

ANNESS I

**LISTA TA' ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATAW, ID-DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
L-Awstrija	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	pilloli	użu orali
L-Awstrija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	pillola	użu orali
Il-Belġju	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Belġju	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	pilloli	użu orali
Ċipru	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	pilloli	użu orali
Repubblika Ċeka	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	pilloli	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	pilloli	użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Id-Danimarka	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	pilloli	użu orali
Id-Danimarka	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Finlandja	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Finlandja	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	pilloli	użu orali
Franza	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	pilloli	użu orali
Franza	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	pilloli	użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Franza	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Ġermanja	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	pilloli	użu orali
Il-Greċja	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	pilloli	użu orali
L-Ungerija	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	pilloli	użu orali
L-Islanda	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	pilloli	użu orali
L-Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	pilloli	użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
L-Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	pilloli	użu orali
L-Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	pilloli	użu orali
L-Italja	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	pilloli	użu orali
L-Italja	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Lussemburgu	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	pilloli	użu orali
L-Olanda	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Polonja	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	pilloli	użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
Il-Portugall	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	pilloli	użu orali
Il-Portugall	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	pilloli	użu orali
Is-Slovakkja	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	pilloli	użu orali
Is-Slovakkja	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	pilloli	użu orali
Spanja	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	pilloli	użu orali
Spanja	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	pilloli	użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem tal-prodott</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>
L-Isvezja	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	pilloli	użu orali
L-Isvezja	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	pilloli	użu orali
Ir-Renju Unit	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	pilloli	użu orali
Ir-Renju Unit	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	pilloli	użu orali
Ir-Renju Unit	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	pilloli	użu orali

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti li fihom modafinil (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Modafinil huwa aġent li jippromwovi n-nuqqas ta' rqaq. Bhalissa dan huwa liċenzjat f'21 pajjiż madwar l-Ewropa, u l-indikazzjonijiet approvati jvarjaw bejn l-Istati Membri. Hedla assoċjata man-narkolessija hija l-unika indikazzjoni approvata fl-Istati Membri kollha fejn huwa approvat il-prodott. L-indikazzjonijiet l-oħrajn għal modafinil huma hedla eċċessiva assoċjata ma':

- Ipersomnja idjopatika (IH), approvata f'4 Stati Membri;
- Apnea li ttelef l-Irqad (OSA), approvata fi 11-il Stat Membru;
- Disturb kroniku moderat għal sever fl-irqad minhabba x-xogħol bix-xift (SWSD), approvat f'10 Stati Membri.

Modafinil gie awtorizzat għall-ewwel darba fi Franza, f'Ġunju 1992. Il-mekkanizmu ta' azzjoni mhuwiex mifhum kompletament, iżda l-aktar sejbiet kostanti tad-diversi studji li saru huma l-effetti inibitorji fuq it-trasportaturi ta' dopamine u norepinephrine.

Fl-2007, tħassib relatat ma' disturbi psikjatriċi serji (ħsibijiet/ingħiba ta' suwiċidju, sintomi ta' psikozi u manija) u disturbi serji fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda (inkluz eritema multiforme u s-sindromu ta' Stevens-Johnson) xprunaw revizzjoni tad-dejta disponibbli minn provi kliniċi u rapporti ta' reazzjoni avversa mill-Grupp ta' Hidma tal-Farmakovigilanza (PhVWP). B'mod partikolari, id-dejta minn provi kliniċi qajmet tħassib dwar ir-riskju ta' disturbi serji fil-ġilda li jehtiegu rikoveru l-isptar assoċjati mal-użu ta' modafinil fit-tfal. Bħala riżultat, l-informazzjoni dwar il-prodott għal modafinil giet aġġornata madwar l-Ewropa biex tinkludi twissijiet aktar qawwija.

Revizzjoni magħmula aktar tard mill-MHRA kixfet tħassib addizzjonali dwar il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' wħud mill-indikazzjonijiet li għalihom teżisti dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja. Minhabba r-riskji li għadhom kif gew identifikati ta' reazzjonijiet psikjatriċi u tal-ġilda flimkien ma' riskji kardjovaskulari, iżda wkoll evidenza ta' użu sinifikanti *mħux ittikkettat* u tħassib dwar abbuż potenzjali, użu ħażin jew diverzjoni, inbdiet revizzjoni formali tal-bilanċ shih tal-benefiċċju-riskju mis-CHMP permezz ta' proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31.

F'din il-valutazzjoni tal-profil tal-benefiċċju-riskju ta' modafinil fl-indikazzjonijiet differenti tiegħu, is-CHMP irreveda dejta disponibbli minn studji pre-kliniċi u kliniċi, rapporti spontanji, letteratura ippubblikata u dejta oħra sottomessa mill-MAHs bħala rilevanti. Il-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika tas-CHMP (SAG) gie kkonsultat ukoll.

2. L-Effikaċja

Narkolessija

Fiz-żewġ studji b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzati tal-fażi 3, double-blind, ikkontrollati bi placebo ppreżentati, ir-riżultati miksubin bl-użu taż-żewġ miżuri għall-effikaċja tal-oġettiv kienu konsistenti u urew benefiċċji statistikament sinifikanti ta' modafinil meta mqabbel ma' placebo. Gie nnotat ukoll titjib fil-kejl suġġettiv. B'mod ġenerali, dawn l-istudji jipprovdu prova tal-effikaċja fuq perjodu ta' żmien qasir ta' modafinil fil-kura ta' hedla eċċessiva matul il-ġurnata f'pazjenti bin-narkolessija.

Madankollu, huwa nnotat li l-profil doża-rispons ma jidhirx li huwa wiehed lineari. Fil-fatt, ma giet innotata l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ dożi ta' modafinil użati (200 u 400 mg) f'xi wiehed mill-kejl.

Iż-żamma tal-effikaċja fuq perjodu ta' zmien twil ma ntwerietx, billi d-dejta eżistenti għal perjodu ta' zmien twil mhijiex ikkontrollata.

Apneja li Ttellef l-Irqad

Fiz-żewġ studji b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzati tal-fażi 3, double-blind, ikkontrollati bi placebo pprezentati, għe nnotat titjib modest fil-parametri oġġettivi mkejla. Fi studju 303, 200 mg u 400 mg ta' Modafinil irriżultaw f'żidiet ta' MWT ta' 1.6 u 1.4 minuti, rispettivament, meta mqabbla mal-linja bażi. Barra minn hekk, id-differenza bejn modafinil u placebo kienet wahda żgħira hafna (6-10%) għad-differenzi robusti fl-MWT. Fi studju 402, MSLT żdiedet minn 7.6 minuti fil-linja bażi għal 8.6 minuti. Dawn id-differenzi, għalkemm statistikament sinifikanti, huma żgħar hafna u għalhekk is-sinifikat kliniku tiegħu huwa ddubitat. Wara 4 ġimgħat ta' trattament, is-suġġetti fi studju 402 xorta pprezentaw valuri MSLT taht in-normal (jiġifieri 10 minuti). Barra minn hekk, ma kienx hemm differenza sinifikanti bejn il-placebo u modafinil fil-perċentwal ta' pazjenti li jinnormalizzaw il-punteggi MSLT tagħhom, haġa li hija indikattiva li ma għiex stabbilit effett klinikament rilevanti. Intwerew differenzi statistikament sinifikanti fil-parametri suġġettivi (ESS u CGI-C).

Ta' min wiehed jinnota li l-ebda wiehed mill-istudji ma nkluda kejl oġġettiv tal-hedla fil-kriterji ta' inkluzjoni, li jqajjem mistoqsijiet addizzjonali dwar l-adekwatezza tal-popolazzjoni reklutata.

Waqt li seta' jiġi osservat titjib żgħir fuq perjodu ta' zmien qasir fil-kejl oġġettiv tal-irqad, l-effetti aktar evidenti intwerew fil-kejl suġġettiv tal-hedla. L-effetti ta' modafinil fuq il-hedla suġġettiva għandhom jiġu interpretati b'kawtela, minhabba l-possibilità tal-'unblinding' tat-trattament waqt il-provi minhabba l-profil newropsikjatriku ta' modafinil.

L-SAG ikkunsidra li fost il-pazjenti OSA ottimizzati b'mod shih fuq it-trattament li jimmodifika l-marda (bhal pereżempju CPAP) u li fih gew trattati l-kawżi l-oħrajn kollha tal-helda, subpopolazzjoni żgħira biss tal-pazjenti jistgħu jibbenefikaw potenzjalment mit-trattament b'modafinil. Madankollu, wara li evalwa l-analiżi ta' sottogrupp ta' pazjenti OSA fuq il-baży ta' fatturi pronostiċi possibbli, is-CHMP ikkonkluda li ma ppermettiex l-identifikazzjoni ta' xi sottogrupp speċifiku fejn modafinil ikollu l-akbar ċans ta' benefiċċju. Barra minn hekk, għe nnotat li d-differenzi li x'aktarx ikunu klinikament sinifikanti fil-miżuri oġġettivi tal-hedla bejn modafinil u placebo kienu limitati għal perċentwal żgħir tal-popolazzjoni tal-pazjenti fil-provi kliniċi ta' modafinil.

Bhal fl-istudji tan-narkolessija, ma għe osservat l-ebda effett ta' rispons għad-doża. Id-doża ta' 400 mg fl-istudju 303 ma wasslitx għal differenzi oghla fl-MWT jew puntegg tal-ESS imtejjeb aktar mid-doża ta' 200 mg.

Lanqas l-effikaċja fuq perjodu ta' zmien twil ma ntwerietx, billi d-dejta eżistenti fuq perjodu ta' zmien twil mhijiex ikkontrollata u tkejlu biss il-parametri suġġettivi.

