

ALLEGATO I

ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEL TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|---------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Austria | Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany | Modasomil 100 mg - Tabletten | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Austria | Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands | Modafinil TEVA 100 mg Tabletten | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Belgio | Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands | MODAFINIL TEVA 100MG | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Belgio | N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands | PROVIGIL | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Cipro | GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus | MODIODAL | 100MG | compresse | Uso orale |
| Repubblica Ceca | Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic | Modafinil-Teva 100 mg | 100mg | compresse | Uso orale |
| Repubblica Ceca | Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic | Vigil | 100mg | compresse | Uso orale |

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|--|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Danimarca | Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France | Modiodal | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Danimarca | Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark | Modafinil "Teva" | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Finlandia | ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom | MODAFINIL | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Finlandia | ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom | MODAFINIL | 200 mg | compresse | Uso orale |
| Francia | CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France | MODIODAL 100 mg, comprimé | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Francia | CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France | MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Francia | TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France | MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé | 100 mg | compresse | Uso orale |

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|----------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Germania | Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany | Vigil 100 mg Tabletten | 100. mg | compresse | Uso orale |
| Grecia | GENESIS PHARMA Kifissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece | MODIODAL | 100MG/T AB | compresse | Uso orale |
| Ungheria | TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary | VIGIL | 100mg | compresse | Uso orale |
| Islanda | Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France | Modiodal | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Irlanda | Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom | PROVIGIL 100 mg tablets | 100 MG | compresse | Uso orale |
| Irlanda | Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom | PROVIGIL 200 mg tablets | 200 MG | compresse | Uso orale |

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|--------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Irlanda | Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands | Modafinil Teva 100mg tablet | 100 MG | compresse | Uso orale |
| Italia | CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia | PROVIGIL | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Italia | TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia | MODAFINIL TEVA | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Lussemburgo | ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands | PROVIGIL | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Paesi Bassi | Cephalon France, 20 rus Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France | Modiodal, 100 mg tabletten | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Polonia | Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria | Vigil | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Portogallo | Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France | Modiodal | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Portogallo | Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal | Modafinil Generis | 100 mg | compresse | Uso orale |

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|--------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Slovacchia | Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic | Modafinil-Teva 100 mg | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Slovacchia | Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria | VIGIL 100 mg | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Spagna | CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France | MODIODAL | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Spagna | TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain | MODAFINIL TEVA | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Svezia | Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France | Modiodal® | 100 mg | compresse | Uso orale |
| Svezia | Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige | Modafinil Teva | 100 mg | compresse | Uso orale |

| <u>Stato Membro</u> | <u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u> | <u>Nome</u> | <u>Dosaggio</u> | <u>Forma Farmaceutica</u> | <u>Via di somministrazione</u> |
|---------------------|---|----------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Regno Unito | Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom | Provigil 100mg Tablets | 100mg | comprese | Uso orale |
| Regno Unito | Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom | Provigil 200mg Tablets | 200mg | comprese | Uso orale |
| Regno Unito | Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom | Modafinil 100mg Tablets | 100mg | comprese | Uso orale |

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATA DALL'EMA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Riepilogo generale della valutazione scientifica dei prodotti contenenti modafinil (Vedere Allegato I)

1. Introduzione

Modafinil è un agente promotore della veglia. Esso è attualmente autorizzato in 21 paesi in Europa e le indicazioni approvate variano tra gli Stati membri. Sonnolenza associata a narcolessia è l'unica indicazione accettata in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è approvato. Le altre indicazioni per modafinil sono sonnolenza eccessiva associata a:

- ipersonnia idiopatica (IH), approvata in 4 Stati membri;
- apnea ostruttiva del sonno (OSA), approvata in 11 Stati membri;
- disturbo cronico del sonno da lavoro a turni (SWSD) da moderato a grave, approvata in 10 Stati membri.

Nell'UE modafinil è stato autorizzato per la prima volta in Francia nel giugno 1992. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro, ma i diversi studi effettuati concordano nell'evidenziare gli effetti inibitori sui transporter della dopamina e della norepinefrina.

Nel 2007, timori riguardanti disturbi psichiatrici gravi (pensieri/comportamenti suicidi, sintomi di psicosi e manie) e disturbi della cute e dei tessuti sottocutanei gravi (inclusi eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson) hanno indotto a una revisione dei dati disponibili degli studi clinici e delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da parte del Gruppo di lavoro di Farmacovigilanza (PhVWP). I dati degli studi clinici, in particolare, hanno sollevato preoccupazioni in merito al rischio di disturbi della cute gravi che richiedono ricovero ospedaliero in associazione all'impiego di modafinil nei bambini. Di conseguenza, le informazioni sul prodotto per modafinil sono state aggiornate in tutta Europa al fine di includere avvertenze più precise.

Una successiva revisione eseguita dall'MHRA ha espresso altre preoccupazioni in merito al rapporto rischi-benefici di alcune indicazioni per le quali esistono dati sull'efficacia molto limitati. In considerazione dei rischi di reazioni psichiatriche e cutanee recentemente rilevati associati a rischi cardiovascolari, nonché dell'evidenza di notevole impiego off-label e dei timori riguardo a un eventuale abuso, uso improprio o diversione, il CHMP ha avviato una revisione formale del rapporto completo rischi-benefici di modafinil attraverso un procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31.

In questa valutazione del profilo rischi-benefici di modafinil nelle sue diverse indicazioni, il CHMP ha esaminato i dati disponibili degli studi preclinici e clinici, delle segnalazioni spontanee, della letteratura pubblicata nonché altri dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in quanto pertinenti. Il Gruppo di consulenza scientifica (SAG) del CHMP è stato altresì consultato.

2. Efficacia

Narcolessia

Nei due studi multicentrici di fase III randomizzati, in doppio cieco e controllati da placebo presentati, i risultati ottenuti con entrambe le misure di efficacia oggettive utilizzate erano omogenei e dimostravano benefici statisticamente rilevanti di modafinil rispetto al placebo. Miglioramenti sono stati parimenti rilevati nelle misure soggettive. In generale, questi studi forniscono la prova dell'efficacia a breve termine di modafinil nel trattamento di sonnolenza eccessiva diurna nei pazienti con narcolessia.

Tuttavia, è stato osservato che il profilo dose-risposta non sembra essere lineare. In effetti, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra le due dosi di modafinil utilizzate nelle valutazioni (200 e 400 mg).

Non è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia nel lungo periodo dal momento che i dati di lungo termine esistenti sono non controllati.

Apnea ostruttiva del sonno

Nei due studi multicentrici di fase III randomizzati, in doppio cieco e controllati da placebo presentati, è stato rilevato un modesto miglioramento nei parametri oggettivi misurati. Nello studio 303, 200 mg e 400 mg di modafinil hanno determinato incrementi di MWT pari a 1,6 e 1,4 minuti, rispettivamente, rispetto al basale. Inoltre, la differenza tra modafinil e placebo è risultata molto ridotta (6-10%) per divergenze consistenti nell'MWT. Nello studio 402, l'MSLT è aumentato da 7,6 minuti al basale a 8,6 minuti. Queste differenze, per quanto significative dal punto di vista statistico, sono molto esigue e pertanto il loro significato clinico è contestato. Dopo 4 settimane di trattamento, i soggetti dello studio 402 presentavano ancora valori di MSLT sotto la norma (cioè 10 minuti). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra placebo e modafinil nella percentuale di pazienti che normalizzano i loro punteggi di MSLT e se ne deduce quindi che non è stato confermato un effetto clinicamente rilevante. Dal punto di vista statistico sono state osservate differenze significative nei parametri soggettivi (ESS e CGI-C).

Occorre sottolineare che nessuno degli studi ha inserito una misurazione oggettiva della sonnolenza nei criteri di inclusione, il che solleva altri dubbi in merito all'adeguatezza della popolazione esaminata.

Mentre nelle misurazioni oggettive del sonno si potevano riscontrare modesti miglioramenti a breve termine, gli effetti principali sono stati rilevati nelle misurazioni soggettive della sonnolenza. Gli effetti di modafinil sulla sonnolenza soggettiva devono essere interpretati con cautela per un possibile unblinding del trattamento durante gli studi a causa del profilo neuropsichiatrico di modafinil.

