHMP egy 31. cikk szerinti beterjesztési eljárás révén elindította a modafinil teljes előny-kockázat arányának hivatalos felülvizsgálatát.

A modafinil különböző javallatai terén mutatott előny-kockázat profil említett értékelése során a CHMP felülvizsgálta a preklinikai és klinikai vizsgálatokból, spontán jelentésekből, közölt szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat és megfelelő esetben a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott egyéb adatokat. A CHMP tudományos tanácsadó csoportjával (SAG) is egyeztettek.

2. Hatásosság

Narkolepszia

A két benyújtott 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, több vizsgálóhelyen végzett vizsgálatban mindkét objektív hatásossági mércét illetően következetes eredményeket kaptak, amelyek a placebohoz viszonyítva a modafinil statisztikailag szignifikáns előnyeit igazolták. A szubjektív méréseket illetően is javulást figyeltek meg. Ezek a vizsgálatok összességében igazolják a modafinil rövid távú hatásosságát narkolepsiás betegekben jelentkező fokozott nappali álmoság kezelése terén.

Megjegyzendő azonban, hogy a dózis-válasz görbe a jelek szerint nem lineáris. Ami azt illeti, a modafinil két alkalmazott adagja (200 és 400 mg) között a mérések egyikénél sem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget.

A hatásosság hosszú távú fennmaradása nem nyert igazolást, mivel a meglevő hosszú távú adatok nem kontrolláltak.

Obstruktív alvási apnoé

A két benyújtott, 3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, több vizsgálóhelyen végzett vizsgálatban a mért objektív paraméterekben mérsékelt javulás volt észlelhető. A 303. vizsgálatban a 200 mg és 400 mg adagban adott modafinil az ébren maradási teszt (MWT) eredményének 1,6, illetve 1,4 perces növekedését eredményezte a kiinduláshoz képest. A modafinil és a placebo közötti különbség ezenfelül igen kicsi volt (6–10%) ahhoz, hogy az MWT eredményei között határozott különbséget lehessen megállapítani. A 402. vizsgálatban a multiplex alváslatencia teszt (MSLT) eredménye a kiindulási 7,6 percről 8,6 percre nőtt. Ezek a különbségek – noha statisztikailag szignifikánsak – igen kicsik, és ezért klinikai jelentőségük megkérdőjelezhető. 4 hetes kezelés után a 402. vizsgálat betegeinek MSLT-értéke még mindig a normál szint (azaz 10 perc) alatt volt. Ezenfelül a placebo és a modafinil között nem volt szignifikáns különbség azon betegek százalékos arányában, akiknek MSLT-pontszámuk normalizálódott, ami azt jelzi, hogy nem alakult ki klinikailag jelentős hatás. Statisztikailag szignifikáns különbségeket a szubjektív paraméterekben (ESS és CGI-C) figyeltek meg.

Megjegyzendő, hogy a vizsgálatok egyikében sem szerepelt a beválasztási kritériumok között az álmoság objektív mérése, ami további kérdéseket vett fel a beválasztott betegpopuláció megfelelőségét illetően.

Bár az alvás objektív mérései terén kis rövid távú javulásokat lehetett megfigyelni, a kifejezettebb hatásokat az álmoság szubjektív méréseinél figyelték meg. A modafinil szubjektív álmoságra gyakorolt hatásait körültekintően kell értelmezni, mivel a vizsgálatok során a modafinil neuropszichiátriai profilja miatt előfordulhat a kezelés mibenlétének megismerése.

A tudományos tanácsadó csoport úgy ítélte meg, hogy olyan OSA-betegek körében, akik betegségmódosító kezeléssel (például CPAP) teljes mértékben optimalizált állapotba kerültek, illetve akiknél az álmoság összes többi okát kezelték, csupán a betegek egy kis részének válhat potenciálisan előnyére a modafinillel végzett kezelés. Az OSA-betegek lehetséges prognosztikus tényezőikön alapuló, alcsoportonkénti elemzésének értékelését követően azonban a CHMP azt a következtetést vont le, hogy az nem tette lehetővé olyan meghatározott alcsoport azonosítását, amelyben a modafinil a legnagyobb eséllyel volna előnyös. Ezenfelül megállapítást nyert, hogy az álmoság objektív mércéit tekintve a modafinil és a placebo között mutatkozó, klinikailag jelentős különbségek a modafinillel végzett klinikai vizsgálatok betegpopulációjának igen kis százaléka korlátozódtak.

A narkolepsiára irányuló vizsgálatokban nem figyeltek meg dózis-válasz hatást. A 303. vizsgálatban a 400 mg-os adag nem vezetett nagyobb MWT-beli különbségekhez vagy jobb ESS-pontszámhoz, mint a 200 mg-os adag.

A hosszú távú hatásosságot szintén nem igazolták, mivel a meglevő hosszú távú adatok nem kontrolláltak, és csak szubjektív paramétereket mértek.

Többműszakos munka által kiváltott alvászavar

A 305. vizsgálatban (3. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat) mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az MSLT pontszámában. E növekedés klinikai jelentősége azonban kétséges, mivel a vizsgálat végén a betegeket még mindig súlyos betegként írták volna le (az ICSD-1 szerinti súlyos betegség rendszerint 5 alatti MSLT-pontszámokhoz társul). Ezt szemlélteti az a tény is, hogy a betegek a vizsgálat végén elegendően álmosak voltak ahhoz, hogy teljesítsék a vizsgálatba való belépés kritériumait (MSLT < 6 perc).

Noha a modafinillel kezelt betegeknek a CGI-C és a PVT pontszámában jelentős javulást észleltek, ezek szubjektív mérőszámok, és hitelességük nem tisztázott az alvászavar e konkrét típusánál végzett alkalmazás esetén.

Noha az ingázás során bekövetkezett vagy majdnem bekövetkezett balesetek számát illetően javulást jelentettek, nem vették figyelembe az ingázás jellegét vagy időtartamát, és kiindulási értékeket sem dokumentáltak. Ez az információ ezért korlátozott értékkel bír.

A hosszú távú hatásosságot szintén nem igazolták. A meglevő hosszú távú adatok nem kontrolláltak, szubjektív paraméteren alapulnak, és nem sikerült velük igazolni a modafinil jelentős hatását.

A tudományos tanácsadó csoporttal folytatott egyeztetést követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy sem a szubjektív, sem az objektív mércékre gyakorolt hatások nem szolgáltak egyértelmű bizonyítékkal az általános jótékony hatásról.

Idiopátiás hiperszomnia

Az e javallat alátámasztására benyújtott adatokban összesen 6 beteg szerepel, akik közül legalább 2-nél valószínűleg alvási apnoé miatt jelentkező fokozott álmoság állt fenn. Bár az idiopátiás hiperszomnia prevalenciája az elgondolások szerint igen alacsony (a hosszú alvásidejű IH esetében 1/10 000 és 1/25 000 közötti, míg a hosszú alvásidővel nem járó IH esetében 1/11 000 és 1/100 000 közötti), és ismert, hogy a nagyszabású vizsgálatok elvégzése nehézségekbe ütközik, ilyen korlátozott adatkészlet alapján semmilyen következtetés nem vonható le a termék hatásosságának alátámasztására.

3. Biztonságosság

Bőr- és túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatalt követően összesen 16 esetben jelentettek Stevens-Johnson-szindrómát/toxikus bőrnekrolízist/erythema multiformét. Ezek közül három halálos kimenetelű volt, és a többségükönél nem lehetett kizárni az ok-okozati összefüggést. Klinikai vizsgálatok során a súlyos bőrmellékhatások további 3 esetét figyelték meg, ami az ilyen események ritka háttér-előfordulását figyelembe véve különös aggodalomra ad okot. Az a tény, hogy a modafinil klinikai vizsgálataiban megfigyelt mindhárom súlyos bőrmellékhatás gyermekeknek fordult elő, arra utal, hogy e reakciók incidenciája a gyermekkorú populációban magasabb.

Mind a forgalomba hozatal utáni adatok, mind a klinikai vizsgálatokból származó adatok a túlérzékenységi reakciók és a modafinil közötti ok-okozati összefüggést támasztják alá. A klinikai vizsgálatokban a túlérzékenységgel kapcsolatos kifejezések mindegyikét gyakrabban jelentették a modafinillel összefüggésben, mint placebo adása esetén. Az időbeli összefüggés szintén az ok-okozati kapcsolat megerősítéséhez járul hozzá.

