

ANEXA I

**LISTA DENUMIRILOR COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIILE
MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	comprimate	utilizare orală
Austria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	comprimat	utilizare orală
Belgia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	comprimate	utilizare orală
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimate	utilizare orală
Cipru	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	comprimate	utilizare orală
Republica Cehă	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	comprimate	utilizare orală
Republica Cehă	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	comprimate	utilizare orală

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Danemarca	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	comprimate	utilizare orală
Danemarca	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	comprimate	utilizare orală
Finlanda	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	comprimate	utilizare orală
Finlanda	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	comprimate	utilizare orală
Franța	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	comprimate	utilizare orală
Franța	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	comprimate	utilizare orală

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Franța	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	comprimate	utilizare orală
Germania	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	comprimate	utilizare orală
Grecia	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	comprimate	utilizare orală
Ungaria	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	comprimate	utilizare orală
Islanda	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimate	utilizare orală
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	comprimate	utilizare orală

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	comprimate	utilizare orală
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	comprimate	utilizare orală
Italia	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	comprimate	utilizare orală
Italia	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	comprimate	utilizare orală
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimate	utilizare orală
Olanda	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	comprimate	utilizare orală
Polonia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	comprimate	utilizare orală

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Portugalia	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimate	utilizare orală
Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	comprimate	utilizare orală
Slovacia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	comprimate	utilizare orală
Slovacia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	comprimate	utilizare orală
Spania	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	comprimate	utilizare orală
Spania	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4º Izq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	comprimate	utilizare orală
Suedia	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	comprimate	utilizare orală

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele produsului</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Suedia	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	comprimate	utilizare orală
Marea Britanie	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	comprimate	utilizare orală
Marea Britanie	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	comprimate	utilizare orală
Marea Britanie	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	comprimate	utilizare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele care conțin modafinil (vezi Anexa I)

1. Introducere

Modafinil este un agent de stimulare a stării de veghe. Acesta este autorizat în prezent în 21 de țări din Europa, indicațiile aprobate variind de la un stat membru la altul. Somnolența asociată cu narcolepsia este singura indicație aprobată în toate statele membre în care este autorizat produsul. Celelalte indicații pentru modafinil includ somnolența excesivă asociată cu:

- hipersomnia idiopatică (HI), aprobată în 4 state membre;
- apneea obstructivă în somn (AOS), aprobată în 11 state membre;
- tulburarea de somn cronică cauzată de lucrul în schimburi (TCLS) moderată până la severă, aprobată în 10 state membre.

Modafinil a fost autorizat pentru prima dată în UE în Franța, în iunie 1992. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles, dar cele mai omogene rezultate ale diferitelor studii efectuate relevă efectele inhibitoare asupra transportatorilor de dopamină și norepinefrină.

În 2007, motive de îngrijorare legate de tulburări psihice grave (gânduri/comportamente suicidare, simptome de psihoză și manie) și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat grave (inclusiv eritem multiform și sindromul Stevens-Johnson) au determinat o evaluare de către Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) a datelor disponibile din studiile clinice și din raportările spontane privind reacțiile adverse. Datele din studiile clinice, în special, au dat naștere unor motive de îngrijorare legate de riscul de afecțiuni cutanate grave ce necesită spitalizare în asocieră cu utilizarea de modafinil la copii. Drept urmare, informațiile despre produs pentru modafinil au fost actualizate în întreaga Europă pentru a include atenționări mai severe.

O evaluare ulterioară efectuată de agenția britanică de reglementare a medicamentelor și produselor medicamentoase (MHRA) a relevat motive de îngrijorare suplimentare legate de raportul risc/beneficiu al unora dintre indicațiile pentru care există date foarte limitate referitoare la eficacitate. Datorită riscurilor nou identificate de reacții psihice și cutanate în combinație cu riscuri cardiovasculare, dar și datorită dovezilor privind utilizarea semnificativă pentru indicații neaprobate și motivelor de îngrijorare legate de potențialul abuz, utilizarea necorespunzătoare sau deturnarea utilizării, a fost inițiată de CHMP o evaluare formală a întregului raport risc/beneficiu al modafinilului prin intermediul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 31.

În cadrul acestei evaluări a raportului risc/beneficiu al modafinilului în diferitele sale indicații, CHMP a examinat datele disponibile din studiile preclinice și clinice, raportările spontane, literatura de specialitate publicată și alte date prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) drept relevante. De asemenea, a fost consultat Grupul științific consultativ (SAG) al CHMP.

2. Eficacitate

Narcolepsie

În cele două studii multicentrice, randomizate, de fază 3, dublu-oarbe, controlate prin placebo prezentate, rezultatele obținute cu ambele măsuri obiective de eficacitate utilizate au fost unitare și au demonstrat beneficii statistice semnificative ale modafinilului în comparație cu placebo. Au fost, de

asemenea, observate îmbunătățiri ale măsurătorilor subiective. În general, aceste studii oferă dovada eficacității pe termen scurt a modafinilului în tratarea somnolenței excesive din timpul zilei la pacienții cu narcolepsie.

S-a observat însă că profilul doză-răspuns nu pare să fie liniar. De fapt, nu s-a observat nicio diferență statistic semnificativă între cele două doze de modafinil utilizate (200 și 400 mg) la oricare dintre măsurători.

Mentținerea eficacității pe termen lung nu a fost demonstrată, întrucât datele pe termen lung existente sunt necontrolate.

Apnee obstructivă în somn

În cele două studii multicentrice, randomizate, de fază 3, dublu-oarbe, controlate prin placebo prezentate, s-a observat o îmbunătățire modestă a parametrilor obiectivi mășurați. În studiul 303, 200 mg și 400 mg de modafinil au dus la creșteri ale timpului de menținere a stării de veghe (MWT) de 1,6 și, respectiv, 1,4 minute în comparație cu nivelul inițial de referință. În plus, diferența dintre modafinil și placebo a fost foarte mică (6-10%) în ceea ce privește diferențele considerabile ale MWT. În studiul 402, timpul de testare multiplă a latenței somnului (MSLT) a crescut de la 7,6 minute la nivelul inițial de referință până la 8,6 minute. Aceste diferențe, deși statistic semnificative, sunt foarte mici și, prin urmare, semnificația clinică a acestora este pusă sub semnul întrebării. După 4 săptămâni de tratament, subiecții din studiul 402 prezentau în continuare valori MSLT sub limita normală (respectiv, 10 minute). În plus, nu a existat nicio diferență semnificativă între placebo și modafinil în ceea ce privește procentul de pacienți care își normalizează scorurile MSLT, ceea ce indică faptul că nu a fost stabilit un efect clinic relevant. Au fost observate diferențe statistic semnificative în ceea ce privește parametrii subiectivi (Scala somnului Epworth (ESS) și Impresia clinică globală – schimbare (CGI-C)).

Trebuie menționat că niciunul din studii nu a inclus o măsurătoare obiectivă a somnolenței în cadrul criteriilor de includere, ceea ce ridică întrebări suplimentare cu privire la adecvarea populației recrutate.

Deși ar putea fi observate unele mici îmbunătățiri pe termen scurt ale măsurătorilor obiective ale somnului, efecte mai pronunțate au fost observate la măsurătorile subiective ale somnolenței. Efectele modafinilului asupra somnolenței subiective trebuie interpretate cu prudență, datorită posibilei divulgări a tratamentului în timpul studiilor ca urmare a profilului neuropsihic al modafinilului.

SAG a considerat că, dintre pacienții cu AOS a căror stare era pe deplin optimizată cu tratament de modificare a bolii (cum ar fi presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (PPCR) și la care au fost tratate toate celelalte cauze ale somnolenței, doar o mică sub-populație de pacienți ar putea beneficia potențial de pe urma tratamentului cu modafinil. Cu toate acestea, după evaluarea unei analize a subgrupurilor de pacienți cu AOS pe baza posibilor factori de prognostic, CHMP a concluzionat că aceasta nu a permis identificarea vreunui subgrup specific în care modafinil ar avea cea mai mare probabilitate de a prezenta beneficii. De asemenea, s-a observat că diferențele de natură a fi clinic semnificative în ceea ce privește măsurile obiective ale somnolenței între modafinil și placebo au fost limitate la un procent foarte mic din populația de pacienți inclusă în studiile clinice cu modafinil.