Disturb fl-Irqad Minhabba Xogħol bix-Xift

Fi studju 305 (studju tal-fażi 3 randomizzat, double-blind u kkontrollat bi placebo), għe osservat titjib modest iżda statistikament sinifikanti fil-puntegg MSLT. Madankollu, ir-relevanza klinika ta' din iż-żieda hija dubjuża billi fl-aħħar tal-istudju, il-pazjenti xorta jkunu kkaratterizzati bħala morda severament (mard sever skont ICSD-1 huwa normalment assoċjat ma' punteggi MSLT taht 5). Dan hu muri addizzjonalment bil-fatt li l-pazjenti fl-aħħar tal-prova kellhom hedla bizzejjed biex jissodisfaw il-kriterji ta' dħul għall-istudju (MSLT < 6 minuti).

Waqt li ntweraw titjib sinifikanti fil-punteggi CGI-C u PVT għal suġġetti trattati b'modafinil, dawn huma miżuri suġġettivi u l-validità tagħhom għall-użu f'dan it-tip speċifiku ta' disturb fl-irqad mhijiex ċara.

Waqf li għe rrapportat titjib fin-numru ta' inċidenti jew kważi inċidenti waqt il-vjaġġ, ma għe kkunsidrat l-ebda tip jew dewmien tal-vjaġġ u ma ngabar l-ebda valur tal-linja bażi. Għalhekk, din l-informazzjoni għandha valur limitat.

L-effikaċja fuq perjodu ta' żmien twil ukoll ma ntwerietx. Dejta eżistenti fuq perjodu ta' żmien twil mhijiex ikkontrollata, hija bbażata fuq parametru soġġettiv u naqset milli turi l-effett sinifikanti ta' modafinil.

Wara konsultazzjoni mal-SAG, is-CHMP ikkonkluda li l-effetti fuq il-miżuri kemm suġġettivi kif ukoll oġġettivi ma pprovdewx evidenza ċara tal-effett ta' benefiċċju globali.

Ipersomnija Idjopatika

Dejta pprezentata bħala appoġġ għal din l-indikazzjoni tinkludi total ta' 6 pazjenti, li tal-inqas 2 minnhom ipprezentaw heda eċċessiva minhabba apneja fl-irqad. Anki jekk il-prevalenza ta' ipersomnija idjopatika hija maħsuba li hija baxxa ħafna (bejn 1/10 000 u 1/25 000 għal IH b'hin ta' rqad twil u bejn 1/11 000 u 1/100 000 għal IH mingħajr hin ta' rqad twil) u d-diffikultajiet biex isiru provi fuq skala kbira huma rikonoxxuti, ebda konklużjoni ma tista' tinstilet biex tkun appoġġjata l-effikaċja tal-prodott b'sett ta' dejta daqshekk limitat.

3. Is-Sigurtà

Reazzjonijiet tal-gilda u ta' sensitività eċċessiva

Total ta' 16-il każ tas-Sindromu Stevens Johnson/Nekroliżi Epidermika Tossika/Eritema Multiforme ġew irrapportati f'ambjent wara t-tqegħid fis-suq. Tlieta minn dawn kellhom riżultat fatali, u għall-maġġoranza, l-kawżalità ma setgħetx tiġi eskluża. Fi provi kliniċi, ġew osservati 3 każijiet oħrajn ta' Reazzjonijiet Avversi Serji fuq il-Ġilda (SCARs), li huwa ta' thassib partikolari meta wiehed iqis ir-rata ta' inċidenza fl-isfond rari ta' tali avvenimenti. Il-fatt li t-3 SCARs serji osservati fil-provi kliniċi ta' modafinil sehhew fit-tfal huwa indikattiv ta' inċidenza oghla ta' dawn ir-reazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika.

Assoċjazzjoni kawżali bejn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u modafinil hija appoġġjata kemm b'dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq kif ukoll b'dejta minn provi kliniċi. Fil-provi kliniċi, it-termini relatati mas-sensittività eċċessiva ġew irrapportati b'mod aktar komuni f'assoċjazzjoni ma' modafinil milli ma' placebo. L-assoċjazzjoni temporali tikkontribwixxi wkoll għall-konferma ta' kawżalità.

Minkejja n-nuqqas ta' definizzjoni ċara tas-sensittività eċċessiva f'diversi organi, rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi li jinvolvu organi multipli (inkluż każ dokumentat sewwa b'riżultat fatali) huma ta' thassib partikolari. Minhabba li dan it-tip ta' avveniment huwa meqjus bħala rari, li jiġu osservati każijiet f'ambjent ta' prova klinika mhuwiex mistenni u dan huwa meqjus indikattiv ta' inċidenza oghla minn kemm maħsub qabel.

Disturbi fis-sistema nervuża

Reazzjonijiet avversi serji li jaffettwaw is-sistema nervuża ġew irrapportati spontanement f'assoċjazzjoni ma' modafinil, inkluż disturbi ċerebrovaskulari, konvulżjonijiet u sintomi ekstrapiramidali. Dawn it-tipi ta' avvenimenti ġew osservati wkoll fi provi kliniċi, u spiss il-hin tal-bidu kien suġġettiv ta' assoċjazzjoni temporali mal-prodott. L-isfida mill-ġdid b'mod pożittiv jew it-twaqqiġ tal-isfida huma wkoll irrapportati f'numru ta' każijiet. Fil-provi kliniċi, bl-eċċezzjoni tal-uġiġ ta' ras, l-isturdament u l-kataplessija, it-termini l-oħrajn kollha relatati mas-sistema nervuża sehhew kważi b'mod esklussiv fil-pazjenti trattati b'modafinil.

Disturbi psikjatriċi

Numru sinifikanti ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' disturbi psikjatriċi ġew irrapportati b'mod spontanju. Hemm 517-il każ ta' ostilità/aggresjoni (4 minnhom b'riżultat fatali), 331 każ ta' disturb ta' psikożi/psikotiċi (li wiehed minnhom kellu riżultat fatali), 330 każ ta' depressjoni u 118-il każ ta' suwiċidju/awto-leżjoni (15 minnhom b'riżultat fatali). Il-maġġoranza ta' rapporti spontanji riveduti indikaw li l-bidu tal-avvenimenti kien fi żmien l-ewwel ftit xhur wara li nbeda modafinil u ġie rrapportat ukoll it-twaqqiġ tal-isfida b'mod pożittiv jew l-isfida mill-ġdid.

Il-perċentwal ta' pazjenti li jesperjenzaw avveniment avvers psikjatriku fil-provi kliniċi huwa wkoll sinifikanti meta mqabbel ma' placebo. Fil-provi kliniċi, l-aktar avvenimenti irrapportati b'mod komuni li jwasslu għal twaqqif tal-istudju kienu insomnja, ansjetà, depressjoni u aġitazzjoni. Ma' dawn kien hemm rapporti ta' hsbijiet ta' suwiċidju, ostilità/aggresjoni u episodji psikotiċi.

Disturbi kardjovaskulari

Revizjoni tad-database ta' farmakovigilanza tal-MAH identifikat 873 rapport spontanju ta' disturbi kardjovaskulari, li minnhom 171 kienu serji u 17 kellhom riżultat fatali. Dan jinkludi 69 avveniment ta' torsades de pointes/titwil tal-QT, 405 ta' aritmija kardijaka, 74 ta' insuffiċjenza kardijaka, 205 ta' pressjoni għolja, 462 ta' kardjomijopatija u 57 ta' mard iskemiku tal-qalb. It-twaqqiġ tal-isfida b'mod pożittiv u/jew l-sfida mill-ġdid ġew irrapportati f'xi każijiet

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, diversi avvenimenti kardjovaskulari sehhew kważi b'mod esklussiv fil-grupp trattat b'modafinil. Dan inkluda każijiet serji ta' uġiġ moderat fis-sider relatat ma' prollass sintomatiku tal-valv mitrali tal-qalb, żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomegalija, palpitazzjonijiet, sinkope u bradikardja. Ġie rrapportat riżultat fatali fi tliet każijiet (kardjomijopatija, insuffiċjenza kardijaka u sinkope).

Huwa nnotat li f'numru ta' każijiet li jwasslu għat-twaqqif kien hemm assoċjazzjoni temporali stretta hafna bejn modafinil u l-avvenimenti, u li f'hafna każijiet il-pazjenti kienu żgħar u ma kellhom l-ebda fatturi ta' riskju magħrufa. In-numru kbir ta' rapporti spontanji jidher li jappoġġa din l-assoċjazzjoni. Minkejja l-fatt li l-maġġoranza tar-rapporti spontanji jidher li huma ddokumentati b'mod dgħajef, hafna inkludew informazzjoni fuq it-twaqqiġ tal-isfida jew sfida mill-ġdid li tkompli tappoġġa r-rwol kawżali ta' modafinil f'riskju kardjovaskulari li qed jiżdied.

Ir-rata oġhla ta' avvenimenti avversi osservati fil-grupp ta' modafinil waqt il-provi OSA hi ta' thassib partikolari, meta wiehed iqis ir-riskji kardjovaskulari magħrufa f'din il-popolazzjoni. Fi studji kkontrollati bi placebo, f'din l-indikazzjoni, 6 pazjenti rtiraw mill-grupp ta' modafinil minhabba avveniment kardjovaskulari avvers waqt li pazjent wiehed biss irtira mill-grupp tal-placebo. Il-komorbositajiet kardjovaskulari fl-OSA iwasslu għal diffikultajiet biex tiġi interpretata din l-osservazzjoni. Madankollu, inċidenza oġhla ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari meta mqabbla ma' placebo kienet innotata fi provi kliniċi b'modafinil, tidher li hija konsistenti fl-indikazzjonijiet kollha u ma tidhirx biss f'pazjenti tal-OSA.

Użu pedjatriku

Waqt li bhalissa modafinil mhuwiex approvat għall-użu pedjatriku, ġew irrapportati għadd ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tfal. B'mod partikolari għad-disturbi serji fil-ġilda, id-dejta hija indikattiva ta' inċidenza oġhla fil-popolazzjoni pedjatrika.

Tqala u treddiġh

Waqt li whud mill-istudji pre-kliniċi urew tossiċità riproduttiva, id-dejta umana disponibbli m'hijiex biżżejjed biex jiġi stabbilit jekk issehhx tossiċità fil-bnedmin waqt it-tqala u t-treddiġh.