A többszervi túlérzékenység egyértelmű fogalom meghatározásának hiánya ellenére a több szervet érintő allergiás reakciókról szóló jelentések (beleértve egy jól dokumentált, halálos kimenetelű esetet is) különösen aggodalomra adnak okot. Mivel az ilyen típusú eseményeket ritkának tekintik, váratlan, hogy klinikai vizsgálati körülmények között megfigyelt esetekre kerül sor, és úgy vélik, hogy ez a korábban gondoltnál magasabb incidenciára utal.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

A modafinillel összefüggésben idegrendszert érintő súlyos mellékhatásokat jelentettek spontán módon, beleértve az agyérrendszeri zavarokat, a görcsöket és az extrapiramidális tüneteket. Ilyen típusú eseményeket klinikai vizsgálatokban is megfigyeltek, és a kialakulásukig eltelt idő gyakran a termékkel fennálló időbeli összefüggésre utalt. Több esetben jelentettek a készítmény ismételt adásakor újra jelentkező, illetve annak elhagyásakor megszűnő tünetekkel történő megerősítést is. A klinikai vizsgálatokban a fejfájás, szédülés és kataplexia kivételével, az idegrendszerrel kapcsolatos összes többi kifejezés szinte kizárólag a modafinillel kezelt betegek körében jelent meg.

Pszichiátriai kórképek

Jelentős számban jelentettek spontán módon pszichiátriai kórképekkel kapcsolatos mellékhatásokat. 517 esetben fordult elő ellenséges viselkedés/agresszivitás (ezek közül 4 halálos kimenetelű volt), 331 esetben pszichózis/pszichotikus zavarok (ezek közül 1 volt halálos kimenetelű), 330 esetben depresszió és 118 esetben öngyilkosság/önkárosítás (15 esetben halálos kimenetellel). Az áttekintett spontán jelentések többsége azt jelezte, hogy az események a modafinil adásának megkezdésétől számított első néhány hónapon belül következnek be, és jelentettek a készítmény elhagyásakor megszűnő, illetve annak ismételt adásakor újra jelentkező tünetekkel történő megerősítést is.

A klinikai vizsgálatok keretében pszichiátriai nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek százalékos aránya szintén jelentős, különösen placebohoz viszonyítva. A klinikai vizsgálatokban a vizsgálatból való kilépéshez vezető, leggyakrabban jelentett esemény az álmatlanság, a szorongás, a depresszió és az izgatottság volt. Ezenfelül öngyilkos gondolatokra, ellenséges viselkedésre/agresszivitásra és pszichotikus epizódokra vonatkozó jelentések születtek.

Szív-ér rendszeri zavarok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja farmakovigilanciai adatbázisának áttekintése 873, szív-ér rendszeri zavarokról szóló spontán jelentést azonosított, amelyek közül 171 volt súlyos, 17 pedig halálos kimenetelű. Ebbe beletartozik a torsades de pointes/QT-szakasz-megnyúlás 69 esete, a szívritmuszavar 405 esete, a szívelégtelenség 74 esete, a magas vérnyomás 205 esete, a szívizombántalom 462 esete, és az ischaemiás szívbetegség 57 esete. Néhány esetben jelentettek a készítmény elhagyásakor megszűnő és/vagy annak ismételt adásakor újra jelentkező tünetekkel történő megerősítést.

A placebokontrollos vizsgálatokban szinte kizárólag a modafinillel kezelt csoportban fordultak elő különböző szív-ér rendszeri események. Idetartoztak a mitrális billentyű tünetekkel járó prolapszusával összefüggő mérsékelt mellkasi fájdalom, a fokozott szívfrekvencia, a pangásos szívelégtelenség, a szívmegegyesülés, az erős szívdobogás, a szívmegegyesülés és a lassú szívverés súlyos esetei. 3 esetben számoltak be halálos kimenetelről (szívizombántalom, szívelégtelenség és szívmegegyesülés).

Megállapításra került, hogy több, a vizsgálatból való kilépéshez vezető esetben igen szoros időbeli összefüggés mutatkozott a modafinil és az események között, és sok esetben fiatal és ismert kockázati tényezők által nem érintett betegről volt szó. A spontán jelentések nagy száma ezt az összefüggést látszik alátámasztani. Annak ellenére, hogy a spontán jelentések többségét a jelek szerint elégtelenül dokumentálták, sokban szerepelt információ a készítmény elhagyásakor megszűnő vagy annak ismételt adásakor újra jelentkező tünetekkel történő megerősítésről, ami tovább erősíti a modafinil okozati szerepét a fokozott szív-ér rendszeri kockázat terén.

Az OSA-ra irányuló vizsgálatokban a modafinillel kezelt csoportban megfigyelt nemkívánatos események nagyobb gyakorisága különösen aggályos, figyelembe véve az e betegpopulációban fennálló, ismert szív-ér rendszeri kockázatot. Az e javallat terén végzett placebokontrollos vizsgálatokban szív-ér rendszeri nemkívánatos mellékhatás miatt 6 beteg lépett ki a modafinillel kezelt csoportból, míg a placebo-csoportból mindössze egy. Az OSA esetén fennálló, szív-ér rendszeri kísérő betegségek nehézségeket okoznak e megfigyelés értelmezésében. A modafinil klinikai vizsgálataiban azonban placebohoz viszonyítva a szív-ér rendszeri nemkívánatos események nagyobb incidenciáját figyelték meg, ami a jelek szerint a javallatok mindegyikénél következetesen jelenik meg, és nem kizárólag az OSA-betegeknél észlelhető.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

Bár a modafinil jelenleg gyermekgyógyászati alkalmazásra nincs engedélyezve, gyermekek körében több súlyos mellékhatást jelentettek. Az adatok különösen a súlyos bőrelváltozások tekintetében jeleznek nagyobb incidenciát a gyermekkorú betegpopulációban.

Terhesség és szoptatás

Míg a preklinikai vizsgálatok egy része reprotoxikus hatást igazolt, az emberekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem elegendők annak megállapításához, hogy embereknél a terhesség és szoptatás során fellép-e toxicitás.

A visszaélés, nem rendeltetésszerű használat és tiltott felhasználás lehetősége

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának farmakovigilanciai adatbázisában végzett keresés összesen 485 olyan jelentést tárt fel, amely a modafinil alkalmazásával összefüggésben visszaélést, nem rendeltetésszerű használatot, függőséget és toleranciát jelzett. 1999 és 2007 között nyomon követő programot folytattak a modafinillel történő visszaéléssel és nem rendeltetésszerű használattal kapcsolatos potenciál értékelésére, amely program a modafinilre vonatkozó hivatkozások és üzenetek online nyomon követéséből állt. Az online küldött üzenetek kevesebb mint 3%-ában szerepelt nem rendeltetésszerű használat és illegális alkalmazás. Voltak azonban olyan jelentések, amelyek a modafinil teljesítménycsökkentő alkalmazásáról szóltak.

Noha a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a visszaélés, nem rendeltetésszerű használat és tiltott felhasználás tekintetében benyújtott adatok nem teszik lehetővé következtetés levonását a termék visszaéléssel/nem rendeltetésszerű használattal kapcsolatos potenciáljáról, ezeket az eredményeket befolyásolhatta az, hogy a mérvadó populációkat (például diákokat) nem szerepeltették.

Javallaton kívüli alkalmazás

A jelek szerint a modafinilt illetően jelentett nemkívánatos események mintegy felét az engedélyezett javallatokon kívüli alkalmazás során jelentették.

4. Átfogó előny-kockázat értékelés

A benyújtott adatok mérlegelését követően a bizottság álláspontja az, hogy a modafinil a súlyos, életveszélyes bőrreakciók ritka kockázatával jár. Ez a kockázat a jelek szerint gyermekek esetében nagyobb.

A modafinillel összefüggésben súlyos idegrendszeri és pszichiátriai eseményeket is azonosítottak, mint például az öngyilkos gondolatok, a pszichotikus epizódok és a depresszió.

A modafinillel kapcsolatban szív-ér rendszeri nemkívánatos eseményeket, például magas vérnyomást és szívritmuszavarokat dokumentáltak. A modafinil szív-ér rendszeri profilja különösen aggályos az OSA-betegpopulációban, tekintve, hogy esetükben már eleve nagyobb a kockázat.

