

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Austrija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tabletė	vartoti per burną
Belgija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Belgija	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Kipras	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Čekija	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Čekija	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100 mg	tabletės	vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Denija	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Danija	Teva Denmark A/S, Parallevej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Suomija	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Suomija	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tabletės	vartoti per burną
Prancūzija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Prancūzija	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletės	vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Vokietija	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Graikija	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100 mg/tab.	tabletės	vartoti per burną
Vengrija	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Islandija	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Airija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	tabletės	vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Airija	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Airija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Italija	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Italija	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Liuksemburgas	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Nyderlandai	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Lenkija	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletės	vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Portugalija	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Portugalija	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Slovakija	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Slovakija	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Ispanija	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Ispanija	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tabletės	vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Vaisto pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Švedija	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Švedija	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100 mg	tabletės	vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200 mg	tabletės	vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100 mg	tabletės	vartoti per burną

II PRIEDAS

**EMA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

Preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo (žr. I priedą), mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Modafinilas yra budrumą skatinantis vaistas. Šiuo metu juo leidžiama prekiauti 21 Europos šalyje, bet skirtingose valstybėse narėse patvirtintos jo indikacijos skiriasi. Vienintelė visose valstybėse narėse, kuriose suteikta modafinilo rinkodaros teisė, patvirtinta indikacija yra su narkolepsija susijęs mieguistumas. Kitos modafinilo indikacijos tai – pernelyg didelis mieguistumas, susijęs su:

- idiopatine hipersomnija (IH) – patvirtinta 4 valstybėse narėse;
- obstrukcine miego apnėja (OMA) – patvirtinta 11 valstybių narių;
- vidutinio sunkumo arba sunkiu lėtiniu pamainomis dirbančių žmonių miego sutrikimu (PDŽMS) – patvirtinta 10 valstybių narių.

Pirmąkart modafinilo rinkodaros ES teisė suteikta Prancūzijoje 1992 m. birželio mėn. Modafinilo veikimo mechanizmas nevisiškai ištirtas, tačiau iš nuosekliausių įvairių tyrimų rezultatų matyti, kad jis slopina dopamino ir norepinefrino pernešėjus.

2007 m. sunerimus dėl rimtų psichikos sutrikimų (minčių apie savižudybę ir (arba) suicidinio elgesio, psichozės ir manijos simptomų) bei rimtų odos ir poodinio audinio sutrikimų (įskaitant daugiaformę eritemą ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą), Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) peržiūrėjo turimus klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas duomenis. Visų pirma klinikinių tyrimų duomenys sukėlė rūpestį dėl rimtų odos sutrikimų, dėl kurių teko hospitalizuoti modafinilą vartojusius vaikus, rizikos. Dėl šios priežasties visoje Europoje buvo atnaujinti modafinilo preparato informaciniai dokumentai, siekiant į juos įtraukti griežtesnius įspėjimus.

Vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūros (MHRA) atlikta vėlesnė peržiūra atskleidė dar daugiau rūpestį keliančių klausimų dėl pagal kai kurias indikacijas, su kuriomis susijusių veiksmingumo duomenų yra labai nedaug, vartojamo modafinilo naudos ir rizikos santykio. Dėl anksčiau nenustatytos psichikos ir odos reakcijų bei širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos, taip pat dėl įrodymų, kad modafinilas plačiai vartojamas pagal nepatvirtintas indikacijas (angl. *off-label use*), ir sunerimus dėl galimo piktnaudžiavimo šiuo preparatu, jo netinkamo vartojimo arba vartojimo ne pagal paskirtį, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) inicijavo oficialią išsamią modafinilo naudos ir rizikos santykio peržiūrą, pradėdamas 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Atlikdamas šį pagal skirtingas indikacijas vartojamo modafinilo naudos ir rizikos santykio vertinimą, CHMP peržiūrėjo turimus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, spontaninių pranešimų ir literatūroje paskelbtus duomenis bei kitus susijusius rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis. Taip pat konsultuotasi su CHMP Mokslinių konsultacijų grupe (SAG).

2. Veiksmingumas

Narkolepsija

Atlikus du III fazės atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus daugiacentrius tyrimus, kuriuos pateikė rinkodaros teisės turėtojai, naudojant abi objektyvias veiksmingumo matavimo priemones gauti nuoseklūs rezultatai, kurie patvirtino statistiškai reikšmingą modafinilo naudą, palyginti su placebo. Nustatytas pagerėjimas ir pagal subjektyvius matavimus. Apskritai šie

tyrimai patvirtina trumpalaikį modafinilo veiksmingumą gydant pernelyg didelį narkolepsija sergančių pacientų mieguistumą dienos metu.

Tačiau atkreipiamas dėmesys į tai, kad dozės ir atsako santykis nėra tiesinis. Iš tiesų, palyginus dvi vartojamas modafinilo dozes (200 ir 400 mg), nėra pagal vieną matavimą statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Tai, kad modafinilo veiksmingumas išlieka ilgą laiką, neįrodyta, kadangi esami ilgalaikiai duomenys nekontroliuojami.

Obstrukcinė miego apnėja

Atlikus du III fazės atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus daugiacentrius tyrimus, kuriuos pateikė rinkodaros teisės turėtojai, nustatytas nedidelis pagerėjimas pagal išmatuotus objektyvius parametrus. Atliekant tyrimą 303, vartojant 200 ir 400 mg modafinilo, budrumo laikas pagal budrumo išlaikymo testą (angl. *Maintenance of wakefulness test*, MWT) pailgėjo 1,6 ir 1,4 min., palyginti su gydymo pradžia. Be to, pagal tvirtus MWT skirtumus modafinilas ir placebo skyrėsi labai nedaug (6–10 %). Atliekant tyrimą 402, latencijos laikas pagal Dauginės miego latencijos testą (angl. *Multiple Sleep Latency Test*, MSLT) pailgėjo nuo 7,6 min. gydymo pradžioje iki 8,6 min. Šie skirtumai, nors ir statistiškai reikšmingi, yra labai nedideli, todėl preparato klinikiniu reikšmingumu abejojama. Tyrimo 402 dalyvavusių pacientų MSLT rodikliai po 4 gydymo savaitių tebebuvo mažesni už normą (t. y. 10 minučių). Be to, nenustatyta jokių reikšmingų placebo ir modafinilo skirtumų pagal pacientų, kurių vertinimas pagal MSLT normalizavosi, procentinę dalį, o tai rodo, kad kliniškai reikšmingas poveikis nebuvo nustatytas. Statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta vertinant pagal subjektyvius parametrus (Epvorto mieguistumo skalę (angl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) ir Bendro klinikinio įspūdžio vertinimo skalę (angl. *Clinical Global Impressions of Change Scale*, CGI-C).

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nėra vieno iš šių tyrimų metu į įtraukimo kriterijus nebuvo įtraukta objektyvi mieguistumo matavimo priemonė, o tai kelia papildomų klausimų dėl sutelktos pacientų populiacijos tinkamumo.

Nors pagal objektyvius miego matavimus nustatytas nedidelis trumpalaikis pagerėjimas, ryškesnis poveikis nustatytas pagal subjektyvius mieguistumo matavimus. Modafinilo poveikį subjektyviam mieguistumui reikėtų vertinti atsargiai dėl galimo gydymo duomenų iškodavimo tyrimų metu, atsižvelgiant į tai, kad modafinilas yra neuropsichiatrinis preparatas.

SAG nusprendė, kad iš OMA sergančių pacientų, kurių būklė visiškai optimizavosi taikant ligos eigą modifikuojantį gydymą (pvz., nuolatinio teigiamo oro spaudimo (angl. *Continuous positive airway pressure*, CPAP) prietaisais) ir kurių visos kitos mieguistumą sukeliančios priežastys buvo išgydytos, gydymas modafinilu galėtų būti naudingas tik nedidelei šios populiacijos daliai. Tačiau įvertinęs galimais prognostiniais veiksniais pagrįstą OMA sergančių pacientų pogrupių analizę, CHMP padarė išvadą, kad remiantis šia analize negalima nustatyti jokio konkretaus pogrupio, kuriame modafinilo teikiamos naudos tikimybė būtų didžiausia. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad modafinilo ir placebo skirtumų, kurie pagal objektyvias mieguistumo matavimo priemones turėtų būti kliniškai reikšmingi, nustatyti tiriant tik labai nedidelę modafinilo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų populiacijos procentinę dalį.

Kaip ir narkolepsijos tyrimų metu, nenustatyta jokio dozės ir atsako efekto. Tyrimo 303 metu vartojant 400 mg dozę nenustatyta didesnių MWT skirtumų ar geresnių vertinimo pagal ESS skalę rezultatų, nei vartojant 200 mg dozę.

Ilgalaikis veiksmingumas taip pat neįrodytas, kadangi esami ilgalaikiai duomenys yra nekontroliuojami ir buvo matuojami tik subjektyvūs parametrai.