Riskju potenzjali ta' abbuż, użu hażin u diverzjoni

Tfittxija fid-database tal-farmakoviġilanza tal-MAH uriet total ta' 485 rapport relatat ma' abbuż, użu hażin, dipendenza u tolleranza assoċjata mal-użu ta' modafinil. Bejn l-1999 u l-2007 sar programm ta' monitoraġġ biex jevalwa l-abbuż u l-użu hażin potenzjali ta' modafinil, u kkonsista f' monitoraġġ online ta' referenzi u messaġġi dwar modafinil. L-użu hażin u illeċitu ammonta għal inqas minn 3% tal-messaġġi mibgħuta online. Madankollu, kien hemm rapporti li modafinil qiegħed jintuża bħala stimulant.

Waq t li d-dejta ppreżentata mill-MAH dwar abbuż, użu hażin u diverżjoni ma tippermettix konkluzjoni dwar l-abbuż/użu hażin potenzjali tal-prodott, dawn ir-riżultati setghu kienu influwenzati mill-fatt li l-popolazzjonijiet relevanti (bħal pereżempju l-istudenti) ma ġewx inklużi.

Użu mhux ittikkettat

Kważi nofs l-avvenimenti avversi rrapportati għal modafinil jidher li huma rrapportati f' użu barra l-indikazzjonijiet approvati.

4. Valutazzjoni globali tal-benefiċċju/riskju

Wara li kkunsidra d-dejta ppreżentata, l-opinjoni tal-Kumitat hija li modafinil huwa assoċjat ma' riskju rari ta' reazzjonijiet tal-ġilda serji ta' periklu għall-hajja. Ir-riskju jidher li huwa oghla fit-tfal.

Avvenimenti serji fis-sistema nervuża u psikjatriċi bħal pereżempju ħsibijiet ta' suwiċidju, episodji psikotiċi u depressjoni ġew ukoll identifikati f'assoċjazzjoni ma' modafinil.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari bħal pereżempju l-pressjoni għolja u l-arritmiji huma ddokumentati f'assoċjazzjoni ma' modafinil. Il-profil kardjovaskulari ta' modafinil huwa ta' thassib partikolari fil-popolazzjoni OSA meta wieħed iqis ir-riskju diġà elevat tal-linja bażi.

Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza għal effikaċja klinikament sinifikanti ta' prodotti li fihom modafinil f'hedlaa eċċessiva assoċjata ma' disturb li jtellef l-irqad, disturb fl-irqad minhabba x-xogħol bix-xift u insomnja idjopatika, hija limitata hafna u għalhekk kull benefiċċju potenzjali għall-pazjenti huwa misbuq mir-riskji identifikati.

Madankollu, fin-narkolessija, il-benefiċċji ta' modafinil intwerew b'mod ċar fi provi kliniċi kkontrollati double blind, kemm fil-kejl oġġettiv kif ukoll f'dak suġġettiv. Għalhekk, il-bilanċ benefiċċju-riskju f'din l-indikazzjoni huwa meqjus bħala pożittiv taht il-kundizzjonijiet normali tal-użu.

Madankollu, fid-dawl tat-thassib identifikat dwar is-sigurtà matul din ir-reviżjoni, il-miżuri li jnaqqsu r-riskju huma meqjusin neċessarji biex jiġi żgurat użu sigur u effettiv tal-prodott. Għalhekk huwa rakkomandat li s-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott jiġi aġġornat biex jirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati fil-ġilda, ta' pressjoni għolja, newropsikjatriċi u kardjovaskulari. Barra dan, kontraindikazzjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja jew aritmija kardijaka mhux ikkontrollati hija meqjusa neċessarja biex jiġi prevenuti kumplikazzjonijiet serji f'pazjenti b'ko-morbożitajiet bħal dawn.

L-iżvilupp ta' reazzjonijiet fil-ġilda u ta' sensittività eċċessiva, kif ukoll reazzjonijiet newropsikjatriċi jidher li huwa korrelat mill-qrib mad-doża ta' modafinil. Għalhekk huwa xieraq li t-trattament b'modafinil dejjem jibda bl-inqas doża rakkomandata (200 mg) u din tiżdied sa 400 mg biss f'pazjenti b'rispons insuffiċjenti.

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għandu wkoll isemmi b'mod ċar li modafinil mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u waqt it-tqala u t-treddigh.

Kwistjonijiet ta' sigurtà sinifikanti identifikati waqt din ir-reviżjoni (reazzjonijiet tal-ġilda u ta' sensittività eċċessiva, avvenimenti kardjovaskulari) jehtieġu aktar studju. Għandha tingabar ukoll aktar

informazzjoni dwar l-użu fit-tqala u t-treddigh, il-potenzjal għall-abbuż/l-użu hażin u d-devjazzjoni u l-użu off-label.

5. *Proċedura ta' eżami mill-ġdid*

Wara l-konkluzjoni u r-rakkomandazzjonijiet tas-CHMP għal prodotti mediċinali li fihom modafinil, MAH minnhom issottometta raġunijiet dettaljati għall-eżami mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP.

Raġunijiet dettaljati għal eżami mill-ġdid sottomessi mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

MAH minnhom esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mal-opinjoni tas-CHMP, u ffoka r-raġunijiet tiegħu għal eżami mill-ġdid fuq il-punti segwenti:

- L-opinjoni ma rriflettietx b'mod preċiż id-dejta li tappoġġa l-effikaċja ta' Modafinil fl-indikazzjoni ta' hedla eċċessiva b'apneja li ttellef l-irqad. B'mod partikolari, il-MAH fir-raġunijiet dettaljati tiegħi ddiskuta:
 - ir-relevanza klinika tad-differenzi osservati fil-miżuri oġġettivi tan-nuqqas ta' rqad
 - jekk il-kriterji tad-dhul tal-istudji kinux xierqa
 - in-nuqqas ta' evidenza ta' appoġġ tal-unblinding possibbli
 - il-benefiċċju ta' subpopolazzjoni speċifika ta' pazjenti
- Il-misinterpretazzjoni tar-riskji assoċjati ma' modafinil
- L-opinjoni adottat Informazzjoni dwar il-Prodott li ma rriflettietx b'mod sħiħ l-informazzjoni dwar is-sigurtà għal modafinil

Wara talba mill-MAH, is-CHMP laqqa' l-Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) CNS waqt il-proċedura ta' eżami mill-ġdid.

Wara li kkunsidra d-dejta ppreżentata, is-CHMP jirrikonoxxi l-eżistenza ta' effett għal perjodu ta' żmien qasir konsistenti ta' modafinil fil-varjabbli kollha mkejla. Madankollu, d-daqs tal-effett huwa żgħir u mhux neċessarjament jirrifletti benefiċċju klinikament sinifikanti. Barra dan, modafinil ma jindirizzax il-kawża sottostanti tal-ostruzzjoni u, f'ambjent kliniku fejn it-trattamenti mistennija jkunu dejjiema, in-nuqqas ta' dejta kkontrollata dwar l-effikaċja fit-tul hija kawża għal thassib.

Il-profil kardjovaskulari ta' modafinil jibqa' l-aktar thassib rilevanti fil-popolazzjoni OSA meta wiehed iqis ir-riskju diġà elevat tal-linja bażi. Dejta xierqa dwar is-sigurtà kardjovaskulari ta' modafinil f'pazjenti tal-OSA tibqa' tkun ikkunsidrata neċessarja biex jiġi evalwat id-daqs tat-thassib. Waqt id-diskussjoni mal-MAH gie nnotat, li fil-provi kliniċi, kien hemm żieda medja fil-pressjoni tad-demmi ta' 2-3 mmHg ta' pressjoni tad-demmi sistolika matul l-estensjoni għal terminu twil tal-istudji pivotali. Din tista' tidher bħala żieda assoluta żgħira iżda fid-dawl tar-riskju kardjovaskulari assoċjat ma' din il-popolazzjoni, u l-fatt li hija konsegwenza asintomatika tat-trattament, din ma tistax ma titqisx iktar. Il-Kumitat ikkunsidra li aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju ma jindirizzawx it-thassib b'mod adegwat billi l-kobor tar-riskju mhuwiex stabbilit għal kollox. Billi l-valutazzjoni tal-informazzjoni dwar is-sigurtà ma nbidlitx wara l-eżami mill-ġdid, l-Informazzjoni dwar il-Prodott baqgħet ma nbidlitx.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, u l-fuljetti ta' tagħrif

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment magħmul skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għall-prodotti mediċinali li fihom modafinil.
- Il-Kumitat ikkunsidra id-dejta disponibbli kollha sottomessa dwar is-sigurtà tal-prodotti li fihom modafinil.
- Il-Kumitat ikkunsidra li hemm riskji sinifikanti assoċjati mal-użu ta' modafinil, inkluż ir-riskju ta' disturbi kardjoavskulari serji, disturbi newropsikjatriċi u disturbi tal-ġilda u ta' sensittività eċċessiva.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza għal effikaċja klinikament sinifikanti ta' prodotti li fihom modafinil f'hedla eċċessiva assoċjata ma' disturb li jtellef l-irqad, disturb fl-irqad minhabba x-xogħol bix-xift u insomnja idjopatika, hija limitata hafna u għalhekk kull benefiċċju potenzjali għall-pazjenti huwa misbuq mir-riskji identifikati.
- Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju:
 - Huwa pożittiv taht kundizzjonijiet normali tal-użu għal hedla eċċessiva assoċjata man-narkolessija
 - Mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali tal-użu għal hedla eċċessiva assoċjata ma' apneja li ttellef l-irqad
 - Mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali tal-użu għal hedla eċċessiva assoċjata ma' disturb fl-irqad minhabba xogħol bix-xift
 - Mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet normali tal-użu għal hedla assoċjata ma' ipersomnja idjopatika

Bħala konsegwenza, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq skont il-kundizzjonijiet stabbiliti f'Anness IV, li għalihom, l-emendi tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal prodotti li fihom modafinil (ara Anness I).