Ca și în studiile cu privire la narcolepsie, nu s-a observat niciun efect asupra raportului doză-răspuns. Doza de 400 mg din studiul 303 nu a condus la diferențe de MWT mai mari sau la un scor ESS îmbunătățit în comparație cu doza de 200 mg.

De asemenea, nu a fost demonstrată nici eficacitatea pe termen lung, întrucât datele existente pe termen lung sunt necontrolate și au fost măsurate doar parametrii subiectivi.

Tulburare de somn cauzată de lucrul în schimburi

În studiul 305 (un studiu randomizat de fază 3, dublu orb, controlat prin placebo), s-a observat o îmbunătățire modestă, dar statistic semnificativă a scorului MSLT. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei creșteri este discutabilă, întrucât, la sfârșitul studiului, pacienții erau în continuare considerați drept grav bolnavi (boala severă conform clasificării internaționale a tulburărilor de somn ICSD-1 este, de obicei, asociată cu scoruri MSLT sub 5). Acest lucru este ilustrat, de asemenea, de faptul că, la sfârșitul studiului, pacienții prezentau un grad suficient de somnolență pentru a întruni criteriile de intrare în studiu (MSLT < 6 minute).

Deși s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor CGI-C și PVT (test de vigilență psihomotorie) pentru subiecții tratați cu modafinil, acestea sunt măsurători subiective, iar valabilitatea pentru utilizare a acestora în acest tip specific de tulburare a somnului nu este clară.

Deși s-a raportat o anumită îmbunătățire în ceea ce privește numărul de accidente sau accidente iminente în timpul navei, nu s-a luat în considerare tipul sau durata navei și nu s-au colectat valori inițiale de referință. Prin urmare, aceste informații au o valoare limitată.

Nici eficacitatea pe termen lung nu a fost demonstrată. Datele existente pe termen lung nu sunt controlate, se bazează pe un parametru subiectiv și nu au demonstrat un efect semnificativ al modafinilului.

În urma consultării cu SAG, CHMP a concluzionat că efectele asupra măsurătorilor atât subiective, cât și obiective nu au oferit dovezi clare ale efectului benefic general.

Hipersomnie idiopatică

Datele prezentate în sprijinul acestei indicații includ în total 6 pacienți, din care cel puțin 2 au prezentat în realitate somnolență excesivă din cauza apneei în somn. Chiar dacă prevalența hipersomniei idiopatice se consideră a fi foarte scăzută (între 1/10 000 și 1/25 000 pentru HI cu timp lung de somn și între 1/11 000 și 1/100 000 pentru HI fără timp lung de somn), iar dificultățile de realizare a studiilor pe scară largă sunt recunoscute, nu se pot trage concluzii care să confirme eficacitatea produsului cu un astfel de set de date limitat.

3. Siguranță

Reacții cutanate și de hipersensibilitate

Într-un cadru post-punere pe piață au fost raportate în total 16 cazuri de sindrom Stevens Johnson/necroliză epidermică toxică/eritem multiform. Trei dintre acestea au avut un rezultat fatal, iar pentru majoritatea cauzalitatea nu a putut fi exclusă. În cadrul studiilor clinice, au fost observate alte 3 cazuri de reacții adverse cutanate grave (RACG), care prezintă un interes deosebit având în vedere rata de incidență de fond rară a acestor evenimente. Faptul că toate cele 3 RACG grave observate în studiile clinice cu modafinil s-au produs la copii indică o incidență mai ridicată a acestor reacții la populația pediatrică.

O asociere cauzală între reacțiile de hipersensibilitate și modafinil este confirmată atât de datele post-punere pe piață, cât și de datele din studiile clinice. În studiile clinice, toți termenii referitori la

hipersensibilitate au fost raportați mai frecvent în asociere cu modafinil decât cu placebo. Asocierea temporală contribuie, de asemenea, la confirmarea cauzalității.

În pofida lipsei unei definiții clare a hipersensibilității multi-organ, raportările de reacții alergice cu interesarea mai multor organe (incluzând un caz bine documentat cu rezultat fatal) prezintă un interes deosebit. Deoarece acest tip de eveniment este considerat rar, existența unor cazuri observate într-un cadru de studiu clinic este neașteptată și considerată a indica o incidență mai ridicată decât se prevăzuse inițial.

Tulburări ale sistemului nervos

Reacții adverse grave care afectează sistemul nervos au fost raportate spontan în asociere cu modafinil, incluzând tulburări cerebrovasculare, convulsii și simptome extrapiramidale. Acest tip de evenimente a fost, de asemenea, observat în cadrul studiilor clinice și adesea timpul până la declanșare sugera o asociere temporală cu produsul. Într-un număr de cazuri s-a raportat, de asemenea, o readministrare sau retragere a medicamentului cu rezultate pozitive. În cadrul studiilor clinice, cu excepția cefaleei, amețelii și cataplexiei, toți ceilalți termeni asociați sistemului nervos s-au produs exclusiv la pacienții tratați cu modafinil.

Tulburări psihice

Spontan, a fost raportat un număr semnificativ de reacții adverse asociate cu tulburări psihice. Există 517 cazuri de ostilitate/agresivitate (din care 4 cu rezultat fatal), 331 de cazuri de psihoză/tulburări psihotice (din care 1 a avut un rezultat fatal), 330 de cazuri de depresie și 118 cazuri de suicid/autovătămare (15 cu rezultat fatal). Majoritatea raportărilor spontane evaluate au indicat că debutul evenimentelor a avut loc în primele câteva luni de la inițierea tratamentului cu modafinil, raportându-se, de asemenea, o retragere sau readministrare a medicamentului cu rezultate pozitive.

Procentul de pacienți care manifestă o reacție adversă psihică în cadrul studiilor clinice este, de asemenea, semnificativ, în special în comparație cu placebo. În cadrul studiilor clinice, evenimentele cel mai frecvent raportate care au determinat întreruperea studiului au fost insomnia, anxietatea, depresia și agitația. În plus, au existat raportări de ideeație suicidară, ostilitate/agresivitate și episoade psihotice.

Tulburări cardiovasculare

O evaluare a bazei de date de farmacovigilență a DAPP a identificat 873 de raportări spontane de tulburări cardiovasculare, din care 171 au fost grave, iar 17 au avut un rezultat fatal. Această cifră include 69 de evenimente de torsade ale vârfurilor/prelungire a intervalului QT, 405 cazuri de aritmie cardiacă, 74 de insuficiență cardiacă, 205 de hipertensiune arterială, 462 de cardiomiopatie și 57 de boală cardiacă ischemică. În unele cazuri s-a raportat o retragere și/sau readministrare a medicamentului cu rezultate pozitive.

În studiile controlate prin placebo, diferite evenimente cardiovasculare s-au produs aproape exclusiv în grupul tratat cu modafinil. Acestea au inclus cazuri grave de durere toracică moderată asociată cu prolaps simptomatic de valvă mitrală, ritm cardiac accelerat, insuficiență cardiacă congestivă, cardiomegalie, palpitații, sincopă și bradicardie. În 3 cazuri s-a raportat un rezultat fatal (cardiomiopatie, insuficiență cardiacă și sincopă).

S-a observat că într-un număr de cazuri care au condus la întreruperea tratamentului, a existat o asociere temporală foarte strânsă între modafinil și respectivele evenimente și că, în multe cazuri,

pacienții erau tineri și nu prezentau factori de risc cunoscuți. Numărul mare de raportări spontane pare să confirme această asocieră. În pofida faptului că cele mai multe raportări spontane par să fie insuficient documentate, numeroase dintre acestea au inclus informații despre retragerea sau readministrarea medicamentului, justificând în și mai mare măsură un rol cauzator al modafinilului în creșterea riscului cardiovascular.

Rata mai ridicată de reacții adverse observate în grupul cu modafinil în timpul studiilor cu privire la AOS prezintă un interes deosebit, având în vedere riscurile cardiovasculare cunoscute la această populație. În studiile controlate prin placebo la această indicație, 6 pacienți s-au retras din grupul cu modafinil din cauza unei reacții adverse cardiovasculare, în timp ce doar un pacient s-a retras din grupul cu placebo. Comorbiditățile cardiovasculare în AOS cauzează dificultăți de interpretare a acestei observații. Cu toate acestea, o incidență mai ridicată a reacțiilor adverse cardiovasculare în comparație cu placebo a fost observată în studiile clinice cu modafinil, pare să fie unitară pentru toate indicațiile și nu este observată exclusiv la pacienții cu AOS.