Pamainomis dirbančių žmonių miego sutrikimas

Atliekant tyrimą 305 (III fazės atsitiktinės atrankos dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą), nustatytas nedidelis, bet statistiškai reikšmingas vertinimo pagal MSLT rezultatų pagerėjimas. Tačiau šio padidėjimo klinikinė svarba abejojama, kadangi tyrimo pabaigoje pacientai vis tiek būtų apibūdinami kaip sunkiai sergantys (sunki liga pagal Tarptautinę miego sutrikimų klasifikaciją (angl. *International Classification of Sleep Disorders 1st Edition, ICSD-1*) paprastai siejama su mažesniu nei 5 balų vertinimu pagal MSLT). Tokią išvadą taip pat patvirtina tai, kad tyrimo pabaigoje pacientai buvo pakankamai mieguisti, kad atitiktų įtraukimo į tyrimą kriterijus (MSLT < 6 min.).

Nors modafinilo gydytų tiriamųjų vertinimo pagal CGI-C ir aktyvumo patikrinimo testą (angl. *Performance Verification Test, PVT*) rezultatai reikšmingai pagerėjo, tai yra subjektyvios vertinimo priemonės ir jų naudojimo pagrįstumas, vertinant šios konkrečios rūšies miego sutrikimą, neaiškus.

Nors nelaimingų atsitikimų arba beveik įvykusių nelaimingų atsitikimų nuolat važinėjant į darbą ir atgal skaičius sumažėjo, nebuvo atsižvelgta į tai, kaip pacientai važinėjo į darbą ir šios kelionės trukmę, be to, nebuvo sukaupta gydymo pradžios duomenų. Todėl šios informacijos vertė nedidelė.

Ilgalaikis veiksmingumas taip pat neįrodytas. Esami ilgalaikiai duomenys yra nekontroliuojami, grindžiami subjektyviu parametru ir nepatvirtino reikšmingo modafinilo poveikio.

Pasikonsultavęs su SAG, CHMP padarė išvadą, kad poveikis nei subjektyviems, nei objektyviems rodikliams akivaizdžiai nepatvirtina, kad bendras modafinilo poveikis yra naudingas.

Idiopatinė hipersomnija

Šiai indikacijai patvirtinti pateikti duomenys, susiję su 6 pacientais, iš kurių ne mažiau kaip dviems buvo faktiškai nustatytas pernelyg didelis mieguistumas dėl miego apnėjos. Nors manoma, kad idiopatinė (IH) hipersomnija yra labai reta liga (1 IH su ilgalaikiu miegu sergantis žmogus iš 10 000–25 000 ir 1 IH be ilgalaikio miego sergantis žmogus iš 11 000–100 000) ir pripažįstama, kad atlikti didelio masto tyrimus yra sunku, remiantis tokiais negausiais duomenimis neįmanoma padaryti jokių išvadų šio preparato veiksmingumui patvirtinti.

3. Saugumas

Odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Po modafinilo pateikimo rinkai pranešta apie 16 Stivenso-Džonsono sindromo ir (arba) toksinės epidermio nekrolizės ir (arba) daugiaformės eritemos atvejų. Trys iš šių atvejų buvo mirtini ir daugeliu atveju nebuvo galima atmesti priežastinio ryšio galimybės. Atliekant klinikinius tyrimus, buvo nustatyti dar 3 rimtų nepageidaujamų odos reakcijų atvejai, o atsižvelgiant į tokių reiškinių retumą tai kelia itin didelį rūpestį. Tai, kad visi 3 modafinilo klinikinių tyrimų metu užfiksuoti rimtų nepageidaujamų odos reakcijų atvejai nustatyti vaikams, rodo tai, kad šių reakcijų paplitimas vaikų populiacijoje yra didesnis.

Priežastinį padidėjusio jautrumo reakcijų ir modafinilo ryšį patvirtina ir po modafinilo pateikimo rinkai sukaupti, ir klinikinių tyrimų metu gauti duomenys. Atliekant klinikinius tyrimus, apie su modafinilu susijusius padidėjusio jautrumo reiškinius pranešta dažniau, nei vartojant placebo. Priežastinį ryšį taip pat patvirtina modafinilo vartojimo ir reakcijų laiko sąsaja.

Nepaisant aiškios kelių organų padidėjusio jautrumo apibrėžties stokos, pranešimai apie alergines reakcijas, susijusias su keliais organais (įskaitant išsamiai dokumentuotą mirties atvejį), kelia itin didelį rūpestį. Kadangi šios rūšies reiškinys laikomas retu, tai, kad tokie atvejai buvo nustatyti atliekant klinikinį tyrimą, yra netikėta ir manoma, jog tai rodo, kad tokių reiškinių paplitimas didesnis, nei manyta anksčiau.

Nervų sistemos sutrikimai

Buvo gauta spontaninių pranešimų apie su modafinilu susijusias rimtas nepageidaujamas nervų sistemos reakcijas, įskaitant smegenų kraujagyslių sutrikimus, konvulsijas ir ekstrapiramidinius simptomus. Šios rūšies reiškinių nustatyta ir klinikinių tyrimu metu, ir neretai, atsižvelgiant į laiką iki reiškinių pradžios, buvo galima teigti, kad laiko požiūriu jie susiję su preparato vartojimu. Daugeliu atvejų taip pat pranešta apie teigiamus pakartotinio preparato skyrimo (angl. *re-challenge*) ar preparato vartojimo nutraukimo (angl. *de-challenge*) tyrimo rezultatus. Atliekant klinikinius tyrimus visi kiti su nervų sistema susiję reiškiniai, išskyrus galvos skausmą, galvos svaigimą ir katapleksiją, nustatyti beveik be išimties tik modafinilu gydytų pacientų grupėje.

Psichikos sutrikimai

Buvo gauta daug spontaninių pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas, susijusias su psichikos sutrikimais. Nustatyta 517 priešiško ir (arba) agresijos atvejų (4 iš jų buvo mirtini), 331 psichozės ir (arba) psichozinių sutrikimų atvejis (1 iš jų mirtinas), 330 depresijos atvejų ir 118 savižudybės ir (arba) savižalos atvejų (15 iš jų mirtini). Iš daugumos peržiūrėtų spontaninių pranešimų matyti, kad pirmieji reiškiniai nustatyti per pirmuosius kelis mėnesius nuo gydymo modafinilu pradžios, taip pat gauta pranešimų apie teigiamus pakartotinio preparato skyrimo ar preparato vartojimo nutraukimo tyrimo rezultatus.

Pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu pasireiškė nepageidaujamas psichiatrinis reiškinys, procentinė dalis taip pat didelė, ypač palyginti su placebo. Dažniausi reiškiniai, apie kuriuos pranešta klinikinių tyrimų metu ir dėl kurių pacientams teko nutraukti tyrimą, buvo nemiga, nerimas, depresija ir ažitacija. Taip pat gauta pranešimų apie suicidines mintis, priešišumą ir (arba) agresiją ir psichozės epizodus.

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai

Peržiūrėjus rinkodaros teisės turėtojo farmakologinio budrumo duomenų bazę, nustatyti 873 spontaniniai pranešimai apie širdies ir kraujagyslių sutrikimus, iš kurių 171 buvo rimtas, o 17 – mirtini. Iš jų 69 buvo verpstinės skilvelinės tachikardijos (*torsades de pointes*) ir (arba) QT intervalo pailgėjimo atvejai, 405 – širdies aritmijos, 74 – širdies nepakankamumo, 205 – hipertenzijos, 462 – kardiomiopatijos ir 57 – išeminės širdies ligos atvejai. Kai kuriais atvejais pranešta apie teigiamus preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) pakartotinio preparato skyrimo tyrimo rezultatus.

Atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, įvairių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų beveik be išimties nustatyta tik modafinilu gydytų pacientų grupėje. Tai buvo rimti su simptominiu mitralinio vožtuvo prolapsu, padidėjusiu širdies ritmo dažniu, kongestiniu širdies nepakankamumu, kardiomegalija, smarkiu širdies plakimu, sinkope ir bradikardija susijusio vidutinio sunkumo krūtinės skausmo atvejai. Pranešta apie tris mirtinus šių reiškinių (kardiomiopatijos, širdies nepakankamumo ir sinkopės) atvejus.

Atkreipiamas dėmesys į tai, kad keliais atvejais, kai teko nutraukti gydymą modafinilu, nustatyta labai glaudi modafinilo ir šių reiškinių laiko sąsaja ir kad daugeliu atvejų tai buvo jauni pacientai, kuriems nebuvo nustatyta jokių rizikos veiksnių. Panašu, kad didelis spontaninių pranešimų skaičius patvirtina šią sąsają. Nepaisant to, kad dauguma spontaninių pranešimų buvo prastai dokumentuoti, daugelyje iš jų buvo pateikta informacija apie preparato vartojimo nutraukimo ar pakartotinio preparato skyrimo tyrimą, kuri patvirtina, kad vartojant modafinilą didėja širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika.

OMA sergančių pacientų tyrimų metu modafinilo grupėje nustatytas didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis, atsižvelgiant į žinomą širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką šioje populiacijoje, kelia itin didelį rūpestį. Atliekant placebo kontroliuojamus šios indikacijos tyrimus, dėl nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio iš modafinilo grupės pašalinti 6 pacientai, o iš placebo grupės – tik vienas. Dėl gretutinių OMA sergančių pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų šiuos rezultatus sunku paaiškinti. Tačiau panašu, kad modafinilo klinikinių tyrimų metu nustatytas

didesnis nei placebo grupėje nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių dažnis nustatomas esant įvairioms indikacijoms, o ne tik OMA sergančių pacientų grupėje.