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U FULJETT TA' TAGHRIF

Nota: Dan l-SPC u fuljett ta' tagħrif hija l-verżjoni valida fil-hin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni l-Awtoritajiet Kompetenti tal-Istati Membri, flimkien mal-Istat Membru ta' Referenza, se jaġġornaw l-informazzjoni tal-prodott kif meħtieġ. Għalhekk, dan l-SPC u fuljett ta' tagħrif jista' ma jirrappreżentax il-kitba attwali.

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prodotti mediċinali li fihom modafinil (ara Anness I) prodotti 100 mg pilloli
Prodotti mediċinali li fihom modafinil (ara Anness I) prodotti 200 mg pilloli
Ara Anness I – Biex jimtela mill-pajjiż partikolari.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prodotti mediċinali li fihom Modafinil huma indikati f'persuni adulti għal kura ta' rqaq eċċessiv assoċjat ma' narkolepsija bi jew mingħajr kataplessija

Irqaq eċċessiv hu definit bħala diffikultà biex persuna jirnexxielha tibqa' mqajma u zieda fil-probabbiltà li torqod f'sitwazzjonijiet li ma jkunux adattati.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn, jew taħt is-supervizjoni ta' tabib b'għarfien adattat ta' disturbi indikati (ara sezzjoni 4.1).

Dijanjsi ta' narkolepsija għandha ssir skont il-linja gwida tal-Klassifikazzjoni Internazzjonali ta' Disturbi fl-Irqaq (ICSD2).

Il-monitoraġġ tal-pazjent u evalwazzjoni klinika tal-htieġa għal kura għandhom jitwettqu fuq bażi perjodika

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' kuljum hi ta' 200 mg. Id-doża totali ta' kuljum tista' tittiehed bħala doża waħda filgħodu jew bħala żewġ dozi filgħodu u f'nofsinhar, skont l-evalwazzjoni tal-pazjent mit-tabib u r-rispons tal-pazjent.

Dozi ta' sa 400 mg f'doża waħda jew f'żewġ dozi maqsuma jistgħu jintużaw f'pazjenti b'rispons insuffiċjenti għad-doża inizjali ta' 200 mg ta' modafinil.

Użu fit-tul

Tobba li jagħtu riċetta għal modafinil għal perjodu twil ta' zmien għandhom perjodikament jevalwaw mill-ġdid l-użu fit-tul għal pazjenti individwali għax l-effikaċja fit-tul ta' modafinil ma gietx evalwata (> 9 ġimgħat).

Pazjenti b'indeboliment renali

Hemm informazzjoni inadegwata biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Id-doża ta' modafinil ghandu jitnaqqas bin-nofs f'pazjenti b'indeboliment sever epatiku (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-użu ta' modafinil f'pazjenti anzjani. Minhabba l-potenzjal għal tneħħija iktar baxxa u żieda fl-espozizzjoni sistemika, hu rakkomandat li pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena jibdew it-terapija b'doża ta' 100 mg kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Modafinil m'għandux jintuża fi tfal li jkollhom inqas minn 18-il sena minhabba tħassib dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja severa minn moderata sa severa li ma tkunx ikkontrollata f'pazjenti b'aritmiji kardijaċi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijanjosji ta' disturbi fl-irqad

Modafinil għandu jintuża biss f'pazjenti li kellhom evalwazzjoni shiha tal-irqad eċċessiv tagħhom, u li tkun saritilhom dijanjosji ta' narkolepsija b'konformità ma' kriterji dijanjostiċi ICSD. Din l-evalwazzjoni normalment tikkonsisti, flimkien mal-istorja medika tal-pazjent, minn ittestjar ta' kejl tal-irqad fi sfond tal-laboratorju u l-eskluzjoni ta' kawżi possibbli oħrajn tal-irqad esaġerat osservat.

Raxx serju, li jinkludi s-Sindrome ta' Stevens-Johnson, Nekrolisi Epidermali Tossika, u Raxx Minhabba l-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici

Raxx serju li kien jeħtieġ li l-pazjent jiddaħhal l-isptar u t-twaqqif tal-kura, kien irrappurtat bl-użu ta' modafinil li, u dan seħh fi żmien minn 1 sa 5 ġimgħat wara l-bidu tal-kura. Każijiet iżolati kienu rrappurtati wkoll wara kura fit-tul (eż., 3 xhur). Fi provi kliniċi ta' modafinil, l-inċidenza ta' raxx li rriżulta fit-twaqqif tal-mediċina kienet ta' madwar 0.8% (13 minn kull 1,585 persuna) f'pazjenti pedjatriċi (età ta' <17-il sena); dan jinkludi raxx serju. L-ebda raxxijiet serji tal-ġilda ma kienu rrappurtati fi provi kliniċi ta' modafinil fuq persuni adulti (0 minn 4,264 persuna).

Modafinil għandu jitwaqqaf mal-ewwel sinjal ta' raxx u ma jerġax jinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Każijiet rari ta' raxx serju jew ta' periklu għall-ħajja, li jinkludu s-Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), Nekrolisi Epidermali Tossika (TEN), u Raxx Minhabba l-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu rrappurtati f'persuni adulti u tfal fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq madwar id-dinja.

Użu pedjatriku

Minhabba li s-sigurtà u l-effettività fi studji kkontrollati fuq it-tfal ma ġewx stabbiliti, u minhabba r-riskju ta' sensittività eċċessiva serja tal-ġilda u reazzjonijiet avversi psikjatriċi, l-użu ta' modafinil mhuwiex rakkomandat.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'diversi organi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'diversi organi, li jinkludu mill-inqas fatalità wahda fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, seħħew f'rabta temporali mill-qrib mal-bidu tal-kura b'modafinil.

Għalkemm kien hemm numru limitat ta' rapporti, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'diversi organi jistgħu jirriżultaw f'li persuna tiddaħhal l-isptar jew ikunu ta' periklu għall-ħajja. M'hemm l-

ebda fatturi li huma maghrufa li jwassru r-riskju ta' okkorrenza jew is-severità ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'diversi organi assoċjati ma' modafinil. Sinjali u sintomi ta' dan id-disturb kienu differenti; madankollu, il-pazjenti tipikament, għalkemm mhux esklussivament, kellhom deni u raxx assoċjati ma' involviment ta' sistemi ta' organi oħrajn. Manifestazzjonijiet assoċjati oħrajn kienu jinkludu mijokardite, epatite, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali, abnormalitajiet ematoloġiċi (eż., eosinofilija, lewkopenija, tromboċitopenija), ħakk, u astenja.

Minhabba li sensittività eċċessiva f'diversi organi hi varjabbli fl-espressjoni tagħha, sintomi u sinjali ta' sistemi ta' organi oħrajn, mhux imsemmija hawnhekk, jista' jseħhu.

Jekk reazzjoni ta' sensittività eċċessiva f'diversi organi tkun issuspettata, modafinil għandu jitwaqqaf.

Disturbi psikjatriċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' disturbi psikjatriċi *de novo* jew l-aggravament ta' disturbi psikjatriċi li kienu jeżisti minn qabel (ara hawn taht u sezzjoni 4.8) f'kull aġġustament ta' doża u mbagħad regolarment matul il-kura. Jekk jiżviluppaw sintomi psikjatriċi b'rabta mal-kura ta' b'modafinil, modafinil għandu jitwaqqaf u ma jergax jinbeda. Għandu jkun hemm kawtela meta modafinil jingħata lil pazjenti bi storja medika ta' disturbi psikjatriċi li jinkludu psikosi, dipressjoni, manija, ansjetà maġġuri, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqad jew abbuż mid-drogi (ara hawn taht).

Ansjetà

Modafinil hu assoċjat mal-bidu jew aggravament ta' ansjetà. Pazjenti b'ansjetà maġġuri għandhom jirċievu l-kura b'modafinil biss f'taqsimha speċjalizzata.

Imġiba marbuta ma' suwiċidju

Imġiba marbuta ma' suwiċidju (li tinkludi tentattivi ta' suwiċidju u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'modafinil. Pazjenti kkurati b'modafinil għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għall-bidu jew l-aggravament ta' imġiba marbuta ma' suwiċidju. Jekk jiżviluppaw sintomi marbuta ma' suwiċidju minhabba modafinil, il-kura għandha titwaqqaf.

Sintomi psikotiċi jew maniċi

Modafinil hu assoċjat mal-bidu jew l-aggravament ta' sintomi psikotiċi jew sintomi maniċi (li jinkludu alluċinazzjonijiet, delużjonijiet, aġitazzjoni jew manija). Pazjenti kkurati b'modafinil għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għall-bidu jew l-aggravament ta' sintomi psikotiċi jew maniċi. Jekk isehhu sintomi psikotiċi jew maniċi, jista' jkun hemm bżonn li modafinil jitwaqqaf.

Disturbi bipolari

Għandu jkun hemm kawtela bl-użu ta' modafinil f'pazjenti b'disturb bipolari komorbidu minhabba tħassib li possibbilment jista' jiġi kkawżat episodju mhallat/maniku f'dawn il-pazjenti.

Imġiba aggressiva jew ostili

Il-bidu jew l-aggravament ta' imġiba aggressiva jew ostili jistgħu jiġu kkawżati mill-kura b'modafinil. Pazjenti kkurati b'modafinil għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għall-bidu jew l-aggravament ta' imġiba aggressiva jew ostili. Jekk isehhu dawn is-sintomi, jista' jkun hemm bżonn li modafinil jitwaqqaf.

Riskji kardjovaskulari

ECG hi rakkomandata fil-pazjenti kollha qabel tinbeda l-kura b'Modafinil. Pazjenti b'riżultati mhux normali għandhom jirċievu evalwazzjoni speċjalizzata addizzjonali u kura qabel ma' tiġi kkunsidrata kura b'Modafinil.