Utilizarea la copii și adolescenți

Deși în prezent modafinil nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți, mai multe reacții adverse grave au fost raportate la copii. În special pentru afecțiunile cutanate grave, datele indică o incidență mai ridicată la populația pediatrică.

Sarcina și alăptarea

Deși unele din studiile preclinice au demonstrat toxicitate reproductivă, datele disponibile la om nu sunt suficiente pentru a stabili dacă se produce toxicitate umană în timpul sarcinii și alăptării.

Potențial risc de abuz, utilizare necorespunzătoare și deturnare a utilizării

O căutare în baza de date de farmacovigilență a DAPP a relevat în total 485 de raportări legate de abuz, utilizare necorespunzătoare, dependență și toleranță asociată cu administrarea de modafinil. Un program de monitorizare în vederea evaluării potențialului de abuz și utilizare necorespunzătoare a modafinilului s-a desfășurat în perioada 1999-2007 și a constatat în monitorizarea on-line a referințelor și mesajelor despre modafinil. Utilizarea necorespunzătoare și ilicită a reprezentat mai puțin de 3% din mesajele postate on-line. Cu toate acestea, au existat raportări privind utilizarea modafinilului ca stimulator al performanței.

Deși datele prezentate de DAPP cu privire la abuz, utilizarea necorespunzătoare și deturnarea utilizării nu permit o concluzie referitoare la potențialul de abuz/utilizare necorespunzătoare a produsului, este posibil ca aceste rezultate să fi fost influențate de faptul că nu au fost incluse populații relevante (cum ar fi studenți).

Utilizarea pentru indicații neaprobate

Aproape jumătate din totalul reacțiilor adverse raportate pentru modafinil par să fie raportate în utilizări din afara indicațiilor aprobate.

4. Evaluarea raportului general risc/beneficiu

După analizarea datelor prezentate, comitetul a adoptat punctul de vedere potrivit căruia modafinil este asociat cu un risc rar de reacții cutanate grave, cu potențial letal. Acest risc pare să fie mai ridicat la copii.

Reacții psihice și ale sistemului nervos grave, precum ideea suicidară, episoade psihotice și depresie, au fost, de asemenea, identificate în asociere cu modafinil.

Reacții adverse cardiovasculare, precum hipertensiune și aritmii, sunt documentate în asociere cu modafinil. Profilul cardiovascular al modafinilului reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit în cazul populației cu AOS având în vedere riscul inițial deja crescut.

Comitetul a considerat că dovezile privind eficacitatea clinic semnificativă a produselor care conțin modafinil în somnolența excesivă asociată apneei obstructive în somn, tulburării de somn datorată lucrului în schimburi și hipersomniei idiopatice sunt foarte limitate și, prin urmare, orice potențial beneficiu pentru pacienți este mai mic decât riscurile identificate.

În narcolepsie însă, beneficiile modafinilului au fost demonstrate în mod clar și semnificativ în studii clinice controlate, dublu-orbe, prin măsurători atât obiective, cât și subiective. Raportul risc/beneficiu în această indicație este deci considerat pozitiv în condiții normale de utilizare.

Cu toate acestea, având în vedere motivele de îngrijorare legate de siguranță identificate cu ocazia acestei evaluări, sunt considerate necesare măsuri de reducere la minimum a riscului pentru a garanta siguranța și eficacitatea de utilizare a produsului. Prin urmare, se recomandă actualizarea Rezumatului caracteristicilor produsului pentru a reflecta reacțiile adverse cutanate, de hipersensibilitate, neuropsihice și cardiovasculare observate. În plus, este considerată necesară o contraindicație la pacienții cu hipertensiune arterială sau aritmie cardiacă necontrolată pentru a preîntâmpina complicațiile grave la pacienții cu astfel de comorbidități.

Apariția reacțiilor cutanate și de hipersensibilitate, precum și a reacțiilor neuropsihice pare să fie strâns corelată cu doza de modafinil. Prin urmare, este indicat ca tratamentul cu modafinil să fie întotdeauna inițiat la cea mai mică doză recomandată (200 mg), doza urmând a fi crescută ulterior până la 400 mg doar la pacienții cu un răspuns insuficient.

Rezumatul caracteristicilor produsului trebuie să menționeze, de asemenea, în mod clar că modafinil nu este recomandat pentru utilizarea la copii și în timpul sarcinii și alăptării.

Problemele semnificative de siguranță identificate cu ocazia acestei evaluări (reacții cutanate și de hipersensibilitate, evenimente cardiovasculare) necesită o studiere aprofundată. De asemenea, trebuie colectate informații suplimentare privind utilizarea în timpul sarcinii și alăptării, potențialul de abuz/utilizarea necorespunzătoare și deturnare a utilizării și utilizarea pentru indicații neaprobate.

5. Procedura de reexaminare

În urma concluziei și recomandărilor CHMP privind produsele medicamentoase care conțin modafinil, un DAPP a prezentat motive detaliate pentru reexaminarea avizului CHMP.

Motive detaliate de reexaminare prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață

Un DAPP și-a exprimat dezacordul cu avizul CHMP, fondându-și motivele de reexaminare pe următoarele puncte:

- Avizul nu a reflectat cu acuratețe datele care confirmă eficacitatea modafinilului în indicația privind somnolența excesivă asociată apneei obstructive în somn. În special, DAPP a discutat în cadrul motivelor detaliate:

- relevanța clinică a diferențelor observate în ceea ce privește măsurătorile obiective ale stării de veghe
 - adecvarea criteriilor de intrare în studii
 - absența dovezilor în sprijinul unei posibile divulgări a tratamentului
 - beneficiul pentru o sub-populație specifică de pacienți
- Interpretarea greșită a riscurilor asociate cu modafinil
- Avizul a adoptat informații despre produs care nu reflectau integral informațiile de siguranță referitoare la modafinil.

În urma unei solicitări a DAPP, CHMP a convocat Grupul științific consultativ (SAG) pentru neuroștiințe clinice (CNS) în cadrul procedurii de reexaminare.

După analizarea datelor prezentate, CHMP recunoaște existența unui efect unitar pe termen scurt al modafinilului la toate variabilele măsurate. Cu toate acestea, amplitudinea efectului este minimă și nu reflectă neapărat un beneficiu clinic semnificativ. În plus, modafinil nu țintește cauza de bază a obstrucției și, într-un cadru clinic în care se estimează că tratamentele sunt de lungă durată, absența datelor controlate de eficacitate pe termen lung reprezintă un motiv de îngrijorare.

Profilul cardiovascular al modafinilului rămâne cel mai important motiv de îngrijorare în cazul populației cu AOS având în vedere riscul inițial deja crescut. Date adecvate privind siguranța cardiovasculară a modafinilului la pacienții cu AOS continuă să fie considerate necesare pentru a evalua amplitudinea motivului de îngrijorare. S-a remarcat în timpul discuției cu DAPP că, în cadrul studiilor clinice, s-a înregistrat o creștere medie a tensiunii arteriale de 2-3 mmHg tensiune arterială sistolică pe parcursul extensiei pe termen lung a studiilor pivot. Aceasta poate părea o creștere absolută minoră, dar având în vedere riscul cardiovascular asociat cu această populație și faptul că aceasta este o consecință asimptomatică a tratamentului, nu poate fi exclusă. Comitetul a considerat că alte măsuri de reducere la minimum a riscului nu ar soluționa în mod adecvat motivul de îngrijorare, întrucât nu s-a determinat pe deplin amplitudinea riscului. Deoarece evaluarea de către comitet a informațiilor de siguranță nu s-a modificat în urma reexaminării, informațiile despre produs au rămas neschimbate.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin modafinil.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate referitoare la siguranța și eficacitatea produselor care conțin modafinil.
- Comitetul a considerat că există riscuri semnificative asociate cu utilizarea modafinilului, inclusiv riscul de tulburări cardiovasculare, tulburări neuropsihice și afecțiuni cutanate și de hipersensibilitate grave.
- Comitetul a considerat că dovezile privind eficacitatea clinic semnificativă a produselor care conțin modafinil în somnolența excesivă asociată apneei obstructive în somn, tulburării de somn datorată lucrului în schimburi și hipersomniei idiopatice sunt foarte limitate și, prin urmare, orice potențial beneficiu pentru pacienți este mai mic decât riscurile identificate.
- Prin urmare, comitetul a considerat că raportul risc/beneficiu:
 - este pozitiv în condiții normale de utilizare pentru somnolența excesivă asociată narcolepsiei
 - nu este pozitiv în condiții normale de utilizare pentru somnolența excesivă asociată apneei obstructive în somn
 - nu este pozitiv în condiții normale de utilizare pentru somnolența excesivă asociată tulburării de somn cauzată de lucrul în schimburi
 - nu este pozitiv în condiții normale de utilizare pentru somnolența excesivă asociată hipersomniei idiopatice.