Vartojimas vaikams

Nors šiuo metu vaikų gydymo modafinilu indikacija nepatvirtinta, buvo gauta pranešimų apie vaikams nustatytas rimtas nepageidaujamas reakcijas. Visų pirma, kalbant apie rimtus odos sutrikimus, iš duomenų matyti, kad jų paplitimas vaikų populiacijoje yra didesnis.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nors kai kurių ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatytas toksinis preparato poveikis reprodukcinei sistemai, turimų tyrimų su žmonėmis duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, ar preparatas turi toksinį poveikį žmonėms nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Galimas piktnaudžiavimo, netinkamo vartojimo ir vartojimo ne pagal paskirtį pavojus

Atlikus paiešką rinkodaros teisės turėtojo farmakologinio budrumo duomenų bazėje rasti 485 pranešimai apie piktnaudžiavimą modafinilu, netinkamą jo vartojimą, priklausomybę nuo šio preparato ir jo toleravimą. 1999–2007 m. buvo vykdoma stebėsenos programa, kuria siekta įvertinti piktnaudžiavimo modafinilu ir netinkamo jo vartojimo galimybes ir kurios metu buvo stebima internete skelbiama informacija ir pranešimai apie modafinilą. Piktnaudžiavimo modafinilu ir nelegalaus modafinilo vartojimo atvejai sudarė mažiau negu 3 % internete paskelbtų pranešimų. Tačiau gauta pranešimų apie modafinilo vartojimą siekiant padidinti aktyvumą.

Nors remiantis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais duomenimis apie piktnaudžiavimo, netinkamo vartojimo ir vartojimo ne pagal paskirtį atvejus negalima padaryti išvados, kad preparatu gali būti piktnaudžiaujama ir (arba) jis gali būti vartojamas netinkamai, šiems rezultatams įtakos galėjo turėti tai, kad į tyrimą nebuvo įtrauktos susijusios populiacijos (pvz., studentai).

Vartojimas pagal nepatvirtintas indikacijas

Beveik pusė visų modafinilo sukeltų nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos buvo pranešta, nustatyta preparatą vartojant pagal nepatvirtintas indikacijas.

4. Bendras naudos ir rizikos vertinimas

Apsvarstęs pateiktus duomenis, komitetas nusprendė, kad modafinilas susijęs su reta rimtų ir pavojų gyvybei keliančių odos reakcijų rizika. Panašu, kad ši rizika yra didesnė vaikų populiacijoje.

Taip pat nustatyta, kad modafinilas susijęs su rimtais su nervų sistema ir psichika susijusiais reiškiniais, pvz., mintimis apie savižudybę, psichozės epizodais ir depresija.

Dokumentais patvirtinti ir su modafinilu susiję nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, kaip antai hipertenzija ir aritmijos. Modafinilo poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai kelia itin didelį rūpestį OMA sergančių pacientų populiacijoje, atsižvelgiant į jau gydymo pradžioje šioje populiacijoje esančią padidėjusią riziką.

Komitetas nusprendė, kad įrodymų, patvirtinančių preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo, kliniškai reikšmingą veiksmingumą gydant su obstrukciniu miego sutrikimu, pamainomis dirbančių žmonių miego sutrikimų ir idiopatine hipersomnija susijusį pernelyg didelį mieguistumą, yra labai nedaug, todėl bet kokia galima pacientams teikiama nauda yra mažesnė už nustatytą jo keliamą riziką.

Tačiau kalbant apie narkolepsiją, atliekant dvigubai koduotus kontroliuojamus klinikinius tyrimus, ir pagal objektyvius, ir pagal subjektyvius matavimus gauta aiškių ir reikšmingų modafinilo naudos

įrodymų. Todėl pagal šią indikaciją įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Tačiau atsižvelgiant į šios peržiūros metu nustatytus rūpestį dėl preparato saugumo keliančius klausimus, laikomasi nuomonės, kad siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio preparato vartojimą, būtina nustatyti rizikos mažinimo priemonės. Todėl rekomenduojama atnaujinti preparato charakteristikų santrauką, į ją įtraukiant informaciją apie nustatytas nepageidaujamas odos, padidėjusio jautrumo, neuropsichiatrines bei širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijas. Be to, nuspręsta, kad į informacinius dokumentus būtina įtraukti kontraindikaciją dėl preparato vartojimo pacientams, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija arba širdies aritmija, siekiant užkirsti kelią rimtoms tokiomis gretutinėmis ligomis sergančių pacientų komplikacijoms.

Panašu, kad odos ir padidėjusio jautrumo reakcijų bei neuropsichiatrinių reakcijų atsiradimas glaudžiai susijęs su modafinilo doze. Todėl gydymą modafinilu visada reikėtų pradėti nuo mažiausios rekomenduojamos dozės (200 mg) ir dozę padidinti iki 400 mg tik tiems pacientams, kurių gydymas mažesne doze nepakankamai veiksmingas.

Preparato charakteristikų santraukoje taip pat turėtų būti aiškiai nurodyta, kad modafinilo nerekomenduojama skirti vaikams ir vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Būtina išsamiau ištirti šios peržiūros metu nustatytus svarbius su preparato saugumu susijusius klausimus (odos ir padidėjusio jautrumo reakcijas, širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius). Taip pat reikėtų surinkti daugiau informacijos apie preparato vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir piktnaudžiavimo šiuo preparatu, netinkamo jo vartojimo, vartojimo ne pagal paskirtį ir pagal nepatvirtintas indikacijas galimybes.

5. Priimtos nuomonės pakartotinio apsvarstymo procedūra

CHMP pateikęs savo išvadą ir rekomendacijas dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo, vienas rinkodaros teisės turėtojas pateikė išsamias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą CHMP nuomonę priežastis.

Rinkodaros teisės turėtojo pateiktos išsamios prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastys

Aiškindamas prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, vienas rinkodaros teisės turėtojas pareiškė nesutikimą su CHMP nuomone, daugiausia dėmesio skirdamas šiems klausimams:

- Nuomonėje ne visiškai atsižvelgta į duomenis, kurie patvirtina pagal su obstrukcine miego apnėja susijusio pernelyg didelio mieguistumo indikaciją vartojamo modafinilo veiksmingumą. Visų pirma rinkodaros teisės turėtojas aptarė:
 - nustatytų skirtumų klinikinę svarbą objektyvioms budrumo matavimo priemonėms;
 - įtraukimo į tyrimus kriterijų tinkamumą;
 - galimą duomenų iškodavimą patvirtinančių įrodymų stoką;
 - preparato naudą konkrečiai pacientų populiacijos grupei.
- Su modafinilu siejama rizika supраста neteisingai.
- Nuomonėje patvirtinti preparato informaciniai dokumentai, kuriuose ne visiškai atsižvelgta į modafinilo saugumo informaciją.

Rinkodaros teisės turėtojo prašymu, pakartotinio apsvarstymo procedūros metu CHMP sušaukė Klinikinių neuromokslų mokslinių konsultacijų grupės (CNS-SAG) posėdį.

Apsvarstęs pateiktus duomenis, CHMP pripažįsta, kad visi kintamieji, kurie buvo matuojami, patvirtina nuoseklų trumpalaikį modafinilo poveikį. Tačiau jo poveikis yra nedidelis, todėl tai nereiškia, kad jo teikiama nauda yra kliniškai reikšminga. Be to, modafinilas nepašalina pagrindinės obstrukciją sukeliančios priežasties, o kalbant apie klinikinę aplinką, kur gydymo priemonių poveikis turėtų būti ilgalaikis, nerimą kelia kontroliuojamų ilgalaikių veiksmingumo duomenų stoka.

Modafinilo poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai tebėra svarbiausias rūpestį keliantis klausimas OMA sergančių pacientų populiacijoje, atsižvelgiant į jau gydymo pradžioje šioje populiacijoje esančią padidėjusią riziką. Ir toliau laikomasi nuomonės, kad siekiant įvertinti šio rūpestį keliančio klausimo svarbą, būtina pateikti tinkamus duomenis apie modafinilo saugumą OMA sergančių pacientų širdies ir kraujagyslių sistemai. Diskusijų su rinkodaros teisės turėtoju metu atkreiptas dėmesys į tai, kad atliekant klinikinius tyrimus, pagrindinių tyrimų ilgalaikio tęsinio metu pacientams nustatytas 2–3 mmHg sistolinio kraujo spaudimo padidėjimas. Būtų galima laikytis nuomonės, kad tai yra nedidelis absoliutus padidėjimas, tačiau atsižvelgiant į su šia populiacija susijusią širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką, negalima neatsižvelgti į tai, kad tai yra besimptomis gydymo padarinys. Komitetas nusprendė, kad tolesnėmis rizikos mažinimo priemonėmis nepavyktų tinkamai išspręsti šio rūpestį keliančio klausimo, nes šios rizikos mastas ne visiškai ištirtas. Kadangi pakartotinai apsvarsčius priimtą nuomonę, komiteto atliktas saugumo informacijos vertinimas nepasikeitė, preparato informaciniai dokumentai nebuvo pakeisti.

Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo;
- komitetas apsvarstė visus pateiktus turimus duomenis apie preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo, saugumą ir veiksmingumą;
- komitetas nusprendė, kad su modafinilo vartojimu susijusi didelė rizika, įskaitant rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos, neuropsichiatrinių bei odos ir padidėjusio jautrumo sutrikimų riziką;
- komitetas nusprendė, kad įrodymų, patvirtinančių kliniškai reikšmingą modafinilo veiksmingumą gydant su obstrukciniu miego sutrikimu, pamainomis dirbančių žmonių miego sutrikimu ir idiopatine hipersomnija susijusį pernelyg didelį mieguistumą, yra labai nedaug, todėl bet kokia galima pacientams teikiama nauda yra mažesnė už nustatytą jo keliamą riziką;
- todėl komitetas nusprendė, kad preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo, naudos ir rizikos santykis:
 - gydant su narkolepsija susijusį pernelyg didelį mieguistumą, įprastomis vartojimo sąlygomis yra teigiamas;
 - gydant su obstrukcine miego apnėja susijusį pernelyg didelį mieguistumą, įprastomis vartojimo sąlygomis nėra teigiamas;
 - gydant su pamainomis dirbančių žmonių miego sutrikimu susijusį pernelyg didelį mieguistumą, įprastomis vartojimo sąlygomis nėra teigiamas;
 - gydant su idiopatine hipersomnija susijusį pernelyg didelį mieguistumą, įprastomis vartojimo sąlygomis nėra teigiamas.

Todėl CHMP rekomendavo palikti galioti preparatų, kurių sudėtyje yra modafinilo (žr. I priedą) ir kurių preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros teises, joms taikant IV priede nustatytas sąlygas.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA IR PAKUOTĖS LAPELIS

Pastaba. Ši PCS ir pakuotės lapelio versija galioja iki Europos Komisijos Sprendimo priėmimo.

Po Europos Komisijos sprendimo šalies narės kompetentinga institucija, kartu su referencine šalimi, atnaujins informaciją apie vaistinį preparatą, kaip bus reikalaujama. Dėl to šis PCS ir pakuotės lapelis nebūtinai atitinka galiojančius šiuo metu.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai (žr. I priedą) 100 mg tabletės
Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai (žr. I priedą) 200 mg tabletės
Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

[Pildyti savo šalies kalba]

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų skiriama suaugusiems gydyti pernelyg didelį mieguistumą, siejamą su narkolepsija, lydimą katapleksijos arba be jos.

Pernelyg didelis mieguistumas apibūdinamas kaip sunkumas išlaikyti budrumą ir padidėjusi tikimybė užmigti netinkamose situacijose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti tinkamų žinių apie nurodytus sutrikimus turinčiam gydytojui arba jam prižiūrint (žr. 4.1 skyrių).

Narkolepsijos diagnozė turi būti nustatyta pagal Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos (angl. *International Classification of Sleep Disorders, ICSD2*) rekomendacijas.

Reikia periodiškai stebėti pacientą ir kliniškai vertinti gydymo poreikį.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė paros dozė yra 200 mg. Visą paros dozę galima išgerti kaip vienkartinę dozę ryte arba kaip dvi dozes ryte ir popietę – pagal tai, kaip gydytojas įvertino pacientą ir koks paciento atsakas.

Pacientams, kurių atsakas į pradinę 200 mg modafinilio dozę yra nepakankamas, gali būti skiriama iki 400 mg dozė, vartojant ją vienu kartu arba padalinus į dvi dalis.

Ilgalaikis vartojimas

Gydytojai, skiriantys modafinilio ilgam laikui, periodiškai turi įvertinti ilgalaikį vartojimą konkrečiam pacientui, nes ilgalaikis (>9 savaičių) modafinilio veiksmingumas nebuvo įvertintas.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Dozavimo saugumo ir veiksmingumo pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, duomenų nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Modafinilio dozė pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, turi būti sumažinta perpus (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Duomenų apie modafinilio vartojimą senyviems pacientams nepakanka. Atsižvelgus į galimai mažesnę klirensą ir padidėjusį sisteminį poveikį, vyresniems nei 65 metų pacientams gydymą rekomenduojama pradėti nuo 100 mg kasdien.

Vaikams

Dėl saugumo ir veiksmingumo modafinilio vaikams iki 18 metų amžiaus vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nesmulkintas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Nekontroliuojama vidutinio laipsnio arba sunki hipertenzija pacientams, turintiems širdies ritmo sutrikimų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Miego sutrikimų diagnozė

Modafinilis turi būti skiriamas tik tiems pacientams, kurie buvo visapusiškai ištirti dėl pernelyg didelio mieguistumo ir kuriems narkolepsijos diagnozė buvo nustatyta remiantis ICSD diagnostiniais kriterijais. Tokių ištyrimų paprastai sudaro (papildomai prie paciento anamnezės) miego įvertinimo tyrimas laboratorijos sąlygomis ir kitų galimų stebimo padidėjusio mieguistumo priežasčių atmetimas.

Sunkus bėrimas, įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais.

Vartojant modafinilį pastebėtas sunkus bėrimas, atsiradęs per 1–5 savaites nuo gydymo pradžios, dėl kurio ligonį reikėjo hospitalizuoti ir nutraukti gydymą. Taip pat pastebėti pavieniai atvejai po ilgesnio gydymo (pvz., 3 mėnesių). Klinikiniuose modafinilio tyrimuose bėrimas, dėl kurio buvo nutrauktas gydymas, vaikams (iki 17 metų amžiaus) pasireiškė maždaug 0,8 % (13 iš 1 585) atvejų; čia įtraukti ir sunkaus bėrimo atvejai. Modafinilio klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugusieji, sunkaus odos bėrimo atvejų pastebėta nebuvo (0 iš 4 264). **Modafinilio vartojimą reikia nutraukti atsiradus pirmiesiems bėrimo požymiams ir negalima jo vėl pradėti vartoti** (žr. 4.8 skyrių).

Vaistui esant pasaulinėje rinkoje, buvo pranešta apie vaikams ir suaugusiesiems pasireiškusius retus sunkaus arba gyvybei grėsmingo bėrimo atvejus, įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), ir vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Vaikai

Kadangi saugumas ir veiksmingumas kontroliuojamuose tyrimuose su vaikais nustatytas nebuvo ir kadangi yra sunkaus padidinto odos jautrumo ir nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika, modafinilio vartoti nerekomenduojama.

Dauginė organų padidėjusio jautrumo reakcija

Vaistui esant rinkoje dauginė organų padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant mažiausiai vieną mirties atvejį, pasireiškė esant glaudžiai laiko sąsajai su modafinilio vartojimo pradžia.

Taip pat buvo keletas pranešimų apie dauginę organų padidėjusio jautrumo reakciją, dėl kurios reikėjo hospitalizacijos arba kuri buvo gyvybei grėsminga. Veiksniai, kurie nurodytų su modafiniliu susijusios dauginės organų padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo ar sunkumo riziką, nėra žinomi. Šio

sutrikimo požymiai ir simptomai buvo skirtingi; tačiau, tipiška, o ne išimtinai, pacientams pasireiškė karščiavimas ir bėrimas, susijęs su kitų organų sistemų įtraukimu. Kiti susiję sutrikimų pavyzdžiai: miokarditas, hepatitas, kepenų funkcijos tyrimų pakitimai, hematologiniai pakitimai (pvz., eozinofilija, leukopenija, trombocitopenija), niežulys ir astenija.

Kadangi dauginė organų padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškia skirtingai, gali pasireikšti čia nepaminti kitų organų sistemų simptomai ir požymiai.

Jeigu įtariama dauginė organų padidėjusio jautrumo reakcija, modafinilio vartojimą reikia nutraukti .

Psichikos sutrikimai

Kiekvieną kartą koreguojant dozę ir reguliariai gydymo metu pacientas turi būti stebimas dėl *de novo* pasireiškusių ar anksčiau buvusių psichikos sutrikimų paūmėjimo (žr. toliau ir 4.8 skyriuje). Jeigu psichikos sutrikimų simptomai pasireiškia esant sąsajai su gydymu modafiniliu, modafinilio vartojimą reikia nutraukti ir nebep pradėti vartoti. Reikia atsargiai duoti modafinilį pacientams, sirgusiems psichikos sutrikimais, įskaitant psichozę, depresiją, maniją, didįjį nerimo sutrikimą, ažitaciją, nemigą ar piktnaudžiavimą medžiagomis (žr. toliau).

Nerimas

Modafinilis susijęs su nerimo atsiradimu ar pablogėjimu. Pacientai, kuriems yra didysis nerimas turi vartoti gydymą modafiniliu tik specializuotame skyriuje.

Su savižudybe susijusi elgsena

Buvo pranešta apie su savižudybe susijusią elgseną (įskaitant bandymus nusižudyti ir mintis apie savižudybę) modafiniliu gydomiems pacientams. Modafiniliu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl su savižudybe susijusios elgsenos atsiradimo ar pablogėjimo. Jei pasireiškia su savižudybe susiję simptomai, susiję su modafinilio vartojimu, gydymas turi būti nutrauktas.

Psichozės ar manijos simptomai

Modafinilis susijęs su psichozės simptomų ar manijos simptomų (įskaitant haliucinacijas, kliesdusius, sujaudinimą ar maniją) atsiradimu ar pablogėjimu. Modafiniliu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl psichozės ar manijos simptomų atsiradimo ar pablogėjimo. Jei pasireiškia psichozės ar manijos simptomai, gali reikėti nutraukti gydymą modafiniliu.