Il-pessjoni tad-demmi u r-rata ta' taħbit ta' qalb għandhom jiġu mmonitorjati regolarment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu modafinil. Modafinil għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw aritmija jew pressjoni għolja moderata sa severa u ma jergghux jinbdew fuqu sakemm il-kundizzjoni tkun ġiet evalwata u kkurata b'mod adegwat.

Il-pilloli modafinil mhumx rakkomandati f'pazjenti bi storja medika ta' ipertrofija ventrikulari tax-xellug jew kor pulmonale u f'pazjenti b'mitral valve prolapse li kellhom is-sindrome ta' mitral valve

prolapse meta kienu qed jirċievu stimulant tas-CNS fil-passat. Din is-sindrome jista' jkun preżenti b'tibdil iskemiku fl-ECG, uġigh fis-sider jew aritmija.

Nuqqas ta' rqad

Minhabba li modafinil jippromwovi l-qawmien, wiehed għandu juża kawtela għal sinjali ta' nuqqas ta' rqad.

Manteniment ta' iġjene tal-irqad

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li modafinil mhuwiex sostitut għall-irqad u għandha tinzamm iġjene tajba tal-irqad. Passi biex tiġi żgurata iġjene tajba tal-irqad tista' tinkludi evalwazzjoni ta' teħid ta' kaffeina.

Pazjenti li jużaw kontraċettivi sterojdjali

Nisa li huma sesswalment attivi u li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jinbdew fuq programm ta' kontraċezzjoni qabel ma jieħdu modafinil. Billi l-effettività ta' kontraċettivi sterojdjali tista' titnaqqas meta jintużaw ma' modafinil, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni jew li jintużaw fl-istess hin huma rakkomandati, u għal xahrejn wara t-twaqqif ta' modafinil (ara wkoll 4.5 fir-rigward ta' interazzjoni potenzjali ma' kontraċettivi sterojdjali).

Abbuż, użu hazin, diverzjoni

Filwaqt li studji b'modafinil urew potenzjal għal dipendenza, il-possibbiltà ta' dipendenza bl-użu fit-tul ma tistax tiġi eskluża għal kollox.

Għandu jkun hemm kawtela meta modafinil jingħata lil pazjenti bi storja ta' abbuż mill-alkoħol, drogi jew sustani illeċiti.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Modafinil jista' jżid il-metabolizmu tiegħu stess permezz ta' induzzjoni ta' attività ta' CYP3A4/5, iżda l-effett hu modest u mhux mistenni li jkollu konsegwenzi kliniċi sinifikanti.

Mediċini kontra l-konvulżjonijiet: L-ghoti flimkien ta' inducers qawwija ta' attività ta' CYP, bħal carbamazepine u phenobarbital, jista' jnaqqas il-livelli ta' modafinil fil-plażma. Minhabba inibizzjoni possibbli ta' CYP2C19 minn modafinil u t-trażzin ta' CYP2C9, it-tnehhija ta' phenytoin tista' titnaqqas meta modafinil jingħata fl-istess hin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tossiċità minn phenytoin, u kejl ripetut tal-livelli ta' phenytoin fil-plażma jista' jkun xieraq meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b'modafinil.

Kontraċettivi sterojdjali: L-effettività ta' kontraċettivi sterojdjali tista' tiġi indebolita minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4/5 minn modafinil. Metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni jew li jintużaw fl-istess hin huma rakkomandati għal pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati b'modafinil. Kontraċezzjoni adegwata ser tkun teħtieġ it-tkomplija ta' dawn il-metodi għal xahrejn wara t-twaqqif ta' modafinil.

Antidipressanti: Numru ta' antidipressanti triċikliċi u inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin huma fil-biċċa l-kbira tagħhom metabolizzati minn CYP2D6. F'pazjenti b'defiċjenza ta' CYP2D6 (madwar 10% tal-popolazzjoni Kawkasa) passaġġ metaboliku li hu normalment anċillari li jinvolvi CYP2C19 isir aktar importanti. Billi modafinil jista' jinibixxi CYP2C19, dożi iktar baxxi ta' antidipressanti jistghu jkunu meħtieġa f'dawn il-pazjenti.

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem: Minhabba trażzin possibbli ta' CYP2C9 minn modafinil, it-tnehhija ta' warfarin tista' titnaqqas meta modafinil jingħata fl-istess hin. Il-hinijiet tal-protrombin għandhom jiġu mmonitorjati regolarment matul l-ewwel xahrejn tal-użu ta' modafinil u wara tibdil fid-dożaġġ ta' modafinil.

Prodotti mediċinali ohrajn: Sustanzi li fil-biċċa l-kbira tagħhom jiġu eliminati permezz tal-metabolizmu ta' CYP2C19, bħal diazepam, propranolol u omeprazole, jista' jkollhom tnehhija mnaqqsa meta modafinil jingħata magħhom, u għaldaqstant jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-

dożaġġ. Flimkien ma' dan, induzzjoni *in vitro* ta' attivitajiet ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4/5 kienet osservata f'epatociti tal-bniedem, u li din kellha ssehh *in vivo*, kieku kienet tnaqqas il-livelli fid-dem ta' mediċini metabolizzati minn dawn l-enzimi, u b'hekk possibbilment tnaqqas l-effettività terapewtika tagħhom. Riżultati minn studji dwar interazzjoni klinika jissuġġerixxu li l-ikbar effetti jistgħu jkunu fuq substrati ta' CYP3A4/5 li jgħaddu minn eliminazzjoni presistemika sinifikanti, partikularment permezz ta' enzimi ta' CYP3A fl-apparat gastrointestinali. Eżempji jinkludu ciclosporin, inibituri tal-protease tal-HIV, buspirone, triazolam, midazolam u l-biċċa l-kbira tal-imblokkaturi tal-kanal tal-calcium u statins. F'rapport dwar każ partikulari, kien osservat tnaqqis ta' 50% fil-koncentrazzjoni ta' ciclosporin f'pazjent li kien qed jirċievi ciclosporin, li fih kienet inbdiet kura fl-istess hin b'modafinil.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' modafinil f'nisa tqal.

Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Modafinil mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal hlief jekk ikunu qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Billi modafinil jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċezzjoni orali, metodi addizzjonali alternattivi ta' kontraċezzjoni huma meħtieġa (ara sezzjoni 4.5)

Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' Modafinil u l-metaboliti fil-halib. Modafinil m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-ebda dejta mhi disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti b'livelli mhux normali ta' rqaq li jieħdu modafinil għandhom jingħataw parir li l-livell tagħhom ta' qawmien jista' ma jergax lura għan-normal. Pazjenti li jkollhom irqad eċċessiv, li jinkludu dawq li jkunu qed jieħdu modafinil, għandhom jiġu evalwati mill-ġdid b'mod frekwenti għal grad tagħhom ta' rqaq u, jekk ikun xieraq, jingħataw parir biex jevitaw li jsuqu u kwalunkwe attività ohra potenzjalment perikoluża. Effetti mhux mixtieqa bħal vista mċajpra jew sturdament jistgħu wkoll jaffettwaw il-hila li wiehed isuq (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi u/jew wara t-tqegħid fis-suq tal-mediċina. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi kkunsidrati li huma mill-inqas possibbilment marbuta mal-kura, fi provi kliniċi li kienu jinvolvu 1,561 pazjent li kienu qed jieħdu modafinil kienu kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $\leq 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $\leq 1/100$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Ir-reazzjoni avversa tal-mediċina li kienet irrappurtata bl-iktar mod komuni kien l-uġiħ ta' ras, u dan affettwa madwar 21% tal-pazjenti. Dan ikun normalment hafif jew moderat, jiddependi mid-doża, u jgħib fi żmien ftit jiem.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Mhux komuni: faringite, sinusite

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: eosinofilja, lewkopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux komuni: reazzjoni allergika żgħira (eż., sintomi ta' hayfever)

Mhux magħrufa: Anġjoedema, urtikarja ((horriqija), Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (ikkaratterizzati minn sintomi bħal deni, raxx, limfadenopatija u evidenza ta' involviment oħra fl-istess hin ta' organi)

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: nuqqas ta' aptit

Mhux komuni: iperkolesterolemija, iperglicemija, dijabete mellitus, żieda fl-aptit

Disturbi psikjatriċi

Komuni: nervożità, nuqqas ta' rqad, ansjetà, dipressjoni, hsibijiet mhux normali, konfużjoni.

Mhux komuni: problemi biex torqod, nuqqas ta' stabbiltà emozzjonali, tnaqqis fil-libido, ostilità, dipersonalizzazzjoni, disturbi fil-personalità, holm mhux normali, aġitazzjoni, aggressjoni, formazzjoni ta' hsieb biex jitwettaq suwiċidju

Rari: allucinazzjonijiet, manija, psikozi.

Mhux magħrufa: delużjonijiet

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: uġiġħ ta' ras

Komuni: sturdament, nġhas, parestesija

Mhux komuni: diskinesija, ipertonija, iperkinetika, amnesija, emigranja, roġħda, sturdament, stimulazzjoni tas-CNS, ipoestesija, nuqqas ta' koordinazzjoni, disturbi fil-moviment, disturbi fid-diskors, tibdil fit-togħma

Disturbi fl-ġhajnejn

Komuni: vista mċajpra

Mhux komuni: vista mhux normali, ġhajnejn xotti

Disturbi fil-qalb

Komuni: palpitazzjonijiet, takikardija, palpitazzjoni

Mhux komuni: extrasystoles, aritmija, bradikardija

Disturbi vaskulari

Komuni: vażodilatazzjoni

Mhux komuni: pressjoni għolja, pressjoni baxxa

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: qtuġħ ta' nifs, żieda fis-sogħla, azzma, tinfarag, rinite

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: uġiġħ addominali, nawsja, ħalq xott, dijarea, dispepsja, stitikezza

Mhux komuni: gass, rifluss, rimettar, disfagġja, glossite, ulċeri tal-ħalq

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Mhux komuni: għaraq, raxx, akne, ħakk tal-ġilda

Mhux magħrufa: reazzjonijiet serji tal-ġilda, li jinkludu eritema multiforme, is-Sindrome ta' Stevens-Johnson, Nekrolisi Epidermali Tossika, u Raxx Minhabba l-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS).