În consecință, CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor prevăzute în Anexa IV, pentru care modificările Rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt prezentate în Anexa III pentru produsele care conțin modafinil (vezi Anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTUL

Notă: Acest RCP si prospect reprezintă versiunea validă la momentul deciziei comisiei.

După decizia comisiei, autoritățile competente ale statului membru, în legătura cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile produsului după cum este cazul. De aceea, acest RPC si prospect nu reprezintă în mod obligatoriu textul curent.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Medicamente care conțin modafinil (vezi Anexa I) comprimate a 100 mg
Medicamente care conțin modafinil (vezi Anexa I) comprimate a 100 mg
Vezi Anexa I – A se completa la nivel național.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Medicamentele care conțin Modafinil sunt indicate la adulți în tratamentul somnolenței excesive asociate cu narcolepsie, cu sau fără cataplexie.

Somnolența excesivă este definită ca dificultate de a menține starea de veghe și o tendință crescută de a adormi în circumstanțe neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic care posedă cunoștințe adecvate în domeniul tulburărilor din cadrul indicației sau sub supravegherea acestuia (vezi pct.4.1).

Diagnosticul de narcolepsie trebuie stabilit în conformitate cu recomandările Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Somn (ICSD2).

Monitorizarea pacienților și evaluarea clinică a necesității tratamentului trebuie efectuate periodic.

Doze

Doza inițială zilnică recomandată este de 200 mg. Doza zilnică totală poate fi administrată ca doză unică dimineața sau în două prize, dimineața și la prânz, în funcție de evaluarea pacientului de către medic și răspunsul pacientului.

Doze de până la 400 mg într-o singură doză sau în două doze divizate pot fi utilizate la pacienții cu răspuns insuficient la doza inițială de 200 mg modafinil.

Administrarea pe termen lung

Medicii care prescriu modafinil pentru o durată îndelungată trebuie să reevalueze periodic în mod individual administrarea pe termen lung pentru pacienți deoarece eficacitatea pe termen lung a modafinilului nu a fost evaluată (> 9 săptămâni).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu există informații adecvate pentru determinarea siguranței și eficacității dozării la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct.5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Doza de modafinil trebuie scăzută la jumătate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.5.2).

Vârstnici

Datele disponibile privind administrarea modafinilului la vârstnici sunt limitate. Având în vedere posibilitatea scăderii clearance-ului și creșterii expunerii sistemice, se recomandă ca pacienții cu vârsta peste 65 de ani să înceapă tratamentul cu 100 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Modafinil nu trebuie administrat la copiii cu vârsta sub 18 ani datorită problemelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată moderată până la severă și la pacienți cu aritmii cardiace.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul tulburărilor de somn

Modafinil trebuie utilizat numai la pacienți la care s-a efectuat o evaluare completă a somnolenței lor excesive, și la care s-a pus diagnosticul de narcolepsie, în conformitate cu criteriile de diagnostic ICSD. O asemenea evaluare constă, în afară de anamneza pacientului, din măsurători privind somnul în cadrul unui laborator și excluderea altor cauze posibile ale hipersomniei observate.

Erupție cutanată tranzitorie severă, incluzând sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și erupția cutanată determinată de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice

Erupție cutanată tranzitorie severă, necesitând spitalizare și întreruperea tratamentului, au fost raportate în asociere cu utilizarea modafinilului, apărând în decurs de 1 până la 5 săptămâni de la inițierea tratamentului. Cazuri izolate au fost de asemenea raportate după tratamentul pe termen lung (de ex. 3 luni). În cadrul studiilor clinice efectuate cu modafinil, incidența erupție cutanată tranzitorie care a rezultat în întreruperea tratamentului a fost de aproximativ 0,8% (13 din 1585) la copii și adolescenți (vârsta <17 ani); aceasta include erupția cutanată tranzitorie severă. În studiile clinice efectuate cu modafinil la adulți nu au fost raportate erupții cutanate tranzitorii severe (0 din 4264). **Tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt la primul semn de erupție cutanată tranzitorie și nu trebuie reluat** (vezi pct.4.8).

În cadrul experienței după punerea pe piață la nivel mondial au fost raportate la adulți și la copii cazuri rare de erupție cutanată tranzitorie severă sau care poate pune viața în pericol, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și erupție cutanată determinată de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Utilizarea la copii și adolescenți

Deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost dovedite în studiile controlate efectuate la copii, și datorită riscului de hipersensibilitate cutanată severă și reacții adverse psihice, utilizarea modafinil nu este recomandată.

Reacția de hipersensibilitate multi-organ

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate multi-organ, incluzând cel puțin un caz letal, în asociere temporală strânsă cu inițierea tratamentului cu modafinil.

Cu toate că numărul de cazuri raportate este limitat, reacțiile de hipersensibilitate multi-organ pot avea ca și consecință spitalizarea sau pot amenința viața. Nu se cunosc factori care să prezică riscul de apariție sau severitatea reacțiilor de hipersensibilitate multi-organ asociate tratamentului cu modafinil. Semnele și simptomele acestei afecțiuni au fost diverse; cu toate acestea, , deși nu exclusiv, pacienții au prezentat în mod caracteristic febră și erupție cutanată tranzitorie asociate cu implicarea altor organe și sisteme. Alte manifestări asociate includ miocardita, hepatita, modificări ale analizelor funcției hepatice, modificări hematologice (de exemplu, eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie), prurit, și astenie.

Deoarece reacția de hipersensibilitate multi-organ se exprimă în mod variabil, alte simptome și semne ale sistemelor și organelor care nu sunt menționate aici, pot apare,.

Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate multi-organ, tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt (vezi pct.4.8).

Tulburări psihice

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția *de novo* sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente (vezi mai jos și pct. 4.8), la fiecare ajustare a dozei și apoi în mod regulat în timpul tratamentului. Dacă apar simptome psihice în asociere cu tratamentul cu modafinil, acesta trebuie întrerupt și nu trebuie reluat. Trebuie exercitată prudență la administrarea de modafinil pacienților cu antecedente de tulburări psihice incluzând psihoza, depresia, mania, anxietatea majoră, agitația, insomnia sau abuzul de substanțe (vezi mai jos).

Anxietatea

Modafinil este asociat cu apariția sau agravarea anxietății. Pacienții suferind de anxietate majoră trebuie să primească tratamentul cu modafinil numai într-un serviciu de specialitate.

Comportamentul suicidar

Comportamentul suicidar (incluzând tentativele de suicid și ideea suicidară) a fost raportat la pacienți tratați cu modafinil. Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția sau agravarea comportamentului suicidar. Dacă în asociere cu tratamentul cu modafinil apar simptome de tip suicidar, tratamentul trebuie întrerupt.

Simptomele psihotice sau maniacale

Modafinil este asociat cu apariția sau agravarea simptomelor psihotice sau a simptomelor maniacale (incluzând halucinațiile, iluziile, agitația sau mania). Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția sau agravarea simptomelor psihotice sau maniacale. Dacă simptomele psihotice sau maniacale apar, este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului.

Tulburările bipolare

Administrarea de modafinil trebuie realizată cu precauție la pacienți cu tulburare bipolară asociată datorită precipitării posibile a unui episod mixt/maniacal la acești pacienți.

Comportamentul agresiv sau ostil

Apariția sau agravarea comportamentului agresiv sau ostil pot fi cauzate de tratamentul cu modafinil. Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția sau agravarea comportamentului agresiv sau ostil. Dacă simptomele apar, este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului.

Riscurile cardiovasculare

La toți pacienții, înainte de începerea tratamentului cu Modafinil se recomandă efectuarea unei ECG. Înainte să se ia în considerare tratamentul cu Modafinil, pacienții cu rezultate anormale trebuie să beneficieze de evaluare și tratament de specialitate.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie monitorizate în mod regulat la pacienții care primesc modafinil. Tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt la pacienții care prezintă aritmie sau

hipertensiune arterială moderată până la gravă și nu trebuie reluat până când afecțiunea a fost evaluată și tratată în mod adecvat.