Bipoliniai sutrikimai

Pacientams, sergantiems bipoliniu sutrikimu, gydymą modafiniliu reikia skirti atsargiai, dėl galimo mišrių / manijos epizodų pasireiškimo šiems pacientams.

Agresyvi ar priešiška elgsena

Agresyvios ar priešiškos elgsenos atsiradimas ar pasunkėjimas gali būti sąlygotas gydymo modafiniliu. Modafiniliu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl agresyvios ar priešiškos elgsenos atsiradimo ar pablogėjimo. Pasireiškus simptomams, gali reikėti nutraukti gydymą modafiniliu.

Širdies ir kraujagyslių sistemos rizika

Prieš pradedant gydymą Modafiniliu, visiems pacientams rekomenduojama atlikti EKG. Pacientai, kuriems yra nenormalių radinių, turi būti toliau tiriami ir gydomi specialisto prieš skiriant gydymą Modafiniliu.

Modafinilį vartojantiems pacientams reikia reguliariai stebėti kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį. Modafinilio vartojimas turi būti nutrauktas pacientams, kuriems pasireiškė širdies ritmo sutrikimas arba vidutinio ar sunkaus laipsnio hipertenzija, ir neatnaujintas, kol būklė bus tinkamai įvertinta ir gydoma.

Modafinilio tablečių nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems anamnezėje yra kairiojo skilvelio hipertrofija ar plautinė širdis ir pacientams, kuriems yra dviburio vožtuvo prolapsas, patyrusiems dviburio vožtuvo prolapsą prieš tai vartojus centrinės nervų sistemos (CNS) stimulatorių. Šis sindromas gali pasireikšti išeminiais pokyčiais EKG, krūtinės skausmu ar širdies ritmo sutrikimu.

Nemiga

Modafinilis skatina budrumą, todėl reikia atkreipti dėmesį į nemigos požymius.

Miego higienos išlaikymas

Pacientai turi būti informuoti, kad modafinilis nėra miego pakaitalas ir turi būti laikomasi tinkamos miego higienos. Žingsniai, užtikrinantys gerą miego higieną, gali apimti kofeino vartojimo peržiūrėjimą.

Pacientai, vartojantys steroidinę kontracepciją

Lytiškai aktyvioms vaisingo amžiaus moterims turi būti parinkta kontracepcijos programa prieš pradedant vartoti modafinilį. Vartojant modafinilį steroidinių kontraceptikų veiksmingumas gali sumažėti, todėl vartojant modafinilį ir dar du mėnesius po gydymo juo nutraukimo rekomenduojama taikyti alternatyvius ar kartu vartojamus kontracepcijos metodus (taip pat žr. 4.5 skyrių, atsižvelgiant į galimą sąveiką su steroidiniais kontraceptikais).

Piktnaudžiavimas, netinkamas vartojimas, pramogos

Nors tyrimai su modafiniliu parodė priklausomybės galimybę, esant ilgalaikiam vartojimui, priklausomybės atsiradimo tikimybė negali būti visiškai atmesta. Atsargumo turi būti laikomasi skiriant modafinilį pacientams, kurie yra turėję priklausomybę nuo alkoholio, vaistų ar narkotinių medžiagų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Indukuodamas CYP3A4/5 aktyvumą, modafinilis gali padidinti savo paties metabolizmą, tačiau poveikis yra neišreikštas ir neturėtų sukelti reikšmingų klinikinių pasekmių.

Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai

Kartu skiriant stiprių CYP induktorių, tokių kaip karbamazepinas ir fenobarbitalis, gali sumažėti modafinilio koncentracija plazmoje. Dėl galimos modafinilio sąlygotos CYP2C19 inhibicijos ir CYP2C9 supresijos, kartu skiriant modafinilio, fenitoino klirensas gali sumažėti. Pacientai turi būti stebimi dėl fenitoino toksiškumo požymių, pradėjus ar nutraukus gydymą modafiniliu, gali būti tikslingi kartotini fenitoino koncentracijos plazmoje tyrimai.

Steroidiniai kontraceptikai

Steroidinių kontraceptikų veiksmingumas gali būti pakenktas dėl modafinilio sukeltos CYP3A4/5 indukcijos. Modafiniliu gydomiems pacientams rekomenduojama taikyti alternatyvius ar kartu naudojamus kontracepcijos metodus. Tinkamus kontracepcijos metodus, nutraukus modafinilio vartojimą, reikia tęsti du mėnesius.

Antidepresantai

Eilė triciklių antidepresantų ir selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių daugiausiai metabolizuojami CYP2D6. Pacientams, kuriems yra CYP2D6 stoka (maždaug 10 % europidų), įprastai pagalbinis metabolizmo kelias dalyvaujant CYP2C19 tampa svarbesniu. Kadangi modafinilis gali slopinti CYP2C19, tokiems pacientams gali reikėti mažesnių antidepresanto dozių.

Antikoagulantai

Dėl galimos modafinilio sąlygotos CYP2C9 supresijos, kai kartu skiriamas modafinilis, varfarino klirensas gali sumažėti. Pirmuosius 2 modafinilio vartojimo mėnesius ir pakeitus modafinilio dozę reikia reguliariai stebėti protrombino laiką.

Kiti vaistiniai preparatai

Medžiagų, kurios didžiaja dalimi eliminuojamos per CYP2C19 metabolizmą, tokių kaip diazepam, propranololis, omeprazolas, klirensas dėl kartu skiriamo modafinilio gali sumažėti ir todėl gali reikėti mažinti jų dozę. Be to, žmogaus hepatocituose stebėta CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4/5 veiklos indukcija *in vitro*, tokiame poveikiui pasireiškus *in vivo*, gali sumažėti šių fermentų metabolizuojamų vaistų kiekis kraujyje, kas gali sumažinti jų terapinį veiksmingumą. Klinikinės sąveikos tyrimų rezultatai rodo, kad didžiausias poveikis gali pasireikšti CYP3A4/5 substratams, patiriantiems ženklią ikisisteminę eliminaciją, ypač dalyvaujant CYP3A fermentams virškinimo trakte. Pavyzdžiai:

ciklosporinas, ŽIV proteazės inhibitoriai, buspironas, triazolamas, midazolamas ir daugelis kalcio kanalų blokatorių bei statinų. Pranešta apie atvejį, kuomet ciklosporiną vartojančiam pacientui pradėjus gydymą modafiniliu, stebėtas 50 % ciklosporino koncentracijos mažėjimas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie modafinilio vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Modafinilio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja veiksmingų kontracepcijos priemonių. Kadangi modafinilis gali sumažinti geriamų kontraceptikų veiksmingumą, reikia papildomų alternatyvių kontracepcijos metodų (žr. 4.5 skyrių).

Žindymas

Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad modafinilis / metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Modafinilis neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Modafinilį vartojantiems pacientams, kuriems yra nenormalus mieguistumo lygis, reikia pasakyti, kad jų budrumas gali negrįžti į įprastą. Pacientai, kuriems pasireiškia pernelyg didelis mieguistumas, įskaitant tuos, kurie vartoja modafinilį, turi būti dažnai pakartotinai vertinami dėl mieguistumo laipsnio ir, jeigu reikia, jiems turi būti patariama vengti vairuoti arba kitos galimai pavojingos veiklos. Nepageidaujami poveikiai, tokie kaip neryškus matymas ar svaigulys, taip pat gali turėti poveikio gebėjimui vairuoti (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikiniuose tyrimuose ir (arba) pagal patirtį vaistui esant rinkoje. Nepageidaujamų reakcijų, kurios, kaip manoma, buvo nors galimai susijusios su gydymu, klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1561 modafinilį vartojantys pacientai, dažniai buvo tokie: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $\leq 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Dažniausiai pasitaikiusi nepageidaujama reakcija į vaistą buvo galvos skausmas, kuris pasireiškė maždaug 21 % pacientų. Jis dažniausiai silpnas arba vidutinio stiprumo, priklauso nuo dozės ir praeina po kelių dienų.

Infekcijos ir infestacijos

Nedažni: faringitas, sinusitas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: eozinofilija, leukopenija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni: mažosios alerginės reakcijos (pvz., šienligės simptomai).

Dažnis nežinomas: angioneurozinė edema, urtikarija (dilgėlinė). Padidėjusio jautrumo reakcijos (pasireiškiančios tokiais požymiais, kaip karščiavimas, bėrimas, limfadenopatija ir poveikio kitiems organams požymiais).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: sumažėjęs apetitas.

Nedažni: hipercholesterolemija, hiperglikemija, cukrinis diabetas, padidėjęs apetitas.

Psichikos sutrikimai

Dažni: nervingumas, nemiga, nerimas, depresija, nenormalus mąstymas, konfūzija.

Nedažni: miego sutrikimai, emocijų labilumas, sumažėjęs *libido*, priešiškus, depersonalizacija, asmenybės sutrikimai, nenormalūs sapnai, sujaudinimas, agresija, mintys apie savižudybę.

Reti: haliucinacijos, manija, psichozė.

Dažnis nežinomas: klaidės.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas.

Dažni: svagulis, mieguistumas, parestezija.