Il SAG ha ritenuto che tra i pazienti con OSA pienamente ottimizzati sulla terapia di correzione del disturbo (come il CPAP) e in cui tutte le altre cause di sonnolenza sono state trattate, solo una ridotta sottopopolazione di pazienti poteva potenzialmente beneficiare del trattamento con modafinil. Tuttavia, dopo avere valutato l'analisi di un sottogruppo di pazienti con OSA basata su possibili fattori prognostici, il CHMP ha concluso che essa non consentiva l'identificazione di alcun sottogruppo specifico in cui modafinil avrebbe potuto avere effetti benefici. Inoltre, è stato evidenziato che le differenze che potevano essere clinicamente rilevanti nelle misure oggettive della sonnolenza tra modafinil e placebo erano limitate a una percentuale molto ridotta della popolazione di pazienti degli studi clinici su modafinil.

Come negli studi sulla narcolessia, non è stato riscontrato alcun effetto dose-risposta. Nello studio 303, la dose di 400 mg non ha condotto a maggiori differenze di MWT o punteggio migliore di ESS rispetto alla dose di 200 mg.

Anche l'efficacia nel lungo periodo non è stata dimostrata poiché i dati di lungo periodo esistenti sono non controllati e sono stati valutati soltanto parametri soggettivi.

Disturbo del sonno da lavoro a turni

Nello studio 305 (uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo) è stato osservato un modesto, ma statisticamente significativo, miglioramento nel punteggio dell'MSLT. Tuttavia, la rilevanza clinica di questo miglioramento è discutibile in quanto, al termine dello studio, i pazienti sarebbero ancora classificati come gravemente malati (la malattia grave secondo l'ICSD-1 è generalmente associata a punteggi di MSLT inferiori a 5). Ciò è comprovato dal fatto che i pazienti, al

termine dello studio, erano abbastanza sonnolenti da soddisfare i criteri di ammissione per lo studio (MSLT<6 minuti).

Anche se un miglioramento significativo è stato osservato nei punteggi di CGI-C e PVT per i soggetti trattati con modafinil, si tratta di misure soggettive e la loro validità per l'impiego in questo specifico tipo di disturbo del sonno non è chiara.

Anche se un miglioramento è stato segnalato sul numero di incidenti o mancati incidenti durante il tragitto tra casa e lavoro, non è stato considerato il tipo o la durata del tragitto e non sono stati raccolti valori al basale. Pertanto queste informazioni hanno scarsa rilevanza.

L'efficacia nel lungo periodo non è stata altresì dimostrata. I dati di lungo termine esistenti sono non controllati, basati su un parametro soggettivo e non hanno dimostrato un effetto rilevante di modafinil.

Dopo avere consultato il SAG, il CHMP ha concluso che gli effetti sulle misure soggettive e oggettive non fornivano una chiara evidenza dell'effetto positivo globale.

Ipersonnia idiopatica

I dati forniti a sostegno di questa indicazione includono un totale di 6 pazienti, di cui almeno 2 in realtà affetti da sonnolenza eccessiva dovuta ad apnea del sonno. Anche se si ritiene che la prevalenza di ipersonnia idiopatica sia molto bassa (tra 1/10 000 e 1/25 000 per IH con tempo di sonno lungo e tra 1/11 000 e 1/100 000 per IH senza tempo di sonno lungo) e sono note le difficoltà nella conduzione di studi su larga scala, non è possibile trarre conclusioni a sostegno dell'efficacia del prodotto con un insieme di dati così limitato.

3. Sicurezza

Reazioni cutanee e di ipersensibilità

In un ambito di post-marketing sono stati riportati 16 casi di sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica/eritema multiforme. Tre di questi hanno avuto esito mortale e per la maggior parte, la causalità non ha potuto essere esclusa. Negli studi clinici, altri 3 casi di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) sono stati riscontrati e ciò è di particolare interesse se si considera che il tasso d'incidenza di background di tali eventi è raro. Il fatto che tutti i 3 casi gravi di SCAR osservati negli studi clinici su modafinil si siano verificati nei bambini è indicativo di una maggiore incidenza di queste reazioni nella popolazione pediatrica.

Un'associazione causale tra reazioni di ipersensibilità e modafinil è sostenuta da dati di post-marketing e derivanti dagli studi clinici. Negli studi clinici, tutte le segnalazioni di ipersensibilità sono state più frequenti nel caso di impiego di modafinil che di placebo. L'associazione temporale contribuisce altresì alla conferma di causalità.

Malgrado la mancanza di una chiara definizione di ipersensibilità multiorgano, segnalazioni di reazioni allergiche riguardanti diversi organi (compreso un caso ben documentato con esito mortale) sono di particolare interesse. Poiché questo evento è considerato raro, l'osservazione di casi nell'ambito di uno studio clinico è inattesa e ritenuta indicativa di un'incidenza maggiore di quanto precedentemente immaginato.

Disturbi del sistema nervoso

Reazioni avverse gravi riguardanti il sistema nervoso sono state segnalate spontaneamente in associazione a modafinil, compresi disturbi cerebrovascolari, convulsioni e sintomi extrapiramidali. Questo tipo di eventi è stato anche osservato in studi clinici e spesso il momento di esordio era indicativo di un'associazione temporale con il prodotto. In alcuni casi sono stati segnalati esiti positivi

dopo ripresa della somministrazione o sospensione del farmaco. Negli studi clinici, ad esclusione di cefalea, capogiri e cataplessia, tutti gli altri disturbi correlati al sistema nervoso si sono verificati quasi esclusivamente nei pazienti trattati con modafinil.

Disturbi psichiatrici

Numerose reazioni avverse riguardanti disturbi psichiatrici sono state segnalate spontaneamente. Vi sono 517 casi di ostilità/aggressione (di cui 4 con esito mortale), 331 casi di psicosi/disturbi psicotici (di cui 1 con esito mortale), 330 casi di depressione e 118 casi di suicidio/autolesione (di cui 15 con esito mortale). La maggior parte delle segnalazioni spontanee esaminate ha evidenziato che l'esordio degli eventi avveniva nei primi mesi di somministrazione di modafinil e sono stati altresì riscontrati esiti positivi dopo sospensione del farmaco o ripresa della somministrazione.

Risulta altresì significativa la percentuale di pazienti che ha avuto un evento psichiatrico avverso negli studi clinici, specialmente se si effettua un confronto con il placebo. Negli studi clinici, gli eventi più frequentemente segnalati che hanno condotto a interruzione dello studio sono stati insomma, ansia, depressione e agitazione. Inoltre, vi sono state segnalazioni di ideazione suicida, ostilità/aggressione ed episodi psicotici.

Disturbi cardiovascolari

Una revisione della banca dati di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato 873 segnalazioni spontanee di disturbi cardiovascolari di cui 171 erano gravi e 17 hanno avuto esito mortale. Ciò comprende 69 eventi di torsione di punta/prolungamento dell'intervallo QT, 405 di aritmia cardiaca, 74 di arresto cardiaco, 205 di ipertensione, 462 di cardiomiopatia e 57 di disturbi cardiaci ischemici. In taluni casi sono state segnalati esiti positivi dopo sospensione e/o ripresa della somministrazioni del farmaco.

Negli studi controllati da placebo, diversi eventi cardiovascolari si sono verificati quasi esclusivamente nel gruppo trattato con modafinil. Si è trattato di casi gravi di dolore toracico moderato collegati a prolusso sintomatico della valvola mitrale, battito cardiaco aumentato, arresto cardiaco congestivo, cardiomegalia, palpitazioni, sincope e bradicardia. In 3 casi è stato segnalato esito mortale (cardiomiopatia, arresto cardiaco e sincope).

È stato osservato che in alcuni casi che hanno condotto a interruzione dello studio vi era una correlazione temporale molto stretta tra modafinil e gli eventi, e che in molti casi i pazienti erano giovani e non presentavano fattori di rischio noti. L'ampio numero di segnalazioni spontanee sembra sostenere questa correlazione. Anche se la maggior parte delle segnalazioni spontanee è scarsamente documentata, molte contenevano informazioni su sospensione del farmaco o ripresa della somministrazione, comprovando il ruolo causale di modafinil nell'incremento del rischio cardiovascolare.