Modafinil comprimate nu este recomandat la pacienții cu antecedente de hipertrofie ventriculară stângă sau cord pulmonar și la pacienții cu prolaps de valvă mitrală la care sindromul de prolaps de valvă mitrală s-a manifestat când au primit stimulante ale SNC în trecut. Acest sindrom se poate prezenta cu modificări de tip ischemic pe ECG, durere precordială sau aritmie.

Insomnia

Deoarece modafinil favorizează starea de veghe, trebuie acordată precauție în ceea ce privește semnele de insomnie.

Mentținerea igienei somnului

Pacienții trebuie sfătuiți asupra faptului că modafinil nu este un înlocuitor al somnului și că trebuie menținută o igienă bună a somnului. Măsurile care asigură o bună igienă a somnului pot cuprinde o reevaluare a consumului de cofeină.

Pacienții care utilizează contraceptive

La femeile cu activitate sexuală aflate la vârsta fertilă trebuie inițiată o metodă contraceptivă înainte de a utiliza modafinil. Deoarece eficacitatea contraceptivelor poate fi redusă când sunt utilizate împreună cu modafinil, se recomandă metode contraceptive alternative sau concomitente, de asemenea timp de două luni după întreruperea tratamentului cu modafinil (vezi de asemenea pct. 4.5 privind interacțiunea posibilă cu contraceptivele).

Abuzul, întrebuințarea neadecvată, devierile

În timp ce studiile efectuate cu modafinil au demonstrat un potențial de dependență, posibilitatea apariției dependenței asociate cu utilizarea pe termen lung nu poate fi exclusă în totalitate. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării de modafinil la pacienții cu antecedente de abuz de alcool etilic, droguri sau substanțe ilegale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Modafinil poate să-și crească propriul metabolism prin inducția activității CYP3A4/5, dar efectul este modest și nu este probabil să aibă consecințe clinice semnificative.

Anticonvulsante: coadministrarea unor inductori puternici ai activității CYP, cum ar fi carbamazepina și fenobarbitalul, ar putea să scadă concentrațiile plasmatice ale modafinilului. Datorită unei posibile inhibiții a izoenzimei CYP2C19 de către modafinil și supresiei izoenzimei CYP2C9 clearance-ul fenitoiniei poate fi scăzut când se administrează concomitent modafinil. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele de toxicitate a fenitoiniei, și măsurători repetate ale concentrațiilor plasmatice ale fenitoiniei pot fi indicate la inițierea sau întreruperea tratamentului cu modafinil.

Contraceptive: eficacitatea contraceptivelor poate fi afectată datorită inducției izoenzimei CYP3A4/5 de către modafinil. Pentru pacientele tratate cu modafinil se recomandă metode contraceptive alternative sau concomitente. O contracepție adecvată va necesita utilizarea în continuare a acestor metode timp de două luni după întreruperea tratamentului cu modafinil.

Antidepresive: anumite antidepresive triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sunt metabolizați în proporție mare de către izoenzima CYP2D6. La pacienții care prezintă deficit al izoenzimei CYP2D6 (aproximativ 10% din populația caucaziană) o cale metabolică în mod normal auxiliară care implică CYP2C19 crește în importanță. Deoarece modafinilul poate inhiba izoenzima CYP2C19, doze mai mici de antidepresive pot fi necesare la astfel de pacienți.

Anticoagulante: datorită posibilei supresii a izoenzimei CYP2C9 de către modafinil clearance-ul warfarinei poate fi scăzut în caz de administrare concomitentă cu modafinil. Timpii de protrombină trebuie monitorizați în mod regulat în timpul primelor 2 luni de utilizare a modafinilului și după modificări ale dozelor de modafinil.

Alte medicamente: substanțele care sunt eliminate în proporție mare prin metabolizare pe calea izoenzimei CYP2C19, cum ar fi diazepamul, propranololul și omeprazolul pot prezenta un clearance scăzut în cazul administrării concomitente cu modafinil și prin urmare pot necesita scăderea dozei. În plus, la hepatocitele umane s-a observat *in vitro* inducția activității izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4/5, care dacă ar avea loc *in vivo*, ar putea să scadă concentrațiile din sânge ale medicamentelor metabolizate de către aceste enzime, prin aceasta scăzând în mod posibil eficacitatea lor terapeutică. Rezultatele din studiile clinice privind interacțiunea sugerează că efectele cele mai pronunțate pot fi asupra unor substraturi ale CYP3A4/5 care sunt supuse unei eliminări presistemice semnificative, în special pe calea enzimelor CYP3A la nivelul tractului gastrointestinal. Exemplele includ ciclosporina, inhibitorii de protează HIV, buspirona, triazolamul, midazolamul și majoritatea blocanților canalelor de calciu și statinele. Într-o raportare de caz, o scădere de 50% a concentrației ciclosporinei a fost observată la un pacient care a primit ciclosporină, la care s-a inițiat un tratament concomitent cu modafinil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea modafinilului la femeile gravide sunt limitate.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Modafinil nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă, în afară de cazul în care utilizează metode contraceptive eficiente. Deoarece modafinil poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale, sunt necesare metode contraceptive alternative suplimentare (vezi pct. 4.5).

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția modafinilului/metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Modafinil nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții cu grad anormal de stare de somnolență care utilizează modafinil trebuie avertizați asupra faptului că nivelul stării lor de veghe poate să nu revină la normal. Pacienții cu stare de somnolență excesivă, inclusiv cei care utilizează modafinil trebuie reevaluați în mod frecvent în ceea ce privește gradul de somnolență, și, dacă este adecvat, să fie sfătuiți să evite conducerea de vehicule sau orice altă activitate care poate fi periculoasă. Reacții adverse cum ar fi vederea încețoșată sau amețelile pot de asemenea afecta capacitatea de a conduce vehicule (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice și/sau a experienței după punerea pe piață. Frecvența reacțiilor adverse considerate ca cel puțin în mod posibil legate de tratament, în cadrul studiilor clinice efectuate la 1561 pacienți care au utilizat modafinil a fost după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $\leq 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Cea mai frecvent raportată reacție adversă la medicament a fost cefaleea, care a afectat aproximativ 21% din pacienți. Aceasta este de obicei ușoară sau moderată, dependentă de doză și dispare în decurs de câteva zile.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: faringită, sinuzită

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: eozinofilie, leucopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacție alergică minoră (de exemplu simptome de rinită alergică sezonieră)

Cu frecvență necunoscută: angioedem, urticarie. Reacții de hipersensibilitate (caracterizate prin simptome cum ar fi febră, erupție cutanată tranzitorie, limfadenopatie și dovada afectării concomitente a altor organe)

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: apetit alimentar scăzut

Cu frecvență necunoscută: hipercolesterolemie, hiperglicemie, diabet zaharat, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Frecvente: nervozitate, insomnie, anxietate, depresie, gândire anormală, confuzie

Mai puțin frecvente: tulburări de somn, labilitate emoțională, scăderea libidoului, ostilitate, depersonalizare, tulburări de personalitate, vise anormale, agitație, agresivitate, idei suicidare.

Rare: halucinații, manie, psihoză

Cu frecvență necunoscută: iluzii

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: amețeală, somnolență, parestezie

Mai puțin frecvente: diskinezie, hipertonie, hiperkinezie, amnezie, migrenă, tremor, vertij, stimulare a SNC, hipoestezie, lipsă de coordonare, tulburări de mișcare, tulburări de vorbire, modificarea gustului

Tulburări oculare

Frecvente: vedere încețoșată

Mai puțin frecvente: vedere anormală, ochi uscați

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie, palpitații

Mai puțin frecvente: extrasistole, aritmie, bradicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: vasodilatație

Mai puțin frecvente: hipertensiune arterială, hipotensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse accentuată, astm bronșic, epistaxis, rinită

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: durere abdominală, greață, xerostomie, diaree, dispepsie, constipație

Mai puțin frecvente: flatulență, reflux, vărsături, disfagie, glosită, ulcerații la nivelul cavității bucale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: transpirație, erupție cutanată tranzitorie, acnee, prurit

Cu frecvență necunoscută: reacții cutanate severe, incluzând eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și erupția cutanată determinată de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: dorsalgie, durere la nivelul cefei, mialgie, miastenii, crampe la nivelul membrelor inferioare, artralgie, spasme

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: urină modificată, micțiuni frecvente

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: tulburare menstruală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, durere precordială

Mai puțin frecvente: edem periferic, sete

Investigații diagnostice

Frecvente: analize ale funcției hepatice anormale, au fost observate creșteri ale concentrației fosfatazei alcaline și ale gama-glutamil-transferazei dependente de doză.