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Mhux komuni: uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġhonq, majalġja, mijastenja, bughawwieġ fir-riglejn, artralġja, kontrazzjonijiet involontarji

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: awrina mhux normali, frekwenza urinarja

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Mhux komuni: disturbi fil-mestrwazzjoni

Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Komuni: astenja, uġiġh fis-sider

Mhux komuni: edema periferali, ghatx

Investigazzjonijiet

Komuni: testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, kienu osservati żidiet fil-livell ta' alkaline phosphatase u gamma glutamyl transferase marbuta mad-doża.

Mhux komuni: ECG mhux normali, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż

4.9 Doża eċċessiva

Is-sintomi li l-bieċa l-kbira akkompanjaw doża eċċessiva b'modafinil, waħdu jew flimkien ma' medicini ohrajn, kienu jinkludu: nuqqas ta' rqad, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali bħal nuqqas ta' kwiet fil-ġisem, diżorjentazzjoni, konfużjoni, tqanqil u allucinazzjonijiet; tibdil digestiv bħal nawseja u dijarea; u tibdil kardjovaskulari bħal takikardija, bradikardija, pressjoni għolja u uġiġh fis-sider.

Immaniġġjar

Emesi sfurzata jew hasil gastriku għandu jiġi kkunsidrat. Pazjenti li jiddaħhlu l-isptar u sorveljanza tal-istat psikomotoreju; hu rakkomandat li jsir monitoraġġ jew sorveljanza kardjovaskulari sakemm is-sintomi tal-pazjent ifiequ.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiċi, simpatomimetiċi li jaġixxu b'mod ċentrali, Kodiċi ATC: N06BA

Modafinil jippromwovi l-qawmien f'varjetà ta' speċi, li jinkludu l-bniedem. Il-mekkanizmu(i) preċiż li permezz tiegħu modafinil jippromwovi l-qawmien mhuwiex magħruf.

F'mudelli mhux kliniċi, modafinil għandu interazzjonijiet bejn dgħajfa u negligibbli ma' riċetturi involuti fir-kontroll tal-istati ta' rqad/qawmien (eż., adenosine, benzodiazepine, dopamine, GABA, istamina, melatonin, norepinephrine, orexin, u serotonin). Modafinil ukoll ma jinibixxi l-attivitàjiet ta' adenylyl cyclase, catechol-O-methyltransferase, glutamic acid decarboxylase MAO-A jew B, nitric oxide synthetase, phosphodiesterases II-VI, jew tyrosine hydroxylase. Filwaqt li modafinil mhuwiex agonist ta' riċettur ta' dopamine li jaġġixxi b'mod dirett, dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li modafinil jehel mat-trasportatur ta' dopamine u jinibixxi l-assorbiment mill-ġdid ta' dopamine. L-effetti ta' modafinil li jippromwovu l-qawmien huma antagonizzati minn antagonisti ta' riċetturi ta' D1/D2, u dan jissuggerixxi li għandu attività agonista indiretta.

Ma jidhirx li modafinil hu agonist dirett ta' α_1 -adrenoceptor. Madankollu, modafinil jehel mat-trasportatur norepinephrine u jinibixxi l-assorbiment ta' norepinephrine, izda dawn l-interazzjonijiet huma iktar dgħajfa minn daww osservati mat-trasportatur ta' dopamine. Għalkemm qawmien ikkaġunat minn modafinil jista' jittaffa mill-antagonist ta' α_1 -adrenoceptor, prazosin, f'sistemi ohrajn ta' assaġġ (eż. vas deferens) li jirrispondu għal agonisti ta' α -adrenoceptor, modafinil hu inattiv.

F'mudelli mhux kliniċi, dozi ta' methylphenidate u amphetamine li jippromwovu l-qawmien b'mod ugwali, iżidu attivazzjoni newronali fil-moħħ kollu, filwaqt li modafinil, b'kuntrast ma' stimulant psikomotoreji klassiċi, prinċipalment jaffettwa żoni fil-moħħ implikati fil-kontroll tal-eċċitament, irqad, qawmien u vigilanza.

Fil-bnedmin, modafinil iġib lura u/jew itejjeb il-livell u tul ta' żmien tal-qawmien u l-attenzjoni matul il-jum b'mod relatat mad-doża. L-ġhoti ta' modafinil jirriżulta f'tibdil elettrofizjoloġiku li hu indikattiv ta' żieda fl-attenzjoni u titjib f'kejl oġġettiv ta' hila li persuna tibqa' mqajma.

L-effikaċja ta' modafinil f'pazjenti b'apnea ostruttiva waqt l-irqad (OSA) li juru nġhas eċċessiv matul il-jum minkejja l-kura bi pressjoni pożittiva kontinwa tal-passaġġ tan-nifs (CPAP) ġiet studjata fi provi kliniċi kkontrollati li damu żmien qasir u li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali. Għalkemm kien osservat titjib statistikament sinifikanti fl-irqad, il-qawwa tal-effett u r-rata ta' rispons għal modafinil kienu żgħar meta evalwati permezz ta' kejl oġġettiv u limitati għal subpopolazzjoni żgħira tal-pazjenti kkurati. Minhabba dan il-fatt, u minhabba l-profil tas-sigurtà magħruf tiegħu, il-benefiċċju li ntwerja jingheleb mir-riskji.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Modafinil hu kompost raċemiku, u l-enantiomers għandhom farmakokinetika differenti fejn it- $t_{1/2}$ tal-eliminazzjoni tal-R-isomer hi tliet darbiet iktar minn dik tal-S-isomer f'persuni adulti.

Linearità/non-linearità

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' modafinil huma lineari u jiddependu mill-hin. L-espożizzjoni sistemika tiżdied b'mod li hu proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta' 200-600 mg.

Assorbiment

Modafinil jiġi assorbit tajjeb b'konċentrazzjoni massima fil-plażma li tintlaħaq madwar minn tnejn sa erba' sigħat wara l-ġhoti.

L-ikel m'għandu l-ebda effett fuq il-bijodisponibilità totali ta' modafinil; madankollu, l-assorbiment (t_{max}) jista' jittardja b'madwar siegħa jekk jittiehed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Modafinil jehel b'mod moderat mal-proteini fil-plażma (madwar 60%), primarjament mal-albumina, li jindika li hemm riskju baxx ta' interazzjoni ma' mediċini li jehlu bil-qawwa.

Bijotrasformazzjoni

Modafinil hu metabolizzat mill-fwied. Il-metabolit prinċipali (40 – 50% tad-doża), modafinil acid, m'għandu l-ebda attività farmakoloġika.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' modafinil u l-metaboliti tiegħu hi prinċipalment mill-kliewi, bi proporzjon żgħir li jitneħħa mhux mibdul ($< 10\%$ tad-doża).

Il-half-life effettiva tal-eliminazzjoni ta' modafinil wara doži multipli hi ta' madwar 15-il siegħa.

Indeboliment renali

Insuffiċjenza severa kronika renali (tneħħija tal-kreatinina sa 20 mL/min) ma affettwatx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' modafinil li jingħata f'doża ta' 200 mg, iżda l-espożizzjoni għal aċidu ta' modafinil żdiedet b'9 darbiet. Hemm informazzjoni inadegwata biex jiġu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti biċ-ċirrozi, it-tneħħija orali ta' modafinil tnaqset b'madwar 60%, u l-konċentrazzjoni fl-istat fiss irduppjat meta mqabbel ma' valuri f'persuni b'saħħithom. Id-dożaġġ ta' modafinil għandu jitnaqqas bin-nofs f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Popolazzjoni anzjana

Hemm deġta limitata disponibbli dwar l-użu ta' modafinil f'pazjenti anzjani. Minhabba l-potenzjal għal tneħħija iktar baxxa u żieda fl-espożizzjoni sistemika, hu rakkomandat li pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena jibdew it-terapija b'doża ta' 100 mg kuljum.

Popolazzjoni Pedjatrika

Għal pazjenti ta' minn 6 sa 7 snin, il-half-life stmata hi ta' madwar 7 sigħat, u din tiżdied hekk kif tiżdied l-età sakemm il-valuri tal-half-life jilhqgħu dawk fl-adulti (madwar 15-il siegħa). Din id-differenza fit-tnehhija tiġi parzjalment kkompensata mid-daqs iżgħar ta' pazjenti iżgħar u piż iktar baxx li tirriżulta f'espożizzjoni komparabbli wara l-ghoti ta' dozi komparabbli. Konċentrazzjonijiet oġġla ta' wieħed mill-metaboliti li jkun jiċċirkola, modafinil sulfone, huma preżenti fit-tfal u fl-adolesxenti meta mqabbla mal-adulti.

Flimkien ma' dan, wara l-ghoti ta' dozi ripetuti ta' modafinil lil tfal u adolesxenti, kien osservat tnaqqis fl-espożizzjoni sistemika li jiddependi fuq il-hin, li jilhaq l-istat stabbli tiegħu f'madwar is-6 ġimgħa. Għadarba jintlaħaq l-istat fiss, il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' modafinil ma jidhrux li jinbidlu bit-tkomplija tal-ghoti sa żmien sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji dwar it-tossikoloġija permezz ta' dozi waħidhom u ripetuti ma żvelaw l-ebda azzjoni tossika partikulari fl-annimali.

Modafinil mhuwiex ikkunsidrat li hu mutageniku jew karċinogeniku.

Studji dwar it-tossicità fir-riproduzzjoni li saru fil-firien u l-fniek wrew żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet skelettriċi (tibdil fin-numri ta' kustilji u dewmien fl-ossifikazzjoni), letalità embriju-fetali (telf ta' qabel l-impjantazzjoni u assorbimenti mill-ġdid) u xi evidenza ta' żieda fi frieh li jitwieldu mejtin (fil-firien biss), fl-assenza ta' tossicità materna, f'espożizzjonijiet klinikament rilevanti. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità u l-ebda evidenza ta' potenzjal teratoġeniku f'espożizzjonijiet sistemiċi ekwivalenti għad-doża massima rakkomandata fil-bniedem.