Nedažni: diskinezija, hipertonusas, hiperkinezija, amnezija, migrena, tremoras, galvos svagimas (*vertigo*), CNS stimuliacija, hipestezija, koordinacijos sutrikimas, judėjimo sutrikimas, kalbos sutrikimas, iškreiptas skonis.

Akių sutrikimai

Dažni: neryškus matymas

Nedažni: sutrikęs regėjimas, akies sausumas

Širdies sutrikimai

Dažni: tachikardija, palpitacijos.

Nedažni: ekstrasistolės, ritmo sutrikimas, bradikardija.

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: kraujagyslių išsiplėtimas.

Nedažni: hipertenzija, hipotenzija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys, sustiprėjęs kosulys, astma, kraujavimas iš nosies, rinitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, pykinimas, burnos sausmė, viduriavimas, dispepsija, vidurių užkietėjimas.

Nedažni: dujų susikaupimas, refluksas, vėmimas, rijimo sutrikimas, glositas, opos burnoje.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: prakaitavimas, bėrimas, spuogai, niežulys.

Dažnis nežinomas: sunkios odos reakcijos, tokios kaip daugiaformė raudonė, Stevens-Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir vaisto sukeltas bėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: nugaros skausmas, kaklo skausmas, raumenų skausmas, miastenija, kojų mėšlungis, sąnarių skausmas, trukčiojimas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: nenormalus šlapimas, šlapinimosi dažnis

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: menstruacijų sutrikimas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: astenija, skausmas krūtinėje.

Nedažni: periferinė edema, troškulis.

Tyrimai

Dažni: nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai, stebėtas nuo dozės priklausomas šarminės fosfatazės ir gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas.

Nedažni: nenormali EKG, kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vieno modafinilio arba kartu su kitais vaistais dažniausia pasireiškia šie simptomai: nemiga; centrinės nervų sistemos simptomai, tokie kaip neramumas, orientacijos sutrikimas, konfūzija, sujaudinimas ir haliucinacijos; virškinimo sutrikimai, tokie kaip pykinimas ir viduriavimas; ir širdies ir kraujagyslių sistemos pakitimai, tokie kaip tachikardija, bradikardija, hipertenzija ir skausmas krūtinėje.

Gydymas

Reikia apsvarstyti vėmimo sukėlimą ar skrandžio plovimą. Rekomenduojama pacientą hospitalizuoti ir stebėti psichomotorinę būklę; širdies ir kraujagyslių sistemą iki tol, kol išnyks simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, centrinio veikimo simpatomimetikas, ATC kodas – N06BA

Modafinilis skatina būdravimą daugeliui gyvūnų rūšių bei žmonėms. Tikslus modafinilio būdravimą skatinantis mechanizmas (-ai) nežinomas.

Ikiklinikiniuose modeliuose modafinilis pasižymėjo silpna arba nereikšminga sąveika su miego ir būdravimo būklę reguliuojančiais receptoriais (pvz., adenosino, benzodiazepino, dopamino, GASR (gama aminosviesto rūgšties), histamino, melatonino, norepinefrino, oreksino ir serotonino). Be to, modafinilis neslopina adenililciklazės, katechol-O-metiltransferazės, glutamo rūgšties dekarboksilazės, MAO-A (monoaminooksidazės A) ar MAO-B, azoto oksido sintezės, II–VI fosfodiesterazės arba tirozinhidroksilazės aktyvumo. Nors modafinilis nėra tiesioginio veikimo dopamino receptorių agonistas, *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad modafinilis jungiasi prie dopamino nešiklių ir slopina dopamino reabsorbciją. D1/D2 receptorių antagonistai veikia modafinilio būdravimą skatinantį poveikį antagonistiskai, tai rodytų, kad jis pasižymi netiesioginio agonisto aktyvumu.

Tikriausiai modafinilis nėra tiesioginis α_1 -adrenoceptorių agonistas. Tačiau modafinilis jungiasi prie norepinefrino nešiklių ir slopina norepinefrino reabsorbciją, bet šios sąveikos yra silpnesnės nei stebėtos su dopamino nešikliais. Nors modafinilio sukeltas būdravimas gali būti sumažintas α_1 -adrenoceptorių blokatoriaus prazosino, kitose tirtose sistemose (pvz., *vas deferens*) reaguojančiose į α -adrenoceptorių agonistus, modafinilis yra neaktyvus.

Ikiklinikiniuose modeliuose, tokios pačios būdravimą skatinančios metilfenidato ir amfetamino dozės smegenyse padidina neuronų aktyvumą, tačiau modafinilis, skirtingai nuo klasikinių psichomotorinių stimuliatorių, labiausiai veikia smegenų sritis, susijusias su sužadinimu, miegu, būdravimu ir budrumu.

Žmonėms modafinilis sugrąžina ir (arba) pagerina būdravimo ir gyvumo dienos metu lygį ir trukmę ir tai priklauso nuo dozės. Vartojant modafinilį atsiranda elektrofiziologinių pokyčių, rodančių padidėjusį gyvumą ir objektyviai pagerėjusį gebėjimą išlaikyti būdravimą.

Trumpalaikiuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose tirtas modafinilio veiksmingumas pacientams, kuriems yra obstrukcinė miego apnėja (OMA), pasireiškianti išreikštu mieguistumu dienos metu, nepaisant gydymo nuolatiniu teigiamu kvėpavimo takų spaudimu (angl. *Continuous*

positive airways pressure, CPAP). Nors ir stebėtas statistiškai reikšmingas pagerėjimas vertinant mieguistumą, poveikio ir atsako į modafinilį reikšmė, vertinant objektyviais matavimais, buvo maža ir apsiribojo maža gydytų pacientų pogrupe. Atsižvelgiant į tai ir dėl žinomo saugumo pobūdžio rizika persveria įrodytą naudą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Modafinilis – tai raceminis darinys, jo enantiomerai pasižymi skirtinga farmakokinetika ir suaugusiųjų organizmuose R-izomero eliminacijos $t_{1/2}$ yra tris kartus didesnis nei S-izomero.

Tiesinė ir netiesinė kinetika

Modafinilio farmakokinetinės savybės yra tiesinės ir nepriklauso nuo laiko. Sisteminis poveikis proporcingai didėja didinant dozę 200–600 mg ribose.

Absorbcija

Modafinilis yra gerai absorbuojamas ir pavartojus didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama maždaug po 2–4 valandų.

Maistas neturi įtakos bendram modafinilio biologiniam prieinamumui; tačiau pavartojus su maistu absorbcija (t_{max}) gali sulėtėti maždaug viena valanda.

Pasiskirstymas

Modafinilis prie plazmos baltymų jungiasi vidutiniškai (maždaug 60 %), pirmiausia su albuminais, tai rodo, kad sąveikos su stipriai besijungiančiais vaistais pavojus yra mažas.

Biotransformacija

Modafinilis metabolizuojamas kepenyse. Pagrindinis metabolitas (40–50 % dozės), modafinilio rūgštis, nepasižymi farmakologiniu aktyvumu.

Eliminacija

Modafinilio ir jo metabolitų šalinimas iš esmės vyksta per inkstus, maža dalis šalinasi nepakitusi (< 10 % dozės).

Modafinilio veiksmingos pusinės eliminacijos laikas po kartotinių dozių yra apie 15 valandų.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Sunkus lėtinis inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažiau nei 20 ml/min.), vartojant 200 mg, žymiai neveikė modafinilio farmakokinetikos, tačiau modafinilio rūgšties poveikis padidėjo 9 kartus. Informacijos nustatyti saugiam ir veiksmingam dozavimui pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, nepakanka.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Palyginus pacientų, sergančių ciroze, ir sveikų savanorių rodiklius, vartojamo per burną modafinilio klirensas buvo sumažėjęs maždaug 60 %, o pusiausvyrinė koncentracija padvigubėjo. Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, modafinilio dozė turi būti sumažinta per pusę.

Senyvo amžiaus pacientai

Duomenų apie modafinilio vartojimą senyviems pacientams nepakanka. Atsižvelgus į galimai mažesnę klirensą ir padidėjusį sisteminių poveikį, vyresniems nei 65 metų pacientams gydymą rekomenduojama pradėti nuo 100 mg paros dozės.

Vaikai

Nuo 6 iki 7 metų amžiaus pacientams numatomas pusperiodis yra maždaug 7 valandos ir jis didėja didėjant amžiui iki suaugusiųjų pusperiodžio vertės (maždaug 15 valandų). Šis klirenso skirtumas dalinai kompensuojamas dėl jaunesnio paciento mažesnio ūgio ir svorio ir tai lemia panašų poveikį pavartojus panašias dozes. Palyginus su suaugusiais vaikų ir paauglių organizmuose randama didesnė vieno iš cirkuliuojančių metabolitų, modafinilio sulfono, koncentracija.

Be to, vaikams ir paaugliams po kartotinių modafinilio dozių vartojimo stebimas nuo laiko priklausomas sisteminio poveikio sumažėjimas, kuris nebekinta po maždaug 6 savaičių. Kai pasiekama pusiausvyrinė koncentracija, atrodo, kad modafinilio farmakokinetinės savybės nekinta jį vartojant iki 1 metų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinės ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai neparodė jokio būdingo toksinio poveikio gyvūnams.

Modafinilis nelaikomas mutagenišku arba kancerogenišku.