Mai puțin frecvente: ECG anormală, creștere ponderală, scădere ponderală

4.9 Supradozaj

Simptomele care sunt asociate cel mai frecvent cu supradozajul cu modafinil, singur sau în combinație cu alte medicamente, au inclus: insomnia, simptome ale sistemului nervos central cum ar fi neliniștea, dezorientarea, starea de confuzie, starea de excitație și halucinațiile; tulburări digestive cum ar fi greața și diareea; și tulburări cardiovasculare cum ar fi tahicardia, bradicardia, hipertensiunea arterială și durerea precordială.

Tratament:

Trebuie luate în considerare provocarea emezei sau lavajul gastric. Se recomandă spitalizarea și supravegherea statusului psihomotor; monitorizarea cardiovasculară sau supravegherea până când simptomele pacientului au dispărut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptic, simpatomimetic cu acțiune centrală, codul ATC: N06BA

Modafinil susține starea de veghe la diverse specii, inclusiv la om. Mecanismul(ele) prin care modafinil susține starea de veghe nu este(sunt) cunoscut(e) cu exactitate.

La modelele non-clinice, modafinil prezintă interacțiuni slabe până la neglijabile cu receptorii implicați în reglarea somnului / stării de veghe (de ex. adenosină, benzodiazepină, dopamină, GABA, histamină, melatonină, norepinefrină, orexină, și serotonină). De asemenea modafinil nu inhibă activitățile adenilciclazei, catecol-O-metiltransferazei, decarboxilazei acidului glutamic MAO-A sau B, sintetazei oxidului nitric, fosfodiesterazelor II-VI sau hidroxilazei tirozinei. Cu toate că modafinil nu este un agonist cu acțiune directă asupra receptorului pentru dopamină, date obținute *in vitro* și *in vivo* arată că modafinil se leagă de transportorul pentru dopamină și inhibă recaptarea dopaminei. Efectele stimulante ale stării de veghe exercitate de modafinil sunt antagonizate de către antagoniștii receptorului D1/D2, sugerând prezența activității agoniste indirecte.

Modafinil nu pare să prezinte acțiune de agonist direct al receptorului adrenergic α_1 . Cu toate acestea, modafinilul se leagă de transportorul norepinefrinei și inhibă recaptarea acesteia, dar aceste interacțiuni sunt mai slabe decât cele observate față de transportorul dopaminei. Deși starea de veghe determinată de modafinil poate fi atenuată de către prazosin, un antagonist al receptorului adrenergic α_1 , în alte sisteme de analiză (de ex. vas deferens) care reacționează cu agoniștii receptorului adrenergic α , modafinil este inactiv.

În modelele non-clinice, metilfenidatul și amfetamina, administrate în doze echivalente din punct de vedere al stimulării stării de veghe, determină creșterea activării neuronale la nivelul întregului creier, în timp ce modafinil, spre deosebire de stimulantele psihomotorii clasice, afectează în principal regiunile creierului implicate în reglarea stărilor de excitație, somn, veghe și vigilență.

La om, modafinil reface și/sau ameliorează nivelul și durata stării de veghe și de vigilență în timpul zilei într-un mod dependent de doză. Administrarea de modafinil are ca rezultat modificări electrofiziologice care indică creșterea stării de vigilență și ameliorări ale rezultatelor măsurătorilor obiective ale capacității de a menține starea de veghe.

Eficacitatea modafinilului la pacienții cu apnee obstructivă de somn (AOS) care prezintă somnolență excesivă în timpul zilei în ciuda tratamentului cu presiune continuă pozitivă în căile aeriene (PCPCA) a fost studiată în cadrul studiilor clinice controlate randomizate pe termen scurt. Cu toate că au fost observate ameliorări ale somnolenței semnificative statistic, intensitatea efectului și rata răspunsului la tratamentul cu modafinil au fost mici când au fost evaluate prin măsurători obiective și au fost limitate la o subpopulație mică a pacienților tratați. Având în vedere aceste aspecte, și datorită profilului său de siguranță cunoscut, beneficiul demonstrat este depășit de riscuri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Modafinil este un compus racemic, și enantiomerii au o farmacocinetică diferită, în cadrul căreia timpul de înjumătățire prin eliminare $t_{1/2}$ al izomerului R este de trei ori mai lung decât cel al izomerului S la subiecții umani adulți.

Liniaritatea/non-liniaritatea

Proprietățile farmacocinetice ale modafinilului sunt liniare și independente de timp. Expunerea sistemică crește într-o manieră proporțională cu doza în intervalul de 200-600 mg.

Absorbția

Modafinil este bine absorbit, atingând o concentrație plasmatică maximă la aproximativ două până la patru ore de la administrare.

Alimentele nu au niciun efect asupra biodisponibilității totale a modafinilului; cu toate acestea, absorbția (t_{max}) poate fi încetinită cu aproximativ o oră dacă medicamentul este administrat împreună cu alimentele.

Distribuția

Modafinil se leagă moderat de proteinele plasmatic (aproximativ 60%), în principal de albumină, ceea ce indică faptul că există un risc scăzut de interacțiune cu medicamentele care se leagă puternic de proteinele plasmatic.

Biotransformarea

Modafinil este metabolizat la nivelul hepatic. Metabolitul principal (40 – 50% din doză), acidul modafinilic, nu prezintă activitate farmacologică.

Eliminarea

Excreția modafinilului și a metabolitelor săi se realizează în principal pe cale renală, o mică proporție fiind eliminată în stare nemodificată (< 10% din doză).

Timpul efectiv de înjumătățire prin eliminare al modafinilului după doze multiple este de aproximativ 15 ore.

Insuficiența renală

Insuficiența renală cronică severă (clearance-ul creatininei de până la 20 ml/min) nu a afectat în mod semnificativ farmacocinetica modafinilului administrat în doză de 200 mg, dar expunerea la acid modafinilic a fost de 9 ori mai mare. Nu există informații adecvate pentru a determina siguranța și eficacitatea dozajului la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

La pacienți cu ciroză hepatică, clearance-ul modafinilului administrat pe cale orală a scăzut cu aproximativ 60%, și concentrația la starea de echilibru s-a dublat, în comparație cu valorile la subiecții sănătoși. Doza de modafinil trebuie scăzută la jumătate la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Sunt disponibile informații limitate referitoare la utilizarea modafinilului la pacienții vârstnici. Având în vedere posibilitatea scăderii clearance-ului și creșterii expunerii sistemice, se recomandă ca pacienții cu vârsta de peste 65 de ani să înceapă tratamentul cu o doză de 100 de mg pe zi.

Copii și adolescenți

Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 7 ani, timpul de înjumătățire prin eliminare evaluat este de aproximativ 7 ore și crește o dată cu creșterea în vârstă până când valorile timpului de înjumătățire prin eliminare se apropie de cele ale adulților (aproximativ 15 ore). Această diferență în ceea ce privește clearance-ul este compensată parțial de înălțimea mai mică și greutatea mai mică a pacienților tineri ceea ce are ca rezultat o expunere comparabilă în urma administrării de doze comparabile. Comparativ cu adulții, la copii și adolescenți sunt prezente concentrații mai mari ale unuia dintre metaboliții circulanți, modafinil sulfona.

În plus, în urma administrării de doze repetate de modafinil la copii și adolescenți se observă o scădere a expunerii sistemice dependentă de timp, care prezintă un platou aproximativ la săptămâna a 6-a. Odată ce a fost atinsă starea de echilibru, proprietățile farmacocinetice ale modafinilului nu par să se schimbe în timpul continuării administrării pe o perioadă de până la 1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate cu doze unice și repetate nu au demonstrat o acțiune toxică specifică la animale.