Studji dwar it-tossicità fir-riproduzzjoni ma żvelaw l-ebda effett fuq il-fertilità, u lanqas xi effett teratoġeniku, u lanqas xi effett fuq il-vijabilità, it-tkabbir jew l-iżvilupp tal-frieh.

L-espożizzjoni tal-annimali għal modafinil, ibbażata fuq livelli attwali tal-plażma fi studji ġenerali dwar tossikoloġija, riproduzzjoni u karċinogeneċità, kienet inqas minn, jew simili għal dak li hu mistenni fil-bnedmin. Din iċ-ċirkustanza hi r-riżultat ta' awtoinduzzjoni metabolika osservata fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Madankollu, l-espożizzjoni fl-annimali fuq bażi ta' doża mg/kg għal modafinil fi studji ġenerali dwar tossikoloġija, riproduzzjoni u karċinogeneċità, kienet ikbar mill-espożizzjoni mistennija, ikkalkulata fuq bażi simili, fil-bnedmin.

Fl-istudju dwar il-firien qabel u wara t-twelid, il-konċentrazzjoni ta' modafinil fil-halib kienet madwar 11.5 darbiet oġġla milli fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.2 Inkompatibilitajiet

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

[Biex jimtela mill-pajjiż partikolari]

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Prodotti mediċinali li fihom Modafinil 100 mg Pilloli

Prodotti mediċinali li fihom Modafinil 200 mg Pilloli

Modafinil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok kwalunkwe effetti sekondarji li jinkwetaw, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew infermiera tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhuma prodotti mediċinali li fihom Modafinil u għalxiex jintużaw
2. Qabel ma tiehu prodotti mediċinali li fihom Modafinil
3. Kif tiehu prodotti mediċinali li fihom Modafinil
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen prodotti mediċinali li fihom Modafinil
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUMA PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM MODAFINIL U GħALXIEX JINTUŻAW

Is-sustanza attiva fil-pilloli hi modafinil.

Modafinil jista' jittiehed minn persuni adulti li jbatu minn narkolepsija biex jgħin视角 jibqgħu imqajmin. In-narkolepsija hi kundizzjoni li tikkawża nġhas eċċessiv matul il-jum u tendenza li torqod għal għarrieda f'sitwazzjonijiet mhux adattati (attakki ta' rqađ). Modafinil jista' jtejjeb in-narkolepsija tiegħek u jnaqqas il-probabbiltà li jkollok attacchi ta' rqađ, iżda jista' xorta jkun hemm metodi oħrajn li bihom tista' ttejjeb il-kundizzjoni tiegħek u t-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan.

2. QABEL MA TIEHU PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM MODAFINIL

Tihux prodotti mediċinali li fihom Modafinil jekk inti:

- **Allergiku/a** (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal modafinil jew għal xi sustanzi oħra ta' dawn il-pilloli (ara sezzjoni 6 'X' fihom prodotti mediċinali li fihom Modafinil').
- Għandek **tahbit irregolari tal-qalb**.
- Għandek **pressjoni tad-demem għolja moderata sa severa u mhux ikkontrollata** (ipertensjoni).

Oqgħod attent hafna bi prodotti mediċinali li fihom Modafinil jekk inti

- Għandek kwalunkwe **problemi tal-qalb** jew **pressjoni tad-demem għolja**. It-tabib tiegħek ser ikollu bżonn jiċċekkja dawn il-problemi regolarment waqt li tkun qed tiehu prodotti mediċinali li fihom Modafinil.
- Xi darba kellek **dipressjoni, burdati ta' dwejjaq, ansjetà, psikożi** (titlef il-kuntatt mar-realtà) jew **manija** (eċċitament żejjed jew thossok ferħan b'mod esagerat) jew **disturb bipolari** minhabba li prodotti mediċinali li fihom Modafinil jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni tiegħek.
- Għandek problemi tal-**kliewi** jew **problemi tal-fwied** (għax ikun hemm bżonn li tiehu doża iktar baxxa).

- Kellek **problemi bl-alkohol jew drogi** fil-passat.

Tfal li ghandhom inqas minn 18-il sena m'ghandhomx jiehdu din il-medicina.

Affarijiet ohrajn li ghandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek dwarhom

- Xi nies irrappurtaw li kellhom **hsibijiet** jew **imġiba suwiċidali** jew **aggressiva** waqt li kienu qed jiehdu din il-medicina. **Ghid lit-tabib tieghek immedjatment** jekk tinnota li qed issir **imdejjaq, thossok aggressiv jew ostili** lejn nies ohrajn jew ikollok **hsibijiet suwiċidali** jew tibdil iehor fl-imġiba tieghek (ara sezzjoni 4). Tista' tikkunsidra li titlob lil membru tal-familja jew habib tal-qalb biex jghinek halli tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil iehor fl-imġiba tieghek.
- Din il-medicina ghandha l-potenzjal li ġġielghek issir dipendenti fuqha wara li tkun użajtha fit-tul. Jekk ikun hemm bżonn li tehodha għal żmien twil, it-tabib tieghek ser jiċċekkja regolarment li ghadha l-ahjar medicina għalik.

Meta tuża medicini ohra

Jekk jogħġbok ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww minghajr ricetta. Prodotti medicinali li fihom Modafinil u ċerti medicini ohrajn jistgħu jaffettwaw lil xulxin u t-tabib tieghek jista' jkollu bżonn li jagġusta d-dożi li qed tiehu. Hu speċjalment importanti jekk qed tiehu kwalunkwe mill-medicini li ġejjin kif ukoll prodotti medicinali li fihom Modafinil

- Kontraċettivi ormonali (li jinkludu l-pillola kontraċettiva, impjanti, tagħmir ġol-utru (IUDs) u patches). Ser ikollok bżonn li tikkunsidra metodi ohrajn ta' kontraċezzjoni waqt li tkunu qed tiehu prodotti medicinali li fihom Modafinil, u għal xahrejn wara li twaqqaf il-kura, minhabba li prodotti medicinali li fihom Modafinil inaqqsu l-effettività tagħhom.
- **Omeprazole** (għal rifluss tal-aċidu, indigestjoni jew ulċeri).
- Medicini antivirali għal kura ta' infezzjoni bl-HIV (inibituri tal-protease (eż. indinavir jew ritonavir).
- **Ciclosporin** (jintuża biex jiġi evitat it-tiċhid ta' organu tat-trapjant, jew għal artrite jew psorjasi).
- Medicini għal **epilessija** (eż. carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin).
- Medicini għal **dipressjoni** (eż. amitriptyline, citalopram jew fluoxetine) jew **ansjetà** (eż. diazepam).
- Medicini għat-traqqiq tad-demem (eż. **warfarin**). It-tabib tieghek ser jimmonitorja l-hinijiet li d-demem tieghek jiehdu biex jagħqad matul il-kura.
- Imblokkaturi tal-kanal tal-calcium jew imblokkaturi beta għal **pressjoni tad-demem għolja** jew problemi tal-qalb (eż. amlodipine, verapamil jew propranolol).
- Medicini li fihom statins biex ibaxxu l-livell ta' **kolesterol** (eż. atorvastatin jew simvastatin).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila (jew taħseb li tista' tkun tqila, jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila, jew jekk qed tredda', m'ghandekx tiehu prodotti medicinali li fihom Modafinil. Mhux magħruf jekk il-medicina tieghek tistax tkun ta' hsara lit-tarbija mhux imwiolda tieghek.

Kellem lit-tabib tieghek dwar metodi ta' kontraċezzjoni li jkunu adattati għalik waqt li tkun qed tiehu prodotti medicinali li fihom Modafinil (u għal xahrejn wara li tieqaf tehodhom) jew jekk ghandek kwalunkwe problemi ohrajn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Prodotti medicinali li fihom Modafinil jistgħu jikkawżaw vista mċajpra jew sturdament f'sa minn persuna 1 minn kull 10. Jekk tkun affettwat jew tinnota li waqt li tkun qed tuża din il-medicina, xorta thossok bi nġhas hafna, tippruvax issuq jew thaddem makkinarju.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' prodotti medicinali li fihom Modafinil

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. KIF GHANDEK TIEHU PRODOTTI MEDICINALI LI FIHOM MODAFINIL

Dejjem ghandek tiehu prodotti mediċinali li fihom Modafinil skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma.

Adulti

Id-doża tas-soltu hi ta' 200 mg kuljum. Din tista' tittiehed darba kuljum (filgħodu) jew tinqasam f'żewġ doži kuljum (100 mg filgħodu u 100 mg f'nofsinhar).

F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża tiegħek ta' kuljum għal sa 400 mg.

Pazjenti anzjani (li għandhom iżjed minn 65 sena)

Id-doża tas-soltu hi ta' 100 mg kuljum. Din tista' tittiehed darba kuljum (filgħodu) jew tinqasam f'żewġ doži kuljum (50 mg filgħodu u 50 mg f'nofsinhar). It-tabib tiegħek ser iżid id-doża tiegħek biss (sal-massimu ta' 400 mg kuljum) jekk ma jkollok l-ebda problemi tal-fwied jew tal-kliewi

Persuni adulti bi problemi severi tal-kliewi u tal-fwied

Id-doża tas-soltu hi ta' 100 mg kuljum.

It-tabib tiegħek ser jirrevedi l-kura tiegħek b'mod regolari biex jiċċekkja li tkun adattata għalik.

Jekk tiehu pilloli prodotti mediċinali li fihom Modafinil aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli tista' thossok imdardar, bla kwiet, diżorjentat, konfuż jew eċċitat. Jista' wkoll ikollok diffikultà biex torqod, dijarea, alluċinazzjonijiet (thoss/tara/tisma' affarijiet li ma jkunux hemm), uġiġ fis-sider, tibdil fir-ritmu tat-tahbit ta' qalbek jew fil-pressjoni tad-demm.