A bizottság úgy ítélte meg, hogy az obstruktív alvási apnoéhoz, többműszakos munka által kiváltott alvászavarhoz és idiopátiás hiperszomniához társuló fokozott álmoság terén a modafinilt tartalmazó termékek klinikailag szignifikáns hatásossága igen korlátozott, és ezért a kockázatok a betegeket érintő bármely potenciális előnyt meghaladják.

Narkolepszia esetén azonban a modafinil előnyei a kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatokban mind az objektív, mind a szubjektív méréseket illetően egyértelműen és szignifikáns módon igazolást nyertek. Az előny-kockázat arányt ezért ebben a javallatban rendes felhasználási körülmények között pozitívnak tekintik.

Az e felülvizsgálat során azonosított biztonsági aggályokat figyelembe véve azonban kockázatminimalizáló intézkedéseket tartanak szükségesnek a termék biztonságos és eredményes alkalmazásának biztosítása érdekében. Ezért az a javaslat született, hogy az alkalmazási előírást naprakésszé kell tenni, hogy az tükrözze a megfigyelt, bőrt érintő, túlérzékenységi, neuropszichiátriai és szív-ér rendszeri mellékhatásokat. Ezenfelül a nem beállított magas vérnyomású vagy szívritmuszavarban szenvedő betegekre vonatkozóan ellenjavallatot tartanak szükségesnek az ilyen kísérő betegségekben szenvedő betegeknél kialakuló súlyos szövődmények megelőzése érdekében.

A bőr- és túlérzékenységi reakciók, valamint a neuropszichiátriai reakciók kialakulása a jelek szerint szorosan összefügg a modafinil adagjával. Ezért az a helyénvaló, ha a modafinilkezelést mindig a legkisebb ajánlott adaggal (200 mg) kezdik meg, és csak az elégtelen választ mutató betegeknél emelik 400 mg-ra.

Az alkalmazási előírásban egyértelműen említeni kell azt is, hogy a modafinil alkalmazása gyermekeknél, valamint terhesség és szoptatás ideje alatt nem ajánlott.

Az e felülvizsgálat során azonosított, jelentős biztonsági kérdések (bőr- és túlérzékenységi reakciók, szív-ér rendszeri események) további vizsgálatot igényelnek. További információt kell gyűjteni a terhesség és szoptatás során végzett alkalmazásról, valamint a visszaélés/nem rendeltetésszerű használatról és tiltott felhasználással, illetve javallaton kívüli alkalmazással kapcsolatos potenciálról.

5. Felülvizsgálati eljárás

A CHMP modafinilt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó következtetését és ajánlásait követően a forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultja részletes indokolást nyújtott be a CHMP véleményének felülvizsgálatára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a felülvizsgálat érdekében benyújtott részletes indokolás

A forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultja nem értett egyet a CHMP véleményével, az alábbi pontokra helyezve a hangsúlyt a felülvizsgálatra vonatkozó indokolásában:

- A vélemény nem tükrözte hűen azokat az adatokat, amelyek alátámasztják a modafinil hatásosságát az obstruktív alvási apnoéhez társuló fokozott álmoság javallatában. A forgalomba hozatali engedély jogosultja részletes indokolásában különösen az alábbiakat tárgyalta:
 - az éberség objektív mércéiben megfigyelt különbségek klinikai jelentősége
 - a vizsgálatok belépési kritériumai megfelelőek voltak-e
 - a kezelés mibenlétének esetleges megismerésére vonatkozó alátámasztó adatok hiánya
 - a betegek meghatározott alcsoportjában jelentkező előnyök
- A modafinilhez társuló kockázatok félreértelmezése
- A vélemény olyan termékinformációt fogadott el, amely nem tükrözi teljes körűen a modafinilre vonatkozó biztonsági információt

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérését követően a CHMP az felülvizsgálati eljárás során összehívta a klinikai idegtudományokkal (CNS) foglalkozó tudományos tanácsadó csoportot (SAG).

A CHMP a benyújtott adatok mérlegelését követően elismerte, hogy a modafinil következetes rövid távú hatást mutat az összes mért változó tekintetében. A hatás mértéke azonban kicsi, és nem feltétlenül tükröz klinikailag jelentős előnyt. A modafinil ezenfelül nem kezeli az obstrukció hátterében álló okot, és – klinikai környezetben, ahol a kezelések várhatóan hosszán tartanak – a kontrollált hosszú távú hatásossági adatok hiánya aggodalomra ad okot.

Továbbra is a modafinil szív-ér rendszeri profilja jelenti a legkomolyabb aggályt az OSA-betegpopulációban, tekintve, hogy esetükben már eleve nagyobb a kockázat. Az aggály nagyságrendjének felméréséhez továbbra is szükségesnek tartják a modafinil OSA-betegeknél fennálló szív-ér rendszeri biztonságosságára vonatkozó megfelelő adatokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultjával folytatott egyeztetés során megállapítást nyert, hogy a klinikai vizsgálatokban a döntő vizsgálatok hosszú távú kiterjesztése során a szisztolés vérnyomás átlagosan 2–3 Hgmm-es emelkedést mutatott. Ez abszolút értékben kis növekedésnek tűnhet, de nem lehet figyelmen kívül hagyni, tekintettel az e betegpopulációban fennálló szív-ér rendszeri kockázatra, valamint arra, hogy ez a kezelés tünetekkel nem járó következménye. A bizottság úgy ítélte meg, hogy a további kockázatminimalizáló intézkedések nem kezelnék megfelelően az aggályt, mivel a kockázat nagyságrendje nincs teljes mértékben meghatározva. Mivel a biztonsági információ bizottság általi értékelése a felülvizsgálat követően nem változott, a termékinformáció változatlan maradt.

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a modafinilt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott betejesztést.
- A bizottság a modafinilt tartalmazó termékek biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban benyújtott összes rendelkezésre álló adatot megvizsgálta.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a modafinil alkalmazásához jelentős kockázatok társulnak, beleértve a súlyos szív-ér rendszeri zavarok, a neuropszichiátriai zavarok, valamint a bőr- és túlérzékenységi problémák kockázatát.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy az obstruktív alvási apnoéhoz, többműszakos munka által kiváltott alvászavarhoz és idiopátiás hiperszomniához társuló fokozott álmoság terén a modafinilt tartalmazó termékek klinikailag szignifikáns hatásossága igen korlátozott, és ezért a kockázatok a betegeket érintő bármely potenciális előnyt meghaladják.
- A bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy az előny-kockázat arány:
 - A narkolepsiához társuló fokozott álmoság esetén végzett alkalmazás terén, rendes felhasználási körülmények között kedvező
 - Az obstruktív alvási apnoéhoz társuló fokozott álmoság esetén végzett alkalmazás terén, rendes felhasználási körülmények között nem kedvező
 - A többműszakos munka által kiváltott alvászavarhoz társuló fokozott álmoság esetén végzett alkalmazás terén, rendes felhasználási körülmények között nem kedvező
 - Az idiopátiás hiperszomniához társuló fokozott álmoság esetén végzett alkalmazás terén, rendes felhasználási körülmények között nem kedvező

Ennek következtében a CHMP a forgalomba hozatali engedélyek IV. mellékletben meghatározott feltételek szerinti fenntartását javasolta, amelyekre nézve a modafinilt tartalmazó termékekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás és betegtájékoztató módosításai a III. mellékletben szerepelnek.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Megjegyzés: Az alkalmazási előírás és betegtájékoztató ezen verziója a Bizottság Határozatának időpontjában érvényes.

A Bizottság Határozata után a Tagállamok Hatóságai a Referencia Tagállammal együttműködve kiegészítik a kísérőiratokat amennyiben szükséges. Ezért ez az alkalmazási előírás és betegtájékoztató nem szükségszerűen tükrözi az aktuális szöveget.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Modafinil – tartalmú gyógyszerek (lásd I. Melléklet) készítmények 100 mg tabletta
Modafinil – tartalmú gyógyszerek (lásd I. Melléklet) készítmények 200 mg tabletta
Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Modafinil – tartalmú gyógyszerek a narcolepsiához társuló, cataplexiával járó vagy anélkül előforduló fokozott álmoság kezelésére javallt felnőtteknél:

A fokozott álmoság meghatározása: az ébrenlét fenntartásának nehézsége és a nem megfelelő helyzetben történő elalvás valószínűségének megnövekedése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés az indikációban felsorolt betegségek kezelésében megfelelően képzett orvos által vagy felügyelete alatt kezdhető meg (lásd 4.1 pont).