L'elevata incidenza di eventi avversi osservati nel gruppo trattato con modafinil durante gli studi su pazienti con OSA è di particolare interesse, dati i rischi cardiovascolari noti in questa popolazione. Negli studi controllati da placebo in questa indicazione, 6 pazienti si sono ritirati dal gruppo trattato con modafinil a causa di un evento cardiovascolare avverso, mentre soltanto un paziente si è ritirato dal gruppo trattato con placebo. Le comorbilità cardiovascolari in OSA rendono difficile l'interpretazione di questa osservazione. Tuttavia, una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari avversi rispetto al placebo è stata riscontrata negli studi clinici su modafinil, sembra essere costante tra le indicazioni e non è rilevata soltanto nei pazienti con OSA.

Uso pediatrico

Sebbene modafinil attualmente non sia autorizzato per uso pediatrico, alcune reazioni avverse gravi sono state segnalate nei bambini. In particolare, riguardo ai disturbi della cute gravi i dati indicano una maggiore incidenza nella popolazione pediatrica.

Gravidanza e allattamento

Anche se alcuni degli studi preclinici hanno evidenziato tossicità riproduttiva, i dati disponibili sull'uomo sono insufficienti per stabilire se si verifica tossicità durante la gravidanza e l'allattamento.

Rischio potenziale di abuso, uso improprio e diversione

Una ricerca della banca dati di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riportato un totale di 485 segnalazioni riguardanti abuso, uso improprio, dipendenza e tolleranza associati all'utilizzo di modafinil. Tra il 1999 e il 2007, è stato condotto un programma di monitoraggio per valutare il potenziale di abuso e uso improprio di modafinil con un monitoraggio on-line di riferimenti e messaggi riguardanti modafinil. L'uso improprio e l'uso illecito hanno rappresentato meno del 3% dei messaggi inviati on-line. Tuttavia, vi sono state segnalazioni di impiego di modafinil come potenziatore di prestazioni.

Mentre i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su abuso, uso improprio e diversione non consentono una conclusione in merito al potenziale di abuso/uso improprio del prodotto, questi risultati possono essere stati influenzati dal fatto che popolazioni pertinenti (quali gli studenti) non sono state incluse.

Impiego off-label

Quasi la metà di tutti gli eventi avversi segnalati per modafinil si riscontra nel caso di impiego diverso dalle indicazioni autorizzate.

4. Valutazione globale del rapporto rischi/benefici

In seguito ad esame dei dati presentati, il comitato ha ritenuto che modafinil è associato a un rischio raro di reazioni cutanee gravi, pericolose per la sopravvivenza. Tale rischio risulta maggiore nei bambini.

In associazione a modafinil sono stati altresì individuati gravi eventi correlati al sistema nervoso e psichiatrici, quali ideazione suicida, episodi psicotici e depressione.

Eventi cardiovascolari avversi quali ipertensione e aritmie sono documentati in associazione a modafinil. Il profilo cardiovascolare di modafinil è di particolare interesse nella popolazione con OSA dato il rischio già elevato al basale.

Il comitato ha ritenuto che l'evidenza dell'efficacia clinicamente significativa dei prodotti contenenti modafinil in sonnolenza eccessiva associata a disturbi ostruttivi del sonno, disturbi del sonno da lavoro a turni e ipersonnia idiopatica è molto limitata e pertanto qualsiasi potenziale beneficio per i pazienti è inferiore ai rischi rilevati.

Tuttavia, nella narcolessia i benefici di modafinil sono stati dimostrati in modo chiaro e significativo in studi clinici controllati in doppio cieco, sia in misurazioni oggettive che soggettive. Il rapporto rischi/benefici in questa indicazione è pertanto ritenuto positivo in normali condizioni di impiego.

Comunque, ai fini dell'interesse per la sicurezza evidenziato durante la presente revisione, le misure atte a ridurre al minimo i rischi risultano necessarie per garantire un impiego sicuro ed efficace del prodotto. Si raccomanda pertanto di aggiornare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto per considerare le reazioni avverse cutanee, di ipersensibilità, neuropsichiatriche e cardiovascolari osservate. Inoltre, si ritiene necessario inserire una controindicazione per i pazienti con ipertensione non controllata o aritmia cardiaca al fine di prevenire complicazioni gravi nei pazienti che presentano tali comorbilità.

Lo sviluppo di reazioni cutanee e di ipersensibilità nonché di reazioni neuropsichiatriche sembra essere strettamente correlato al dosaggio di modafinil. Risulta quindi opportuno iniziare sempre il trattamento con modafinil con la dose raccomandata più bassa (200 mg) e aumentarla fino a 400 mg soltanto nei pazienti in cui la risposta è insufficiente.

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto deve anche menzionare chiaramente che modafinil non è raccomandato per l'impiego nei bambini e durante la gravidanza e l'allattamento.

Questioni rilevanti in materia di sicurezza individuate nel corso della presente revisione (reazioni cutanee e di ipersensibilità, eventi cardiovascolari) richiedono ulteriore approfondimento. Altre informazioni devono essere altresì raccolte in merito all'impiego in gravidanza e allattamento, al potenziale di abuso/uso improprio e diversione e all'impiego off-label.

5. Procedura di riesame

In seguito alle conclusioni e alle raccomandazioni del CHMP per i medicinali contenenti modafinil, un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato motivi dettagliati per il riesame del parere del CHMP.

Motivi dettagliati per il riesame presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha espresso il proprio disaccordo rispetto al parere del CHMP focalizzando i motivi per il riesame sui seguenti punti:

- Il parere non ha rispecchiato in modo preciso i dati a sostegno dell'efficacia di modafinil nell'indicazione di sonnolenza eccessiva associata ad apnea ostruttiva del sonno. In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sottolineato:
 - la rilevanza clinica delle differenze osservate su misure oggettive di veglia
 - la presenza di adeguatezza nei criteri di ammissione degli studi
 - la mancanza di evidenza a sostegno di eventuale unblinding
 - il beneficio per una sotto-popolazione specifica di pazienti
- L'interpretazione errata dei rischi associati a modafinil
- Il parere ha adottato informazioni sul prodotto che non riflettevano pienamente le informazioni sulla sicurezza per modafinil

In seguito a richiesta da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, durante la procedura di riesame il CHMP ha convocato un Gruppo di consulenza scientifica sulla neuroscienza clinica (SAG-CNS).

Dopo avere esaminato i dati presentati, il CHMP riconosce l'esistenza di un effetto costante a breve termine di modafinil in tutte le variabili valutate. Tuttavia, la dimensione dell'effetto è ridotta e non necessariamente riflette un beneficio clinicamente significativo. Inoltre, modafinil non agisce sulla causa alla base dell'ostruzione e, in un'impostazione clinica in cui i trattamenti devono durare a lungo, la mancanza di dati controllati sull'efficacia a lungo termine è motivo di preoccupazione.

Il profilo cardiovascolare di modafinil rimane l'interesse principale nella popolazione con OSA dato il rischio già elevato al basale. Dati adeguati sulla sicurezza cardiovascolare di modafinil nei pazienti con OSA continuano ad essere considerati necessari per valutare l'importanza della questione. Nel corso della discussione con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato osservato che, negli studi clinici, risultava un aumento medio della pressione arteriosa di 2-3 mmHg di pressione sistolica durante l'estensione nel lungo periodo degli studi cardine. Questo può sembrare un piccolo incremento assoluto, ma in considerazione del rischio cardiovascolare associato a questa popolazione e del fatto che si tratta di una conseguenza asintomatica del trattamento, esso non può essere trascurato. Il comitato ha ritenuto che altre misure atte a ridurre al minimo i rischi non avrebbero preso in considerazione il problema nel modo corretto, dal momento che l'entità del rischio non è pienamente definita. Poiché il comitato non ha mutato la propria valutazione delle informazioni sulla sicurezza in seguito al riesame, le informazioni sul prodotto rimangono invariate.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Considerato che:

- Il comitato ha esaminato il deferimento di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti modafinil.
- Il comitato ha considerato tutti i dati disponibili relativi alla sicurezza e all'efficacia dei prodotti contenenti modafinil.
- Il comitato ha ritenuto che vi sono rischi significativi associati all'utilizzo di modafinil, compreso il rischio di disturbi cardiovascolari, disturbi neuropsichiatrici e disturbi della cute e di ipersensibilità gravi.
- Il comitato ha ritenuto che l'evidenza dell'efficacia clinicamente significativa dei prodotti contenenti modafinil in sonnolenza eccessiva associata a disturbi ostruttivi del sonno, disturbi del sonno da lavoro a turni e ipersonnia idiopatica è molto limitata e pertanto qualsiasi potenziale beneficio per i pazienti è inferiore ai rischi rilevati.
- Il comitato ha pertanto ritenuto che il rapporto rischi/benefici:
 - È positivo in normali condizioni di impiego per sonnolenza eccessiva associata a narcolessia
 - Non è positivo in normali condizioni di impiego per sonnolenza eccessiva associata ad apnea ostruttiva del sonno
 - Non è positivo in normali condizioni di impiego per sonnolenza eccessiva associata a disturbo del sonno da lavoro a turni
 - Non è positivo in normali condizioni di impiego per sonnolenza eccessiva associata a ipersonnia idiopatica

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio alle condizioni definite nell'Allegato IV, per cui le modifiche del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono definite nell'Allegato III per i medicinali contenenti modafinil (vedere Allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Nota: questi Rcp e foglio illustrativo sono la versione valida al momento della Decisione della Commissione.

Dopo la Decisione della Commissione, le Autorità Competenti degli Stati Membri, in accordo con lo Stato Membro di Riferimento, aggiornerà le informazioni del prodotto come richiesto. Pertanto, questi Rcp e foglio illustrativo potrebbero non rappresentare necessariamente il testo in vigore

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Medicinali contenenti Modafinil – (vedi Allegato I) compresse da 100 mg
Medicinali contenenti Modafinil – (vedi Allegato I) compresse da 200 mg
Vedere allegato I –Completare con i dati nazionali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

I medicinali contenenti modafinil sono indicati negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia.

È definita eccessiva sonnolenza la difficoltà di mantenere lo stato di veglia e l'aumentata probabilità di addormentarsi in situazioni inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da, o sotto la supervisione di, un medico con adeguata conoscenza dei disturbi indicati (vedi paragrafo 4.1).

Una diagnosi di narcolessia deve essere formulata secondo le linee-guida della International Classification of Sleep Disorders (ICSD2).

Il monitoraggio del paziente e la valutazione clinica della necessità del trattamento devono essere eseguiti periodicamente.

Posologia

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 200 mg. La dose giornaliera totale può essere assunta in una sola volta al mattino, o divisa in due somministrazioni, al mattino e a mezzogiorno, secondo il giudizio del medico riguardo al paziente e alla sua risposta.

Nei pazienti con risposta insufficiente alla dose iniziale di 200 mg di modafinil possono essere somministrati 400 mg in una sola volta o frazionati in due somministrazioni.

Uso a lungo termine

I medici che prescrivono modafinil per un lungo periodo di tempo devono rivalutare periodicamente nei singoli pazienti tale tipo di impiego, poiché l'efficacia a lungo termine del modafinil non è stata valutata (>9 settimane).

Pazienti con insufficienza renale

Non esistono informazioni adeguate per determinare sicurezza ed efficacia della somministrazione nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la dose di modafinil deve essere ridotta della metà (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

I dati disponibili sull'uso del modafinil nei pazienti anziani sono limitati. In considerazione della potenziale minore capacità di eliminazione e dell'aumentata esposizione sistematica, nei pazienti con età superiore a 65 anni si raccomanda di iniziare la terapia con la dose di 100 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Per motivi di sicurezza e di efficacia, modafinil non deve essere usato nei soggetti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Per uso orale. Le compresse vanno inghiottite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione da moderata a grave non controllata in pazienti con aritmie cardiache.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Diagnosi di disturbi del sonno

Modafinil deve essere usato solo nei pazienti la cui eccessiva sonnolenza è stata oggetto di una valutazione completa, e in quelli in cui la diagnosi di narcolessia è stata formulata secondo i criteri ICSD. Tale valutazione consiste di solito, oltre che nella raccolta dell'anamnesi del paziente, nelle misurazioni del sonno in laboratorio e nella esclusione di altre possibili cause dell'ipersonnia osservata.

Rash gravi, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

Rash gravi che hanno reso necessari il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento si sono manifestati entro 1-5 settimane dall'inizio della terapia con modafinil. Casi isolati sono stati descritti anche dopo trattamento prolungato (ad es. 3 mesi). Nei trial clinici del modafinil, l'incidenza di rash che hanno portato all'interruzione del trattamento è risultata pari a 0,8% circa (13 su 1.585) nei pazienti pediatrici (età <17 anni) e ha comportato casi gravi. Rash gravi non sono stati descritti nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti (0 su 4.264). **Modafinil deve essere interrotto al primo segno di rash, e la somministrazione non va ripresa** (vedere paragrafo 4.8.).

Rari casi di rash grave o tale da mettere in pericolo la vita, comprendenti la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), e il rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono stati riportati in tutto il mondo in adulti e bambini nel corso dell'esperienza post-marketing.

Uso pediatrico

Poiché la sicurezza e l'efficacia di modafinil non sono state valutate in studi controllati eseguiti nei bambini, e per il rischio di grave ipersensibilità cutanea e di gravi reazioni avverse psichiatriche, l'uso di modafinil è sconsigliato.

Ipersensibilità multi-organo

Reazioni di ipersensibilità multi-organo, comprendenti almeno un caso mortale nell'esperienza post-marketing, si sono verificate in stretta associazione temporale con l'inizio di modafinil.

Nonostante il limitato numero di segnalazioni, le reazioni di ipersensibilità multi-organo possono richiedere il ricovero in ospedale o mettere in pericolo la vita. Non sono noti fattori che predicono il rischio del verificarsi o la gravità di reazioni di ipersensibilità multi-organo associate a modafinil. I

segni e i sintomi di questo disturbo sono vari; tuttavia, i pazienti presentano tipicamente, anche se non esclusivamente, febbre e rash associati all'interessamento di altri organi e sistemi. Altre manifestazioni associate comprendono miocardite, epatite, anomalie dei test di funzione epatica, anomalie ematologiche (ad es. eosinofilia, leucopenia, piastrinopenia), prurito, astenia.

Poiché l'ipersensibilità multi-organo è variabile nella sua espressione, possono verificarsi altri sintomi e segni, non segnalati qui, a carico di organi e sistemi.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multi-organo, modafinil deve essere interrotto.

Disturbi psichiatrici

I pazienti vanno monitorati per lo sviluppo *de novo* o l'esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti (vedere sotto, e paragrafo 4.8) ad ogni aggiustamento posologico, e poi regolarmente nel corso del trattamento. Se in associazione con il trattamento con modafinil si sviluppano sintomi psichiatrici, il farmaco deve essere interrotto e la sua somministrazione non deve essere più ripresa. Deve essere esercitata cautela nel somministrare modafinil a pazienti con storia di disturbi psichiatrici, tra cui psicosi, depressione, mania, ansia maggiore, agitazione, insonnia, o abuso di sostanze illecite (vedere sotto).

Ansia

Modafinil è associato alla comparsa di ansia o al suo peggioramento. I pazienti con ansia maggiore devono essere trattati con modafinil solo in un reparto specialistico.

Comportamento suicidario

Un comportamento suicidario (comprendente i tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) è stato descritto in pazienti trattati con modafinil. I pazienti trattati con il medicinale devono essere accuratamente controllati per la comparsa o il peggioramento di un comportamento suicidario. Se in associazione con la terapia con modafinil compaiono sintomi suicidari, il trattamento deve essere interrotto.

Sintomi psicotici o maniacali

Modafinil si associa alla comparsa o al peggioramento di sintomi psicotici o di sintomi maniacali (tra cui allucinazioni, deliri, agitazione o mania). I pazienti trattati con modafinil vanno accuratamente controllati per la comparsa o il peggioramento di sintomi psicotici o maniacali. Se tali sintomi si verificano, può rendersi necessaria l'interruzione del medicinale.

Disturbi bipolari

Occorre fare attenzione ad usare modafinil in pazienti con concomitanti disturbi bipolari, per il possibile precipitare in essi di un episodio misto/maniacale.

Comportamento aggressivo od ostile

La comparsa o il peggioramento di un comportamento aggressivo od ostile possono essere dovuti al trattamento con modafinil, e vanno attentamente controllati. Se i sintomi si manifestano, può essere necessario interrompere la somministrazione del medicinale.

Rischi cardiovascolari

Prima dell'inizio del trattamento con modafinil si consiglia di eseguire in tutti i pazienti un ECG. Nei pazienti con reperti anormali, prima di prendere in considerazione la terapia con modafinil sono inoltre necessari una valutazione e un trattamento specialistici.

Nei pazienti trattati con modafinil, pressione sanguigna e frequenza cardiaca vanno controllate regolarmente. Modafinil deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano aritmia o ipertensione da moderata a grave, e la sua somministrazione non va ripresa fino a quando la condizione non sia stata adeguatamente valutata e trattata. Le compresse di modafinil sono sconsigliate nei pazienti con una storia di ipertrofia ventricolare sinistra o di cuore polmonare, e in quelli con prolasso della valvola mitrale che hanno presentato in passato la relativa sindrome, quando trattati con stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC). Questa sindrome può manifestarsi con modificazioni ischemiche dell'ECG, dolore toracico o aritmia.

Insonnia

Poiché modafinil favorisce lo stato di vigilanza, occorre prestare attenzione ai segni di insonnia.

Mantenimento dell'igiene del sonno

I pazienti devono essere informati che modafinil non è un sostituto del sonno, e che è necessario mantenere una buona igiene del sonno. Le misure per assicurare una buona igiene del sonno possono comprendere una revisione dell'assunzione di caffea.

Pazienti che usano contraccettivi steroidei

Nelle donne sessualmente attive in età fertile, prima del trattamento con modafinil deve essere instaurato un programma contraccettivo. Poiché l'efficacia dei contraccettivi steroidei può essere ridotta dal contemporaneo uso di modafinil, si consigliano metodi di contraccezione alternativi o concomitanti, da seguire ancora per due mesi dopo l'interruzione del trattamento (per quanto riguarda la potenziale interazione con i contraccettivi steroidei, vedere anche paragrafo 4.5).

Abuso, uso improprio, deviazioni

Mentre gli studi con modafinil hanno dimostrato un potenziale di dipendenza, con l'uso prolungato tale possibilità non può essere del tutto esclusa.

Deve essere esercitata cautela nel somministrare modafinil a pazienti con storia di abuso di alcool, medicinali o sostanze illecite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Modafinil può aumentare il proprio metabolismo attraverso l'induzione dell'attività del CYP3A4/5, ma l'effetto è modesto ed è improbabile che abbia conseguenze cliniche significative.

Anticonvulsivanti: La co-somministrazione di potenti induttori dell'attività di CYP, quali carbamazepina e fenobarbital, può ridurre i livelli plasmatici di modafinil. A causa di una possibile inibizione del CYP2C19 e della soppressione del CYP2C9 da parte di modafinil, la clearance della fenitoina può essere ridotta quando contemporaneamente viene somministrato modafinil. I pazienti devono essere monitorati per i segni di tossicità della fenitoina, e misurazioni ripetute dei livelli plasmatici di questo anticonvulsivante possono essere appropriate all'inizio del trattamento con modafinil o alla sua sospensione.

Contraccettivi steroidei: L'efficacia dei contraccettivi steroidei può essere compromessa a causa dell'induzione del CYP3A4/5 ad opera di modafinil. Nelle pazienti trattate con modafinil si consigliano metodi contraccettivi alternativi o concomitanti. Per una adeguata contraccezione sarà necessario continuare tali metodi per due mesi ancora dopo la sospensione di modafinil.

Antidepressivi: Un certo numero di antidepressivi triciclici e di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina vengono ampiamente metabolizzati dal CYP2D6. Nei pazienti con deficit di questo isoenzima (circa il 10% della popolazione caucasica) assume maggiore importanza un ciclo metabolico normalmente ancillare che coinvolga il CYP2C19. Poiché modafinili può inibire questo isoenzima, in questi pazienti possono essere necessarie dosi più basse di antidepressivi.

Anticoagulanti: A causa della possibile inibizione del CYP2C9 da parte di modafinil, la clearance del warfarin può essere diminuita in caso di concomitante somministrazione di modafinil. I tempi di protrombina devono essere monitorati regolarmente durante i primi due mesi di uso di modafinil e dopo ogni modifica del dosaggio del medicinale.

Altri farmaci: I farmaci che sono ampiamente eliminati dal metabolismo del CYP2C19, quali diazepam, propranololo e omeprazolo, possono presentare una ridotta clearance dopo co-somministrazione di modafinil, e richiedere pertanto una riduzione del dosaggio. Inoltre, in epatociti umani è stata osservata l'induzione *in vitro* dell'attività CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, che se si verificasse *in vivo* potrebbe abbassare i livelli ematici dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi,

diminuendone così potenzialmente l'efficacia terapeutica. I risultati degli studi clinici di interazione indicano che i più ampi effetti possono verificarsi sui substrati del CYP3A4/5 che subiscono una significativa eliminazione presistemica, soprattutto attraverso i substrati dell'isoenzima CYP3A nel tratto gastrointestinale. Ne sono esempi la ciclosporina, gli inibitori delle proteasi dell'HIV, il buspirone, il triazolam, il midazolam, e la maggior parte dei bloccanti il canale del calcio e delle statine. In una segnalazione casistica, una riduzione del 50% della concentrazione di ciclosporina è stata osservata in un paziente che riceveva questo composto e in cui era stato iniziato un concomitante trattamento con modafinil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di modafinil in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi negli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di modafinil è sconsigliato durante la gestazione o nelle donne in età fertile, a meno che non adottino efficaci misure contraccettive. Poiché modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale, sono necessari ulteriori metodi contraccettivi alternativi (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento

Negli animali, i dati farmacodinamici/tossicologici disponibili hanno dimostrato l'escrezione nel latte di modafinil/metaboliti (per i dettagli, vedere paragrafo 5.3).

Modafinil non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti con livelli di sonno anormali che assumono modafinil devono essere informati che il loro stato di vigilanza può non tornare normale. I pazienti con sonnolenza eccessiva, compresi quelli che assumono modafinil, vanno rivalutati frequentemente per quanto concerne il loro grado di sonnolenza, ed eventualmente consigliati di evitare la guida di veicoli e altre attività potenzialmente pericolose. Effetti indesiderati quali annebbiamento della vista o stato di sbandamento possono anch'essi influenzare la capacità di guidare veicoli (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei trial clinici o nell'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse considerate possibilmente correlate al trattamento, nei trial clinici che hanno coinvolto 1561 pazienti che assumevano modafinil è la seguente: molto comuni. $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ ma $< 1/10$, non comuni $\geq 1/1000$ ma $< 1/100$, non noti (non stimabili sulla base dei dati disponibili).

L'effetto avverso del farmaco più spesso riportato è la cefalea, che colpisce il 21% circa dei pazienti. Essa è in genere di grado lieve o moderato, è dose-dipendente, e scompare in pochi giorni.

Infezioni e infestazioni

Non comuni: faringite, sinusite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: eosinofilia, leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni allergiche minori (ad es. sintomi di febbre da fieno)

Non noti: angioedema, orticaria. Reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da manifestazioni quali febbre, rash, linfadenopatia, e segni di contemporaneo interessamento di altri organi).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: diminuzione dell'appetito

Non comuni: ipercolesterolemia, iperglicemia, diabete mellito, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comuni: nervosismo, insonnia, ansia, depressione, pensieri anormali, confusione

Non comuni: disturbi del sonno, labilità emotiva, diminuzione della libido, ostilità, depersonalizzazione, disturbi di personalità, sogni anormali, agitazione, aggressività, ideazione suicidaria

Rari: allucinazioni, mania, psicosi

Non noti: deliri

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Comuni: senso di instabilità, sonnolenza, parestesie

Non comuni: discinesia, ipertonia, ipercinesia, amnesia, emicrania, tremore, vertigini, stimolazione del SNC, ipoestesia, incoordinazione, disturbi del movimento, disturbi del linguaggio, disgeusia

Patologie dell'occhio

Comuni: visione offuscata

Non comuni: disturbi visivi, xeroftalmia

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia, palpazioni

Non comuni: extrasistoli, aritmia, bradicardia

Patologie vascolari

Comuni: vasodilatazione

Non comuni: ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: dispnea, aumento della tosse, asma, epistassi, rinite

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolori addominali, nausea, secchezza delle fauci, diarrea, dispepsia, stipsi

Non comuni: flatulenza, reflusso, vomito, disfagia, glossite, ulcere orali

Patologie della cute e del sistema sottocutaneo

Non comuni: sudorazione, rash, acne, prurito

Non noti: reazioni cutanee gravi, comprendenti eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS)

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mal di schiena, nucalgia, mialgia, miastenia, crampi alle gambe, artralgia, contrazioni involontarie

Patologie renali e urinarie

Non comuni: urine anormali, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: disturbi mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, dolore toracico

Non comuni: edemi periferici, sete

Esami diagnostici

Comuni: sono stati osservati test di funzione epatica anormali e aumenti, correlati alla posologia, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamiltransferasi

Non comuni: ECG anormale, incremento ponderale, calo ponderale

4.9 Sovradosaggio

I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di modafinil, assunto da solo o in associazione con altri farmaci, hanno incluso: insomnia; sintomi a carico del SNC quali irrequietezza, disorientamento, confusione, eccitazione e allucinazioni; alterazioni digestive quali nausea, diarrea; e alterazioni cardiovascolari quali tachicardia, bradicardia, ipertensione e dolore al torace.

Trattamento

Va preso in considerazione il ricorso al vomito indotto o alla lavanda gastrica. Ricovero in ospedale e controllo dello stato psicomotorio; si consigliano il monitoraggio cardiovascolare o un'attenta sorveglianza del paziente fino a completa risoluzione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, simpaticomimetici ad azione centrale. Codice ATC: N06BA

Modafinil favorisce la veglia in diverse specie, tra cui l'uomo. L'/Gli esatto(i) meccanismo(i) con cui modafinil favorisce la veglia non è(sono) noto(i).

In modelli non-clinici, modafinil ha deboli o trascurabili interazioni con i recettori coinvolti nella regolazione degli stati di sonno/veglia (ad es. adenosina, benzodiazepine, dopamina, GABA, istamina, melatonina, noradrenalina, oreosina, e serotonina). Inoltre, modafinil non inibisce le attività di adenilciclasi, catecol-O-metiltransferasi, decarbossilasi dell'acido glutammico MAO-A o -B, ossido nitrico sintetasi, fosfodiesterasi II-VI, o tirosina idrossilasi. Mentre modafinil non è un agonista diretto del recettore della dopamina, dati *in vitro* e *in vivo* indicano che si lega al trasportatore della dopamina e inibisce la ricaptazione della dopamina. Gli effetti favorenti la veglia del modafinil sono antagonizzati dagli antagonisti dei recettori D1/D2, indicando che esso ha un'attività agonista indiretta.

Modafinil non sembra essere un agonista diretto dei recettori α -adrenergici. Tuttavia, esso si lega al trasportatore della noradrenalina impedendone la captazione, ma queste interazioni sono più deboli di quelle osservate con il trasportatore della dopamina. Sebbene la veglia indotta da modafinil possa essere attenuata dalla prazosina, antagonista del recettore α_1 -adrenergico, in altri sistemi test (ad es., vas deferens) che rispondono agli agonisti dei recettori α -adrenergici modafinil è inattivo.

In modelli non-clinici, dosi uguali di metilfenidato e amfetamina promuovono la veglia aumentano l'attivazione neuronale in tutto il cervello, mentre modafinil, a differenza dei classici stimolanti psicomotori, interessa prevalentemente le regioni cerebrali implicate nella regolazione dell'arousal, del sonno, della veglia e della vigilanza.

Nell'uomo, modafinil ripristina e/o migliora i livelli e la durata della veglia e della vigilanza diurna in maniera dose-dipendente. La somministrazione di modafinil comporta modificazioni elettrofisiologiche indicative di aumentata vigilanza, e miglioramenti nelle misure oggettive della capacità di mantenere la veglia.

L'efficacia di modafinil nei pazienti con apnea morfeica (OSA, *Obstructive Apnoea Syndrome*) che mostrano eccessiva sonnolenza diurna nonostante il trattamento con respirazione continua a pressione positiva (CPAP, *Continous Positive Airway Pressure*) è stata studiata in studi clinici a breve termine randomizzati e controllati. Sebbene siano stati osservati miglioramenti significativi della sonnolenza, l'entità dell'effetto del modafinil e l'incidenza delle risposte erano basse, quando valutate mediante misurazioni oggettive, e limitate a una piccola sottopopolazione di pazienti trattati. Alla luce di questi risultati e a causa del ben noto profilo di sicurezza del medicinale, i rischi superano il beneficio ottenuto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Modafinil è un composto racemico, e gli enantiomeri hanno farmacocinetiche diverse, per cui nei soggetti umani adulti l'isomero R ha un $t_{1/2}$ di eliminazione triplo rispetto a quello dell'isomero S.

Linearità/non-linearità

Le proprietà farmacocinetiche di modafinil sono lineari e indipendenti dal tempo. L'esposizione sistemica aumenta proporzionalmente alla dose, nel range di 200.–600 mg.

Assorbimento

Modafinil è bene assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime che vengono raggiunte dopo circa 2–4 ore dalla somministrazione.

Il cibo è privo di effetti sulla biodisponibilità complessiva del modafinil; tuttavia, nel caso di assunzione con il cibo l'assorbimento (t_{max}) può essere ritardato di circa un'ora.

Distribuzione

Modafinil è moderatamente legato alle proteine plasmatiche (per circa il 60%), principalmente all'albumina, e ciò indica un basso rischio di interazione con medicinali fortemente legati.

Biotrasformazione

Modafinil è metabolizzato dal fegato. Il principale metabolita (40–50% della dose), modafinil acido, è privo di attività farmacologica.

Eliminazione

L'escrezione di modafinil e dei suoi metaboliti è soprattutto renale, con una piccola proporzione che viene eliminata immodificata (<10% della dose).

L'emivita di eliminazione di modafinil dopo dosi multiple è di circa 15 ore.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale cronica grave (creatinina clearance fino a 20 mL/min) non influenza in maniera significativa la farmacocinetica del modafinil somministrato alla dose di 200 mg, ma l'esposizione a modafinil acido aumenta di 9 volte. Non esistono informazioni sufficienti per determinare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

Nei pazienti cirrotici, la clearance orale di modafinil si riduce di circa il 60%, e la concentrazione allo steady-state raddoppia, rispetto ai valori dei pazienti sani. Nei pazienti con grave insufficienza epatica il dosaggio di modafinil deve essere dimezzato.

Popolazione anziana

I dati disponibili relativamente all'impiego nei pazienti anziani sono limitati. Tenuto conto della possibile ridotta capacità di eliminazione e dell'aumentata esposizione sistemica, nei pazienti con età superiore a 65 anni è consigliabile iniziare la terapia con 100 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti con età pari a 6–7 anni, l'emivita stimata è di circa 7 ore e aumenta con l'aumentare dell'età fino a valori che si avvicinano a quelli degli adulti (circa 15 ore). Questa differenza nella

clearance è parzialmente compensata dalle minori dimensioni e dal peso più basso dei pazienti più giovani, che ha quale risultato una esposizione simile, dopo somministrazione di dosi paragonabili. Rispetto agli adulti, nei bambini e negli adolescenti sono presenti concentrazioni più elevate di uno dei metaboliti circolanti, modafinil sulfone.

Inoltre, dopo somministrazione di ripetute dosi di modafinil a bambini e adolescenti è stata osservata una riduzione tempo-dipendente dell'esposizione sistemica, con plateau a circa 6 settimane. Una volta raggiunto lo steady-state, le proprietà farmacocinetiche di modafinil non sembrano modificarsi con la somministrazione continua fino a circa 1 anno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici eseguiti negli animali con dose singola e ripetuta non hanno evidenziato particolari effetti tossici.

Modafinil non è considerato mutageno o cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti in ratti e conigli hanno dimostrato, in seguito ad esposizioni clinicamente rilevanti, una più elevata incidenza di modificazioni scheletriche (variazioni nel numero di coste e ritardata ossificazione), letalità embrio-fetale (perdita e riassorbimento peri-impianto), nonché un certo aumento di nati morti (solo nei ratti), in assenza di tossicità materna. Non erano dimostrabili effetti sulla fertilità né indizi di potenziale teratogeno a esposizioni sistemiche equivalenti alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato effetti sulla fertilità, teratogeni, o sulla vitalità, la crescita e lo sviluppo della prole.

L'esposizione di animali a modafinil, basata sui reali livelli plasmatici negli studi di tossicologia generale e riproduttiva e di cancerogenicità, è stata minore o simile a quanto atteso nell'uomo. Questa circostanza è il risultato di un'autoinduzione metabolica, quale osservata negli studi preclinici. Tuttavia, l'esposizione degli animali a modafinil, calcolata in base alla dose in mg/kg negli studi di tossicità generale e riproduttiva e di cancerogenicità è risultata maggiore di quella, calcolata con la stessa modalità, attesa nell'uomo.

Nello studio peri-post-natale nel ratto, la concentrazione di modafinil nel latte era circa 11,5 volte più elevata che nel plasma.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I- Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Medicinali contenenti modafinil compresse 100 mg
Medicinali contenenti modafinil compresse 200 mg

Modafinil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale,

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stata prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe anche essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati preoccupa peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è medicinali contenenti Modafinil e a cosa serve
2. Prima di prendere medicinali contenenti Modafinil
3. Come prendere medicinali contenenti Modafinil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare medicinali contenenti Modafinil
6. Ulteriori informazioni

1. CHE COSA E' MEDICINALI CONTENENTI MODAFINIL E A COSA SERVE

Il principio attivo contenuto nelle compresse è il modafinil.

Il modafinil può essere preso da adulti che soffrono di narcolessia, per aiutarli a restare svegli. La narcolessia è una condizione di eccessiva sonnolenza durante il giorno e una tendenza ad addormentarsi improvvisamente in situazioni inadeguate (attacchi di sonno). Il modafinil può migliorare la sua narcolessia e diminuire le probabilità di avere attacchi di sonno, ma possono esserci anche altri modi per migliorare il suo stato e il medico la informerà a riguardo.

2. PRIMA DI PRENDERE [NOME COMMERCIALE]

Non prenda medicinali contenenti Modafinil se lei:

- è **allergico** (ipersensibile) al modafinil, o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di queste compresse (vedere paragrafo 6 "Quali medicinali contiene il Modafinil").
- Ha un **battito cardiaco irregolare**.
- Ha la **pressione alta da moderata a grave, non controllata** (ipertensione).

Faccia particolare attenzione ai medicinali contenenti Modafinil, se lei

- Ha **problem di cuore** o la **pressione alta**. Il medico dovrà controllarla regolarmente, mentre lei sta prendendo medicinali contenenti Modafinil
- Ha sofferto di **depressione, basso livello dell'umore, ansia, psicosi** (perdita del contatto con la realtà) o **mania** (ipereccitazione o sensazione di estrema contentezza) o **disturbo bipolare**, perché i medicinali contenenti Modafinil possono far peggiorare la sua condizione.
- Ha **problem renali o al fegato** (perché dovrà prendere una dose più bassa)
- Ha avuto in passato **problem di alcool o di droga**.

Gli individui di meno di 18 anni di età non devono prendere questo medicinale.

Altre cose da domandare al medico o al farmacista:

- Alcune persone hanno riferito di avere **pensieri o comportamenti suicidari o aggressivi** mentre prendono questo medicinale. **Dica immediatamente al medico** se ha notato che sta diventando **depresso, aggressivo od ostile** nei confronti di altre persone o se ha **pensieri di suicidio** o altre modificazioni del suo comportamento (vedere paragrafo 4). Lei può aver bisogno di prendere in considerazione di chiedere a un membro della famiglia o a un amico che la aiutino a cercare di scoprire segni di depressione o altri cambiamenti del suo comportamento.
- Questo medicinale ha il potenziale di renderla dipendente da esso, dopo l'uso prolungato. Se ha bisogno di un trattamento di lunga durata, il medico verificherà regolarmente che per lei il trattamento con Modafinil è ancora il migliore.

Uso con altri medicinali

Dica al medico o al farmacista se sta prendendo, o ha preso recentemente, altri medicinali, inclusi quelli che non richiedono prescrizione medica. I medicinali contenenti Modafinil e certi altri medicinali possono influenzarsi reciprocamente, e il medico dovrà aggiustare le dosi che lei sta prendendo. Ciò è particolarmente importante se lei sta prendendo qualcuno dei seguenti medicinali insieme a medicinali contenenti modafinil:

- **Contraccettivi** ormonali (inclusi pillola contraccettiva, impianti, dispositivi intrauterini (IUD) e cerotti). Mentre assume medicinali contenenti modafinil, e ancora per 2 mesi dopo avere interrotto il trattamento, lei dovrà prendere in considerazione altri metodi anticoncezionali, perché il modafinil ne diminuisce l'efficacia.
- **Omeprazolo** (per reflusso acido, indigestione o ulcere)
- Farmaci antivirali per trattare l'infezione da HIV (inibitori delle proteasi, ad es. indinavir o ritonavir).
- **Ciclosporina** (usata per prevenire il rigetto dei trapianti d'organo, o nell'artrite o nella psoriasi).
- Medicinali per l'**epilessia** (ad es. carbamazepina, fenobarbital o fenitoina).
- Medicinali per la **depressione** (ad es. amitriptilina, citalopram o fluoxetina) o per l'**ansia** (ad es. diazepam).
- Medicinali per fluidificare il sangue (ad es. **warfarin**). Durante il trattamento, il medico controllerà i tempi di coagulazione del suo sangue.
- Bloccanti dei canali del calcio (calcioantagonisti) o beta-bloccanti per l'**ipertensione** o per problemi cardiaci (ad es. amlodipina, verapamil o propranololo).
- Statine per abbassare il **colesterolo** (ad es. atorvastatina o simvastatina).

Gravidanza e allattamento

Se lei è (o pensa di essere) incinta, sta programmando una gravidanza, o sta allattando, non deve prendere medicinali contenenti Modafinil. Non si sa se questi medicinali possono danneggiare il bambino.

Chieda al medico quale metodo di controllo delle nascite può andar bene per lei mentre sta prendendo medicinali contenenti Modafinil (e per altri 2 mesi dopo averlo sospeso), o se ha altri problemi.

Guida di veicoli e uso di macchinari

I medicinali contenenti Modafinil possono causare visione confusa o senso di instabilità fino in 1 persona su 10 in trattamento. Se Lei ne è colpito o trova che mentre assume questo medicinale avverte una grande sonnolenza, non deve guidare o utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni degli ingredienti dei medicinali contenenti Modafinil [Completare con i dati nazionali]

3. COME PRENDERE MEDICINALI CONTENENTI MODAFINIL

Prenda sempre i medicinali contenenti Modafinil esattamente come le ha detto il medico. Se non è sicuro, controlli con lui o con il farmacista.

Le compresse vanno inghiottite intere con acqua.

Adulti

Di solito il dosaggio è di 200 mg al giorno. Questo può essere assunto una sola volta al giorno (al mattino) o in due volte (100 mg al mattino e 100 mg a mezzogiorno).

In alcuni casi, il medico può decidere di aumentare il dosaggio giornaliero fino a 400 mg.

Pazienti anziani (con più di 65 anni)

Il dosaggio abituale è di 100 mg al giorno. Questa dose può essere assunta una volta al giorno (al mattino) o suddivisa in due somministrazioni (50 mg al mattino e 50 mg a mezzogiorno).

Il medico potrà aumentare questo dosaggio (fino a un massimo di 400 mg al giorno), a condizione che lei non abbia problemi al fegato o ai reni.

Adulti con gravi problemi al fegato e ai reni

Il dosaggio usuale è di 100 mg al giorno.

Il medico rivedrà regolarmente il suo trattamento, per controllare che vada bene per lei.

Se lei assume più medicinali contenenti Modafinil di quanto dovrebbe

Se prende troppe compresse, può sentirsi male, insonne, disorientato, confuso o eccitato. Può avere anche difficoltà a prendere sonno e presentare diarrea, allucinazioni (sentire o vedere cose che non sono reali), dolore al torace, modificazione della frequenza del battito cardiaco o aumento della pressione.

Contatti il pronto soccorso del più vicino ospedale o avverte immediatamente il medico o il farmacista. Porti con sé questo foglio e le rimanenti compresse.

Se dimentica di prendere i medicinali contenenti Modafinil

Se dimentica di assumere il medicinale, prenda la dose successiva alla solita ora, e non una doppia dose per compensare quella dimenticata.

Se ha qualche altra domanda da porre su questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, i medicinali contenenti Modafinil possono causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestano.

Sospenda l'assunzione del farmaco e **avverte immediatamente il medico** se

- Avverte una improvvisa difficoltà a respirare o un respiro affannoso, o se il suo viso, la bocca o la gola cominciano a gonfiarsi.
- Nota una eruzione cutanea o avverte prurito (specialmente se interessano tutto il corpo). Le eruzioni gravi possono causare vesciche, perdita della pelle, formazione di ulcere alla bocca, agli occhi, al naso, o agli organi genitali. Si possono avere anche aumento della temperatura (febbre) ed esami del sangue anormali.
- Sente un qualche cambiamento della sua salute mentale e del suo stato di benessere. I segni possono comprendere:
 - o oscillazioni dell'umore o pensieri anormali
 - o aggressione od ostilità
 - o smemoratezza o confusione
 - o sensazione di estrema felicità
 - o sovraeccitazione o iperattività

- ansia o nervosismo
- depressione, pensieri o comportamento suicidari
- agitazione o psicosi (una perdita di contatto con la realtà può comprendere deliri o il sentire o vedere cose che non sono reali), sensazione di indifferenza o di stordimento, o disturbo di personalità.

Altri effetti indesiderati sono i seguenti:

Effetti indesiderati **molto comuni** (che si verificano in più di 1 persona su 10):

- Mal di testa

Effetti indesiderati **comuni** (che si verificano in meno di 1 persona su 10):

- Senso di sbandamento
- Sonnolenza, estrema stanchezza o difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- Consapevolezza del battito cardiaco, che può essere più frequente del normale.
- Dolore al torace.
- Vampate di calore
- Bocca secca.
- Perdita dell'appetito, voglia di vomitare, dolori allo stomaco, indigestione, diarrea o stitichezza.
- Debolezza, intorpidimento o formicolii alle mani e ai piedi "aghi e spilli".
- Visione confusa.
- Risultati anormali degli esami del sangue che mostrano come funziona il suo fegato (aumento degli enzimi epatici)

Effetti indesiderati **non comuni** (che si verificano in meno di 1 persona su 100):

- Mal di schiena, dolori al collo, dolori muscolari, debolezza muscolare, crampi alle gambe, dolori alle articolazioni, stiramenti o tremori.
- Vertigini (sensazione di rotazione).
- Difficoltà a muovere i muscoli agevolmente o altri problemi di movimento, tensione muscolare, problemi di coordinazione.
- Sintomi di febbre da fieno, compresi prurito/naso gocciolante od occhi acquosi.
- Aumento di tosse, asma o respiro affannoso.
- Eruzione cutanea, acne o prurito.
- Sudorazione.
- Variazioni della pressione sanguigna (alta o bassa), anomalie elettrocardiografiche, e battito cardiaco di frequenza insolitamente bassa.
- Difficoltà di deglutizione, lingua ingrossata o ulcere alla bocca.
- Eccessiva flatulenza, reflusso (rigurgito di liquido dallo stomaco), aumento dell'appetito, modificazioni del peso corporeo, sete o alterazione del gusto.
- Sentirsi male (voglia di vomitare).
- Emicrania (mal di testa).
- Problemi di linguaggio.
- Diabete con aumento della glicemia.
- Colesterolemia elevata.
- Gonfiore a mani e piedi.
- Sonno disturbato o sogni anormali.
- Perdita degli impulsi sessuali.
- Sangue dal naso, mal di gola, o infiammazione delle vie nasali (sinusite).
- Visione anormale od occhi secchi.
- Urine anormali o minzioni più frequenti.
- Cicli mestruali anormali.
- Risultati anormali dell'esame del sangue, che mostrano variazioni dei globuli bianchi.

Se qualcuno di questi effetti indesiderati diventa fastidioso, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non compreso in questo elenco, avverte il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MEDICINALI CONTENENTI MODAFINIL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non assumere il farmaco oltre la data di scadenza stabilita sulla striscia del blister e sulla confezione esterna dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Il medicinale non deve essere smaltito con le acque di scarico o con i rifiuti domestici. Chieda al farmacista come smaltire i farmaci non più necessari. Queste misure aiuteranno a proteggere l’ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contengono i medicinali contenenti Modafinil

Ogni compressa contiene modafinil (100-200 mg) come principio attivo. Le compresse contengono anche [Completare con i dati nazionali] come eccipienti inattivi.

Descrizione dell’aspetto dei medicinali contenenti modafinil e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dell’Unione Europea con le seguenti denominazioni:

[Vedere allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l’ultima volta il

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti, possibilmente coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare l'adempimento, da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, delle seguenti condizioni:

Comunicazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve informare il personale sanitario qualificato in merito all'esito della presente revisione su modafinil tramite una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), che deve essere diffusa il lunedì seguente al periodo di 5 giorni decorso dall'adozione della decisione della Commissione europea. I messaggi chiave sono stati concordati con il CHMP e ciascuno Stato membro garantisce che le opportune informazioni sono incluse nella traduzione nella propria lingua nazionale, se pertinenti.

Effetti cardiovascolari

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce, entro 3 mesi dalla decisione della Commissione, un'analisi di fattibilità di uno studio epidemiologico sulla sicurezza cardiovascolare. Gli esiti di tale studio devono essere: primo evento di infarto miocardico, morte cardiovascolare, ricovero ospedaliero cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. Se l'analisi di fattibilità evidenzia che uno studio scientificamente valido, ben progettato e adeguato è attuabile, allora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a presentare un protocollo dettagliato entro 2 mesi e a fornire la relazione di studio finale entro 6 mesi dal completamento dello studio.

Impiego off-label

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio retrospettivo sull'utilizzo dei farmaci riguardo all'impiego di modafinil nell'ambito delle cure di base con dati reperiti e analizzati almeno dalla banca dati di medicina generale inglese (GPRD). Ulteriore considerazione sarà data all'utilizzo di banche dati in altri paesi UE, quali l'Istituto per la ricerca sui risultati di farmaci (PHARMO) nei Paesi Bassi e Cegedim in Francia. Lo studio deve essere avviato entro 2 mesi dalla decisione della Commissione e la relazione finale deve essere presentata entro 6 mesi dall'inizio dello studio.

Reazioni cutanee e di ipersensibilità

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio farmaco-epidemiologico utilizzando ampie banche dati di richieste di risarcimento danni statunitensi collegate tra loro, per approfondire l'incidenza della sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. L'inizio dello studio è previsto per settembre 2010 e la relazione finale dovrà essere presentata entro l'ultimo trimestre del 2011.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a monitorare le reazioni cutanee gravi nel registro tedesco delle reazioni avverse cutanee gravi (SCAR). I dati saranno presentati nei prossimi PSUR su modafinil.

Abuso, uso improprio e diversione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio esaminerà e presenterà i dati sullo studio in merito a uso ricreativo e diversione tra gli studenti universitari nel Regno Unito, elaborato dal Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences –John Moores University di Liverpool. I dati devono essere presentati non appena resi disponibili da parte dei ricercatori. Aggiornamenti sui dati dello studio dovranno essere forniti nei prossimi PSUR su modafinil.

Gravidanza e allattamento

Un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha realizzato un registro sulla gravidanza negli Stati Uniti per raccogliere in modo sistematico dati sull'effetto dell'esposizione a modafinil nelle

donne fertili durante gravidanza, travaglio e parto. Aggiornamenti sui dati del registro saranno presentati nei prossimi PSUR su modafinil.

Una volta emessa la decisione della Commissione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare una versione aggiornata del piano di gestione del rischio alle autorità nazionali competenti, tenendo conto di tutte le raccomandazioni fatte dal CHMP durante la procedura nonché di tutti gli studi descritti come condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.