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio reprodukcijai, esant kliniškai tinkamai ekspozicijai, tyrimai parodė padidėjusį skeleto pakitimų dažnį (pakitęs šonkaulių skaičius ir uždelstas kaulėjimas), embriono ar vaisiaus mirštamumą (periimplantacinis netekimas ir rezorbcija) ir kai kuriuos negyvagimių atvejų padažnėjimo įrodymus (tik žiurkėms), nesant toksiškumo motinai. Poveikio vaisingumui nebuvo, teratogeninio poveikio, esant sisteminei ekspozicijai, ekvivalentiškai maksimaliai rekomenduojamai dozei žmogui, įrodymų negauta.

Reprodukcinio toksiškumo tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui, jokio teratogeninio poveikio, ir jokio poveikio palikuonių gyvybingumui, augimui arba vystymuisi.

Remiantis bendro toksinio poveikio, reprodukcijos ir kancerogeniškumo tyrimų tikrosiomis koncentracijų plazmoje vertėmis modafinilio poveikis gyvūnams buvo mažesnis arba panašus į poveikį, kuris yra tikėtinas žmogui. Ši aplinkybė yra dėl metabolinės automatinės indukcijos, pastebėtos ikiklinikiniuose tyrimuose. Tačiau poveikis gyvūnams, priklausomai nuo modafinilio dozės mg/kg kūno masės, bendro toksinio poveikio, reprodukcijos ir kancerogeniškumo tyrimuose buvo didesnis nei tikėtinas poveikis, apskaičiuotas tuo pačiu principu žmonėms.

Peri- ir postnataliniuose tyrimuose su žiurkėmis, modafinilio koncentracija piene buvo apie 11,5 kartų didesnė nei plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Pildyti savo šalies kalba]

6.2 Nesuderinamumas

[Pildyti savo šalies kalba]

6.3 Tinkamumo laikas

[Pildyti savo šalies kalba]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Pildyti savo šalies kalba]

6.5 Pakuotė ir jos turinys

[Pildyti savo šalies kalba]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra modafinilio, 100 mg tabletės

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra modafinilio, 200 mg tabletės

Modafinilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, kuris Jums kelia nerimą, pasikalbėkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju.

Lapelio turinys

1. Kas yra Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų
3. Kaip vartoti Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Modafinilio sudėtyje turinčius vaistinius preparatus
6. Kita informacija

1. KAS YRA MODAFINILIO SUDĖTYJE TURINTYS VAISTINIAI PREPARATAI IR KAM JIS VARTOJAMAS

Veiklioji tablečių medžiaga yra modafinilis.

Modafinilis gali būti vartojamas suaugusiųjų, kurie serga narkolepsija, kad padėtų jiems neužmigti. Narkolepsija – tai būklė, kuri sąlygoja pernelyg didelį mieguistumą dienos metu ir polinkį staigiai užmigti netinkamose situacijose (miego priepuolis). Modafinilis gali pagerinti Jūsų narkolepsijos sukeltą būklę ir sumažinti miego priepuolių tikimybę, tačiau vis dar gali būti kitų būdų, kuriais Jūs galite pagerinti savo būklę ir gydytojas Jums patars.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT MODAFINILIO SUDĖTYJE TURINČIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ

Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų vartoti negalima, jeigu

- yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) modafiniliui arba bet kuriai pagalbinei šių tablečių medžiagai (žr. 6 skyrių „Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų sudėtis“);
- yra **nereguliarūs širdies susitraukimai**;
- yra **nekontroliuojamas vidutiniškai arba labai aukštas kraujospūdis** (hipertenzija).

Specialių atsargumo priemonių vartojant Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų reikia, jeigu:

- Jūs turite **širdies problemų** arba **aukštą kraujospūdį**. Jūsų gydytojui reikės reguliariai juos stebėti, kol vartosite Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų;
- Jūs sergate arba sirgote **depresija, bloga nuotaika, nerimu, psichoze** (kontakto su realybe praradimas) arba **manija** (jautėtės pernelyg susijaudinę arba pernelyg laimingi) arba **bipoliniu sutrikimu**, kadangi Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai gali pabloginti Jūsų būklę;
- yra **inkstų ar kepenų sutrikimų** (kadangi Jums reikės vartoti mažesnes dozes);
- jeigu Jūs praeityje turėjote **problemų susijusių su alkoholio arba narkotikų** vartojimu.

Jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams šio vaisto vartoti negalima.

Kiti klausimai, kuriuos reikia aptarti su Jūsų gydytoju ar vaistininku

- Kai kurie asmenys pranešė turėję minčių apie **savižudybę** ar **agresiją**, arba apie toki **elgesį**, kol vartojo šį vaistą. **Nedelsiant praneškite gydytojui**, jeigu pastebėjote, kad tapote **prislėgtas**, esate **agresyvus** ar **priešiškas** kitiems žmonėms, arba kyla minčių apie **savižudybę** arba pastebėjote kitų savo elgesio pokyčių (žr. 4 skyrių). Galite paprašyti šeimos nario arba artimo draugo padėti atidžiai stebėti dėl depresijos ar kitų elgesio pokyčio požymių.
- Ilgą laiką vartojant šis vaistas gali sukelti Jums priklausomybę. Jeigu Jums reikia vartoti jį ilgą laiką, Jūsų gydytojas reguliariai tikrins, ar jis vis dar geriausiai Jums tinka.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai ir tam tikri kiti vaistai gali turėti poveikį vieni kitiems ir Jūsų gydytojui gali reikėti priderinti dozes, kurias Jūs vartojate.

Ypač svarbu, jeigu Jūs vartojate bet kurį iš toliau išvardintų vaistų ir Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų:

- **hormoninių kontraceptikų** (įskaitant kontraceptines tabletes, implantus, gimdos priemonės (GP) ir pleistrus). Jums reikės apsvarstyti kitus nėštumo kontrolės metodus tol, kol vartojate Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų ir du mėnesius po gydymo nutraukimo, nes Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai mažina jų veiksmingumą;
- **Omeprazolą** (skrandžio rūgščių refliuksui, skrandžio veiklos sutrikimui ar opoms);
- Priešvirusinių vaistų, skirtų žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti (proteazės inhibitorių, pvz., indinavirą ar ritonavirą);
- **Ciklosporiną** (naudojamas organų transplantantų atmetimo prevencijai arba artritui ar psoriazei);
- **epilepsijai** gydyti skirtų vaistų (pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį ar fenitoiną);
- Vaistų **depresijai** gydyti (pvz., amitriptiliną, citalopramą ar fluoksetiną) ar **nerimui** (pvz., diazepamą);
- kraują skystinančių vaistų (pvz., **varfariną**). Jūsų gydytojas stebės Jūsų krešėjimo laiką gydymo metu;
- kalcio kanalų blokatorių arba beta adrenoblokatorių **aukštam kraujospūdžiui** ar širdies ligoms gydyti (pvz., amlodipiną, verapamilį ar propranololį);
- statinų preparatus **cholesteroliui** mažinti (pvz., atorvastatiną ar simvastatiną).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, (arba galvojate, kad galite būti nėščia), planuojate pastoti arba žindote Jums Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų vartoti negalima. Nėra žinoma ar Jūsų vaistas gali pakenkti jūsų dar negimusiam kūdikiui. Pasikalbėkite su savo gydytoju apie Jums tinkamus nėštumo kontrolės metodus kol vartojate Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų (ir du mėnesius po to, kai nutrauksite gydymą) arba jei turite kitų klausimų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai gali sąlygoti neryškų matymą ar svaigulį iki 1 iš 10 žmonių. Jeigu Jums pasireiškia poveikis arba, kol vartojate šį vaistą, Jūs vis dar jaučiatės labai mieguisti, nebandykite vairuoti ar valdyti mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų medžiagas

[pildyti savo šalies kalba]

3. KAIP VARTOTI MODAFINILIO SUDĖTYJE TURINČIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ

Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletes reikia nuryti nesmulkintas, užgeriant vandeniu.

Suaugusieji

Įprastinė dozė yra 200 mg per parą. Ji gali būti suvartojama vieną kartą per parą (ryte) arba padalinta į dvi dozes per parą (100 mg ryte ir 100 mg vidurdienį).

Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti paros dozę iki 400 mg.

Senyvi pacientai (virš 65 metų amžiaus)

Įprastinė dozė yra 100 mg per parą. Ji gali būti suvartojama vieną kartą per parą (ryte) arba padalinta į dvi dozes per parą (50 mg ryte ir 50 mg vidurdienį). Jūsų gydytojas didins Jūsų dozę (iki didžiausios 400 mg per parą) tik tais atvejais, jeigu Jūs neturite jokių kepenų ar inkstų problemų.

Suaugusieji, kuriems yra sunkūs kepenų ir inkstų sutrikimai

Įprastinė dozė yra 100 mg per parą.

Jūsų gydytojas reguliariai peržiūrės Jūsų gydymą, kad patikrintų, ar jis Jums yra tinkamas.

Pavartojus per didelę Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų dozę

Jeigu pavartojote per daug tablečių, galite jausti pykinimą, nerimą, dezorientaciją, minčių susipainiojimą ar sujaudinimą. Jums gali sutrikti miegas, pasireikšti viduriavimas, haliucinacijos (dalykų, kurie yra nerealūs, jutimas), krūtinės skausmas, širdies susitraukimų dažnio pokytis, arba kraujospūdžio padidėjimas.

Nedelsiant susisiekite su artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyriumi arba nedelsiant pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pasiimkite šį lapelį ir visas likusias tabletes su savimi.

Jeigu Jūs pamiršote pavartoti Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų

Jeigu Jūs pamiršote pavartoti savo vaisto, kitą vaisto dozę suvartokite įprastu laiku, negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Modafinilio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti šį vaistą ir **nedelsiant praneškite gydytojui**, jeigu:

- Jums staiga pasunkėjo kvėpavimas ar pasireiškė švokštimas, arba Jūsų veidas, burna ar gerklė pradeda tinti;
- Jūs pastebite odos bėrimą ar niežulį (ypač jeigu tai apima visą kūną). Sunkus bėrimas gali sąlygoti pūslių susidarymą odoje ar jos lupimąsi, opas burnoje, akyse, nosyje ar lytiniuose organuose. Jums gali pakilti temperatūra (galite karščiuoti) ir būti nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai.
- Jūs jaučiate bet kokius psichikos sveikatos ar gerovės pokyčius. Požymiai:
 - nuotaikos svyravimai ar nenormalus mąstymas,
 - agresija ar priešiškusmas,
 - užmaršumas ar minčių susipainiojimas,
 - išskirtinės laimės pojūtis,
 - per didelis sujaudinimas ar padidintas aktyvumas,
 - nerimas ar nervingumas,

- depresija, savižudiškos mintys ar elgesys,
- susijaudinimas arba psichozė (kontakto su realybe praradimas, kuris taip pat gali pasireikšti kaip klaidės jausmas ar jausmas to, ko iš tikrųjų nėra), atsiskyrimo ar pribloškimo pojūtis, asmenybės sutrikimas.

Kitas šalutinis poveikis:

labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas;

dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 žmonių):

- svaigulys;
- mieguistumas, išreikštas nuovargis ar sunkumas miegoti (nemiga);
- širdies plakimo jausmas, kuris gali būti greitesnis nei normaliai;
- skausmas krūtinėje;
- veido ir kaklo paraudimas;
- burnos džiovėjimas;
- apetito praradimas, pykinimas, skrandžio skausmas, nevirškinimas, viduriavimas ar vidurių užkietėjimas;
- silpnumas,
- nutirpimas ar dilgčiojimas rankose ar pėdose (parestezija);
- neryškus matymas;
- nenormalūs kraujo tyrimų, rodančių Jūsų kepenų veiklą, rezultatai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

ned dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia mažiau nei 1 iš 100 žmonių):

- nugaros skausmas, kaklo skausmas, raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kojų mėšlungis, sąnarių skausmas, trūkčiojimas ar tremoras;
- galvos svaigimas (sukimosi pojūtis);
- sunkumas tolygiai judinti raumenis ar kitos judėjimo problemos, raumenų įsitempimas, koordinacijos problemos;
- šienligės simptomai, įskaitant nosies niežėjimą, tekančią slogą ar vandeningas akis;
- sustiprėjęs kosulys astma ar dusulys;
- bėrimas odoje, spuogai ar niežtinti oda;
- prakaitavimas;
- kraujospūdžio pakitimai (aukštas ar žemas), nenormali širdies veikla (EKG) ir nereguliarus ar neįprastai lėtas širdies suitraukimų dažnis;
- apsunkintas rijimas, liežuvio patinimas ar opos burnoje;
- dujų kaupimasis, refluksas (skysčių grįžimas iš skrandžio), padidėjęs apetitas, kūno masės pokyčiai, troškulys ar pakitęs skonis;
- pykinimas (vėmimas);
- migrena;
- sutrikusi kalba;
- diabetas su padidintu cukraus kiekiu kraujyje;
- aukštas cholesterolis kraujyje;
- patinusios rankos ir pėdos;
- sutrikęs miegas ar nenormalūs sapnai;
- lytinio potraukio stoka;
- kraujavimas iš nosies, gerklės skausmas ar nosies takų uždegimas (sinusitas);
- nenormalus regėjimas ar sausos akys;
- nenormalus šlapimas arba padažnėjęs šlapinimasis;
- nenormalios mėnesinės;
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, rodantys, kad pasikeitė Jūsų baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tapo varginantis arba patyrėte nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

5. KAIP LAIKYTI <PREKINIS PAVADINIMAS>

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir išorinės pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų sudėtis yra

Kiekvienoje tabletėje yra veikliosios medžiagos modafinilio (100 mg arba 200 mg). Tabletėse taip pat yra neveikliųjų medžiagų [pildyti savo šalies kalba]

Modafinilio sudėtyje turinčių vaistinių preparatų išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Pildyti savo šalies kalba]

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojai

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais:

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

[Pildyti savo šalies kalba]

IV PRIEDAS

RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

Nacionalinės kompetentingos institucijos, kurių veiklą, kai taikoma, koordinuoja referencinė valstybės narė, užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

Informavimas

Rinkodaros teisės turėtojai turėtų informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie šios modafinilo peržiūros rezultatus, išsiųsdamos tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC), kurį reikia išplatinti pirmadienį, praėjus 5 dienoms nuo Europos Komisijos sprendimo priėmimo. Pagrindinė informacija, kurią reikia perduoti, suderinta su CHMP, ir kiekviena valstybė narė užtikrins, kad prireikus į pranešimo vertimą tos šalies kalba būtų įtraukta atitinkama informacija.

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Praėjus ne daugiau kaip 3 mėnesiams nuo Komisijos sprendimo paskelbimo, rinkodaros teisės turėtojai pateiks epidemiologinio širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo tyrimo galimybių analizę. Atliekant šį tyrimą, reikėtų ištirti pirmo miokardo infarkto, mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų ir hospitalizavimo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų atvejus bei mirtingumą dėl visų galimų priežasčių. Jeigu atlikus galimybių analizę, bus nustatyta, kad galima atlikti moksliskai patikimą, tinkamai suplanuotą ir tinkamą statistinę galią turintį tyrimą, rinkodaros teisės turėtojai įsipareigoja per 2 mėnesius pateikti išsamų protokolą ir per 6 mėnesius nuo tyrimo pabaigos pateikti galutinę tyrimo ataskaitą.

Vartojimas pagal nepatvirtintas indikacijas

Rinkodaros teisės turėtojai atliks retrospektyvinį vaistų panaudojimo tyrimą dėl modafinilo vartojimo pirminės priežiūros aplinkoje, naudodami ir analizuodami iš mažiausiai vienos – Jungtinės Karalystės (JK) Bendrosios praktikos mokslinių tyrimų duomenų bazės (angl. *General Practice Research Database*) – gautus duomenis. Taip pat bus apsvarstyta galimybė panaudoti duomenis iš kitų ES šalių duomenų bazių, kaip antai Nyderlandų Vaistų poveikio mokslinių tyrimų instituto PHARMO (angl. *Institute for Drug Outcomes Research*) ir Prancūzijos *Cegedim* duomenų bazių. Tyrimas turėtų būti pradėtas praėjus ne daugiau kaip 2 mėn. nuo Komisijos sprendimo paskelbimo, o galutinė ataskaita turėtų būti pateikta per 6 mėnesius nuo tyrimo pradžios.

Odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Rinkodaros teisės turėtojai atliks farmakoepidemiologinį tyrimą, naudodami duomenis iš Jungtinėse Valstijose sukurtų didelių susijusių skundų duomenų bazių, kad galėtų išsamiau įvertinti Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejų paplitimą. Tyrimą numatoma pradėti 2010 m. rugsėjo mėn., o galutinė ataskaita bus pateikta 2011 m. IV ketvirtį.

Rinkodaros teisės turėtojai toliau stebės Vokietijos sunkių pageidaujamų odos reakcijų (angl., *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) registre užregistruojamas sunkias odos reakcijas. Duomenys bus pateikiami būsimuose modafinilo periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose.

Piktnaudžiavimas, netinkamas vartojimas ir vartojimas ne pagal paskirtį

Rinkodaros teisės turėtojai susipažins ir pateiks duomenis apie preparato vartojimo atsipalaidavimo tikslais ir ne pagal paskirtį tarp JK studentų tyrimą, kurį šiuo metu rengia Liverpulio Džono Morso (*John Moores*) universiteto Farmacijos ir Biomolekulinių mokslų mokyklos Visuomenės sveikatos centras. Duomenys turėtų būti pateikti, kai tiks juos pateiks tyrėjai. Naujausi tyrimo duomenys turėtų būti pateikiami būsimuose modafinilo periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vienas rinkodaros teisės turėtojas Jungtinėse Valstijose įdiegė nėštumo registrą, kuriame sistemingai kaupiami duomenys apie vaisingo amžiaus moterų nėštumo laikotarpį ir gimdymo metu vartojamo

modafinilo poveikį. Naujausi registro duomenys bus pateikiami būsimuose modafinilo periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose.

Komisijai paskelbus sprendimą, rinkodaros teisės turėtojai privalo pateikti atnaujintą rizikos valdymo plano versiją nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, atsižvelgdami į visas procedūros metu CHMP pateiktas rekomendacijas ir įtraukdami visus tyrimus, kurie aprašyti kaip rinkodaros teisės sąlygos.