A narcolepsia diagnózisát az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása (ICSD2) irányelv szerint kell végezni.

A betegek monitorozását és a kezelés szükségességének klinikai értékelését rendszeres időközönként kell végezni.

Adagolás

Az ajánlott napi kezdő adag 200 mg. A teljes napi adag a beteg és a beteg kezelésre adott válaszána orvosi értékelése alapján bevehető egyszeri adagként reggel vagy két adagban reggel és délben.

Legfeljebb 400 mg-os adagok alkalmazhatók egyszeri adagként vagy két részletben azoknál a betegeknél akik nem reagáltak megfelelően a 200 mg modafinil kezdő adagra.

Hosszú távú alkalmazás

A modafinilt hosszú időtartamú alkalmazásra rendelő orvosoknak rendszeresen újra kell értékelni az egyes betegeknél a hosszú távú alkalmazást, mivel a modafinil hosszú távú hatékonyságát (>9 hét) nem értékelték.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az adagolás biztonságosságának és hatékonyságának meghatározására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében a modafinil adagját a felére kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

Idősek

A modafinil idős betegeknel történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az alacsonyabb clearance és a magasabb szisztémás expozíció lehetőségére való tekintettel a 65 év felettiek esetében a kezelést napi 100 mg-mal javasolt kezdeni.

Gyermekpopuláció

A modafinil alkalmazása tekintettel a biztonságossági és hatékonysági aggályokra nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kezeletlen mérsékelt vagy súlyos hipertenzióban szenvedő és arrhythmias betegeknel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alvászavarok diagnóza

A modafinil csak olyan betegeknel alkalmazható akiknel a fokozott álomosságot teljes körűen értékelték és a narcolepsiát az ICSD diagnosztikai kritériumai szerint diagnosztizálták. Egy ilyen értékelés a beteg kórtörténetén kívül laboratóriumi körülmények között végzett alvásvizsgálatot és a megfigyelt hypersomnia egyéb lehetséges okainak kizárását is magában foglalja.

Súlyos kiütés, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát, toxikus epidermális nekrolízis és „drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta bőrkiütés)

A modafinil alkalmazásával kapcsolatban a kezelés megkezdését követő 1.-5. héten kórházi kezelést és a kezelés megszakítását igénylő súlyos kiütésekről számoltak be. Egyedi eseteket hosszabb, (pl. 3 hónapos) kezelés után is jelentettek. A modafinillel, 17 éven aluliak bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását okozó bőrkiütés előfordulásának gyakorisága körülbelül 0,8% (1585 betegből 13); ez magába foglalta a súlyos bőrkiütéseket is. A felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokban súlyos bőrkiütést nem jelentettek (4264 közül 0). **Kiütések első jeleinél a modafinil adását abba kell hagyni és nem szabad újra indítani** (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követő világméretű tapasztalatok során súlyos bőrreakciók, köztük erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis (TEN) és gyógyszer okozta bőrkiütés („drug rash with eosinophilia and systemic symptoms”, DRESS) előfordulásáról is beszámoltak mind felnőtteknél mind gyermekeknel.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

Mivel a biztonságosságot és hatékonyságot kontrollált vizsgálatokban gyermekeknel nem bizonyították, valamint a súlyos túlérzékenységi reakciók és a pszichiátriai mellékhatások kockázata miatt a modafinil alkalmazása nem ajánlott.

Több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenységi reakció

A forgalomba hozatalt követően a modafinil kezelés megkezdésével szoros időbeni összefüggésben több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenységi reakciók is előfordultak, köztük legalább egy halálos kimenetelű is.

Bár a jelentések száma korlátozott, a több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenységi reakciók kórházi kezelést is igényelhetnek vagy életveszélyesek is lehetnek. Nincs olyan ismert tényező ami előre jelezné a modafinillel kapcsolatos több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenységi reakciók előfordulásának kockázatát vagy súlyosságát. Ennek a rendellenességnek a jelei és tünetei változatosak voltak; azonban a betegeknel jellemzően, de nem kizárólag láz és egyéb szervek érintettségével járó kiütés fordult elő.

További társuló tünetek voltak a myocarditis, a hepatitis, a májfunkciós vizsgálatok eltérései, haematológiai vizsgálatok eltérései (pl. eosinophilia, leukopenia, thrombocytopenia), pruritus és asthenia.

Mivel a több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenység változatos formában nyilvánul meg, itt nem említett, más szervrendszereket érintő tünetek és jelek is előfordulhatnak.

Több szervet érintő („multi-organ”) túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a modafinil adását abba kell hagyni.

Pszichiátriai kórképek

A betegeket minden dózismódosításnál, majd a kezelés alatt rendszeresen monitorozni kell a pszichiátriai kórképek *de novo* kialakulására, vagy a már meglévő kórképek exacerbációjára (lásd alább és 4.8 pont). Ha a modafinil alkalmazásával összefüggésben pszichiátriai tünetek alakulnak ki, a modafinil adását abba kell hagyni és nem szabad újra indítani. A pszichiátriai tünetek lehetséges megjelenése vagy súlyosbodása miatt olyan betegeknél, akik kórtörténetében pszichiátriai kórképek, mint pszichózis, depresszió, mánia, súlyos szorongás, agitáció, insomnia vagy valamilyen szerabúzus szerepel a modafinil adásakor óvatosság szükséges (lásd lent).

Szorongás

A modafinilt kapcsolatba hozták a szorongás kialakulásával és súlyosbodásával. A súlyos szorongásban szenvedő betegek csak speciális osztályokon kaphatnak modafinil kezelést.

Szucid magatartás

Modafinillel kezelt betegeknél öngyilkossággal kapcsolatos magatartásról (köztük öngyilkossági kísérletekről és öngyilkossági gondolatokról) számoltak be. A modafinillel kezelt betegeket gondosan monitorozni kell az öngyilkossággal kapcsolatos magatartás megjelenése vagy súlyosbodása szempontjából. Ha a modafinil mellett öngyilkossággal kapcsolatos tünetek alakulnak ki, a kezelést abba kell hagyni.

Pszichotikus vagy mániás tünetek

A modafinilt kapcsolatba hozták a pszichotikus tünetek vagy mániás tünetek (köztük a hallucinációk, téveszmék, agitáció vagy mánia) kialakulásával és súlyosbodásával. A modafinillel kezelt betegeket gondosan monitorozni kell a pszichotikus és mániás tünetek megjelenése vagy súlyosbodása szempontjából. Ha pszichotikus vagy mániás tünetek jelentkeznek, szükségessé válhat a modafinil elhagyása.

Bipoláris zavarok

A kevert/mániás epizódok kiváltásának lehetősége miatt óvatosságra van szükség, ha a modafinilt olyan betegnél alkalmazzák akik egyidejűleg bipoláris zavarban is szenvednek.

Agresszív vagy ellenséges magatartás

A modafinil kezelés agresszív vagy ellenséges magatartást válthat ki vagy súlyosbíthatja azt. A modafinillel kezelt betegeket gondosan monitorozni kell az agresszív vagy ellenséges magatartás megjelenése vagy súlyosbodása szempontjából. Ha a tünetek jelentkeznek, szükségessé válhat a modafinil elhagyása.

Cardiovascularis kockázat

Minden beteg esetében ajánlott egy EKG vizsgálat végzése a modafinil kezelés megkezdése előtt. Kóros lelet esetén a beteget további szakorvosi vizsgálatban és kezelésben kell részesíteni a modafinil kezelés előtt.

A modafinilt szedő betegeknél a vérnyomást és a szívfrekvenciát rendszeresen monitorozni kell. Azoknál a betegeknél akiknél arrhythmia, illetve mérsékelt vagy súlyos hypertensio alakul ki a modafinil kezelést meg kell szakítani és mindaddig nem szabad újra indítani, amíg az állapotot megfelelően ki nem vizsgálják és nem kezelik.

A modafinil tabletta alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében balkamra hypertrophia vagy cor pulmonale szerepel, továbbá mitrális billentyű prolapsus esetén azoknál a betegeknél, akiknél központi idegrendszeri stimuláns alkalmazását követően mitrális billentyű

prolapsus szindrómát tapasztaltak. Ez a szindróma ischaemiás EKG-változásokkal, mellkasi fájdalommal vagy arrhythmiával járhat.

Insomnia

Mivel a modafinil elősegíti az ébrenlétet gondosan figyelni kell az insomnia jeleit

Az alvási higiéné fenntartása

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a modafinil nem helyettesíti az alvást és a megfelelő alvási higiénét fenn kell tartani. A megfelelő alvási higiéné kialakítása irányába tett lépés lehet a koffeinfogyasztás felülvizsgálata.

Szteroid fogamzásgátlókat használó betegek

A szexuálisan aktív fogamzóképes korú nőknek egy fogamzásgátló programot kell meghatározni. Mivel a szteroid fogamzásgátlók hatékonysága csökkenhet, más alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott ha modafinillel együtt használják és további 2 hónapig a modafinil kezelés befejezése után (a szteroid fogamzásgátlókkal való kölcsönhatással kapcsolatban lásd még 4.5 pont).

Abúzus, visszaélés, diverzió

Mivel a modafinillel végzett vizsgálatok a dependencia lehetőségét bizonyították, hosszú távú alkalmazás esetén a dependencia lehetősége nem zárható ki teljesen.

A modafinil alkalmazásakor óvatosság szükséges, ha a beteg kórtörténetében alkohol, kábítószer vagy tiltott szerrel folytatott abúzus van.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A modafinil a CYP3A4/5 indukcióján keresztül fokozhatja saját metabolizmusát, de ez a hatás mérsékelt és valószínűleg nem jár klinikai következményekkel.

Görcsgátlók: A CYP-aktivitás lehetséges induktorainak (pl. karbamazepin, fenobarbitál) együttes alkalmazása csökkentheti a modafinil plazmaszintjét. A CYP2C19 modafinil által okozott gátlásának, illetve a CYP2C9 szuppressziójának következtében a fenitoin clearance-e csökkenhet modafinil egyidejű alkalmazása esetén. A betegeket a lehetséges fenitoin-toxicitás tünetei miatt monitorozni kell, és a fenitoin-plazmaszint ismételt mérése szükséges a modafinil kezelés megkezdésekor vagy megszakításakor.

Szteroid fogamzásgátlók: A szteroid fogamzásgátlók hatékonysága csökkenhet a modafinil CYP3A4/5-t indukáló hatása miatt. Modafinillel kezelt betegeknél alternatív vagy párhuzamos fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott. A megfelelő fogamzásgátlás érdekében ezeket a módszereket a modafinil kezelés befejezése után még két hónapig folytatni kell.

Antidepresszánsok: Számos triciklusos antidepresszáns és szelektív szerotonin-visszavétel-gátló főleg a CYP2D6-on metabolizálódik. A CYP2D6-deficiens betegeknél (a kaukázusi populáció kb. 10%-a), a CYP2C19 lép előtérbe, ami normál esetben alternatív anyagszereűt. Mivel a modafinil gátolhatja a CYP2C19-et, ezeknél a betegeknél alacsonyabb dózisú antidepresszáns adása is elegendő lehet.

Antikoagulánsok: A CYP2C9 modafinil által kiváltott szuppressziójának következtében a warfarin clearance-e csökkenhet modafinil egyidejű alkalmazása esetén. A modafinil alkalmazásának első 2 hónapja alatt, illetve az adagolás változtatása esetén a protrombin-időt rendszeresen monitorozni kell.

Egyéb gyógyszerek: A főként CYP2C19 által metabolizált gyógyszerek (pl. diazepam, propranolol és omeprazol) clearance-e csökkenhet modafinillel történő egyidejű alkalmazás esetén, ezért az adagok csökkentése válhat szükségessé. In vitro a CYP1A2, a CYP2B6 és a CYP3A4/5 enzimek aktivitásának indukcióját figyelték meg humán hepatocytaiban, ami in vivo azt jelenti, hogy az ezen enzimeken metabolizálódó gyógyszerek plazmaszintje csökkenhet, s ezen keresztül terápiás hatékonyságuk is. Klinikai interakció-vizsgálatok eredményei szerint legjelentősebb a hatás a CYP3A4/5 szubsztrátjain, melyek jelentős preszisztémás elimináción mennek keresztül, különösen a gasztrointesztinális traktusban található CYP3A-enzimeken. Ide tartozik pl. a ciklosporin, a HIV-proteáz gátlók, a buspiron, a triazolám, a midazolám, a kalcium-csatorna blokkolók többsége és a sztatinek. Egy

esetjelentés arról számolt be, hogy a ciklosporin plazmakoncentrációjában 50%-os csökkenést tapasztaltak, miután a betegnél megkezdtek a modafinil-kezelést.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a modafinil tekintetében.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3).

A modafinil alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és fogamzóképes korú nőknél, hacsak nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert. Mivel a modafinil csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatékonyságát további alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása szükséges (lásd 4.5 pont)

Szoptatás

A rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt mutatják, hogy a modafinil/metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe (részleteket lásd 5.3 pont).

A modafinil szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

A termékenységgel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A modafinilt szedő kórosan álmos betegeket figyelmeztetni kell, hogy éberségük lehet, hogy nem tér vissza a normális szintre. A fokozott álmoságban szenvedő betegeknél, beleértve azokat is akik modafinilt szednek, rendszeresen újra kell értékelni az álmoság mértékét és ha lehetséges azt kell tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne végezzenek potenciálisan veszélyes tevékenységeket. Az olyan mellékhatások, mint a homályos látás és a szédülés szintén befolyásolhatják a gépjárművezetéshez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően az alábbi mellékhatásokról számoltak be. Az 1561 modafinilt szedő beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a kezeléssel legalább valószínűsíthetően összefüggésbe hozható mellékhatások gyakorisága az alábbi volt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - \leq 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - \leq 1/100$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt, ami a felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 21%-át érintette. Általában enyhe fokú vagy közepesen súlyos és dózisfüggő volt és néhány napon belül elmúlt.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori: torokgyulladás, sinusitis

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: eosinophilia, leukopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: enyhe allergiás reakció (pl. szénanátha szerű tünetek)

Nem ismert: angioödéma, urticaria (csalánkiütés), túlérzékenységi reakciók (jellemző tünetek a láz, kiütés, lymphadenopathia és más szervek egyidejű érintettsége)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: étvágycsökkenés

Nem gyakori: hypercholesterinaemia, hyperglycaemia, diabetes mellitus, étvágy-növekedés

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: idegesség, insomnia, szorongás, depresszió, rendellenes gondolkodás, zavartság

Nem gyakori: alvászavar, érzelmi labilitás, csökkent libidó, ellenséges magatartás, deperszonalizáció, személyiségzavar, rendellenes álmok, agitatio, agresszió, öngyilkossági gondolatok

Ritka: hallucinációk, mánia, pszichózis

Nem ismert: téveszmék

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Gyakori: szédülés, aluszékonyság, paraesthesia

Nem gyakori: dyskinesia, fokozott izomtónus, hyperkinesia, amnesia, migrén, tremor, vertigo, központi idegrendszeri izgalom, hypoaesthesia, koordinátlanság, mozgászavar, beszédzavar, ízérzés-zavar

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: homályos látás

Nem gyakori: rendellenes látás, száraz szem

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: tachycardia, palpitatio

Nem gyakori: extrasystole, arrhythmia, bradycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: vasodilatatio

Nem gyakori: hypertensio, hypotensio

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe, fokozott köhögés, asthma, epistaxis, rhinitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasi fájdalom, hányinger, szájszárazság, hasmenés, dyspepsia, székrekedés

Nem gyakori: flatulencia, reflux, hányás, dysphagia, glossitis, szájfekély

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: izzadás, kiütés, akne, viszketés

Nem ismert: súlyos bőrreakciók, köztük erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis és gyógyszer okozta bőrkiütést („drug rash with eosinophilia and systemic symptoms”, DRESS).

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: hátfájás, nyaki fájdalom, myalgia, myasthenia, lábgörcsök, arthralgia, rángatózás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: kóros vizelet, gyakori vizelet

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: menstruációs zavar

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: asthenia, mellkasi fájdalom

Nem gyakori: perifériás ödéma, szomjúság

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori: kóros májfunkciós teszt, az alkalikus foszfatáz és a gamma glutamil transzferáz szint dózisfüggő emelkedését figyelték meg.

Nem gyakori: kóros EKG, testsúlynövekedés, testsúlycsökkenés

4.9 Túladagolás

A modafinil önmagában vagy más gyógyszerrel kombinált túladagolását leggyakrabban kísérő tünetek az insomni, központi idegrendszeri tünetek, mint nyugtalanság, dezorientáció, zavartság, agitatio, izgatottság és hallucinációk; emésztőrendszeri zavarok, mint hányinger és hasmenés, valamint cardiovascularis változások, mint tachycardia, bradycardia, hypertensio és mellkasi fájdalom.

Kezelés

Hánytatás vagy gyomormosás megfontolandó. A tünetek megszűnéséig kórházi ellátás és a pszichomotoros állapot ellenőrzése; cardiovascularis monitorozás és felügyelet javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, centrális hatású szimpatomimetikumok, ATC kód: N06B A07

A modafinil számos faj esetén, így az embernél is elősegíti az ébrenlétet. A pontos hatásmechanizmus amellyel a modafinil elősegíti az ébrenlétet azonban nem ismert.

Preklinikai modellekben a modafinil gyenge vagy elhanyagolható kölcsönhatásba lép az alvás/ébrenlét állapotát szabályozó receptorokkal (pl. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, hisztamin, melatonin, noradrenalin, orexin és szerotonin). A modafinil nem gátolja az adenilil-cikláz, a katekol-O-metil-transzferáz, a glutaminsav-dekarboxiláz, a MAO-A és B, a nitrogén-oxid-szintetáz, a foszfodiészteráz II-VI és a tirozin-hidroxiláz aktivitását sem. A modafinil nem direkt hatású dopamin-receptor agonista, *in vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, a dopamin transzporterhez kötődik és gátolja a dopamin újrafelvételt. A modafinil ébrenlétet elősegítő hatását D1/D2-receptor antagonisták antagonizálják, ami indirekt agonista hatásra utal.

A modafinil nem tűnik direkt hatású alfa1-adrenoceptor agonistának. A modafinil kötődik ugyan a noradrenalin transzporterhez és gátolja a noradrenalin felvételt, de ezek a kölcsönhatások gyengébbek a dopamin transzporterrel kapcsolatban megfigyeltékhez képest. Bár a modafinil által előidézett ébrenlét felfüggeszthető az alfa1-adrenoreceptor agonista prazosinnal, alfa-adrenoreceptor agonistákra érzékeny vizsgálati rendszerekben (pl. vas deferens) a modafinil inaktív.

Preklinikai modellekben a metilfenidát és amfetamin azonos ébrenlét elősegítő adagjai az agyban mindenhol növelik az idegsejtek aktivitását, míg a modafinil a hagyományos pszichomotoros-stimulánsokkal ellentétben elsősorban az agynak az ébredés, alvás, ébrenlét és éberség szabályozásában szerepet játszó régióit befolyásolja.

Emberben a modafinil dózistól függően helyreállítja és/vagy javítja az ébrenlét és a nappali éberség szintjét és időtartamát. A modafinil alkalmazása elektrofiziológiai változásokat eredményez, amelyek a megnövekedett éberségi szintet jelzik az ébrenmaradás képesség objektív méréseiben.

A modafinil hatékonyságát a folyamatos pozitív felső légúti nyomás terápia (CPAP) ellenére fokozott nappali álmoságot mutató, obstruktív alvási apnoében (OSA) szenvedő betegeken rövid távú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban tanulmányozták. Bár az álmoságban statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, de a hatás mértéke és a modafinilre adott válaszarány alacsony volt, ha objektív módszerekkel és a kezelt betegek kis szub-populációjára vonatkoztatva értékelték. Ennek fényében és figyelembe véve a modafinil ismert biztonsági profilját, a bizonyított előny meghaladta a kockázatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A modafinil racém vegyület, melynek enantiomerjei különböző farmakokinetikával rendelkeznek. Az R-izomer eliminációs felezési ideje felnőtt emberekben kb. háromszorosa az S-izomerének.

Linearitás/nem linearitás

A modafinil farmakokinetikai tulajdonságai lineárisak és nem változnak az idővel. A 200- 600 mg-os dózistartományban a szisztémás expozíció a dózissal arányosan nő.

Felszívódás

A modafinil könnyen felszívódik, és az alkalmazás után kb. 2–4 óra alatt éri el a plazma-csúcskoncentrációt.

A táplálék nem befolyásolja a modafinil teljes biohasznosíthatóságát, de a felszívódás (t_{max}) kb. 1 órával elhúzódhat, ha étkezés közben veszik be.

Megoszlás

A modafinil közepes mértékben (kb. 60%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz, ami arra utal, hogy az erősen kötődő gyógyszerekkel való kölcsönhatás kockázata kicsi.

Biotranszformáció

A modafinil a májban metabolizálódik. Fő metabolitjának (az adag 40-50%-a) a modafinil savnak nincs farmakológiai hatása.

Elimináció

A modafinil és metabolitjai elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, kis mennyisége (az adag <10%-a) változatlan formában. A modafinil effektív felezési ideje többszöri adagolás után kb. 15 óra.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus veseelégtelenség (kreatinin clearance <20 ml/perc) nem befolyásolta szignifikánsan a 200 mg-adagban alkalmazott modafinil farmakokinetikáját, de a modafinilsav-expozíció kilencszeresére emelkedett. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem áll rendelkezésre elegendő információ az adagolás biztonságosságának és hatékonyságának meghatározására.

Májkárosodás

Cirrhosisban szenvedő betegekben a modafinil orális clearance-e kb. 60%-kal csökkent és az egyensúlyi koncentráció megkétszereződött az egészséges egyének értékeihez képest. Súlyos májkárosodás esetén a modafinil adagját a felére kell csökkenteni.

Idős betegek

A modafinil alkalmazásáról idős betegekben korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Tekintettel az alacsonyabb clearance-re és a magasabb szisztémás expozícióra 65 éves kor felett a kezelést napi 100 mg adaggal ajánlott kezdeni.

Gyermekgyógyászati betegek

Hat-hét éves betegekben a becsült felezési idő kb. 7 óra és az életkor előrehaladtával nő, amíg el nem éri a felnőttekre jellemző értéket (kb. 15 óra). Ezt a clearance-ben mutatkozó különbséget a fiatalabb betegek kisebb mérete és alacsonyabb testtömege részben ellensúlyozza, ami hasonló adagok esetén hasonló expozíciót eredményez. A keringő metabolitok egyike, a modafinil-szulfon gyermekekben és serdülőkben magasabb koncentrációban van jelen, mint felnőttekben.

Továbbá a modafinil többszöri alkalmazása után gyermekeknél és serdülőknél a szisztémás expozíció időbeni csökkenését figyelték meg, ami mintegy 6 hét után éri el minimumát. Az egyensúly elérése után a modafinil farmakológiai tulajdonságai a további alkalmazás során 1 évig nem változnak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és ismételt dózisokkal végzett toxikológiai vizsgálatok nem tártak fel semmilyen különleges toxikus hatást állatokban.

A modafinil nem mutagén vagy karcinogén.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok klinikailag releváns expozíció mellett a csontrendszeri elváltozások (eltérés a bordák számában, késleltetett osszifikáció), embrio-

fötális letalitás (periimplantációs veszteség és felszívódás) megnövekedett incidenciáját és a halva születések számának növekedését (csak patkányoknál) jelezték maternális toxicitás nélkül. A maximális ajánlott humán dózissal, szisztémás expozíció mellett nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatást és nincs bizonyíték a teratogén hatásra.

Reprodukciós vizsgálatok szerint a készítmény nincs hatással a megtermékenyítő-képességre, nem teratogén, nem befolyásolja az utódok életképességét, növekedését vagy fejlődését.

Állatok modafinil expozíciója – különböző általános toxikológiai-, reprodukciós- vagy karcinogenitási vizsgálatokban mért aktuális plazmaszintek alapján – kisebb vagy hasonló, mint az emberben várható. Ez a jelenség a preklinikai vizsgálatokban észlelt metabolikus autoindukció eredménye. Azonban mg/ttkg dózis alapon az állati modafinil expozíció nagyobb, mint a hasonló alapú, embernél várt expozíció, különböző általános toxikológiai-, reprodukciós- vagy karcinogenitási vizsgálatokban.

Patkányokon végzett peri-, illetve posztnatális vizsgálatokban a modafinil anyatejben mért koncentrációja kb. 11,5-szer volt magasabb, mint a plazmában.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Modafinil tartalmú gyógyszer 100 mg tabletta Modafinil tartalmú gyógyszer 200 mg tabletta modafinil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármilyen mellékhatást észlel ami aggasztja Önt, beszélje meg orvosával, gyógyszerészével vagy a nővérrel.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Modafinil tartalmú gyógyszer és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Modafinil tartalmú gyógyszer szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Modafinil tartalmú gyógyszert?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Modafinil tartalmú gyógyszert tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A MODAFINIL TARTALMÚ GYÓGYSZER ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A tabletta hatóanyaga a modafinil.

A modafinilt narkolepsziában szenvedő felnőttek szedhetik, hogy segítsen nekik ébren maradni. A narkolepszia olyan állapot, ami fokozott nappali álomosságot okoz, valamint arra hajlamossá teszi, hogy aludni kezdjenek hirtelen elaludjon (alvásroham). A modafinil javíthatja a narkolepsziáját és csökkentheti annak valószínűségét, hogy alvásrohamai lesznek, azonban más módszerekkel is javíthatja állapotát és orvosa tanácsot fog adni Önnek.

2. TUDNIVALÓK A MODAFINIL TARTALMÚ GYÓGYSZER SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Modafinil tartalmú gyógyszert ha

- **allergiás** (túlérzékeny) a modafinilre vagy a tabletta egyéb összetevőjére (lásd 6. pont „Mit tartalmaz a Modafinil tartalmú gyógyszer”,
- **szabálytalan a szívverése,**
- **kezeletlen mérsékelt vagy súlyos magasvérnyomása (hipertenzió) van.**

A Modafinil tartalmú gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazható ha

- bármilyen **szívproblémája** vagy **magas vérnyomása** van. Orvosának ezeket rendszeresen ellenőrizni kell amíg a Modafinil tartalmú gyógyszert szedi.
- korábban bármikor **depresszióban szenvedett, rossz a hangulata, szorongása, pszichózisa** volt (a valóságtól való elszakadás) vagy **mániában** (túlfűtöttség vagy túlzott boldogságérzet) vagy bipoláris betegségben szenvedett, mivel a Modafinil tartalmú gyógyszer ezeket az állapotokat súlyosbíthatja,
- **máj** vagy **veseproblémája** van (mivel ebben az esetben alacsonyabb adagot kell szednie),
- korábban **alkohol** vagy **kábítószer problémái** voltak.

18 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Egyéb tudnivalók amelyeket tanácsos megbeszélnie orvosával vagy gyógyszerészével

- Néhány ezt a gyógyszert szedő beteg **öngyilkossági** vagy **agresszív** gondolatokról számolt be. **Azonnal közölje kezelőorvosával**, ha úgy érzi, hogy **depresszióssá** kezd válni, **agresszivitást** vagy **ellenségeséget** érez más emberekkel szemben, **öngyilkossági gondolatai** támadnak, vagy megváltozik a viselkedése (lásd 4. pont). Ha bizonyosságot szeretne, kérje meg egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen figyelni a depresszió jeleire vagy a viselkedésében bekövetkező változásokra (lásd 4. pont).
- Hosszú ideig történő alkalmazás után lehetséges, hogy ez a gyógyszer függőséget okoz. Amennyiben hosszú ideig kell szednie, orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy még mindig ez a gyógyszer a legmegfelelőbb-e az Ön számára.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. A Modafinil tartalmú gyógyszer és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják egymást és szükség lehet rá, hogy orvosa módosítsa az adagot. Ez különösen fontos, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét és a Modafinil tartalmú gyógyszert együtt szedi:

- Hormonális **fogamzásgátlók** (beleértve a fogamzásgátló tablettákat, implantátumokat, méhen belüli eszközöket (IUD-ok) és tapaszokat). Meg kell fontolnia más fogamzásátló módszer használatát a Modafinil tartalmú gyógyszer szedése alatt és a kezelés befejezése után legalább 2 hónapig, mert a Modafinil tartalmú gyógyszer csökkenti azok hatását.
- **Omeprazol** (gyomorsav visszaáramlásra, emésztés zavarra vagy fekélyre)
- A HIV-fertőzés kezelésére szedett vírusellenes gyógyszerek (proteáz gátlók, pl. indinavir, ritonavir).
- Ciklosporin (az átültetett szervek kilökődésének megakadályozására, artritiszre vagy pszoriázisra).
- Az **epilepszia** kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin).
- Depresszió kezelésére (pl. amitriptilin, citaloprámm vagy fluoxetin) vagy a szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. diazepam).
- Vértírtító gyógyszerek (pl. warfarin). A kezelés alatt orvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérárvadási időt.
- A magasvérnyomás vagy szívproblémák kezelésre szolgáló kalcium-cstorna blokkolók vagy béta-blokkolók (pl. amlodipin, verapamil vagy propranolol).
- A **koleszterinszint** csökkentő sztatin gyógyszerek (pl. atorvasztatin vagy szimvasztatin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes (vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet), terhességet tervez vagy szoptat nem szedhet Modafinil tartalmú gyógyszert. Nem ismert, hogy gyógyszer károsítja-e a magzatot.

Beszéljen orvosával, hogy milyen megfelelő fogamzásgátló módszert alkalmazzon mialatt a Modafinil tartalmú gyógyszert szedi (és a kezelés befejezése után még két hónapig), vagy ha bármilyen más kérdése van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Modafinil tartalmú gyógyszer 10 ember közül legalább legfeljebb 1-nél homályos látást vagy szédülés okozhat. Ha Ön érintett vagy a gyógyszer szedése alatt még mindig nagyon álmosnak érzi magát ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Fontos információk a Modafinil tartalmú gyógyszer egyes összetevőiről

[A tagállam tölti ki]

3. HOGYAN KELL SZEDNI A MODAFINIL TARTALMÚ GYÓGYSZERT?

A Modafinil tartalmú gyógyszert mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Felnőttek

A szokásos adag 200 mg naponta. Ez bevehető naponta egyszer (reggel) vagy naponta két adagra osztva (100 mg reggel és 100 mg délbén).

Orvosa egyes esetekben úgy dönthet, hogy felemeli a napi adagot 400 mg-ra.

Idős betegek (65 éves kor felett)

A szokásos adag 100 mg naponta. Ez bevehető naponta egyszer (reggel) vagy naponta két adagra osztva (50 mg reggel és 50 mg délbén). Orvosa csak akkor fogja emelni az adagot (legfeljebb napi 400 mg-ra), ha semmilyen máj- vagy veseproblémája nincs.

Felnőttek súlyos vese- vagy májproblémával

A szokásos adag 100 mg naponta.

Orvosa rendszerese értékelni fogja a kezelést, hogy ellenőrizze megfelelő-e Önnek.

Ha az előírtnál több Modafinil tartalmú gyógyszert vett be

Ha túl sok tablettát vett be hányingere lehet, nyugtalanságot, tudatzavart, zavartságot vagy izgatottságot érezhet. Lehetnek továbbá alvási nehézségei, hasmenése, hallucinációi (nem valós dolgok érzékelése), mellkasi fájdalma, szaporábbá vagy lassúbbá válhat a szívverése vagy megemelkedhet a vérnyomása.

Azonnal forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához, vagy értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Vigye magával ezt a betegájékoztatót és a megmaradt tablettákat.

Ha elfelejtette bevenni a Modafinil tartalmú gyógyszert

Ha elfelejtette bevenni gyógyszerét a következő adagot a szokásos időben vegye be, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Modafinil tartalmú gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal mondja el orvosának ha

- hirtelen nehézlégzés vagy zihálás jelentkezik vagy az arca, a szája vagy a torka duzzadni kezd,
- bőrkiütést észlel (különösen ha ezek az egész testét érintik). A súlyos bőrkiütés a bőr felhólyagosodását vagy hámlását okozhatja, valamint a száj, a szem az orr és a nemi szervek területén fekélyek kialakulásához vezethet. Megemelkedhet a testhőmérséklete is (láz) és lehetnek kóros vérvizsgálati eredményei is.
- bármilyen változást tapasztal a mentális egészségében vagy közérzetében. Ennek jelei lehetnek:
 - o hangulati változások vagy kóros gondolkodás,
 - o agresszivitás vagy ellenségesség,
 - o feledékenység vagy zavartság,
 - o túlzott boldogságérzet,
 - o túlzott izgatottság vagy hiperaktivitás
 - o szorongás vagy idegesség
 - o depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy magatartás,
 - o nyugtalanság és/vagy pszichózis (a valóságtól való elszakadás, ami magába foglalja a tévhiteket vagy olyan dolgok érzékelését amelyek a valóságban nincsenek jelen), elszakadásérzés, érzéketlenség vagy személyiségzavar.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 embert érint):

- Fejfájás

Gyakori mellékhatások (10-ből kevesebb mint 1 embert érint):

- Szédülés
- Álmoság, túlzott fáradtság vagy alvási nehézség (inszomnia)
- Szívdobogásérzés, ami a szokásosnál szaporább lehet
- Mellkasi fájdalom
- Hőhullám
- Szájszárazság
- Étvágytalanság, hányinger, hasi fájdalom, emésztési zavar, hasmenés vagy székrekedés
- Gyengeség,
- A kezek vagy a lábak érzéketlensége bizsergése („tűszúrás szerű érzés”)
- Homályos látás
- A májműködést jelző vérvizsgálatok kóros eredménye (emelkedett májenzim értékek)

Nem gyakori mellékhatások (100-ból kevesebb mint 1 embert érint):

- Hátfájás, nyaki fájdalom, izomfájdalom, izomgyengeség, lábgörcs, ízületi fájdalom, rángatózás vagy remegés
- Vertigo (forgó jellegű érzés)
- Az izmok finom mozgásának nehézsége vagy egyéb mozgásproblémák, izomfeszülés, koordinációs zavarok
- Szénanátha szerű tünetek, köztük az orr viszketése, orrfolyás és könnyezés
- Fokozott köhögés, asztma vagy légszomj
- Bőrkütiés, akne vagy bőrvizketés
- Verejtékezés
- Vérnyomásváltozások (magas vagy alacsony), kóros EKG és szabálytalan vagy szokatlanul lassú szívverés
- Nyelési nehézség, a nyelv megduzzadása és szájfekélyek
- Fokozott bélgázképződés, reflux (folyadék-visszáramlás a gyomorból), étváagnövekedés, testsúlyváltozások, szomjúság és az ízézés megváltozása
- Hányás
- Migrén
- Beszédproblémák
- Diabétesz magas vércukorszinttel
- Magas vérkoleszterin szint
- A kezek és a lábak duzzanata
- Az alvás megszakadás vagy szokatlan álmok
- A szexuális késétetés csökkenése
- Orrvérzés, torokfájás és arcüreggyulladás (szinusztitisz)
- Rendellenes látás és száraz szem
- Kóros vizelet és gyakoribb vizeletürítés
- Menstruációs zavarok
- Kóros vérvizsgálati eredmények amelyek azt mutatják, hogy megváltozott a fehérvérsejtek száma

Ha bármely mellékhatás kellemetlenné válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet tapasztal, kérjük, értesítse orvosát, gyógyszerészét vagy a nővért.

5. HOGYAN KELL A MODAFINIL TARTALMÚ GYÓGYSZERT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a külső csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje a ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Modafinil tartalmú gyógyszer

A készítmény modafinilt (100 mg-ot vagy 200 mg-ot) tartalmaz hatóanyagként tablettánként. A tabletta [a tagállam tölti ki] is tartalmaz segédanyagként.

Milyen a Modafinil tartalmú gyógyszer külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A megfelelő esetben a referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

Kommunikáció

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak az egészségügyi szakemberekhez szóló közvetlen közlemény (DHPC) útján tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembereket a modafinil e felülvizsgálatának kimeneteléről; e közleményt az Európai Bizottság határozatának elfogadását követő 5 nap eltelte után következő hétfőn kell kiküldeni. A fő üzeneteket a CHMP-vel egyeztetve fogadták el, és az egyes tagállamok gondoskodni fognak arról, hogy – megfelelő esetben – mérvadó információ szerepeljen a nemzeti nyelvükön készült fordításban.

Szív-ér rendszeri hatások

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai a bizottsági határozattól számított 3 hónapon belül megvalósíthatósági elemzést nyújtanak be egy szív-ér rendszeri biztonságra irányuló epidemiológiai vizsgálatról. E vizsgálatnak a következő kimenetekre kell irányulnia: a szívizominfarktus első előfordulása, szív-ér rendszeri eredetű halálozás, szív-ér rendszeri ok miatti kórházi kezelés és összhálaózás. Ha a megvalósíthatósági elemzés azt mutatja, hogy egy tudományosan hiteles, megfelelő elrendezésű és megfelelő erővel bíró vizsgálat elvégezhető, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai kötelezettséget vállálnak arra, hogy 2 hónapon belül részletes vizsgálati tervet nyújtanak be, és a vizsgálat befejeződését követően 6 hónapon belül végleges vizsgálati jelentést ismertetnek.

Javallaton kívüli alkalmazás

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai retrospektív gyógyszer-felhasználási vizsgálatot fognak végezni a modafinil alapellátási környezetben végzett alkalmazásáról, legalább az egyesült királysági háziorvosi kutatási adatbázisból (General Practice Research Database, GPRD) lehívott és elemzett adatokkal. Más uniós országok adatbázisainak felhasználását szintén mérlegelni fogják, mint például a gyógyszerekkel kapcsolatos kimenetek hollandiai kutatóintézete (Institute for Drug Outcomes Research, PHARMO) vagy a franciaországi Cegedim adatbázisát. A vizsgálatot a Bizottság határozatától számított 2 hónapon belül el kell indítani, és a végleges jelentést a vizsgálat kezdetétől számított 6 hónapon belül be kell nyújtani.

Bőr- és túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai farmakoepidemiológiai vizsgálatot fognak végezni a Stevens-Johnson-szindróma és a toxikus bőrnekrózis incidenciájának további felmérésére, egyesült államokbeli nagy kapcsolódó egészségügyi térítési adatbázisok felhasználásával. A vizsgálat a szándék szerint 2010 szeptemberében indul, és a végleges jelentést 2011 utolsó negyedében fogják benyújtani.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai folytatják a súlyos bőrreakciók felügyeletét a súlyos bőrmellékhatások németországi nyilvántartásában. Az adatokat a modafinil jövőbeli időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseiben (PSUR) fogják ismertetni.

Visszaélés, nem rendeltetésszerű használat és tiltott felhasználás

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai megvizsgálják és benyújtják az egyesült királysági egyetemi diákok körében jelentkező rekreációs és tiltott felhasználásra irányuló vizsgálat adatait; e vizsgálatot jelenleg a liverpooli John Moores Egyetem közegészségügyi központjának gyógyszerészeti és biomolekuláris tudományokkal foglalkozó iskolája dolgozza ki. Az adatokat be kell nyújtani, amint azok a vizsgáloktól rendelkezésre állnak. A vizsgálatból származó naprakész adatokat a modafinilre vonatkozó jövőbeli PSUR-ekben kell ismertetni.

Terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultja terhességre vonatkozó adatbázist hozott létre az Egyesült Államokban azzal a céllal, hogy szisztematikusan adatokat gyűjtsenek a modafinil fogamzóképes nők körében végzett alkalmazásának terhesség, vajúdás és szülés közben jelentkező hatásáról. Az adatbázisból származó naprakész adatokat a modafinilre vonatkozó jövőbeli PSUR-ekben fogják ismertetni.

Ha a Bizottság határozatát közzéteszik, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk a kockázatkezelési terv naprakész változatát a nemzeti illetékes hatóságokhoz, figyelembe véve a CHMP által az eljárás során tett valamennyi ajánlást, és szerepeltetve a forgalomba hozatali engedély feltételeként leírt összes vizsgálatot.