Modafinil nu este considerat a fi mutagen sau carcinogen.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri au evidențiat o incidență crescută a variațiilor scheletice (modificări ale numărului de coaste și întârzierea osificării), letalitate embrio-fetală (pierdere peri-implantație și resorbții) și unele dovezi privind creșterea numărului de nașteri de feți morți (numai la șobolani), în absența toxicității materne, la expuneri relevante clinic. Nu s-a evidențiat niciun efect asupra fertilității și nicio dovadă de potențial teratogen la expuneri sistemice echivalente dozei maxime recomandate la oameni.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității, niciun efect teratogen și niciun efect asupra viabilității, creșterii sau dezvoltării puilor.

Expunerea animalelor la modafinil, bazată pe concentrațiile plasmatice reale din cadrul studiilor de toxicologie generală, a studiilor referitoare la funcția de reproducere și la carcinogenicitate, a fost mai scăzută sau similară față de cea anticipată la om. Această situație este rezultatul auto-inducției metabolice observate în studiile pre-clinice. Cu toate acestea, expunerea animalelor la modafinil în cadrul studiilor de toxicologie generală, a celor referitoare la funcția de reproducere și la carcinogenicitate, calculată în funcție de doza în mg/kg a fost mai mare decât expunerea care este de așteptat la om, calculată în mod similar.

În studiul peri-post-natal efectuat la șobolan, concentrația de modafinil în lapte a fost de aproximativ 11,5 ori mai mare decât în plasmă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Medicamente care conțin modafinil comprimate a 100 mg

Medicamente care conțin modafinil comprimate a 200 mg

Modafinil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă observați orice reacție adversă care vă neliniștește, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

În acest prospect găsiți:

1. Ce sunt medicamentele care conțin modafinil și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați medicamente care conțin modafinil
3. Cum să luați medicamente care conțin modafinil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează medicamentele care conțin modafinil
6. Informații suplimentare

1. CE SUNT MEDICAMENTELE CARE CONȚIN MODAFINIL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Substanța activă din comprimate este modafinil.

Modafinil poate fi luat de către adulți care suferă de narcolepsie pentru a-i ajuta să rămână trezi. Narcolepsia este o afecțiune care cauzează somnolență excesivă în timpul zilei și o tendință de a adormi brusc în situații nepotrivite (atacuri de somn). Modafinil vă poate ameliora narcolepsia și scade probabilitatea să aveți atacuri de somn dar totuși, este posibil să existe alte căi prin care puteți să vă ameliorați afecțiunea, și medicul dumneavoastră vă va sfătui.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI MEDICAMENTE CARE CONȚIN MODAFINIL

Nu luați medicamente care conțin modafinil dacă:

- Sunteți **alergic** (hipersensibil) la modafinil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestor comprimate (vezi pct. 6 „Ce conțin medicamentele care conțin Modafinil”).
- Aveți **bătăi ale inimii neregulate**.
- Aveți **tensiune arterială marenecontrolată, moderată până la severă** (hipertensiune arterială).

Aveți grijă deosebită când utilizați medicamente care conțin modafinil dacă:

- Aveți **probleme cu inima sau tensiune arterială ridicată**. Medicul dumneavoastră va trebui să controleze aceste aspecte în mod regulat atâta timp cât luați medicamente care conțin Modafinil.
- Ați avut vreodată **depresie, ați fost abătut**, ați avut **anxietate, psihoză** (pierderea contactului cu realitatea) sau **manie** (stare de supraexcitare sau sentimente de fericire extremă) sau **tulburare bipolară** deoarece medicamentele care conțin Modafinil pot să vă agraveze boala.
- Aveți **probleme cu rinichii sau cu ficatul** (deoarece va trebui să luați o doză mai mică).
- Ați avut **probleme legate de alcool etilic sau droguri** în trecut.

Copiii cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Alte lucruri despre care să vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul

- Unele persoane au raportat că au avut **gânduri** sau **comportament suicidar** sau **agresive în timp ce au luat acest medicament**. Spuneți-i medicului dumneavoastră **imediat** dacă observați că deveniți **deprimat, simțiți agresivitate sau ostilitate** față de alte persoane sau aveți **gânduri suicidare** sau alte schimbări în comportamentul dumneavoastră (vezi pct. 4). Poate veți dori să cereți ajutorul unui membru al familiei sau al unui prieten apropiat în privința observării semnelor de depresie sau a altor modificări în comportamentul dumneavoastră (vezi pct. 4). Poate fi util să vă adresați unei rude sau unui prieten apropiat, care să vă ajute în observarea semnelor de depresie sau a altor modificări din comportamentul dumneavoastră.
- Luând acest medicament, există posibilitatea să deveniți dependent de el după o administrare pe termen lung. Dacă trebuie să-l luați pe termen lung medicul dumneavoastră va controla în mod regulat dacă încă este cel mai bun medicament pentru dumneavoastră.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Medicamentele care conțin modafinil și anumite alte medicamente se pot influența reciproc și poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să ajusteze dozele pe care le luați. Acest lucru este deosebit de important dacă luați oricare dintre medicamentele următoare în același timp cu medicamentele care conțin modafinil:

- Contraceptive hormonale (inclusiv pilula contraceptivă, implanturi, dispozitive intrauterine (DIU) și plasturi). Va trebui să luați în considerare alte metode contraceptive în timp ce luați medicamente care conțin modafinil, și timp de două luni după întreruperea tratamentului, deoarece medicamentele care conțin modafinil scad eficacitatea acestora.
- **Omeprazol** (pentru reflux acid, indigestie sau ulcere).
- Medicamente antivirale pentru tratamentul infecției HIV (inhibitori de protează de exemplu indinavir sau ritonavir).
- **Ciclosporină** (utilizată pentru a preveni respingerea transplantelor de organ, sau pentru artrită sau psoriasis).
- Medicamente pentru **epilepsie** (de exemplu carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină).
- Medicamente pentru depresie (de exemplu amitriptilină, citalopram sau fluoxetină) sau **anxietate** (de exemplu diazepam).
- Medicamente pentru subțierea sângelui (de exemplu **warfarină**). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza timpii de coagulare în timpul tratamentului.
- Blocante ale canalelor de calciu sau beta-blocante pentru **tensiune arterială ridicată** sau probleme cu inima (de exemplu amlodipină, verapamil sau propranolol).
- Statine pentru scăderea **colesterolului** (de exemplu atorvastatină sau simvastatină).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă (sau credeți că ați putea fi gravidă), plănuți să rămâneți gravidă, sau alăptați, nu trebuie să luați medicamentele care conțin modafinil. Nu se cunoaște dacă medicamentul dumneavoastră poate să-i dăuneze fătului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive care sunt adecvate pentru dumneavoastră în timp ce luați medicamentele care conțin modafinil (și timp de două luni după întreruperea tratamentului) sau dacă aveți orice alte îngrijorări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicamentele care conțin modafinil pot cauza vedere încețoșată sau amețală la până la 1 din 10 persoane. Dacă sunteți afectat sau constatați că în timp ce luați acest medicament încă vă simțiți foarte somnoroși, nu încercați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale medicamentelor care conțin modafinil

[A se completa la nivel național].

3. CUM SĂ LUAȚI MEDICAMENTELE CARE CONȚIN MODAFINIL

Luați întotdeauna **medicamentele care conțin modafinil** exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Adulți

Doza uzuală este de 200 mg pe zi. Aceasta poate fi luată ca doză unică (dimineața) sau divizată în două doze pe zi (100 mg dimineața și 100 mg la prânz).

În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate să decidă să crească doza dumneavoastră zilnică până la 400 mg.

Pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Doza uzuală este de 100 mg pe zi. Aceasta poate fi luată ca doză unică (dimineața) sau divizată în două doze pe zi (50 mg dimineața și 50 mg la prânz).

Medicul dumneavoastră vă va crește doza (până la maxim 400 mg pe zi) numai în cazul în care nu aveți nicio problemă cu ficatul sau cu rinichii.

Adulți care au afecțiuni renale și hepatice severe

Doza uzuală este de 100 mg pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va reevalua în mod regulat tratamentul pentru a controla dacă acesta este indicat pentru dumneavoastră.

Dacă luați mai mult din medicamentele care conțin modafinil decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate puteți să simțiți greață, să vă simțiți neliniștit, dezorientat, confuz sau excitat. De asemenea puteți avea dificultăți să dormiți, diaree, halucinații (simțirea unor lucruri care nu sunt reale), durere în piept, o modificare a ritmului bătăilor inimii sau o creștere a tensiunii arteriale.

Contactați imediat secția de urgență a celui mai apropiat spital sau spuneți-i imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luați cu dumneavoastră acest prospect și comprimatele rămase.

Dacă uitați să luați medicamentele care conțin modafinil

Dacă uitați să luați medicamentul, luați doza următoare la ora obișnuită, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, **medicamentele care conțin modafinil** pot provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Întrerupeți utilizarea acestui medicament și **spuneți-i imediat medicului dumneavoastră** dacă

- Aveți brusc dificultate la respirație sau respirație șuierătoare sau fața, gura sau gâtul dumneavoastră încep să se umfle.

- Observați o erupție la nivelul pielii sau mâncărime (în special dacă vă afectează întregul corp). Erupțiile severe pot determina bătăci pe piele sau exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, ochilor, nasului sau organelor genitale. De asemenea puteți avea temperatură mare (febră) și rezultate anormale ale analizelor de sânge.
- Simțiți orice modificare a sănătății mentale și a stării de bine. Semnele pot include:
 - o modificări de dispoziție sau gândire anormală,
 - o agresivitate sau ostilitate,
 - o uitare sau confuzie,
 - o sentiment de fericire extremă,
 - o hiperexcitare sau hiperactivitate,
 - o anxietate sau nervozitate,
 - o depresie, gânduri sau comportament suicidar,
 - o agitație sau psihoză (pierderea contactului cu realitatea care poate include iluzii sau simțirea unor lucruri care nu sunt reale), sentiment de detașare sau de amorțire, sau tulburare de personalitate.

Alte reacții adverse includ următoarele:

Reacții adverse **foarte frecvente** (care afectează mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap

Reacții adverse **frecvente** (care afectează mai puțin de 1 din 10 persoane):

- Amețeală
- Somnolență, oboseală extremă sau dificultate de a dormi (insomnie)
- Simțirea bătăilor inimii, care poate să bată mai repede decât normal
- Durere în piept
- Înroșirea feței
- Gură uscată
- Pierderea poftei de mâncare, senzație de rău (greață), durere de stomac, indigestie, diaree sau constipație
- Stare de slăbiciune.
- Amorțeală sau furnicăături la nivelul mâinilor sau picioarelor ('ace').
- Vedere încețoșată
- Rezultate ale analizelor de sânge anormale care arată cum lucrează ficatul dumneavoastră (creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice).

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (care afectează mai puțin de 1 din 100 persoane):

- Durere la nivelul spatelui, durere la nivelul cefei, durere musculară, slăbiciune musculară, crampe la nivelul picioarelor, durere articulară, spasme sau tremurat.
- Amețeală (senzație de învârtire).
- Dificultatea de a mișca mușchii ușor sau alte tulburări de mișcare, tensiune musculară, tulburări de coordonare.
- Simptome de rinită alergică sezonieră incluzând mâncărime / secreții nazale sau lăcrimarea ochilor.
- Intensificarea tusei, astm bronșic sau dificultate la respirație.
- Erupție trecătoare la nivelul pielii, acnee sau mâncărime la nivelul pielii.
- Transpirație.
- Modificări ale tensiunii arteriale (mare sau mică), electrocardiogramă (ECG) anormală, și bătăi ale inimii neregulate sau neobișnuit de lente.
- Dificultate la înghițire, umflarea limbii sau ulceratii la nivelul gurii.
- Flatulență excesivă, reflux (lichidul din stomac se întoarce înapoi), creșterea poftei de mâncare, modificări ale greutății corporale, sete sau modificări ale gustului.
- Stare de rău (vărsături)
- Migrenă
- Tulburări de vorbire.
- Diabet cu creșterea concentrației zahărului în sânge.
- Creșterea concentrației colesterolului în sânge.
- Umflarea mâinilor și a picioarelor.

- Somn întrerupt sau vise anormale,
- Pierderea apetitului sexual.
- Sângerare la nivelul nasului, durere în gât sau căi nazale inflamate (sinuzită).
- Vedere anormală sau uscăciunea ochilor.
- Urină anormală sau urinare mai frecventă.
- Menstruații anormale.
- Rezultate ale analizelor de sânge anormale care arată că numărul globulelor dumneavoastră albe s-a schimbat.

Dacă vreuna dintre aceste reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ MEDICAMENTELE CARE CONȚIN MODAFINIL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blister și cutie după 'Exp'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conțin medicamentele care conțin modafinil

Fiecare comprimat conține modafinil (fie 100 mg sau 200 mg) ca substanță activă. Comprimatele conțin de asemenea [a se completa la nivel național] ca și componente inactive.

Cum arată medicamentele care conțin modafinil **și conținutul ambalajului**

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat în

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, după caz, se vor asigura că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

Comunicare

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să informeze profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la rezultatul acestei evaluări referitoare la modafinil prin intermediul unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) care va fi distribuită în ziua de luni după trecerea a 5 zile de la adoptarea deciziei Comisiei Europene. Mesajele cheie au fost convenite împreună cu CHMP și fiecare stat membru se va asigura că informațiile relevante sunt incluse în traducerea în limba sa națională, după caz.

Efecte cardiovasculare

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor prezenta, în decurs de 3 luni de la decizia Comisiei, o analiză de fezabilitate a unui studiu epidemiologic privind siguranța cardiovasculară. Rezultatele acestui studiu trebuie să fie: prima apariție a infarctului miocardic, a decesului din cauză cardiovasculară, a spitalizării din cauză cardiovasculară și a mortalității din orice cauză. Dacă analiza de fezabilitate arată că un studiu valabil din punct de vedere științific, bine conceput și adecvat statistic este viabil, atunci deținătorii autorizațiilor de punere pe piață se angajează să transmită un protocol detaliat în decurs de 2 luni și să prezinte raportul de studiu final în decurs de 6 luni de la încheierea studiului.

Utilizarea pentru indicații neaprobat

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor desfășura un studiu retrospectiv de utilizare a medicamentului privind administrarea de modafinil într-un cadru de asistență medicală primară, cu date extrase și analizate cel puțin din baza de date de cercetare a cabinetelor de medicină generală din Regatul Unit (General Practice Research Database - GPRD). Se va acorda o atenție suplimentară utilizării bazelor de date din alte țări ale UE, cum ar fi Institutul pentru cercetarea efectelor medicamentelor (PHARMO) din Țările de Jos și Cegedim din Franța. Studiul trebuie inițiat în decurs de 2 luni de la adoptarea deciziei Comisiei, iar raportul final trebuie prezentat în decurs de 6 luni de la inițierea studiului.

Reacții cutanate și de hipersensibilitate

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor desfășura un studiu farmacoepidemiologic utilizând baze de date ample cu reclamații asociate medicamentului din Statele Unite pentru a evalua în continuare incidența sindromului Stevens-Johnson și a necrolizei epidermice toxice. Studiul urmează a fi inițiat în septembrie 2010, iar raportul final va fi prezentat în trimestrul IV al anului 2011.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor continua să asigure monitorizarea reacțiilor cutanate severe în registrul german al reacțiilor adverse cutanate severe (RACS). Datele vor fi prezentate în viitoarele RPAS-uri pentru modafinil.

Abuz, utilizare necorespunzătoare și deturnarea utilizării

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vor accesa și prezenta date despre studiu cu privire la utilizarea recreațională și deturnarea utilizării în rândul studenților din Regatul Unit, date elaborate de Centrul pentru sănătate publică, Facultatea de farmacie și științe biomoleculare – Universitatea John Moores din Liverpool. Datele trebuie prezentate imediat ce sunt puse la dispoziție de anchetatori. Actualizările datelor provenite din studiu trebuie prezentate în viitoarele RPAS-uri pentru modafinil.

Sarcina și alăptarea

Un deținător al autorizației de punere pe piață a instituit un registru de sarcini în Statele Unite pentru a colecta sistematic date privind efectul expunerii la modafinil asupra femeilor cu potențial fertil în timpul sarcinii, travaliului și nașterii. Actualizările datelor din registru vor fi prezentate în viitoarele RPAS-uri pentru modafinil.

După emiterea deciziei Comisiei, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să transmită o versiune actualizată a planului de management al riscului autorităților naționale competente, ținând cont de toate recomandările formulate de CHMP în timpul procedurii și incluzând toate studiile descrise drept condiții ale emiterii autorizației de punere pe piață.