Ikkuntattja lid-dipartiment ta' emergenza tal-eqreb sptar jew għid lit-tabib tiegħek jew spizjar immedjatament. Hu dan il-fuljett u kwalunkwe pilloli li jkun fadal miegħek.

Jekk tinsa tiehu prodotti mediċinali li fihom Modafinil

Jekk tinsa tiehu l-mediċina tiegħek, hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu; tihux doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt tiehu.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bha! kull mediċina oħra, prodotti mediċinali li fihom Modafinil jista' jkollhom effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Ghandek tiegħaf tiehu din il-mediċina u **tghid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk

- Ikollok diffikultà għal għarrieda biex tiehu n-nifs jew tharhar, jew jekk wiċċek, ha!qek jew il-gerżuma jibdwu jintefhu.
- Tinnotta raxx tal-ġilda jew ha!k (speċjalment jekk jaffettwa ġismek kollu). Raxxijiet severi jista' jikkawża nfafet jew tqaxxir tal-ġilda, ulċeri f'ha!qek, għajnejk, imniehrek jew fil-partijiet ġenitali. Jista' jkollok ukoll temperatura għolja (deni) u testijiet tad-demm li jkollhom riżultati mhux normali.
- Thoss kwalunkwe tibdil fl-istat tas-saħħa mentali u l-benesseri tiegħek. Is-sinjali jistgħu jinkludu:
 - o tibdil fil-burdata jew ħsibijiet mhux normali,
 - o aggressjoni jew ostilità,
 - o tinsa jew tkun konfuż,

o thossok ferhan b'mod esagerat,
 o eċċitament żejjed jew attività eċċessiva,
 o ansjetà jew nervożità,
 o dipressjoni, formazzjoni ta' hsieb jew imġiba biex jitwettag suwiċidju,
 o aġitazzjoni jew psikożi (titlef il-kuntatt mar-realtà, li jista' jinkludi delużjonijiet jew li thoss/tara/tisma' affarijiet li ma jkunux hemm), thossok maqtugħ mid-dinja jew thoss tmewwit, jew ikollok disturb fil-personalità.

Effetti sekondarji oħra jinkludu dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji **komuni hafna** (li jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras

Effetti sekondarji **komuni** (li jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 10 persuni):

- Sturdament
- Nġhas, għeja estrema jew diffikultà biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- Tkun konxju li t-taħbit ta' qalbek jista' ikun iktar mgħaġel mis-soltu.
- Uġiġh fis-sider
- Fwawar.
- Ħalq xott.
- Telf ta' aptit, thossok imdardar, uġiġh fl-istonku, indigestjoni, dijarea jew stitikezza
- Dgħjufija. Tmewwit jew tnefnim tal-idejn jew tas-saqajn ("qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar").
- Vista mċajpra.
- Testijiet tad-demm li juru kif il-fwied tiegħek qed jahdem li jkollhom riżultati mhux normali (zieda fl-enzimi tal-fwied).

Effetti sekondarji **mhux komuni** (li jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 100 persuna):

- Uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ġhonq, uġiġh fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli, bugħawwieġ fir-riglejn, uġiġh fil-ġogi, kontrazzjonijiet jew roġħda.
- Sturdament (thoss kollox idur bik).
- Diffikultà biex iċċaqlaq il-muskoli b'mod normali jew problemi oħrajn tal-moviment, tensjoni fil-muskoli, problemi fil-koordinazzjoni.
- Sintomi ta' hayfever li jinkludu ħakk fl-imnieher jew imnieher inixxi jew għajnejn idemmghu.
- Żieda fis-sogħla, azzma jew qtugħ ta' nifs.
- Raxx tal-ġilda, akne jew ħakk tal-ġilda.
- Għaraq.
- Tibdil fil-pressjoni tad-demm (għolja jew baxxa), intraċċar mhux normali tal-qalb (ECG), u taħbit tal-qalb irregolari jew li jkun bil-mod mhux bħas-soltu.
- Diffikultà biex tibra', ilsien minfuħ jew ulċeri fil-ħalq.
- Gass eċċessiv, rifluss (ittella' fluwidu mill-istonku), zieda fl-aptit, tibdil fil-piz, għatx jew bidla fis-sens tat-togħma.
- Tkun imdardar (tirremetti)
- Emigranja.
- Problemi biex titkellem.
- Dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm.
- Livell għoli ta' kolesterol fid-demm.
- Idejn u saqajn minfuħin.
- Irqad interrott jew ħolm mhux normali,
- Telf ta' aptit sesswali.
- Tinfagar, uġiġh fil-grizmejn jew passagġi nażali infjammati (sinusite).
- Vista mhux normali jew għajnejn xotti.
- Awrina mhux normali jew tagħmel l-awrina b'mod iktar frekwenti.
- Periods mhux normali.
- Testijiet tad-demm li jkollhom riżultati mhux normali li juru li n-numri taċ-ċelluli bojod tad-demm tiegħek jkunu nbidlu.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jibda jinkwetak jew ikollok xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin, jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermiera tieghek.

5. KIF TAĦŻEN PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM MODAFINIL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tihux din il-mediċina wara d-data ta' skadenza, li tidher fuq l-istrixxa bil-folji u fuq il-kartuna ta' barra wara 'Jis'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fihom prodotti mediċinali li fihom Modafinil

Kull kapsula fiha modafinil (jew 100 mg jew 200 mg bhala s-sustanza attiva. Il-pilloli fihom ukoll [biex timtela mill-pajjiz partikolari] bhala sustanzi mhux attivi.

Id-dehra ta' prodotti mediċinali li fihom Modafinil u l-kontenuti tal-pakkett

[Biex jimtela mill-pajjiz partikolari]

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u manifatturi

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiz partikolari]

Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati membri ta' l-EEA b'dawn l-ismijiet:

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiz partikolari]

Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar f'

ANNEX IV

KUNDIZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza fejn applikabbli, għandhom jiżguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Kommunikazzjoni

Il-MAHs għandhom jinformat lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa dwar ir-riżultati ta' din ir-reviżjoni fuq modafinil permezz ta' Komunikazzjoni Diretta għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa (*Direct Healthcare Professional Communication - DHPC*) li sejra titqassam it-Tnejn wara li jkunu għaddew 5 ijiem mill-adozzjoni tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea. Il-messaġġi ewlenin sar qbil fuqhom mas-CHMP u kull Stat Membru sejjer jiżgura li l-informazzjoni rilevanti hija nkluża fit-traduzzjoni fil-Lingwa Nazzjonali tagħhom, kif applikabbli.

Effett kardjovaskulari

Fi żmien 3 xhur mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni, il-MAHs sejin jipprovdu analiżi dwar il-fattibilità ta' studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari epidemjoloġika. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji għandhom ikunu: l-ewwel okkorrenza ta' infart mijokardjaku, mewt kardjovaskulari, rikoveru l-isptar minhabba marda kardjovaskulari u kull kawża ta' mewt. Jekk l-analiżi tal-fattibilità turi li studju validu xjentifikament, imfassal tajjeb u mġammar b'mod xieraq huwa vijabbli, allura l-MAHs jikkommettu li jissottomettu protokoll dettaljat fi żmien xahrejn u biex jipprezentaw ir-rapport tal-istudju finali fi żmien 6 xhur mit-tlestija tal-istudju.

Użu off-label

Il-MAHs sejin jagħmlu studji dwar l-użu retrospettiv tal-medicina tal-użu ta' modafinil f'ambjent ta' kura primarja, b'dejta miksuba u analizzata tal-inqas mill-UK General Practice Research Database (GPRD). Sejra tingħata aktar kuonsiderazzjoni għall-użu ta' databases f'pajjiżi oħrajn tal-UE bħall-Institute for Drug Outcomes Research (PHARMO) fl-Olanda u Cegedim fi Franza. L-istudju għandu jinbeda fi żmien xahrejn mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni u r-rapport finali għandu jiġi sottomess fi żmien 6 xhur mill-bidu tal-istudju.

Reazzjonijiet tal-ġilda u ta' sensitività eċċessiva

Il-MAHs sejin jagħmlu studju farmakoepidemjoloġiku bl-użu ta' databases ta' klejms relatati kbar fl-Istati Uniti biex jevalwaw aktar l-inċidenza tas-sindromu Stevens-Johnson u nekroliżi tossiċi epidermali. L-istudju huwa mahsub li jinbeda f'Settembru 2010 u r-rapport finali sejjer jiġi sottomess f'4Q2011.

Il-MAHs sejin ikomplu jagħmlu sorveljanza ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda fir-reġistru Ġermaniz tar-Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCAR). Id-dejta sejra tkun ipprezentata f'PSURs futuri ta' modafinil.

Abbuż, użu hażin u devjazzjoni

Il-MAHs sejin jaċċessaw u jissottomettu dejta dwar l-istudju fuq l-użu rikreattiv u d-diverżjoni fost l-istudenti tal-università fir-Renju Unit, li qiegħed jiġi żviluppat mis-Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences - Liverpool John Moores University. Id-dejta għandha tiġi sottomessa ladarba tkun disponibbli mill-investigaturi. L-aġġornamenti dwar id-dejta mill-istudju għandhom jiġu pprezentati f'PSURs futuri ta' modafinil.

Tqala u treddigh

MAH minnhom implimenta reġistru dwar it-tqala fl-Istati Uniti biex jiġbor dejta b'mod sistematiku dwar l-effett tal-espożizzjoni tan-nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għal modafinil matul it-tqala, l-ħlas u t-twelid. L-aġġornamenti dwar id-dejta mill-istudju għandhom ikunu pprezentati f'PSURs futuri ta' modafinil.

Ladarba d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni tkun haġġet, il-MAHs għandhom jissottomettu verżjoni aġġornata tal-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju lill-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, waqt li jikkunsidraw ir-rakkomandazzjonijiet kollha magħmula lis-CHMP waqt il-proċedura u jinkludu l-istudji kollha deskritti bħala kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq.