

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletter	oral användning
Österrike	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletter	oral användning
Belgien	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletter	oral användning
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletter	oral användning
Cypern	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tabletter	oral användning
Tjeckien	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tjeckien	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	tabletter	oral användning
Danmark	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletter	oral användning
Danmark	Teva Denmark A/S, Parallelsvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletter	oral användning
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tabletter	oral användning
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	oral användning
Frankrike	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	oral användning
Frankrike	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletter	oral användning
Tyskland	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	tabletter	oral användning
Grekland	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TAB	tabletter	oral användning
Ungern	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Island	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletter	oral användning
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	tabletter	oral användning
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	tabletter	oral användning
Irland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	tabletter	oral användning
Italien	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletter	oral användning
Italien	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletter	oral användning
Nederländerna	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tabletter	oral användning
Polen	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletter	oral användning
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletter	oral användning
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletter	oral användning
Slovakien	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Slovakien	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletter	oral användning
Spanien	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletter	oral användning
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tablets	oral användning
Sverige	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletter	oral användning
Sverige	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletter	oral användning
Storbritannien	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdon	Provigil 100mg Tablets	100mg	tabletter	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning></u>	<u>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	tabletter	oral användning
Storbritannien	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	tabletter	oral användning

BILAGA II

EMA:s VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller modafinil (se bilaga 1)

1. Inledning

Modafinil är ett vakenhetsreglerande medel. Det är för närvarande godkänt i 21 länder i Europa, och de godkända indikationerna skiljer sig åt mellan medlemsstaterna. Sömnighet i samband med narkolepsi är den enda indikationen som är godkänd i samtliga medlemsstater där läkemedlet är godkänt. De andra indikationerna för modafinil är översömnighet i samband med

- idiopatisk hypersomni (IH), godkänd i 4 medlemsstater,
- obstruktiv sömnapné (OSA), godkänd i 11 medlemsstater,
- måttlig till allvarlig kronisk sömnstörning på grund av skiftarbete, godkänd i 10 medlemsstater.

Modafinil godkändes första gången i EU i Frankrike i juni 1992. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd men de mest samstämmiga fynden i de olika studier som genomförts är den hämmande effekten på dopamin- och noradrenalintransportörerna.

År 2007 ledde oro över allvarliga psykiska störningar (själv mordstankar/-beteende, psykotiska och maniska symtom) och allvarliga sjukdomar i hud- och subkutan vävnad (inklusive erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom) till att arbetsgruppen för biverkningsövervakning (PhVWP) genomförde en granskning av tillgängliga data från kliniska studier samt spontanrapporterade oönskade reaktioner. I synnerhet väckte data från kliniska studier farhågor om risken för allvarliga hudsjukdomar som kräver sjukhusvård i samband med användning av modafinil hos barn. Detta resulterade i att produktinformationen för modafinil uppdaterades i hela Europa i syfte att inkludera förstärkta varningar.

En senare granskning som genomfördes av den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA gav upphov till ytterligare farhågor om nytta-riskförhållandet för vissa av indikationerna för vilka det endast fanns mycket begränsade effektdata. På grund av de nya identifierade riskerna för psykiska reaktioner och hudreaktioner i kombination med riskerna för hjärt-kärlsjukdom, men även på grund av belägg för betydande icke avsedd användning och farhågor om risk för missbruk, felanvändning eller avvikande användning, inledde CHMP en formell granskning av det övergripande nytta-riskförhållandet för modafinil genom ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31.

Vid bedömningen av nytta-riskprofilen för modafinil i de olika indikationerna granskade CHMP tillgängliga data från prekliniska och kliniska studier, spontanrapporter, vetenskapliga artiklar och andra data som lämnats in av innehavarna av godkännandena för försäljning när detta var relevant. Samråd hölls även med CHMPs vetenskapliga råd (SAG).

2. Effekt

Narkolepsi

I de två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenter fas 3-studier som lämnades in var de erhållna resultaten samstämmiga i de båda objektiva effektmåten som användes och visade statistisk signifikant nytta med modafinil i jämförelse med placebo. Förbättringar konstaterades även i de subjektiva måten. Sammanfattningsvis ger dessa studier belägg för kortsiktig effekt av modafinil vid behandling av översömnighet dagtid hos patienter med narkolepsi.

Det kan emellertid konstateras att dosresponsprofilen inte tycks vara linjär. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde egentligen ses mellan de två använda doserna med modafinil (200 och 400 mg) i något av måtten.

Bibehållen långsiktig effekt har inte kunnat visas eftersom befintliga långtidsdata är okontrollerade.

Obstruktiv sömnapné

I de två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenter fas 3-studier som lämnades in kunde en måttlig förbättring ses i de mätta objektiva parametrarna. I studie 303 resulterade 200 mg och 400 mg modafinil i ökning av MWT (Maintenance of Wakefulness Test) med 1,6 respektive 1,4 minuter jämfört med utgångsvärdet. Dessutom var skillnaden mycket liten mellan modafinil och placebo (6–10 %) när det gällde robusta skillnader i MWT. I studie 402, ökade MSLT (Multiple Sleep Latency Test) från utgångsvärdet 7,6 minuter till 8,6 minuter. Även om dessa skillnader är statistiskt signifikanta är de mycket små och deras kliniska signifikans tvivelaktig. Efter 4 veckors behandling uppvisade forskningspersoner i studie 402 fortfarande MSLT-värden under de normala (dvs. 10 minuter). Dessutom fanns det ingen signifikant skillnad mellan placebo och modafinil i andel patienter som normaliserade sina MSLT-poäng, vilket tyder på att ingen kliniskt relevant effekt uppnåts. Statistiskt signifikanta skillnader kunde ses i de subjektiva parametrarna (ESS (Epworth Sleepiness Scale) och CGI-C (Clinical Global Impression of Change)).

Det bör påpekas att ingen av studierna inkluderade ett objektiva mått för sömnhet i inklusionskriterierna, vilket gav upphov till ytterligare betänkligheter om den rekryterade populationens lämplighet.

Även om små kortsiktiga förbättringar kunde påvisas i objektiva sömnmått kunde de mer uttalade effekterna ses i de subjektiva måtten av sömnhet. Effekten av modafinil på den subjektiva sömnheten ska tolkas med försiktighet beroende på att blindningen av studierna eventuellt bröts under behandlingen på grund av den neuropsykiatriska profilen för modafinil.

SAG ansåg att det bland OSA-patienter som var fullt optimerade för sjukdomsmodifierande behandling (som CPAP) och som behandlats för alla andra orsaker till sömnhet, endast fanns en liten underpopulation av patienter som eventuellt skulle kunna ha nytta av behandling med modafinil. Efter utvärdering av en undergruppsanalys av OSA-patienter baserad på möjliga prognostiska faktorer kom CHMP emellertid fram till att den inte medgav identifiering av någon specifik undergrupp som skulle kunna ha störst nytta av modafinil. Dessutom kunde det konstateras att skillnader som sannolikt var kliniskt signifikanta i objektiva mått för sömnhet mellan modafinil och placebo, var begränsade till en mycket liten andel av patientpopulationen i de kliniska studierna om modafinil.

Liksom i studierna om narkolepsi kunde ingen dosresponseffekt ses. Dosen om 400 mg i studie 303 ledde inte till större skillnader i MWT eller förbättrad ESS-poäng än dosen om 200 mg.

Någon långsiktig effekt har inte heller påvisats eftersom befintliga långtidsdata är okontrollerade och endast subjektiva parametrar mättes.

Sömnstörning på grund av skiftarbete

I studie 305 (en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie) kunde en måttlig men statistiskt signifikant förbättring konstateras i MSLT-poäng. Den kliniska relevansen av denna ökning är emellertid diskutabel eftersom patienterna fortfarande skulle karakteriseras som allvarligt sjuka vid studieavslut (allvarlig sjukdom enligt ICSD-1 ⁽¹⁾ är vanligtvis associerad med MSLT-poäng under 5). Detta belystes ytterligare av att patienterna vid studieavslut var tillräckligt sömniga för att uppfylla inklusionskriterierna för studien (MSLT < 6 minuter).

(¹) ICSD-1 (International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual).

Även om en signifikant förbättring kunde ses i CGI-C- och PVT (Psychomotor Vigilance Test)-poäng hos forskningspersoner som behandlades med modafinil är måtten subjektiva och deras validitet för användning vid denna specifika typ av sömnstörning inte klarlagd.

Även om förbättringar i antal olyckor eller tillbud under pendling rapporterades togs ingen hänsyn till typ av pendling eller varaktighet och det fanns inga insamlade utgångsvärden. Denna information har därför begränsat värde.

Någon långsiktig effekt har heller inte visats. Befintliga långtidsdata är okontrollerade, grundar sig på en subjektiv parameter och har inte kunnat styrka någon signifikant effekt av modafinil.

Efter samråd med SAG drog CHMP slutsatsen att effekten av både subjektiva och objektiva mått inte gav klara belägg för att effekten totalt sett är fördelaktig.

Idiopatisk hypersomni

I de data som lämnats in för att styrka denna indikation ingår totalt 6 patienter, av vilka minst 2 visade sig ha översömnhet på grund av sömnapné. Även om prevalensen av idiopatisk hypersomni antas vara mycket låg (mellan 1/10 000 och 1/25 000 för IH med en lång sömnperiod och mellan 1/11 000 och 1/100 000 för IH utan lång sömnperiod) och trots att det är erkänt svårt att genomföra storskaliga studier, kan inga slutsatser från så begränsade uppgifter dras för att styrka läkemedlets effekt.

3. Säkerhet

Hud- och överkänslighetsreaktioner

Totalt 16 fall av Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys/erythema multiforme har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Tre av dessa hade dödlig utgång och för merparten, kunde inte orsakssamband uteslutas. I kliniska studier har ytterligare 3 fall av allvarliga hudreaktioner (SCAR) konstaterats, vilket är särskilt oroande med tanke på den sällsynta bakgrundsincidensen av sådana händelser. Det faktum att alla 3 allvarliga SCAR:ar som observerats i de kliniska studierna om modafinil inträffat hos barn tyder på att incidensen av dessa reaktioner är högre hos den pediatriiska populationen.

Ett orsakssamband mellan överkänslighetsreaktioner och modafinil styrks både genom data efter godkännandet för försäljning och genom data från kliniska studier. I kliniska studier förekom samtliga överkänslighetsrelaterade termer oftare i rapporter som gällde modafinil jämfört med placebo. Ett temporalt samband bidrar också till att bekräfta orsakssambandet.

Trots avsaknaden av en tydlig definition av multiorganöverkänslighet är rapporter om allergiska reaktioner som rör flera organ (inklusive ett väldokumenterat fall med dödlig utgång) särskilt oroande. Eftersom denna typ av händelse anses vara sällsynt förväntas det inte förekomma fall i en klinisk studiemiljö och det anses tyda på en högre incidens än vad man tidigare trott.

Centrala och perifera nervsystemet

Allvarliga oönskade reaktioner som påverkar centrala och perifera nervsystemet har spontanrapporterats i samband med modafinil, inklusive cerebrovaskulära sjukdomar, kramper och extrapyramidala symtom. Dessa typer av händelser har även konstaterats i kliniska studier och ofta tydde tiden till sjukdomsdebut på ett temporalt samband med läkemedlet. Positiv rechallenge eller dechallenge har även rapporterats i ett antal fall. I kliniska studier, med undantag av huvudvärk, yrsel och kataplexi, förekom alla andra termer relaterade till centrala och perifera nervsystemet nästan uteslutande hos patienter som behandlades med modafinil.

Psykiska störningar

Ett betydande antal oönskade reaktioner relaterade till psykiska störningar har spontanrapporterats. Det förekommer 517 fall av fientlighet/aggression (av vilka 4 hade dödlig utgång), 331 fall av psykos/psykotiska störningar (av vilka 1 hade dödlig utgång), 330 fall av depression och 118 fall av självmord/självsador (15 med dödlig utgång). De flesta av de granskade spontanrapporterna tydde på att händelserna debuterade under de första behandlingsmånaderna med modafinil, och även positiv dechallenge eller rechallenge rapporterades.

Även andelen patienter som upplevde psykiska oönskade reaktioner i kliniska studier var betydande, särskilt jämfört med placebo. I kliniska studier var de vanligaste rapporterade händelserna som ledde till studieavbrott sömnlöshet, oro, depression och agitation. Det fanns även rapporter om självmordstankar, fientlighet/aggression och psykotiska episoder.

Hjärt-kärlsjukdomar

Vid en genomgång av biverkningsdatabasen hos innehavaren av godkännande för försäljning hittades 873 spontanrapporter om hjärt-kärlsjukdomar, av vilka 171 var allvarliga och 17 hade dödlig utgång. Här ingick 69 händelser med torsades de pointes/förlängd QT-tid, 405 med hjärtrytmrubbningar, 74 med hjärtsvikt, 205 med högt blodtryck, 462 med kardiomyopati och 57 med ischemisk hjärtsjukdom. Positiv dechallenge och/eller rechallenge rapporterades i några fall.

I de placebokontrollerade studierna inträffade olika händelser med hjärt-kärlsjukdom nästan uteslutande i gruppen som behandlades med modafinil. Här ingick allvarliga fall av måttlig bröstsmärta i anslutning till symtomatisk mitralklaffprolaps, ökad hjärtfrekvens, kronisk hjärtinsufficiens, hjärtförstoring, hjärklappning, svimning och bradykardi. I 3 fall rapporterades dödlig utgång (kardiomyopati, hjärtsvikt och svimning).

Det kan noteras att det i ett antal fall som ledde till studieavbrott fanns ett mycket nära temporalt samband mellan modafinil och händelserna och att patienterna i många fall var unga utan kända riskfaktorer. Det stora antalet spontanrapporter tycks styrka detta samband. Trots att flertalet av spontanrapporterna tycks vara bristfälligt dokumenterade innehöll många av dem uppgifter om dechallenge eller rechallenge, vilket ytterligare styrker ett orsakssamband mellan modafinil och en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Den högre frekvensen av observerade oönskade händelser i gruppen med modafinil under OSA-studierna är särskilt oroande, med tanke på de kända riskerna för hjärt-kärlsjukdom i denna population. I placebokontrollerade studier i denna indikation lämnade 6 patienter gruppen med modafinil på grund av en oönskad händelse med hjärt-kärlsjukdom medan endast en patient lämnade placebogruppen. Samsjukligheterna med hjärt-kärlsjukdom i OSA gör det svårt att tolka denna observation. Emellertid observerades en högre incidens av oönskade händelser med hjärt-kärlsjukdom jämfört med placebo i de kliniska studierna om modafinil, vilket tycks vara genomgående för alla indikationer och inte uteslutande hos OSA-patienter.

Pediatrik användning

Även om modafinil för närvarande inte är godkänt för pediatrik användning har ett antal allvarliga oönskade reaktioner rapporterats hos barn. I synnerhet när det gäller allvarliga hudsjukdomar tyder data på en högre incidens i den pediatrika populationen.

Graviditet och amning

Även om vissa av de prekliniska studierna har visat reproduktionstoxikologiska effekter är tillgängliga data för människor otillräckliga avseende toxikologiska effekter hos människor under graviditet och amning.

Potentiell risk för missbruk, felanvändning och avvikande användning

En sökning i biverkningsdatabasen hos innehavaren av försäljning för godkännande resulterade i totalt 485 rapporter om missbruk, felanvändning, beroende och tolerans i samband med användning av modafinil. Ett övervakningsprogram för att utvärdera potentialen för missbruk och felanvändning av modafinil genomfördes 1999–2007, och bestod av internetövervakning av hänvisningar till och meddelanden om modafinil. Missbruk och olaglig användning stod för mindre än 3 % av meddelanden som skickats över internet. Det har emellertid förekommit rapporter om användning av modafinil som prestationshöjande medel.

Även om de data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in om missbruk, felanvändning och avvikande användning inte medger någon slutsats om potentialen för missbruk/felanvändning av läkemedlet, kan resultaten ha påverkats av att relevanta populationer (exempelvis studenter) inte ingått.

Icke avsedd användning

Nästan hälften av alla rapporterade oönskade händelser av modafinil tycks ha rapporterats vid användning utanför de godkända indikationerna.

4. Övergripande nytta-riskbedömning

Efter att ha granskat inlämnade data är kommittén av uppfattningen att det finns ett samband mellan modafinil och en sällsynt risk för allvarliga, livshotande hudreaktioner. Denna risk tycks vara högre hos barn.

Allvarliga händelser relaterade till centrala och perifera nervsystemet och psykiska störningar som självmordstankar, psykotiska episoder och depression har också identifierats i samband med modafinil.

Oönskade händelser med hjärt-kärlsjukdom som högt blodtryck och hjärtrytmrubbningar finns dokumenterade i samband med modafinil. Profilen för hjärt-kärlsjukdom för modafinil är särskilt oroande i OSA-populationen med tanke på den redan förhöjda risken vid studiestart.

Kommittén ansåg att det finns mycket begränsade belägg för att läkemedel som innehåller modafinil har en kliniskt signifikant effekt på översömnighet i samband med obstruktiv sömnapné, sömnstörning på grund av skiftarbete och idiopatisk hypersomni och att de identifierade riskerna därför överväger en eventuell nytta för patienter.

Däremot påvisas nytta av modafinil vid narkolepsi på ett otvetydigt och signifikant sätt i dubbelblinda, kontrollerade kliniska studier, både i objektiva och subjektiva mått. Nyttariskförhållandet i denna indikation anses därför vara positivt under normala användningsförhållanden.

Med hänsyn till de farhågor om säkerheten som identifierades under granskningen anses det nödvändigt att vidta åtgärder för riskminimering för att garantera att läkemedlet används på ett säkert och effektivt sätt. Kommittén förordar därför att produktresumén uppdateras för att återspegla observerade oönskade händelser relaterade till hud, överkänslighet, neuropsykiatri och hjärta-kärl. Dessutom anser kommittén att det krävs en kontraindikation för patienter med okontrollerat högt blodtryck eller hjärtrytmrubbningar för att förhindra allvarliga komplikationer hos patienter med dessa samsjukligheter.

Det tycks finnas ett nära samband mellan uppkomsten av såväl hud- och överkänslighetsreaktioner som neuropsykiatriska reaktioner och dosen med modafinil. Det är därför lämpligt att behandling med modafinil alltid inleds med den lägsta rekommenderade dosen (200 mg) och ökas upp till 400 mg endast hos patienter med otillräckligt svar.

I produktresumén bör också klart framgå att modafinil inte rekommenderas för användning hos barn eller under graviditet och amning.

Det krävs ytterligare analys av de viktiga säkerhetsfrågor som identifierades under granskningen (hud- och överkänslighetsreaktioner, händelser med hjärt-kärlsjukdom). Mer information ska också samlas in om användning under graviditet och amning, risken för missbruk/felanvändning och avvikande användning och icke avsedd användning.

5. Omprövningsförfarande

Till följd av CHMP:s slutsatser och rekommendationer för läkemedel som innehåller modafinil lämnade en innehavare av godkännande för försäljning in en utförlig motivering till omprövning av CHMP:s yttrande.

Utförlig motivering för omprövning inlämnad av innehavaren av godkännande för försäljning

En innehavare av godkännande för försäljning uttalade en avvikande mening om CHMP:s yttrande och framhöll främst följande punkter i motiveringen till omprövning:

- Yttrandet återspeglar inte på ett korrekt sätt data som styrker effekten av modafinil i indikationen översömnhet i samband med obstruktiv sömnapné. Innehavaren av godkännande för försäljning tog särskilt upp följande till diskussion i den utförliga motiveringen:
 - Den kliniska relevansen av de observerade skillnaderna i objektiva mått för vakenhet.
 - Huruvida studiernas inklusionskriterier var lämpliga.
 - Avsaknaden av belegg som styrker att blindningen eventuellt bröts.
 - Nyttan för en specifik underpopulation av patienter.
- Feltolkning av riskerna i samband med modafinil.
- I yttrandet antogs en produktinformation som inte till fullo återspeglar säkerhetsinformationen för modafinil.

På begäran av innehavaren av godkännande för försäljning sammankallades CHMPs vetenskapliga råd i klinisk neurovetenskap (CNS-SAG) under omprövningsförfarandet.

Efter att ha tagit del av inlämnade data bedömer CHMP att det finns en samstämmig kortsiktig effekt av modafinil i alla uppmätta variabler. Effektens storlek är emellertid liten och återspeglar inte nödvändigtvis en kliniskt signifikant nytta. Dessutom behandlas inte den bakomliggande orsaken till obstruktionen med modafinil och i en klinisk situation där behandlingar förväntas ha en långsiktig effekt väcks farhågor om avsaknaden av en kontrollerad långsiktig effekt.

Profilen för hjärt-kärlsjukdom för modafinil är fortsatt den mest relevanta källan till oro i OSA-populationen med tanke på den redan förhöjda risken vid studiestart. Tillämpliga uppgifter om säkerheten av modafinil för hjärt-kärlsjukdom i OSA-patienter anses fortfarande behövas för att kunna utvärdera farhågornas omfattning. Det noterades under diskussionen med innehavaren av godkännande för försäljning att den genomsnittliga systoliska blodtrycksökningen i de kliniska studierna var 2–3 mmHg under långtidsförlängningen av de pivotala studierna. Detta kan tyckas vara en liten absolut ökning men med hänsyn till risken för hjärt-kärlsjukdom som associeras med denna population, och att det är en asymtomatisk behandlingskonsekvens, kan den inte avfärdas. Kommittén ansåg att ytterligare åtgärder för riskminimering inte skulle vara tillräckliga för att undanröja farhågorna eftersom riskens storlek ännu inte är helt fastställd. Eftersom kommitténs bedömning av säkerhetsinformationen inte ändrades efter omprövningen ändrades inte produktinformationen.

Skäl till ändring av produktresumé och bipacksedel

CHMP förordar att godkännandena för försäljning bibehålls i enlighet med de villkor som återges i bilaga IV, för vilka ändringarna i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III för läkemedel som innehåller modafinil (se bilaga I), med beaktande av följande:

- CHMP har behandlat hänskjutningsförfarandet om läkemedel som innehåller modafinil i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse.
- CHMP har tagit del av samtliga tillgängliga data som lämnats in om säkerhet och effekt av läkemedel som innehåller modafinil.
- CHMP anser att det finns betydande risker i samband med användning av modafinil, däribland risk för allvarliga hjärt-kärlsjukdomar, neuropsykiatriska sjukdomar samt hud- och överkänslighetssjukdomar.
- CHMP anser att det finns mycket begränsade belägg för att läkemedel som innehåller modafinil har kliniskt signifikant effekt på översömnhighet i samband med obstruktiv sömnapné, sömnstörning på grund av skiftarbete och idiopatisk hypersomni och följaktligen överväger de identifierade riskerna en eventuell nytta för patienter.
- Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet
 - är positivt under normala användningsförhållanden för översömnhighet i samband med narkolepsi,
 - inte är positivt under normala användningsförhållanden för översömnhighet i samband med obstruktiv sömnapné,
 - inte är positivt under normala användningsförhållanden för översömnhighet i samband med sömnstörning på grund av skiftarbete,
 - inte är positivt under normala användningsförhållanden för översömnhighet i samband med idiopatisk hypersomni.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ
OCH BIPACKSEDEL

Anmärkning: Denna produktresumé och bipacksedel är den version som är giltig vid tiden för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna, i samråd med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé och bipacksedel inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Modafinil innehållande läkemedel (se bilaga I) produkter 100 mg tabletter
Modafinil innehållande läkemedel (se bilaga I) produkter 200 mg tabletter
Se bilaga I. - Kompletteras nationellt.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Modafinil innehållande läkemedel är avsett för vuxna för behandling av uttalad sömnhet förenat med narkolepsi med eller utan kataplexi.

Uttalad sömnhet definieras som svårighet att hålla sig vaken och ökad sannolikhet att somna vid olämpliga tillfällen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras eller övervakas av läkare med speciell erfarenhet av de indicerade tillstånden (se avsnitt 4.1).

Diagnos av narkolepsi ska ställas i enlighet med riktlinjerna för internationell klassificering av sömnstörningar (ICSD2).

Uppföljning och klinisk bedömning av patientens behov av behandling bör göras regelbundet.

Dosering

Rekommenderad startdos är 200 mg dagligen. Den totala dagliga dosen kan tas antingen som en dos på morgonen eller fördelat på två tillfällen på morgonen och mitt på dagen efter läkarens bedömning av patienten och behandlingssvaret.

Doser upp till 400 mg i en dos eller två fördelade doser kan ges till patienter som svarar otillräckligt på den initiala 200 mg modafinildosen.

Långtidsbehandling

Läkare som förskriver modafinil under en längre tid ska regelbundet utvärdera långtidsbehandlingen hos individuella patienter eftersom långtidseffekt (>9 veckor) inte har utvärderats.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inte tillräcklig information för att fastställa säkerhet och effekt för dosering av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svår nedsatt leverfunktion ska dosen minskas till hälften (se avsnitt 5.2).

Äldre

Det finns begränsat med data vid användning av modafinil hos äldre. Med hänsyn till eventuellt lägre clearance och ökad systemisk exponering rekommenderas att patienter över 65 års ålder startar behandlingen med 100 mg dagligen.

Pediatrik population

Modafinil ska inte användas av barn under 18 år på grund av säkerhetsmässiga och effektmässiga skäl (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad måttlig till svår hypertension samt patienter med hjärtarytmier.

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnostiserad sömnstörning

Modafinil bör endast användas av patienter där fullständig utredning gjorts avseende uttalad sömnhet och för vilka diagnosen narkolepsi ställts enligt ICSDs diagnoskriterier. En sådan utredning omfattar vanligtvis, förutom patientens anamnes, sömnundersökning i sömnlaboratorium och uteslutande av andra tänkbara orsaker till hypersomni.

Allvarliga hudutslag, inkluderande Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemeffekter

Allvarliga hudutslag som uppträtt inom 1 till 5 veckor efter behandlingsstart och som krävt sjukhusvistelse och avbrytande av behandling har rapporterats vid användning av modafinil. Enstaka fall har även rapporterats efter längre behandlingstid (t ex 3 månader). I kliniska studier med modafinil var incidensen av hudutslag som resulterade i utsättning ungefär 0,8% (13 av 1 585) hos pediatrika patienter (ålder <17 år), här ingår även allvarliga hudutslag. Inga allvarliga fall av hudutslag har rapporterats hos vuxna som deltagit i kliniska studier (0 av 4 264) med modafinil. **Behandling med modafinil ska avbrytas vid första tecken på hudutslag och ska inte återupptas** (se avsnitt 4.8).

Sällsynta fall av allvarliga eller livshotande hudutslag, inkluderande Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemeffekter har rapporterats hos vuxna och barn efter marknadsföring av läkemedlet.

Användning hos barn

Eftersom säkerhet och effekt inte fastställts i kontrollerade studier på barn och eftersom det finns risk för allvarliga hudöverkänslighetsreaktioner och psykiatriska biverkningar rekommenderas inte användning av modafinil.

Överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ

Överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ, varav minst ett fall med fatal utgång efter introduktion på marknaden, har inträffat strax efter behandlingsstart med modafinil.

Fastän antalet rapporter är begränsat, kan överkänslighetsreaktionerna som involverar flera organ föranleda sjukhusvård eller vara livshotande. Det finns inga kända faktorer som kan förutsäga förekomst och svårighetsgrad av överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ associerade med modafinil. Tecken och symtom på dessa besvär varierade; kännetecknande, men inte alltid förekommande, var att patienter uppvisade feber och hudutslag vid involvering av andra organsystem. Andra yttringar som förknippades med reaktionerna var myokardit, hepatit, avvikande leverfunktionsvärden, hematologiska avvikelser (såsom eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), klåda och asteni.

Eftersom överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ yttrar sig på olika sätt kan även tecken och symtom som inte nämnts här uppträda.

Behandling med modafinil ska avbrytas vid misstanke om överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ.

Psykiatriska besvär

Patienter bör följas, vid varje dosändring och regelbundet under behandlingen, med avseende på *de novo*-utveckling eller förvärrande av redan existerande psykiatriska besvär (se nedan och i avsnitt 4.8). Om psykiatriska symtom utvecklas i samband med behandling med modafinil bör modafinil sättas ut och behandlingen inte återupptas. Försiktighet bör iaktas då modafinil ges till patienter med en anamnes där psykiatriska besvär som psykos, depression, mani, svår ångest, agitation, insomni eller drogmissbruk finns med (se nedan).

Ångest

Modafinil associeras med att ångest kan uppträda eller förvärras. Patienter med svår ångest bör endast ges modafinil vid specialistklinik.

Suicid-relaterat beteende

Suicid-relaterat beteende (omfattande självmordsförsök och tankar på självmord) har rapporterats hos patienter som behandlats med modafinil. Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med tanke på att suicid-relaterat beteende kan uppträda eller förvärras. Behandling med modafinil ska avbrytas om suicid-relaterat beteende uppträder under behandlingen.

Psykotiska eller maniska symtom

Modafinil associeras med psykotiska- eller maniska symtom (inkluderande hallucinationer, vanföreställningar, agitation eller mani). Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med tanke på att psykotiska- eller maniska symtom kan uppträda eller förvärras. Behandling med modafinil kan behöva avbrytas om psykotiska- eller maniska symtom uppträder.

Bipolära besvär

Försiktighet rekommenderas då modafinil används hos patienter med komorbida bipolära besvär på grund av oro för ett möjligt påskyndande av blandade/bipolära episoder hos denna patientgrupp.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärrning av aggressivt- eller fientligt beteende kan vara orsakat av behandling med modafinil. Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med tanke på att aggressivt eller fientligt beteende kan uppträda eller förvärras. Om symtom uppträder kan utsättande av modafinil vara nödvändigt.

Kardiovaskulära risker

Ett EKG rekommenderas för alla patienter innan behandling med modafinil påbörjas. Patienter med onormala fynd bör undersökas av specialist och behandlas innan behandling med modafinil övervägs. Blodtryck och puls bör följas regelbundet hos patienter som står på modafinil. Modafinil bör sättas ut hos patienter som utvecklar arytmi eller måttlig till svår hypertoni och inte återinsätts innan detta tillstånd har utretts på lämpligt sätt och behandlats. Modafinil tabletter rekommenderas inte för patienter med vänsterkammarmhypertrofi eller cor pulmonale i anamnesen och inte heller för patienter som tidigare i samband med CNS-stimulans fått insufficiens i mitralisklaff. Detta syndrom kan uppträda tillsammans med ischemiska EKG-förändringar, bröstsmärta eller arytmi.

Insomni

Eftersom modafinil befrämjar vakenhet, bör uppmärksamhet riktas mot tecken på insomni.

Bibehållen sömnhygien

Patienter bör upplysas om att modafinil inte ersätter sömn och att god sömnhygien bör eftersträvas. Åtgärder för god sömnhygien kan vara att koffeinintaget ses över.

Patienter som använder hormonella antikonceptionsmedel

Sexuellt aktiva kvinnor i barnafödande ålder ha en etablerad tillförlitlig preventivmetod innan de tar modafinil. Eftersom skyddet med hormonella antikonceptionsmedel kan vara sämre vid samtidig användning med modafinil bör en alternativ- eller kompletterande preventivmetod användas under behandlingen och två månader efter att behandlingen med modafinil avslutats (se även avsnitt 4.5 beträffande eventuell interaktion med hormonella antikonceptionsmedel).

Missbruk eller felaktig användning

Då studier med modafinil har visat potential för beroende, kan möjligheten för att ett beroende inte helt uteslutas vid långtidsbehandling.

Försiktighet bör iaktas då modafinil administreras till patienter med missbruk av alkohol, läkemedel eller droger i anamnesen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Modafinil kan öka sin egen metabolism genom induktion av CYP3A4/5-aktivitet men effekten är ringa och innebär sannolikt inga signifikanta kliniska konsekvenser.

Antikonvulsiva: Samtidig administrering av potenta inducerare av CYP-aktivitet, såsom karbamazepin och fenobarbital, kan minska plasmakoncentrationerna av modafinil. På grund av en tänkbar hämning av CYP2C19 orsakad av modafinil och suppression av CYP2C9 kan clearance för fenytoin minska när modafinil administreras samtidigt. Patienter bör följas med avseende på fenytointoxicitet och upprepad mätning av plasmakoncentrationen för fenytoin kan vara lämpligt vid start eller avslutande av behandling med modafinil.

Hormonella antikonceptionsmedel: Skyddseffekten för hormonella antikonceptionsmedel kan minska till följd av induktion av CYP3A4/5 med modafinil. Alternativ- eller kompletterande preventivmetod rekommenderas för patienter som behandlas med modafinil. Användning av en tillförlitlig preventivmetod behöver även fortsätta under två månader efter det att behandlingen med modafinil avslutats.

Antidepressiva: Ett antal tricykliska antidepressiva och serotoninåterupptagshämmare metaboliseras i hög grad via CYP2D6. För patienter med CYP2D6-brist (ca 10% av den kaukasisiska populationen) blir under normala förhållanden ett metaboliskt hjälpsystem som involverar CYP2C19 mer betydelsefullt. Eftersom modafinil kan hämma CYP2C19, kan lägre doser antidepressiva krävas för denna patientgrupp.

Antikoagulantia: På grund av möjlig suppression av CYP2C9 som orsakas av modafinil kan warfarin-clearance minska då modafinil administreras samtidigt. Protrombintiden bör följas regelbundet under de 2 första månaderna av modafinilanvändning och efter dosändringar för modafinil.

Övriga läkemedel: Substanser som i hög grad elimineras via CYP2C19 metabolism, såsom diazepam, propranolol och omeprazol, kan ha minskat clearance då de ges samtidigt som modafinil och en dosminskning kan vara nödvändig. *In vitro*-induktion av CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4/5 aktivitet har dessutom observerats i humana leverceller som då den uppträder *in vivo* kan minska blodnivåerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer och därigenom eventuellt minska deras terapeutiska effekt. Resultat från kliniska interaktionsstudier antyder att de mest uttalade effekterna kan vara de på substrat till CYP3A4/5 som genomgår signifikant presystemisk eliminering, främst via CYP3A-enzymerna i magtarmkanalen. Bland exemplen finns ciklosporin, HIV-proteashämmare, buspiron, triazolam, midazolam samt de flesta kalciumkanalblockerarna och statinerna. I en fallrapport sågs 50% minskning i ciklosporinkoncentration hos en patient då samtidig behandling med modafinil påbörjades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av modafinil i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Modafinil rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor såvida de inte använder effektiva preventivmedel. Eftersom modafinil kan minska effekten av orala antikonceptionsmedel krävs alternativa tilläggsmetoder för antikonception (se avsnitt 4.5).

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från modafinil utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Modafinil ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det saknas fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter med onormala sömnnivåer, som tar modafinil, ska informeras om att deras nivåer av vakenhet kanske inte återgår till det normala. Patienter med överdriven sömnhet, även de som tar modafinil, ska regelbundet utvärderas gällande vakenhetsgrad och om lämpligt tillrådas att undvika att köra eller att utföra någon annan potentiellt farlig aktivitet. Biverkningar såsom dimsyn eller yrsel kan också påverka körförmågan (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden. Frekvensen av biverkningar ansedda som åtminstone möjligt relaterade till behandling i kliniska prövningar med 1 561 patienter som tagit modafinil klassificerades på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Den vanligast rapporterade biverkningen är huvudvärk som förekommer hos ungefär 21% av patienterna. Den är vanligen mild till måttlig, dosrelaterad och försvinner inom några dagar.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: faryngit, sinuit

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili, leukopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: lindrig allergisk reaktion (t ex hösnuesymtom)

Ingen känd frekvens: angioödem, urtikaria (nässelutslag), allergiska reaktioner (med feber, hudutslag, lymfadenopati och tecken på samtidig påverkan på andra organ)
(Se avsnitt 4.4)

Metabolism och nutrition

Vanliga: minskad aptit

Mindre vanliga: hyperkolesterolemi, hyperglykemi, diabetes mellitus, ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: nervositet, insomni, ångest, depression, onormala tankar, förvirring

Mindre vanliga: sömnstörning, emotionell labilitet, minskad libido, fientlighet, depersonalisation, personlighetsstörning, onormala drömmar, agitation, aggression, självmordstankar

Sällsynta: hallucinationer, mani, psykos
Ingen känd frekvens: vanföreställningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Vanliga: yrsel, somnolens, parestesier

Mindre vanliga: dyskinesi, hypertoni, hyperkinesi, amnesi, migrän, tremor, vertigo, CNS stimulering, hypoastesi, inkoordination, rörelsestörning, talstörning, smakpersion

Ögon

Vanliga: dimsyn

Mindre vanliga: synstörning, torra ögon

Hjärtat

Vanliga: takykardi, palpitation

Mindre vanliga: extrasystole, arrytmi, bradykardi

Blodkärl

Vanliga: vasodilatation

Mindre vanliga: hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné, ökad hosta, astma, epistaxis, rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärtor, illamående, muntorrhet, diarré, dyspepsi, förstoppning

Mindre vanliga: flatulens, reflux, kräkning, dysfagi, glossit, munsår

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: svettning, utslag, akne, pruritus

Ingen känd frekvens: allvarliga hudreaktioner, inklusive erythema multiforme, Steven-Johnsson syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: ryggvärk, nackvärk, myalgi, myasteni, benkramper, artralgi, ryckningar

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: onormal urin, frekventa urintömningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbingar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, bröstsmärtor

Mindre vanliga: perifera ödem, törst

Undersökningar

Vanliga: onormala leverfunktionstester, dosrelaterad förhöjning av alkalinfosfatas och gammaglutamyltransferas har observerats

Mindre vanliga: onormalt EKG, viktökning, viktnedgång

4.9 Överdoser

Symtom som ofta har följt med överdosering av modafinil, enbart eller i kombination med andra läkemedel kan vara insomni, symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, desorientering,

förvirring, excitation och hallucination; digestionsförändringar såsom illamående och diarré och kardiovaskulära förändringar såsom takykardi, bradykardi, hypertoni och bröstsmärtor.

Behandling

Kräkningsprovokation eller ventrikelsköljning ska övervägas. Sjukhusvistelse och uppföljning av psykomotorisk status; kardiovaskulär övervakning eller övervakning till dess patientens symtom har gått över rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod N06BA

Modafinil förbättrar vakenhet hos olika species, inklusive människa. De exakta mekanismerna på vilket sätt som modafinil stimulerar vakenhet är inte känt.

I icke-kliniska modeller ger modafinil liten till försumbara interaktioner med receptorer som är involverade i regleringen av sömn/vakentillstånd (t.ex. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, noradrenalin, orexin och serotonin). Modafinil inhiberar inte heller aktiviteterna hos adenylatcyklas, katekol-O-metyltransferas, glutamatdekarboxylas MAO-A eller B, kväveoxidsyntas, fosfodiesteras II-VI eller tyrosinhydroxylas. Då modafinil inte är en direktverkande dopaminreceptoragonist tyder *in vitro* och *in vivo* data på att modafinil binds till dopamintransportörer och inhiberar återupptag av dopamin. De vakenhetsstimulerande effekterna av modafinil motverkas av D1/D2-receptorantagonister som tyder på att den har en indirekt agonistaktivitet.

Modafinil verkar inte vara en direkt α_1 -adrenoceptor agonist. Modafinil binds emellertid till noradrenalintransportörer och inhiberar noradrenalinupptag men dessa interaktioner är svagare än de som observerats med dopamintransportörer. Trots att modafinil-inducerad vakenhet kan dämpas av α_1 -adrenoceptor antagonisten, prazosin, i andra assay system (t.ex. sädesledare) som svarar på α_1 -adrenoceptoragonister, var modafinil inaktiv.

I icke-kliniska modeller gav lika vakenhetsstimulerande doser av metylfenidat och amfetamin ökad neuronal aktivering i hela hjärnan, medan modafinil till skillnad från klassiska psykomotorstimulantia till övervägande del påverkar delar av hjärnan som är delaktiga i reglering av uppvaknande, sömn, vakenhet och vaksamhet.

Hos människor återställer modafinil nivån och/eller förbättrar längden av vakenheten och alerthet under dagen i relation till given dos. Administrering av modafinil ger elektrofysiologiska förändringar som tyder på ökad vakenhet och förbättringar av objektiva mätningar i förmåga att bibehålla vakenhet.

Effekten av modafinil hos patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) som uppvisade överdriven sömnighet på dagen trots behandling med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP) har studerats i randomiserade kliniska korttids-prövningar. Fastän statistiskt signifikanta förbättringar av sömnen noterades, var graden av effekt och svarsfrekvens för modafinil liten utvärderat med objektiva mätmetoder och begränsat till en liten subpopulation av behandlade patienter. Med hänsyn till detta och på grund av dess kända säkerhetsprofil överväger riskerna den visade effekten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Modafinil är ett racemat och enantiomererna har olika farmakokinetik där eliminationen $t_{1/2}$ av R-isomeren är tre gånger den för S-isomeren hos vuxna människor.

Linjäritet/icke-linjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för modafinil är linjärt och tidsberoende. Systemisk exponering ökar dosproportionerligt inom området 200-600 mg.

Absorption

Modafinil absorberas väl och maximal plasmakoncentration nås ungefär två till fyra timmar efter administrering.

Mat påverkar inte den totala biotillgängligheten av modafinil; dock kan absorption (t_{max}) fördröjas med ungefär en timme om det tas tillsammans med mat.

Distribution

Modafinil är måttligt bunden till plasmaproteiner (60%), främst albumin, vilket tyder på att det är en liten risk för interaktion med starkt bindande läkemedel.

Biotransformation

Modafinil metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten (40–50% av dosen) modafinilsyra, har ingen farmakologisk aktivitet.

Elimination

Utsöndringen av modafinil och dess metaboliter sker huvudsakligen via njurarna, med endast en liten del som elimineras i oförändrad form (<10% av dosen). Den totala halveringstiden för eliminering av modafinil vid upprepad administrering är ungefär 15 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Svår kronisk njursvikt (kreatininclearance upp till 20 ml/min) påverkade inte signifikant farmakokinetiken av modafinil vid administrering av 200 mg, men exponeringen av modafinilsyra ökade 9-faldigt. Det finns inte tillräckligt med information för att fastställa säkerhet och effekt av dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros minskade oral clearance av modafinil med ungefär 60% och steady-statekoncentrationen fördubblades jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med svår nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras till hälften.

Äldre

Det finns begränsat med data vid användning av modafinil hos äldre. Med tanke på eventuellt lägre clearance och ökad systemisk exponering rekommenderas att patienter över 65 års ålder inleder behandlingen med 100 mg dagligen.

Pediatrisk population

För patienter, 6 till 7 års ålder, beräknas halveringstiden till ungefär 7 timmar och ökar med stigande ålder tills halveringstiden närmar sig den för vuxna (ungefär 15 timmar). Skillnaden i clearance kompenseras till viss del av att yngre patienter är mindre och har lägre vikt vilket resulterar i jämförbar exponering efter administrering av jämförbara doser. Högre nivåer av en av de cirkulerande metaboliterna, modafinilsulfon, finns hos barn och ungdomar jämfört med vuxna.

Efter upprepad dosering av modafinil hos barn och ungdomar observeras dessutom en tidsberoende minskning i systemisk exponering som planar ut efter ungefär 6 veckor. Så snart steady-state har uppnåtts verkar det inte som de farmakokinetiska egenskaperna hos modafinil ändras efter fortsatt administrering upp till 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med engångs- och upprepad dosering visade ingen speciell toxisk effekt hos djur.

Modafinil anses inte vara mutagen eller carcinogen.

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råtta och kanin visade en ökad incidens av skeletala variationer (förändringar i antal revben och försenad ossifikation), embryo-fetal letalitet (peri-implantationsförlust och resorption) och några bevis på ett ökat antal dödfödselar (enbart råtta), i avsaknad av maternell toxicitet, vid kliniskt relevanta doseringar. Det var ingen effekt på fertiliteten och inget bevis på teratogen potential vid systemiska exponeringar motsvarande de maximala kliniska doserna.

Studier av reproduktionsfunktion visade ingen effekt på fertilitet, inte heller någon teratogen effekt, eller någon effekt på livsduglighet, tillväxt eller utveckling av avkomman.

Exponeringen hos djur av modafinil, baserat på aktuella plasmanivåer i studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och karcinogenicitet, var lägre än eller motsvarade koncentrationerna vid terapeutisk dosering på människa. Dessa omständigheter är följden av metabolisk autoinduktion som noterats i de pre-kliniska studierna. Exponeringen hos djur med en dosering av modafinil baserat på mg/kg i studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och karcinogenicitet, var emellertid högre än den förväntade exponeringen, beräknat på motsvarande sätt, hos människa.

I den peri-post-natala studien på råtta var modiodalkoncentrationen ungefär 11,5 gånger högre i mjölk än i plasma

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Modafinil innehållande läkemedel 100 mg tabletter

Modafinil innehållande läkemedel 200 mg tabletter

modafinil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du märker några biverkningar som oroar dig, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad modafinil innehållande läkemedel är och vad det används för
2. Innan du tar modafinil innehållande läkemedel
3. Hur du tar modafinil innehållande läkemedel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur modafinil innehållande läkemedel ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD MODAFINIL INNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Den aktiva substansen i tabletten är modafinil.

Modafinil kan tas av vuxna som lider av narkolepsi som hjälp att hålla sig vaken. Narkolepsi är ett tillstånd som orsakar uttalad sömnhet under dagen och en tendens att plötsligt somna i olämpliga situationer (sömnattacker). Modafinil kan förbättra narkolepsi och minska sannolikheten att du får en sömnattack. Det kan även finnas andra sätt att förbättra ditt tillstånd, din läkare kan ge dig råd.

2. INNAN DU TAR MODAFINIL INNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL

Ta inte modafinil innehållande läkemedel om du:

- är **allergisk** (överkänslig) mot modafinil eller mot något annat innehållsämne i dessa tabletter (se avsnitt 6 Innehållsdeklaration)
- har **oregelbundna hjärtslag**
- har **okontrollerat, måttligt till mycket högt blodtryck** (hypertoni).

Var särskilt försiktig med modafinil innehållande läkemedel om du

- har **hjärtbesvär** eller **högt blodtryck**. Din läkare kommer regelbundet att behöva undersöka detta under tiden du tar modafinil innehållande läkemedel.
- någon gång har haft **depression, nedstämdhet, ångest, psykos** (förlorad verklighetsuppfattning) eller **mani** (överdriven upphetsning eller extrem lyckokänsla) eller **bipolär sjukdom** eftersom modafinil innehållande läkemedel kan förvärra dessa tillstånd
- har **njur-** eller **leverbesvär** (eftersom du behöver ta en lägre dos)
- tidigare har haft **alkohol-** eller **drogproblem**.

Barn yngre än 18 år ska inte ta detta läkemedel.

Annat som du bör tala om för din läkare eller apotekspersonal

- Vissa personer har berättat att de har tankar på **själv mord** eller **aggressiva tankar** och **handlingar** då de tagit detta läkemedel. **Tala omedelbart om för din läkare** om du märker att du blir **deprimerad**, känner dig **aggressiv eller fientlig** mot andra människor eller om du har **själv mordstankar** eller andra förändringar i ditt beteende (se avsnitt 4). Du kanske vill be någon i din familj eller nära vän att hjälpa dig att vara observant på tecken på depression eller andra förändringar i ditt beteende.
- Detta läkemedel kan göra dig beroende av det efter långtidsbehandling. Om du behöver ta det under en lång tid kommer din läkare regelbundet kontrollera att det fortfarande är det bästa läkemedel för dig.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Modafinil innehållande läkemedel och vissa andra läkemedel kan påverka varandra och din läkare kanske behöver anpassa dosen som du tar. Det är särskilt viktigt om du tar något av följande läkemedel tillsammans med läkemedel som innehåller modafinil:

- hormonella **preventivmedel** (p-piller, p-stav, hormonspiral och p-plåster). Du behöver överväga andra preventivmetoder under tiden som du använder modafinil innehållande läkemedel och i minst två månader efter att du har slutat med behandlingen, eftersom modafinil innehållande läkemedel minskar de hormonella preventivmedlens effekt.
- **omeprazol** (mot sura uppstötningar, magbesvär och magsår)
- antivirala läkemedel för behandling av HIV-infektioner (proteashämmare, t ex indinavir eller ritonavir)
- **ciklosporin** (mot avstötning av transplanterade organ eller mot artrit eller psoriasis)
- läkemedel mot **epilesi** (t ex karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin)
- läkemedel mot **depression** (t ex amitriptylin, citalopram eller fluoxetin) eller **ångest** (t ex diazepam)
- blodförtunnande mediciner (t ex **warfarin**). Din läkare kommer att kontrollera blodets förmåga att levra sig under behandlingen.
- kalciumblockerare eller betablockerare mot **högt blodtryck** eller hjärtbesvär (t ex amlodipin, verapamil eller propranolol)
- läkemedel som sänker **kolesterol** s k statiner (t ex atorvastatin eller simvastatin).

Graviditet och amning

Om du är gravid (eller misstänker att du är det), planerar att bli gravid eller ammar ska du inte ta modafinil innehållande läkemedel. Det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn.

Tala med din läkare om vilka preventivmedel som kan vara lämpliga för dig under tiden du använder modafinil innehållande läkemedel (samt i två månader efter avslutad behandling) eller om du undrar över något annat.

Körförmåga och användning av maskiner

Modafinil innehållande läkemedel kan orsaka dimsyn eller yrsel hos upp till 1 av 10 personer. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du påverkas eller fortfarande känner dig väldigt sömnig när du använder detta läkemedel.

Viktig information om några innehållsämnen i modafinil innehållande läkemedel

[Kompletteras nationellt]

3. HUR DU TAR MODAFINILINNEHÅLLANDE LÄKEDEDEL

Ta alltid modafinil innehållande läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten.

Vuxna

Vanlig dos är 200 mg dagligen. Dosen kan tas en gång per dag (på morgonen) eller uppdelad på två doser (100 mg på morgonen och 100 mg mitt på dagen).

Din läkare kan i vissa fall öka dosen upp till 400 mg dagligen.

Äldre patienter (över 65 år)

Vanlig dos är 100 mg dagligen. Dosen kan tas en gång per dag (på morgonen) eller uppdelad på två doser (50 mg på morgonen och 50 mg mitt på dagen).

Din läkare kommer att öka dosen (upp till maximalt 400 mg dagligen) förutsatt att du inte har några lever- eller njurbesvär.

Vuxna med svåra njur- eller leverbesvär

Vanlig dos är 100 mg om dagen.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera din behandling för att se att den är rätt för dig.

Om du har tagit för stor mängd av modafinil innehållande läkemedel

Om du tar för många tabletter kan du känna dig sjuk, orolig, desorienterad, förvirrad eller upprymd. Du kan också få sömnsvårigheter, diarré, hallucinationer (uppleva saker som inte är verkliga), bröstsmärta, ändrad puls eller ökat blodtryck.

Kontakta omedelbart närmaste sjukhus, din läkare eller apotekspersonal. Ta med denna bipacksedel och dina återstående tabletter.

Om du har glömt att ta modafinil innehållande läkemedel

Om du har glömt att ta ditt läkemedel, ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan modafinil innehållande läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta detta läkemedel och **kontakta din läkare omedelbart** om

- du plötsligt får svårt att andas eller har väsande andning eller ditt ansikte, mun eller hals börjar svullna
- du får hudutslag eller klåda (speciellt om det påverkar hela kroppen). Svåra utslag kan orsaka blåsbildning eller flagnande hud, sår i munnen, ögon, näsa eller könsorgan. Du kan också ha en hög kroppstemperatur (feber) och onormala blodvärden
- du känner någon förändring av din mentala hälsa och välmående. Tecknen kan vara:
 - humörsvägningar eller onormala tankar
 - aggression eller fientlighet
 - glömska eller förvirring
 - extrem lyckokänsla
 - upphetsning eller hyperaktivitet
 - ångest eller nervositet
 - depression, självmordstankar eller självmordsbeteende
 - rastlöshet, oro eller psykos (förlust av kontakt med verkligheten som kan innebära vanföreställningar eller att uppleva saker som inte är verkliga), känsla av avskildhet och domning eller personlighetsstörning.

Andra biverkningar utgörs av:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 personer):

- huvudvärk

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 personer):

- yrsel
- sömnhet, extrem trötthet eller sömnsvårigheter (insomni.)
- känner av hjärtslagen som kan vara snabbare än normalt
- bröstsmärta
- blodvallning
- muntorrhet
- aptitlöshet, illamående, magont, matsmältningsbesvär, diarré eller förstoppning
- svaghet
- domningar eller stickningar i händer eller fötter ("myrkrypningar")
- dimsyn
- onormala blodvärden som visar hur din lever fungerar (förhöjda leverenzym).

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 personer):

- ryggsmärta, nacksmärta, muskelvärk, muskelsvaghet, kramp i benen, ledsmärta, ryckningar eller skakningar
- vertigo (svindel)
- svårigheter att röra muskler smidigt eller andra rörelseproblem, muskelspänningar, koordinationsproblem
- hösnuvesymtom med kliande/rinnande näsa eller vattniga ögon
- ökad hosta, astma eller andnöd
- hudutslag, akne eller kliande hud
- svettning
- förändringar i blodtryck (høgt eller lågt), avvikande EKG, och oregelbunden eller ovanligt långsam hjärtrytm
- svårigheter att svälja, svullen tunga eller sår i munnen
- kraftig gasbildning, reflux (återflöde av vätska från magsäcken), ökad aptit, viktförändringar, törst eller smakförändringar
- illamående (kräkningar)
- migrän
- talproblem
- diabetes med förhöjt blodsocker
- förhöjt kolesterolvärde
- svullna händer och fötter
- störd sömn eller onormala drömmar
- förlust av sexualdrift
- näsblod, halsont eller inflammerade nässlemhinnan (sinuit)
- onormal syn eller torra ögon
- onormal urin eller tätare urinering
- onormal mens
- onormala blodvärde som visar att antalet vita blodkroppar har förändrats.

Om några av dessa biverkningar blir värre eller om du upplever några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

5. HUR MODAFINILINNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum som anges på blistern och ytterförpackningen efter EXP/Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

En tablett innehåller modafinil (antingen 100 mg eller 200 mg) som den aktiva substansen. Övriga innehållsämnen är ...

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast

BILAGA IV

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Berörda nationella myndigheter ska, under samordning av referensmedlemsstaten där så är tillämpligt, se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

Information

Innehavarna av godkännande för försäljning ska informera hälso- och sjukvårdspersonal om resultaten av denna granskning av modafinil i ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC-brev) som ska skickas ut måndagen 5 dagar efter Europeiska kommissionen antagit detta beslut. De viktigaste budskapen har godkänts av CHMP och varje medlemsstat ska se till att den relevanta informationen ingår i översättningen till respektive nationellt språk, i förekommande fall.

Effekter på hjärt-kärlsjukdom

Innehavarna av godkännande för försäljning ska inom 3 månader efter kommissionens beslut lämna in en genomförbarhetsanalys av en epidemiologisk säkerhetsstudie om hjärt-kärlsjukdom. Studiens effektmått ska vara: första förekomst av hjärtinfarkt, död i hjärt-kärlsjukdom, sjukhusvård på grund av hjärt-kärlsjukdom och dödlighet av alla orsaker. Om genomförbarhetsanalysen visar att en vetenskapligt erkänd, väl designad och lämpligt utformad studie är genomförbar förbinder sig innehavarna av godkännande för försäljning att inom 2 månader lämna in ett utförligt studieprotokoll samt inom 6 månader efter studieavslut lämna in slutrapporten från studien.

Icke avsedd användning

Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra en retrospektiv studie av läkemedelsanvändning om modafinil inom primärvården, med data som hämtas och analyseras från i första hand den brittiska databasen General Practice Research Database (GPRD). Med fördel kan även databaser i andra EU-länder användas, exempelvis Institute for Drug Outcomes Research (PHARMO) i Nederländerna och Cegedim i Frankrike. Studien ska startas inom 2 månader efter kommissionens beslut och slutrapporten ska lämnas in inom 6 månader efter studiestart.

Hud- och överkänslighetsreaktioner

Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra en farmakoepidemiologisk studie baserad på kopplade reklamationsdatabaser i USA för att närmare utvärdera incidensen av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Avsikten är att studien ska påbörjas i september 2010 och att slutrapporten ska lämnas in under kvartal 4 2011.

Innehavarna av godkännande för försäljning ska fortsätta att övervaka allvarliga oönskade hudreaktioner i det tyska registret Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR). Data ska presenteras i framtida uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter (PSUR:ar) för modafinil.

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

Innehavarna av godkännande för försäljning ska använda och lämna in data från studien om användning i nöjesmiljöer och avvikande användning bland universitetsstudenter i Storbritannien, som har utvecklats av Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences vid Liverpool John Moores University. Data ska lämnas in så snart de finns tillgängliga från proverna. Uppdaterade data från studien ska presenteras i framtida PSUR:ar för modafinil.

Graviditet och amning

En innehavare av godkännande för försäljning har startat ett graviditetsregister i USA för att på ett systematiskt sätt samla in data om effekten av exponering för modafinil hos fertila kvinnor under graviditet, värbete och förlossning. Uppdaterade data från studien ska presenteras i framtida PSUR:ar för modafinil.

Så snart kommissionens beslut har offentliggjorts måste innehavarna av godkännande för försäljning lämna in en uppdaterad version av riskhanteringsplanen till de nationella behöriga myndigheterna. I denna ska hänsyn ha tagits till samtliga rekommendationer från CHMP under förfarandet och samtliga studier som nämnts som villkor för godkännandet för försäljning.