

ANEXO I

**LISTA DE NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS,
VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	comprimidos	via oral
Áustria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	comprimido	via oral
Bélgica	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	comprimidos	via oral
Bélgica	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	via oral
Chipre	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	comprimidos	via oral
República Checa	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	comprimidos	via oral
República Checa	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	comprimidos	via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	comprimidos	via oral
Dinamarca	Teva Denmark A/S, Parallevej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	comprimidos	via oral
Finlândia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	comprimidos	via oral
Finlândia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	comprimidos	via oral
França	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	via oral
França	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	via oral
Alemanha	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	comprimidos	via oral
Grécia	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	comprimidos	via oral
Hungria	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	comprimidos	via oral
Islândia	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimidos	via oral
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	comprimidos	via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	comprimidos	via oral
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	comprimidos	via oral
Itália	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	via oral
Itália	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	comprimidos	via oral
Luxemburgo	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	via oral
Holanda	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	comprimidos	via oral
Polónia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	comprimidos	via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimidos	via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	comprimidos	via oral
Eslováquia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	comprimidos	via oral
Eslováquia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	comprimidos	via oral
Espanha	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	comprimidos	via oral
Espanha	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	comprimidos	via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	comprimidos	via oral
Suécia	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	comprimidos	via oral
Reino Unido	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	comprimidos	via oral
Reino Unido	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	comprimidos	via oral
Reino Unido	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	comprimidos	via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo modafinil (ver Anexo I)

1. Introdução

O modafinil é um agente promotor do estado de vigília. Encontra-se actualmente autorizado em 21 países europeus; as indicações aprovadas variam entre os Estados-Membros. A sonolência associada à narcolepsia é a única indicação aprovada em todos os Estados-Membros onde o medicamento se encontra autorizado. As outras indicações do modafinil são sonolência excessiva associada a:

- Hipersonia idiopática (HI), autorizada em 4 Estados-Membros,
- Apneia do sono obstrutiva (ASO), autorizada em 11 Estados-Membros,
- Distúrbio do sono por trabalho por turnos crónico, moderado a grave (SWSD), autorizada em 10 Estados-Membros.

O modafinil foi autorizado pela primeira vez na UE em França, em Junho de 1992. O mecanismo de acção não é totalmente compreendido, apesar de as observações mais consistentes dos vários estudos apontarem para o efeito inibidor sobre os transportadores da dopamina e noradrenalina.

Em 2007, preocupações relacionadas com perturbações psiquiátricas graves (ideação/comportamento suicida, sintomas de psicose e mania) e afecções graves da pele e tecidos subcutâneos (incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson) desencadearam uma revisão dos dados disponíveis de ensaios clínicos e comunicações espontâneas de reacções adversas por parte do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP). Em particular, os dados dos ensaios clínicos levantaram preocupações sobre o risco de afecções graves da pele requerendo hospitalização, associadas à utilização de modafinil em crianças. Por esse motivo, a informação sobre o medicamento relativa ao modafinil foi actualizada em toda a Europa, de modo a incluir advertências reforçadas.

Uma revisão posterior efectuada pelo MHRA revelou preocupações adicionais no que respeita ao perfil de benefício-risco de algumas das indicações, relativamente às quais os dados de eficácia existentes são muito limitados. Devido aos riscos recentemente identificados de reacções psiquiátricas e cutâneas, em conjunto com os riscos cardiovasculares, bem como às evidências de utilização não conforme significativa e às preocupações quanto ao potencial de abuso, má utilização ou uso para fins recreativos, o CHMP iniciou uma revisão formal do perfil de benefício-risco completo relativo ao modafinil, nos termos de um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º.

Nesta avaliação do perfil de benefício-risco do modafinil nas suas diferentes indicações, o CHMP reviu os dados disponíveis de estudos pré-clínicos e clínicos, as comunicações espontâneas, a literatura publicada e outros dados considerados relevantes submetidos pelos titulares da AIM. O Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) do CHMP foi igualmente consultado.

2. Eficácia

Narcolepsia

Nos dois estudos multicêntricos aleatorizados de fase 3 apresentados, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo, os resultados obtidos com ambos os parâmetros de eficácia objectivos eram consistentes e demonstravam benefícios estatisticamente significativos do modafinil em comparação

com o placebo. Foram igualmente notadas melhorias a nível dos parâmetros subjectivos. Em geral, estes estudos proporcionam provas da eficácia a curto prazo do modafinil no tratamento da sonolência excessiva durante o dia, em doentes com narcolepsia.

No entanto, é de notar que o perfil de resposta à dose não parece ser linear. De facto, não foi notada uma diferença estatisticamente significativa entre as duas doses de modafinil utilizadas (200 e 400 mg), em qualquer dos parâmetros.

A manutenção da eficácia a longo prazo não foi demonstrada, dado que os dados de longo prazo existentes não são controlados.

Apneia do sono obstrutiva

Nos dois estudos multicêntricos aleatorizados de fase 3 apresentados, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo, verificou-se uma melhoria modesta a nível dos parâmetros objectivos medidos. No estudo 303, 200 mg e 400 mg de modafinil resultaram em aumentos no teste de manutenção da vigília (MWT) de 1,6 e 1,4 minutos, respectivamente, em comparação com os valores iniciais. Além disso, a diferença entre o modafinil e o placebo era muito reduzida (6-10 %), no que respeita a diferenças significativas a nível do MWT. No estudo 402, o teste de latência múltipla do sono (TLMS) aumentou dos 7,6 minutos iniciais para 8,6 minutos. Estas diferenças, apesar de estatisticamente significativas, são muito reduzidas, pelo que se questiona a sua significância clínica. Após 4 semanas de tratamento, os indivíduos no estudo 402 ainda apresentavam valores de TLMS abaixo dos normais (i.e. 10 minutos). Adicionalmente, não se verificou uma diferença significativa entre o placebo e o modafinil quanto à percentagem de doentes que normalizou a sua pontuação no TLMS, o que indica que um efeito clinicamente relevante não foi estabelecido. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas a nível dos parâmetros subjectivos (ESS - Escala de Sonolência de Epworth e CGI-C - Percepção Clínica Global da Mudança).

Deve notar-se que nenhum destes estudos incluiu uma medição objectiva da sonolência nos critérios de inclusão, o que levanta questões adicionais em relação à adequação da população recrutada.

Apesar de terem ocorrido pequenas melhorias de curto prazo nos parâmetros de sonolência objectivos, os efeitos mais pronunciados foram observados em relação aos parâmetros de sonolência subjectivos. Os efeitos do modafinil sobre a sonolência subjectiva devem ser interpretados com precaução, dado que a ocultação poderá ter sido comprometida durante os ensaios devido ao perfil neuropsiquiátrico do modafinil.

O SAG considerou que, entre os doentes com apneia do sono obstrutiva (ASO) totalmente optimizados com tratamento de modificação da doença (tal como pressão contínua positiva nas vias aéreas - CPAP) e nos quais todas as outras causas de sonolência tinham sido tratadas, apenas uma reduzida subpopulação de doentes poderá beneficiar potencialmente com o tratamento com modafinil. No entanto, depois de avaliar uma análise de subgrupos de doentes com ASO com base em factores de possível prognóstico, o CHMP concluiu que esta não permitia a identificação de qualquer subgrupo específico no qual o modafinil teria a maior probabilidade de proporcionar benefícios. Além do mais, notou-se que as diferenças que provavelmente seriam clinicamente significativas, a nível dos parâmetros objectivos de sonolência, entre o modafinil e o placebo, se limitavam a uma percentagem muito reduzida da população de doentes incluída nos ensaios clínicos com modafinil.

Tal como aconteceu com os estudos de narcolepsia, não se observou um efeito de resposta à dose. A dose de 400 mg no estudo 303 não originou diferenças superiores no MWT, nem melhorias a nível da pontuação na ESS, em relação à dose de 200 mg.

A eficácia a longo prazo também não foi demonstrada, dado que os dados de longo prazo existentes não são controlados e apenas foram medidos parâmetros subjectivos.

Distúrbio do sono por trabalho por turnos

No estudo 305 (um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo), observou-se uma melhoria modesta mas estatisticamente significativa da pontuação no TLMS. No entanto, a relevância clínica desta melhoria é questionável dado que, no final do estudo, os doentes ainda seriam caracterizados como gravemente doentes (a doença grave de acordo com a classificação internacional de distúrbios do sono ICSD-1 é habitualmente associada a pontuações de TLMS inferiores a 5). Isto é também ilustrado pelo facto de os doentes, no final do ensaio, ainda apresentarem níveis de sonolência suficientes para serem admitidos no estudo (TLMS < 6 minutos).

Apesar de se ter observado uma melhoria significativa das pontuações na CGI-C e no teste de vigiância psicomotora (*psychomotor vigilance test* - PVT) no caso dos indivíduos tratados com modafinil, estes são parâmetros subjectivos e a sua validade para utilização neste tipo específico de distúrbio do sono não é evidente.

Apesar de terem sido notificadas melhorias quanto ao número de acidentes ou quase acidentes durante a deslocação entre trabalho e casa, não foram tidos em conta o tempo ou o tipo de deslocação, e não foram determinados valores iniciais. Por conseguinte, esta informação tem um valor limitado.

A eficácia de longo prazo também não foi demonstrada. Os dados de longo prazo existentes não são controlados, baseiam-se num parâmetro subjectivo e não demonstraram um efeito significativo do modafinil.

Na sequência de uma consulta do SAG, o CHMP concluiu que os efeitos a nível dos parâmetros subjectivos e objectivos não proporcionam evidências claras de um efeito benéfico geral.

Hipersonia idiopática

Os dados apresentados para apoiar esta indicação incluem um total de 6 doentes, dos quais pelo menos 2 apresentavam excesso de sonolência devido a apneia do sono. Apesar de se pensar que a prevalência de hipersonia idiopática é muito baixa (entre 1/10 000 e 1/25 000 na HI com tempo de sono prolongado e entre 1/11 000 e 1/100 000 na HI sem tempo de sono prolongado) e de se reconhecerem as dificuldades de conduzir ensaios de grande dimensão, não é possível tirar conclusões que apoiem a eficácia do medicamento com este conjunto de dados limitados.

3. *Segurança*

Reacções cutâneas e de hipersensibilidade

Foram notificados, no total, 16 casos de síndrome de Stevens Johnson/necrólise epidérmica tóxica/eritema multiforme num cenário pós-comercialização. Três destes casos tiveram um desenlace fatal e, na sua maioria, a causalidade não pôde ser excluída. Nos ensaios clínicos, foram observados mais 3 casos de reacções cutâneas adversas graves (RCAG), um facto que causa fortes preocupações dada a incidência rara deste tipo de eventos. O facto de todas as 3 RCAG observadas nos ensaios clínicos de modafinil terem ocorrido em crianças é indicativo de uma incidência mais elevada destas reacções na população pediátrica.

Uma associação causal entre as reacções de hipersensibilidade e o modafinil é apoiada tanto pelos dados de pós-comercialização, como pelos dados dos ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, todos os termos relacionados com hipersensibilidade foram notificados com mais frequência em associação

com o modafinil do que com o placebo. A associação temporal também contribui para a confirmação da causalidade.

Apesar da ausência de uma definição clara de hipersensibilidade multi-orgânica, as notificações de reacções alérgicas envolvendo múltiplos órgãos (incluindo um caso bem documentado de um desenlace fatal) são causa de particular preocupação. Dado que este tipo de evento é considerado raro, a observação de casos num cenário de ensaio clínico é inesperada e considerada indicativa de uma incidência mais elevada do que a que se previa anteriormente.

Doenças do sistema nervoso

Foram notificadas espontaneamente reacções adversas graves associadas ao modafinil que afectam o sistema nervoso, incluindo perturbações cerebrovasculares, convulsões e sintomas extrapiramidais.

Este tipo de eventos foi igualmente observado nos ensaios clínicos e, frequentemente, o tempo até à manifestação era sugestivo de uma associação temporal com o medicamento. Resultados positivos de provocações repetidas ou retirada da provocação foram também comunicados em vários casos. Nos ensaios clínicos, com a excepção de dores de cabeça, tonturas e cataplexia, todos os outros termos relacionados com o sistema nervoso ocorreram quase exclusivamente nos doentes tratados com modafinil.

Perturbações do foro psiquiátrico

Um número significativo de reacções adversas relacionadas com perturbações psiquiátricas foi notificado espontaneamente. Ocorreram 517 casos de hostilidade/agressão (4 dos quais com um desenlace fatal), 331 casos de psicose/distúrbios psicóticos (dos quais 1 teve um desenlace fatal), 330 casos de depressão e 118 casos de suicídio/auto-mutilação (15 com desenlace fatal). A maioria das comunicações espontâneas revistas indicava que os eventos se manifestavam pela primeira vez nos primeiros meses a seguir ao início do tratamento com modafinil, tendo igualmente sido notificados casos positivos de retirada de provocação ou provocação repetida com o medicamento.

A percentagem de doentes que sofreu um evento adverso psiquiátrico nos ensaios clínicos também é significativa, em particular quando comparada com o placebo. Nos ensaios clínicos, os eventos notificados com mais frequência que originaram a interrupção do estudo foram insónia, ansiedade, depressão e agitação. Adicionalmente, foram notificados casos de ideação suicida, hostilidade/agressão e episódios psicóticos.

Perturbações cardiovasculares

Uma revisão da base de dados de farmacovigilância do titular da AIM identificou 873 notificações espontâneas de perturbações cardiovasculares, das quais 171 eram graves e 17 tiveram um desenlace fatal. Estas incluíam 69 eventos de *torsades de pointes*/prolongamento do intervalo QT, 405 de arritmia cardíaca, 74 de insuficiência cardíaca, 205 de hipertensão, 462 de cardiomiopatia e 57 de doença cardíaca isquémica. Foram notificados casos positivos de retirada da provocação e/ou provocação repetida em alguns casos.

Nos estudos controlados por placebo, vários eventos cardiovasculares ocorreram quase exclusivamente no grupo tratado com modafinil. Estes incluíam casos graves de dor moderada no peito ligada a prolapso sintomático da válvula mitral, aumento da frequência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomegalia, palpitações, síncope e bradicardia. Um desenlace fatal foi notificado em 3 casos (cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e síncope).

Nota-se que, em vários casos que resultaram na interrupção do tratamento, observou-se uma forte associação temporal entre o modafinil e os eventos, ocorrendo muitos dos casos em doentes jovens sem factores de risco conhecidos. O número elevado de notificações espontâneas parece corroborar esta associação. Apesar de a maioria das notificações espontâneas estar aparentemente mal

documentada, muitas incluíam informações sobre a retirada da provocação ou a provocação repetida, também apoiando um papel causal do modafinil no aumento do risco cardiovascular.

A taxa mais elevada de eventos adversos observada no grupo de modafinil, nos ensaios da ASO, é particularmente preocupante se se tiver em conta os riscos cardiovasculares conhecidos nesta população. Nos estudos controlados por placebo para esta indicação, 6 doentes foram retirados do grupo de modafinil devido a um evento adverso cardiovascular, enquanto que apenas um doente abandonou o grupo de placebo. As co-morbilidades cardiovasculares na ASO causaram dificuldades na interpretação desta observação. No entanto, a incidência mais elevada de eventos adversos cardiovasculares, em comparação com o placebo, observada nos ensaios clínicos com modafinil parece ser consistente em todas as indicações, não sendo exclusiva dos doentes com ASO.

Utilização pediátrica

Apesar de o modafinil não se encontrar actualmente autorizado para utilização pediátrica, foram notificadas várias reacções adversas graves em crianças. Em particular, no que respeita a perturbações cutâneas graves, os dados indicam uma incidência superior na população pediátrica.

Gravidez e aleitamento

Apesar de alguns estudos pré-clínicos demonstrarem toxicidade reprodutiva, os dados disponíveis sobre seres humanos são insuficientes para estabelecer se ocorre toxicidade em seres humanos durante a gravidez e o aleitamento.

Risco potencial de abuso, má utilização e uso para fins recreativos

Uma pesquisa na base de dados de farmacovigilância do titular da AIM revelou um total de 485 notificações relacionadas com abuso, má utilização, dependência e tolerância associada ao uso de modafinil. Um programa de monitorização para avaliação do potencial de abuso e má utilização de modafinil foi conduzido entre 1999 e 2007, tendo consistido na monitorização de referências e mensagens relacionadas com o modafinil *na Internet*. A má utilização e o uso ilícito representaram menos de 3 % das mensagens colocadas *na Internet*. No entanto, têm ocorrido notificações do uso de modafinil como promotor do desempenho.

Apesar dos dados apresentados pelo titular da AIM sobre abuso, má utilização e uso para fins recreativos não permitirem tirar conclusões sobre o potencial de abuso/má utilização do medicamento, estes resultados poderão ter sido influenciados pelo facto de as populações relevantes (tal como os estudantes) não terem sido incluídas.

Utilização não conforme

Quase metade dos eventos adversos notificados em relação ao modafinil parece ter sido comunicada em relação a utilizações fora do âmbito das indicações aprovadas.

4. Avaliação geral do perfil de benefício/risco

Tendo considerado os dados apresentados, o Comité considera que o modafinil está associado a um risco raro de reacções cutâneas graves, que põem em risco a vida. Este risco parece ser mais elevado em crianças.

Foram também identificados eventos psiquiátricos e relacionados com o sistema nervoso graves associados ao modafinil, tais como ideação suicida, episódios psicóticos e depressão.

Estão documentados eventos cardiovasculares adversos, tais como hipertensão e arritmias, associados ao modafinil. O perfil cardiovascular do modafinil é especialmente preocupante na população com ASO, perante o risco de base já de si elevado.

O Comité considerou que a evidência relativa à eficácia clinicamente significativa dos medicamentos que contêm modafinil a nível da sonolência excessiva associada ao distúrbio do sono obstrutivo, distúrbio do sono por trabalho por turnos e hipersonia idiopática é muito limitada e que, por conseguinte, qualquer benefício potencial para os doentes é ultrapassado pelos riscos identificados.

Porém, na narcolepsia, os benefícios do modafinil foram clara e significativamente demonstrados em ensaios clínicos em dupla ocultação controlados por placebo, no que respeita a parâmetros tanto objectivos, como subjectivos. O perfil de benefício-risco nesta indicação é, por conseguinte, considerado positivo nas condições normais de utilização.

No entanto, tendo em conta as preocupações de segurança identificadas durante a presente revisão, são consideradas necessárias medidas de minimização do risco que assegurem a utilização segura e eficaz do medicamento. Por conseguinte, recomenda-se a actualização do Resumo das Características do Medicamento de modo a reflectir as reacções adversas cutâneas, de hipersensibilidade, neuropsiquiátricas e cardiovasculares observadas. Além disso, considera-se necessária uma contra-indicação relativa a doentes com hipertensão não controlada ou arritmia cardíaca, de modo a prevenir complicações graves em doentes com estas co-morbilidades.

O desenvolvimento de reacções cutâneas e de hipersensibilidade, bem como de reacções neuropsiquiátricas, parece estar fortemente correlacionado com a dose de modafinil. Recomenda-se assim que o tratamento com modafinil se inicie sempre com a dose mais baixa recomendada (200 mg) e que esta seja aumentada até 400 mg apenas em doentes que apresentem uma resposta insuficiente.

O Resumo das Características do Medicamento deve também mencionar claramente que o modafinil não é recomendado em crianças e durante a gravidez e o aleitamento.

As questões de segurança significativas identificadas durante a presente revisão (reacções cutâneas e de hipersensibilidade, eventos cardiovasculares) requerem mais investigação. Deverá ainda proceder-se à recolha de mais informações sobre a utilização durante a gravidez e o aleitamento, o potencial de abuso/má utilização e uso para fins recreativos e não conforme.

5. Procedimento de reexame

Na sequência das recomendações e da conclusão do CHMP relativas aos medicamentos contendo modafinil, um titular da AIM submeteu fundamentos detalhados para o reexame do parecer do Comité. **Fundamentos detalhados para o reexame submetidos pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Um titular da AIM expressou o seu desacordo relativamente ao parecer do CHMP, baseando os seus fundamentos para o reexame nos seguintes pontos:

- O parecer não reflecte de forma precisa os dados que apoiam a eficácia do modafinil na indicação excesso de sonolência associado à apneia do sono obstrutiva. Em particular, o titular da AIM discutiu nos seus fundamentos detalhados:
 - A relevância clínica das diferenças observadas a nível dos parâmetros objectivos relativos ao estado de vigília,
 - Se os critérios de admissão nos estudos eram apropriados,
 - A ausência de evidência que fundamente a possível desocultação do tratamento,

- O benefício para uma subpopulação específica de doentes
- A má interpretação dos riscos associados ao modafinil,
- O parecer adoptou uma Informação sobre o Medicamento que não reflecte totalmente a informação de segurança sobre o modafinil.

Na sequência de um pedido do titular da AIM, o CHMP convocou um Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) sobre o SNC durante o procedimento de reexame.

Tendo considerado os dados apresentados, o CHMP reconhece a existência de um efeito consistente a curto prazo do modafinil sobre todas as variáveis medidas. No entanto, a dimensão do efeito é reduzida, não reflectindo necessariamente um benefício clinicamente significativo. Além disso, o modafinil não actua sobre as causas subjacentes da obstrução e, num cenário clínico em que se espera que os tratamentos sejam duradouros, a inexistência de dados controlados sobre a eficácia a longo prazo é motivo de preocupação.

O perfil cardiovascular do modafinil continua a ser a causa de preocupação mais relevante na população com ASO, perante o risco de base já de si elevado. Continua a considerar-se necessária a existência de dados apropriados sobre a segurança cardiovascular do modafinil em doentes com ASO, que permitam avaliar o alcance da preocupação. Durante a discussão com o titular da AIM, foi referido que nos ensaios clínicos ocorria um aumento médio da pressão sanguínea sistólica de 2-3 mmHg, na extensão de longo prazo dos estudos fundamentais. Este poderá parecer um aumento absoluto pouco importante, porém, tendo em consideração o risco cardiovascular associado a esta população, e o facto de esta ser uma consequência assintomática do tratamento, o aumento não pode ser ignorado. O Comité considerou que mais medidas de minimização do risco não seriam suficientes para resolver de forma adequada esta preocupação, dado que a dimensão do risco não se encontra totalmente estabelecida. Dado que a avaliação do Comité sobre a informação de segurança não se alterou na sequência do procedimento de reexame, a Informação sobre o Medicamento não foi alterada.

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, em relação a medicamentos contendo modafinil.
- O Comité teve em conta todos os dados disponíveis submetidos relativos à segurança e eficácia dos medicamentos contendo modafinil.
- O Comité considerou que existem riscos significativos associados ao uso de modafinil, incluindo o risco de perturbações cardiovasculares, neuropsiquiátricas, cutâneas e de hipersensibilidade graves.
- O Comité considerou que a evidência relativa à eficácia clinicamente significativa dos medicamentos que contêm modafinil na sonolência excessiva associada ao distúrbio do sono obstrutivo, distúrbio do sono por trabalho por turnos e hipersonia idiopática é muito limitada e que, por conseguinte, qualquer benefício potencial para os doentes é ultrapassado pelos riscos identificados.
- O Comité considerou que o perfil de benefício-risco:
 - É positivo em condições normais de utilização no excesso de sonolência associado à narcolepsia,
 - Não é positivo em condições normais de utilização no excesso de sonolência associado à apneia do sono obstrutiva,
 - Não é positivo em condições normais de utilização no excesso de sonolência associado ao distúrbio do sono por trabalho por turnos,
 - Não é positivo em condições normais de utilização no excesso de sonolência associado à hipersonia idiopática.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado, sujeitas às condições estabelecidas no anexo IV, relativamente às quais as alterações do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, para os medicamentos contendo modafinil (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<Medicamentos contendo modafinil> (ver Anexo I) 100 mg comprimidos
<Medicamentos contendo modafinil> (ver Anexo I) 200 mg comprimidos
Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Medicamentos contendo modafinil> está indicado em adultos para o tratamento da sonolência excessiva associada a narcolepsia com ou sem cataplexia

A sonolência excessiva é definida como uma dificuldade em manter o estado de vigília e um aumento da probabilidade de adormecer em situações inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência adequada no tratamento das perturbações indicadas ou sob a sua supervisão (ver secção 4.1).

O diagnóstico de narcolepsia deve ser efectuado em conformidade com a norma orientadora relativa à Classificação Internacional das Perturbações do Sono (ICSD2).

Deverá efectuar-se periodicamente a monitorização do doente e a avaliação clínica da necessidade de tratamento.

Posologia

A dose diária inicial recomendada é de 200 mg. A dose diária total pode ser tomada numa dose única de manhã ou dividida em duas doses de manhã e ao meio-dia, em função da avaliação clínica do doente e da resposta do doente.

Podem ser utilizadas doses até 400 mg numa toma ou em duas tomas divididas, nos doentes com resposta insuficiente à dose inicial de 200 mg de modafinil.

Utilização prolongada

Os médicos que prescrevem modafinil por um período de tempo prolongado, devem reavaliar periodicamente a utilização prolongada em cada caso individual, pois não foi avaliada a eficácia do modafinil a longo prazo (> 9 semanas).

Doentes com compromisso renal

A informação existente é inadequada para determinar a segurança e a eficácia da dosagem em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Doentes com afecção hepática

A dose de modafinil deve ser reduzida para metade em doentes com afecção hepática grave (ver secção 5.2).

Idosos

Os dados disponíveis relativamente à utilização de modafinil em doentes idosos, são limitados. Devido a uma possível redução da depuração e a um aumento da exposição sistémica, recomenda-se que os doentes com mais de 65 anos de idade iniciem a terapêutica com 100 mg diários.

População pediátrica

Modafinil não deve ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade devido a preocupações com a segurança e a eficácia (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para administração oral. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Hipertensão moderada a grave não controlada e em doentes com arritmias cardíacas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Diagnóstico de perturbações do sono

Modafinil só deve ser utilizado em doentes em que foi efectuada uma avaliação completa da sua sonolência excessiva e nos quais o diagnóstico de narcolepsia foi efectuada em conformidade com os critérios de diagnóstico da ICSD. Adicionalmente à história clínica do doente, tal avaliação consiste geralmente no estudo dos parâmetros do sono em ambiente laboratorial e exclusão de outras causas possíveis para a hipersónia observada.

Erupção cutânea grave, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Erupção cutânea associada à utilização de medicamentos (rash medicamentoso) com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos

Com a utilização de modafinil, têm sido notificados casos de erupção cutânea grave com hospitalização e suspensão do tratamento, no período de 1- 5 semanas após o início do tratamento. Casos isolados, têm sido também notificados após tratamento prolongado (ex., 3 meses). Nos ensaios clínicos realizados com modafinil, a incidência de erupção cutânea que resultou na suspensão do tratamento de doentes pediátricos (idade <17 anos), foi de aproximadamente 0,8% (13 em 1.585); tal resultado inclui erupção cutânea grave. Não foram notificados casos de erupção cutânea grave nos ensaios clínicos realizados com modafinil em adultos (0 em 4.264). **Modafinil deve ser suspenso aos primeiros sinais de erupção cutânea e não reiniciado** (ver secção 4.8).

Casos raros de erupção cutânea grave ou de erupção cutânea que coloque a vida em risco, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEM) e Erupção cutânea associada à utilização de medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS), têm sido notificados em adultos e crianças, na experiência a nível mundial de pós comercialização.

Utilização pediátrica

Dado não ter sido estabelecida a segurança e a eficácia em estudos controlados realizados em crianças e devido ao risco de reacções adversas de hipersensibilidade cutânea grave e reacções psiquiátricas, não se recomenda a utilização de modafinil.

Reacções de hipersensibilidade multi-órgãos

Na experiência de pós comercialização, ocorreram reacções de hipersensibilidade multi-órgãos, incluindo pelo menos um caso fatal, em estreita relação temporal com o início do tratamento com modafinil.

Embora tenha havido um número limitado de notificações, as reacções de hipersensibilidade multi-órgãos podem resultar em hospitalização ou colocarem a vida em risco. Não existem factores conhecidos de predisposição para o risco de ocorrência ou para a gravidade das reacções de hipersensibilidade multi-órgãos associadas ao modafinil. Foram diversos os sinais e sintomas desta perturbação; contudo, os doentes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupção cutânea associadas ao envolvimento de outros sistemas de órgãos. Outras manifestações associadas incluíram miocardite, hepatite, alterações nos testes da função hepática, alterações hematológicas (ex., eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurido e astenia.

Dado que a hipersensibilidade multi-órgãos tem uma expressão variável, podem ocorrer sinais e sintomas noutros sistemas de órgãos que não se encontram aqui descritos.

Caso se suspeite de uma reacção de hipersensibilidade multi-órgãos, o modafinil deve ser suspenso.

Perturbações psiquiátricas

Os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas *de novo* ou exacerbação das pré-existentes (ver abaixo ou Secção 4.8), em qualquer ajuste da dose e depois regularmente durante o tratamento. Caso se desenvolvam sintomas psiquiátricos associados ao tratamento com modafinil, o modafinil deve ser suspenso e não reiniciado. Deverá ser encarada com precaução a administração de modafinil a doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas, incluindo psicose, depressão, mania, ansiedade major, agitação, insónia ou abuso de substâncias (ver abaixo).

Ansiedade

Modafinil está associado ao aparecimento ou agravamento da ansiedade. Doentes com ansiedade major só devem receber tratamento com modafinil numa unidade especializada.

Comportamento suicida

Comportamento suicida (incluindo tentativas de suicídio e ideação suicida) tem sido notificado em doentes tratados com modafinil. Os doentes tratados com modafinil devem ser cuidadosamente monitorizados para o aparecimento ou o agravamento de comportamento suicida. Caso se desenvolvam sintomas relacionados com suicídio em associação à utilização de modafinil, o tratamento deve ser suspenso.

Sintomas psicóticos ou maníacos

Modafinil está associado ao aparecimento ou agravamento de sintomas psicóticos ou sintomas maníacos (incluindo alucinações, delírios, agitação ou mania). Os doentes tratados com modafinil devem ser cuidadosamente monitorizados para o aparecimento ou o agravamento de sintomas psicóticos ou maníacos. Caso ocorram sintomas psicóticos ou maníacos, pode ser necessária a suspensão de modafinil.

Perturbações bipolares

Devem ser tomadas precauções na utilização de modafinil em doentes com perturbação bipolar comórbida devido à possibilidade de se desencadear um episódio misto/maníaco em tais doentes.

Comportamento agressivo ou hostil

O aparecimento ou o agravamento de comportamento agressivo ou hostil pode ser provocado pelo tratamento com modafinil. Os doentes tratados com modafinil devem ser cuidadosamente monitorizados para o aparecimento ou o agravamento de comportamento agressivo ou hostil. Caso ocorram sintomas, pode ser necessária a suspensão do modafinil.

Riscos cardiovasculares

Recomenda-se a realização de um ECG em todos os doentes antes de se iniciar o tratamento com Modafinil. Os doentes que apresentem alterações devem ser adicionalmente avaliados e tratados por um especialista antes de ser considerado o tratamento com Modafinil.

A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser regularmente monitorizadas em doentes medicados com modafinil.

Modafinil deve ser suspenso em doentes que desenvolvam arritmia ou hipertensão moderada a grave e não deve ser reiniciado até que a condição tenha sido adequadamente avaliada e tratada.

Não se recomenda a utilização de Modafinil comprimidos em doentes com antecedentes de hipertrofia ventricular esquerda ou cor pulmonale, e em doentes com prolapso da válvula mitral que desenvolveram síndrome de prolapso da válvula mitral, quando anteriormente medicados com estimulantes do SNC. Esta síndrome pode manifestar-se através de alterações isquémicas no ECG, dor torácica ou arritmias.

Insónia

Dado que o modafinil promove a vigília, deve prestar-se atenção aos sinais de insónia.

Manutenção da higiene do sono

Os doentes devem ser advertidos de que o modafinil não é um substituto do sono e que deve manter-se uma boa higiene do sono. Os passos para assegurar uma boa higiene do sono devem incluir uma avaliação do consumo de cafeína.

Doentes que usam contraceptivos esteróides

Nas mulheres sexualmente activas com potencial para engravidar, deve estabelecer-se um programa contraceptivo antes do tratamento com modafinil. Dado que a eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida quando utilizados com modafinil, recomendam-se métodos contraceptivos alternativos ou concomitantes, mesmo durante mais dois meses após a suspensão do modafinil (ver também secção 4.5 relativamente à potencial interacção com contraceptivos esteróides).

Abuso, utilização indevida, desvio

Como os estudos com modafinil demonstraram um potencial para a dependência, a possibilidade de dependência com a utilização prolongada não pode ser totalmente excluída.

Deverá ser encarada com precaução a administração de modafinil em doentes com antecedentes de consumo excessivo de álcool, drogas ou substâncias ilícitas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Modafinil pode aumentar o seu próprio metabolismo através da indução da actividade do CYP 3A4/5 mas o efeito é modesto, sendo improvável que tenha consequências clínicas significativas.

Anticonvulsivantes: A administração concomitante de indutores potentes da actividade do CYP, tais como a carbamazepina e o fenobarbital, pode reduzir os níveis plasmáticos de modafinil. Devido à possível inibição do CYP2C19 pelo modafinil e à supressão do CYP2C9, a depuração da fenitoína pode ser reduzida quando o modafinil é concomitantemente administrado. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de toxicidade da fenitoína e a realização de medições repetidas dos níveis plasmáticos de fenitoína, após o início ou a suspensão do tratamento com modafinil, pode ser apropriada.

Contraceptivos esteróides: A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser comprometida devido à indução do CYP3A4/5 pelo modafinil. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos alternativos ou concomitantes nas doentes tratadas com modafinil. Uma contracepção adequada exigirá que continuem a ser utilizados estes métodos durante mais dois meses após a suspensão do modafinil.

Antidepressivos: Um certo número de antidepressivos tricíclicos e de inibidores selectivos da recaptção de serotonina são largamente metabolizados pelo CYP2D6. Nos doentes com deficiência de CYP2D6 (aproximadamente 10% da população Caucasiana), a via metabólica auxiliar normal que envolve o CYP2C19 torna-se mais importante. Como o modafinil pode inibir o CYP2C19, poderão ser necessárias, nestes doentes, doses mais baixas de antidepressivos.

Anticoagulantes: Devido à possível supressão do CYP2C9 pelo modafinil, a depuração da varfarina pode diminuir quando o modafinil é concomitantemente administrado. Os tempos de protrombina devem ser regularmente monitorizados durante os primeiros 2 meses de utilização do modafinil e após alterações na posologia do modafinil.

Outros medicamentos: Substâncias que são largamente eliminadas pelo metabolismo a nível do CYP2C19, como é o caso do diazepam, propranolol e omeprazol, poderão ter a sua depuração reduzida com a administração concomitante de modafinil, pelo que poderão necessitar de uma redução da dose. Adicionalmente, tem sido observada, em hepatócitos humanos, uma indução *in vitro* das actividades do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, as quais se ocorressem *in vivo*, poderiam diminuir os níveis sanguíneos dos fármacos metabolizados por estas enzimas, diminuindo assim possivelmente a sua eficácia terapêutica. Os resultados dos estudos de interacção clínica sugerem que os efeitos mais pronunciados poderão ser a nível dos substratos do CYP3A4/5 que sofrem uma eliminação pré-sistémica significativa, particularmente através das enzimas do CYP3A no trato gastrointestinal. Exemplos incluem a ciclosporina, inibidores da HIV-protease, buspirona, triazolam, midazolam e a maioria dos bloqueadores dos canais de cálcio e das estatinas. Num caso relatado, observou-se uma redução de 50% na concentração de ciclosporina num doente medicado com ciclosporina no qual se iniciou um tratamento simultâneo com modafinil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados acerca da utilização de modafinil em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não se recomenda a utilização de modafinil durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar, a menos que, neste último caso, estas utilizem uma contracepção eficaz. Dado que o modafinil pode reduzir a eficácia da contracepção oral, torna-se necessária a utilização de métodos adicionais contraceptivos alternativos (ver secção 4.5).

Aleitamento

Os dados de farmacodinâmica/toxicologia disponíveis em animais, revelaram haver excreção do Modafinil/metabolitos no leite materno (para mais detalhes ver 5.3).

Modafinil não deve ser usado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes com níveis anómalos de sonolência que tomam modafinil, devem ser advertidos de que o seu estado de vigília pode não voltar ao normal. Os doentes com uma sonolência excessiva, incluindo os que tomam modafinil, devem ser frequentemente reavaliados relativamente ao seu grau de sonolência e, se apropriado, devem ser advertidos para evitarem conduzir ou realizar qualquer outra actividade potencialmente perigosa. Efeitos indesejáveis, tais como visão turva ou tonturas, poderão também afectar a capacidade de condução (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As seguintes reacções adversas foram notificadas em estudos clínicos e/ou durante a experiência de pós a comercialização. As frequências de reacções adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento, em estudos clínicos que envolveram 1561 doentes que tomavam modafinil, foram as seguintes: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

As reacções adversas mais frequentemente notificadas são as cefaleias, que afectam cerca de 21% dos doentes. Estas são geralmente ligeiras a moderadas, dependentes da dose e desaparecem ao fim de alguns dias.

Infeções e infestações

Pouco frequentes: faringite, sinusite

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: eosinofilia, leucopenia

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: reacção alérgica menor (ex., sintomas de febre dos fenos)

Desconhecida: angioedema, urticária (pápulas). Reacções de hipersensibilidade (caracterizadas por ocorrências tais como febre, erupção cutânea, linfadenopatia e evidência de envolvimento concomitante de outro órgão)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: diminuição do apetite

Pouco frequentes: hipercolesterolemia, hiperglicemia, diabetes mellitus, aumento do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: nervosismo, insónias, ansiedade, depressão, pensamento anómalo, confusão

Pouco frequentes: perturbação do sono, instabilidade emocional, diminuição da libido, hostilidade, despersonalização, alteração da personalidade, sonhos estranhos, agitação, agressão, ideação suicida

Raros: alucinações, mania, psicose

Desconhecida: delírios

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Frequentes: tonturas, sonolência, parestesias

Pouco frequentes: discinesia, hipertonia, hipercinesia, amnésia, enxaquecas, tremor, vertigens, estimulação do SNC, hipoestesia, descoordenação, alterações motoras, perturbações da fala, alterações do paladar

Afecções oculares

Frequentes: visão turva

Pouco frequentes: alteração da visão, olho seco

Cardiopatias

Frequentes: taquicardia, palpitações

Pouco frequentes: extra-sístoles, arritmias, bradicardia

Vasculopatias

Frequentes: vasodilatação

Pouco frequentes: hipertensão, hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, aumento da tosse, asma, epistaxe, rinite

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal, náuseas, boca seca, diarreia, dispepsia, obstipação

Pouco frequentes: flatulência, refluxo, vómitos, disfagia, glossite, úlceras na boca

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: sudação, erupção cutânea, acne, prurido

Desconhecida: reacções cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Erupção cutânea associada à utilização de medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: dor nas costas, dor no pescoço, mialgia, miastenia, câibras nas pernas, artralgia, contracção muscular

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: urina anómala, frequência urinária

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: distúrbios menstruais

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, dor torácica

Pouco frequentes: edema periférico, sede

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: alteração nos testes da função hepática, têm sido observados aumentos relacionados com a dose na fosfatase alcalina e na gama glutamil transferase

Pouco frequentes: ECG anómalo, aumento de peso, diminuição de peso

4.9 Sobredosagem

Os sintomas que mais frequentemente estiveram associados à sobredosagem de modafinil, tomado isoladamente ou em associação com outros fármacos, incluíram: insónias, sintomas a nível do sistema nervoso central, tais como inquietação, desorientação, confusão, excitação e alucinações; alterações digestivas tais como náuseas e diarreia; e alterações cardiovasculares tais como taquicardia, bradicardia, hipertensão e dor torácica.

Medidas a adoptar:

Deve considerar-se a indução da emese ou uma lavagem gástrica. Hospitalização e vigilância do estado psicomotor; recomenda-se uma monitorização ou vigilância cardiovascular até resolução dos sintomas do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.13.4 - Sistema Nervoso Central. Outros medicamentos com acção no Sistema Nervoso Central. Medicamentos com acção específica nas perturbações do ciclo sono-vigília. Código ATC: N06BA

O modafinil promove o estado de vigília numa variedade de espécies, incluindo a espécie humana. Não são precisamente conhecido(s) o(s) mecanismo(s) através dos quais o modafinil promove o estado de vigília.

Em modelos não clínicos, o modafinil promove interações fracas ou negligenciáveis com os receptores envolvidos na regulação do sono/estado de vigília (ex: adenosina, benzodiazepina, dopamina, GABA, histamina, melatonina, norepinefrina, orexina e serotonina). O modafinil também não inibe as acções da adenilil ciclase, catecol-O-metiltransferase, descarboxilase MAO-A ou B do ácido glutâmico, sintetase do óxido nítrico, fosfodiesterases II-VI ou tiroxina hidroxilase. Apesar do modafinil não ser um agonista dos receptores da dopamina de acção directa, os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o modafinil se liga aos transportadores da dopamina e inibe a recaptação da dopamina Os

efeitos do modafinil na promoção do estado de vigília são antagonizados pelos antagonistas dos receptores D1/D2, o que sugere que possui uma acção agonista indirecta.

O modafinil não parece ser um agonista directo dos α 1- adrenoreceptores. Contudo, o modafinil liga-se ao transportador da norepinefrina e inibe a captação de norepinefrina, mas estas interações são mais fracas do que as observadas com o transportador da dopamina. Embora o estado de vigília induzido pelo modafinil possa ser atenuado pela prazosina, um antagonista dos α 1- adrenoreceptores, em outros sistemas de ensaio (ex: canais deferentes) que respondem aos agonistas dos α -adrenoreceptores, o modafinil é inactivo.

Em modelos não clínicos, doses idênticas promotoras do estado de vigília de metilfenidato e anfetamina, aumentam a activação neuronal em todo o cérebro, enquanto que o modafinil, ao contrário dos estimulantes psicomotores clássicos, afecta predominantemente as regiões do cérebro implicadas na regulação do despertar, sono, acordar e vigília.

Na espécie humana, o modafinil restaura e/ou melhora o nível e a duração do estado de vigília e da vigília diurna de uma forma relacionada com a dose. A administração de modafinil provoca alterações electrofisiológicas indicadoras de um aumento da vigília e melhorias nas medições objectivas da capacidade de manter o estado de vigília.

A eficácia do modafinil em doentes com apneia obstrutiva do sono (OSA) com uma sonolência excessiva durante o dia apesar do tratamento com uma pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP), foi estudada em ensaios clínicos randomizados, controlados e de curta duração. Embora tenham sido observadas melhorias estatisticamente significativas na sonolência, a magnitude do efeito e da taxa de resposta ao modafinil foi pequena quando avaliada através de medições objectivas e limitou-se a uma pequena sub-população de doentes tratados. Como tal e devido ao seu conhecido perfil de segurança, o benefício demonstrado é contrabalançado pelos riscos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Modafinil é um composto racémico e os enantiómeros possuem diferentes farmacocinéticas, pois a $t_{1/2}$ de eliminação do isómero R é três vezes a do isómero S em humanos adultos.

Linearidade/não linearidade

As propriedades farmacocinéticas do modafinil são lineares e independentes do tempo. A exposição sistémica aumenta de uma forma proporcional à dose no intervalo entre 200-600 mg.

Absorção

Modafinil é bem absorvido com uma concentração plasmática máxima atingida cerca de duas a quatro horas após a administração.

Os alimentos não têm qualquer efeito na biodisponibilidade global do modafinil; contudo, a absorção (t_{max}) pode sofrer um atraso de cerca de uma hora, se este for tomado com alimentos.

Distribuição

Modafinil liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 60%), sobretudo à albumina, o que indica que existe um baixo risco de interacção com fármacos fortemente ligados.

Biotransformação

Modafinil é metabolizado no fígado. O principal metabolito (40-50% da dose), modafinil ácido, não possui actividade farmacológica.

Eliminação

A excreção do modafinil e dos seus metabolitos é principalmente renal, sendo uma pequena proporção eliminada inalterada (< 10% da dose).

A semi-vida de eliminação efectiva do modafinil após doses múltiplas é de cerca de 15 horas.

Compromisso renal

O compromisso renal crónico grave (depuração da creatinina até 20 ml/min) não afectou significativamente a farmacocinética do modafinil administrado numa dose de 200 mg, mas a exposição ao modafinil ácido aumentou 9 vezes. As informações existentes são inadequadas para determinar a segurança e a eficácia da administração em doentes com compromisso renal.

Afecção hepática

Em doentes com cirrose, a depuração do modafinil oral diminuiu cerca de 60% e a concentração no estado de equilíbrio duplicou, em comparação com os valores obtidos em indivíduos sãos. A dose de modafinil deve ser reduzida para metade em doentes com afecção hepática grave.

População idosa

Os dados disponíveis relativamente à utilização de modafinil em doentes idosos são limitados. Devido a uma possível redução da depuração e a um aumento da exposição sistémica, recomenda-se que os doentes com mais de 65 anos de idade iniciem a terapêutica com 100 mg diários.

População pediátrica

Em doentes com 6 a 7 anos de idade, a semi-vida estimada é cerca de 7 horas e aumenta com a idade até que os valores da semi-vida se aproximam dos observados em adultos (cerca de 15 horas). Esta diferença na depuração é parcialmente compensada pelo menor tamanho e pelo peso mais baixo dos doentes mais jovens, o que resulta numa exposição comparável após a administração de doses comparáveis. Concentrações mais elevadas de um dos metabolitos circulantes, modafinil sulfona, estão presentes em crianças e adolescentes de forma comparável aos adultos.

Adicionalmente, após a administração de doses repetidas a crianças e adolescentes, observa-se uma redução tempo-dependente na exposição sistémica, atingindo-se níveis estáveis máximos aproximadamente na semana 6. Após ser atingido o estado de equilíbrio, as propriedades farmacocinéticas do modafinil, não parecem sofrer alterações com a administração continuada até 1 ano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicologia de dose única e repetida não revelaram qualquer acção tóxica particular em animais.

Modafinil não é considerado mutagénico nem carcinogénico.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratos e coelhos revelaram um aumento da incidência de alterações no esqueleto (alterações nos números de costelas e atraso na ossificação), letalidade embrionária-fetal (perda peri-implantação e reabsorções) e alguma evidência de um aumento de nados-mortos (apenas nos ratos), na ausência de toxicidade materna, em exposições clinicamente relevantes. Não houve qualquer efeito na fertilidade nem evidência de potencial teratogénico com exposições sistémicas equivalentes à dose máxima recomendada no ser humano.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não revelaram qualquer efeito na fertilidade, nem qualquer efeito teratogénico, nem qualquer efeito na viabilidade, crescimento ou desenvolvimento das crias.

Com base nos níveis plasmáticos actuais nos estudos de toxicologia geral, toxicidade reprodutiva e carcinogenicidade, a exposição dos animais ao modafinil foi inferior ou semelhante à esperada no ser humano. Esta circunstância resulta da auto-indução metabólica observada nos estudos pré-clínicos. Contudo, nos estudos de toxicologia geral, toxicidade reprodutiva e carcinogenicidade, a exposição dos animais ao modafinil com base na dose em mg/kg, foi superior à exposição esperada, calculada numa base semelhante no ser humano.

No estudo peri-pós-natal realizado no rato, a concentração de modafinil no leite foi cerca de 11,5 vezes superior à do plasma.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

<Medicamentos contendo modafinil> 100 mg comprimidos

<Medicamentos contendo modafinil> 200 mg comprimidos

Modafinil

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se sentir alguns efeitos secundários que o preocupem, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Neste folheto:

1. O que é <Medicamentos contendo modafinil> e para que é utilizado
2. Antes de tomar <Medicamentos contendo modafinil>
3. Como tomar <Medicamentos contendo modafinil>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Medicamentos contendo modafinil>
6. Outras informações

1. O QUE É <MEDICAMENTOS CONTENDO MODAFINIL> E PARA QUE É UTILIZADO

A substância activa dos comprimidos é o modafinil.

Modafinil pode ser tomado por adultos que sofrem de narcolepsia, para os ajudar a ficar acordados. A narcolepsia é uma condição que provoca uma sonolência excessiva durante o dia e uma tendência para adormecer subitamente em situações inapropriadas (crises de sono). O modafinil pode melhorar a sua narcolepsia e reduzir a probabilidade de ter crises de sono, mas poderá haver ainda outras formas de melhorar o seu estado e o seu médico aconselhá-lo-á.

2. ANTES DE TOMAR <MEDICAMENTOS CONTENDO MODAFINIL>

Não tome <Medicamentos contendo modafinil> se:

- É **alérgico** (hipersensível) ao modafinil ou a qualquer outro componente destes comprimidos (ver secção 6 'Qual a composição de <Medicamentos contendo modafinil> ').
- Tem um **batimento cardíaco irregular**.
- Tem uma **pressão arterial elevada moderada a grave não controlada** (hipertensão).

Tome especial cuidado com <Medicamentos contendo modafinil> se:

- Tem quaisquer **problemas cardíacos** ou **pressão arterial elevada**. O seu médico necessitará de efectuar regularmente uma verificação enquanto estiver a tomar <Medicamentos contendo modafinil>
- Alguma vez teve **depressão, baixo humor, ansiedade, psicose** (perda de contacto com a realidade) ou **mania** (sobre-excitação ou sensação de extrema felicidade) ou **doença bipolar**, pois <Medicamentos contendo modafinil> pode agravar o seu estado.
- Tem problemas nos **rins** ou no **fígado** (pois necessitará de tomar uma dose mais baixa).
- No passado teve **problemas com álcool ou drogas**.

Crianças com menos de 18 anos de idade não devem tomar este medicamento.

Outros assuntos para falar com o seu médico ou farmacêutico

- Algumas pessoas referiram ter tido **pensamentos ou comportamentos suicidas** ou **agressivos** enquanto tomavam este medicamento. **Diga imediatamente ao seu médico** se sentir que está a ficar **deprimido**, se **sentir que está agressivo ou hostil** para com as outras pessoas ou se tem **pensamentos suicidas** ou sente outras alterações no seu comportamento (ver secção 4). Poderá querer considerar pedir a um membro da família ou a um amigo chegado que o ajude a detectar sinais de depressão ou outras alterações no seu comportamento.
- Este medicamento tem potencial para o deixar dependente após uma utilização prolongada. Caso necessite de o tomar durante um longo período de tempo, o seu médico irá verificar regularmente, se este é ainda o medicamento mais indicado para si.

Ao tomar <Medicamentos contendo modafinil> com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. <Medicamentos contendo modafinil> e outros medicamentos podem afectar-se uns aos outros e o seu médico poderá necessitar de ajustar as doses que está a tomar. É especialmente importante se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos assim como <Medicamentos contendo modafinil>:

- **Contraceptivos** hormonais (incluindo a pílula anticoncepcional, implantes, dispositivos intra-uterinos (DIUs) e sistemas transdérmicos). Irá necessitar de considerar outros métodos de controlo da natalidade enquanto estiver a tomar <Medicamentos contendo modafinil> e ainda durante dois meses após terminar o tratamento, pois <Medicamentos contendo modafinil> reduz a sua eficácia.
- **Omeprazol** (para o refluxo ácido, indigestão ou úlceras).
- Medicamentos antivirais para o tratamento da infecção pelo HIV (inibidores da protease, ex., indinavir ou ritonavir).
- **Ciclosporina** (usada para prevenir a rejeição de órgãos transplantados ou para a artrite ou psoríase).
- Medicamentos para a **epilepsia** (ex., carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína).
- Medicamentos para a **depressão** (ex., amitriptilina, citalopram ou fluoxetina) ou **ansiedade** (ex., diazepam).
- Medicamentos para fluidificar o sangue (ex., **varfarina**). O seu médico irá monitorizar os seus tempos de coagulação durante o tratamento.
- Bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores beta para a **pressão arterial elevada** ou problemas cardíacos (ex., amlodipina, verapamilo ou propranolol).
- Estatinas para redução do **colesterol** (ex., atorvastatina ou sinvastatina).

Gravidez e aleitamento

Se está grávida (ou pensa que poderá estar), se planeia engravidar ou se está a amamentar, não deve tomar <Medicamentos contendo modafinil>. Não é ainda conhecido se este medicamento pode prejudicar o seu feto.

Fale com o seu médico acerca dos métodos de controlo da natalidade que são adequados para si enquanto estiver a tomar <Medicamentos contendo modafinil> (e durante dois meses após deixar de tomar) ou se tiver quaisquer outras preocupações.

Condução de veículos e utilização de máquinas

<Medicamentos contendo modafinil> pode provocar visão turva ou tonturas em até 1 em cada 10 pessoas. Se se sentir afectado ou se ainda sente muito sono enquanto toma esta medicação, não tente conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de <Medicamentos contendo modafinil>

[A ser completado nacionalmente]

3. COMO TOMAR <MEDICAMENTOS CONTENDO MODAFINIL>

Tomar <Medicamentos contendo modafinil> sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Adultos

A dose habitual é de 200 mg por dia. Esta pode ser tomada uma vez por dia (de manhã) ou dividida em duas tomas por dia (100 mg de manhã e 100 mg ao meio-dia).

O seu médico pode, em alguns casos, decidir aumentar a sua dose diária até 400 mg.

Doentes idosos (mais de 65 anos de idade)

A dose habitual é de 100 mg por dia. Esta pode ser tomada uma vez por dia (de manhã) ou dividida em duas tomas por dia (50 mg de manhã e 50 mg ao meio-dia).

O seu médico apenas aumentará a sua dose (até no máximo 400 mg por dia) se não sofrer de quaisquer problemas no fígado ou nos rins.

Adultos com problemas graves nos rins e no fígado

A dose habitual é de 100 mg por dia.

O seu médico irá avaliar regularmente o seu tratamento para verificar se é adequado para si.

Se tomar mais <Medicamentos contendo modafinil> do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, poderá sentir-se enjoado, inquieto, desorientado, confuso ou excitado. Poderá também ter dificuldade em adormecer, diarreia, alucinações (sentir coisas que não são reais), dor no peito, uma alteração na frequência dos batimentos do seu coração ou um aumento da pressão arterial.

Contacte o serviço de urgência mais próximo ou fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. Leve consigo este folheto e os comprimidos que ainda restem.

Caso se tenha esquecido de tomar <Medicamentos contendo modafinil>

Caso se tenha esquecido de tomar o seu medicamento, tome a próxima dose à hora habitual e não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, <Medicamentos contendo modafinil> pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Deixe de tomar este medicamento e **informe imediatamente o seu médico** se:

- Sentir subitamente dificuldades em respirar ou se a sua respiração se tornar ruidosa ou se a sua face, boca ou garganta começarem a inchar.

- Sentir uma erupção da pele ou comichão (especialmente se afectar todo o seu corpo). Erupções da pele graves podem também provocar bolhas ou descamação da pele, úlceras na boca, olhos, nariz ou órgãos genitais. Poderá também sentir um aumento da temperatura (febre) e apresentar alterações nos resultados das análises ao sangue.
- Sentir qualquer alteração na sua saúde mental ou no seu bem-estar. Os sinais podem incluir:
 - o alterações do humor ou pensamentos estranhos,
 - o agressão ou hostilidade,
 - o esquecimento ou confusão,
 - o sensação de extrema felicidade,
 - o sobre-excitação ou hiperactividade,
 - o ansiedade ou nervosismo,
 - o depressão, pensamentos ou comportamento suicida,
 - o agitação ou psicose (perda de contacto com a realidade que poderá incluir delírios ou sensação de coisas que não são reais), sensação de distanciamento ou entorpecimento ou alteração da personalidade.

Outros efeitos secundários incluem os seguintes:

Efeitos secundários **muito frequentes** (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Dores de cabeça

Efeitos secundários **frequentes** (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas):

- Tonturas
- Sonolência, cansaço extremo ou dificuldade em adormecer (insónia)
- Consciência/noção do bater do coração, que pode estar mais rápido do que o normal
- Dor no peito
- Rubor
- Boca seca
- Perda de apetite, sensação de enjoo, dor no estômago, indigestão, diarreia ou obstipação
- Fraqueza.
- Dormência ou formigueiros nas mãos e nos pés
- Visão turva
- Alteração nos resultados dos testes ao sangue que mostram como o seu fígado está a funcionar (aumento das enzimas do fígado).

Efeitos secundários **pouco frequentes** (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas):

- Dor nas costas, dor no pescoço, dor muscular, fraqueza muscular, câibras nas pernas, dor nas articulações, contracções musculares ou tremor.
- Vertigens (sensação de andar à roda).
- Dificuldade em mover suavemente os músculos ou outros problemas motores, tensão muscular, problemas de coordenação.
- Sintomas de febre dos fenos incluindo corrimento (pingo no nariz)/comichão no nariz ou olhos lacrimejantes.
- Aumento da tosse, asma ou falta de ar.
- Erupções na pele, acne ou comichão na pele.
- Sudação.
- Alterações na pressão arterial (elevada ou baixa), traçado cardíaco anómalo (ECG) e batimento cardíaco irregular ou invulgarmente lento.
- Dificuldade em engolir, língua inchada ou úlceras na boca.
- Excesso de gases, refluxo (retorno dos líquidos que se encontram no estômago), aumento do apetite, alterações no peso, sede ou alteração do paladar.
- Sensação de enjoo (vómitos).
- Enxaqueca.
- Problemas na fala.
- Diabetes com aumento do açúcar no sangue.
- Aumento do colesterol no sangue.
- Inchaço das mãos e dos pés.

- Perturbações do sono ou sonhos estranhos,
- Perda de orientação sexual.
- Hemorragia (sangramento) nasal, garganta inflamada ou inflamação das vias nasais (sinusite).
- Alterações da visão ou olho seco.
- Alterações na urina ou micções (vontade de urinar) mais frequentes.
- Alterações na menstruação.
- Alteração nos resultados dos testes ao sangue que mostram uma alteração nos seus números de glóbulos brancos.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

5. COMO CONSERVAR <MEDICAMENTOS CONTENDO MODAFINIL>

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não tome este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “Exp”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de <Medicamentos contendo modafinil>

Cada comprimido contém modafinil (<100 mg> ou <200 mg>) como substância activa. Os comprimidos contêm também [A ser completado nacionalmente] como componentes inactivos.

Qual o aspecto de <Medicamentos contendo modafinil> e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar, quando aplicável, que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Comunicação

Os titulares das AIM devem informar os profissionais de saúde sobre o resultado do presente procedimento de revisão relativo ao modafinil, por meio de uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC), a distribuir na segunda-feira seguinte depois de terem decorrido 5 dias após a adopção da Decisão da Comissão Europeia. As mensagens-chave foram acordadas com o CHMP e cada Estado-Membro irá assegurar que a informação relevante seja incluída na tradução para os respectivos idiomas nacionais, conforme aplicável.

Efeitos cardiovasculares

Os titulares das AIM irão fornecer, no prazo de 3 meses após a Decisão da Comissão, uma análise de viabilidade de um estudo epidemiológico de segurança cardiovascular. Os parâmetros deste estudo deverão ser: primeira ocorrência de enfarte do miocárdio, morte cardiovascular, hospitalização por causa cardiovascular e mortalidade total. Caso a análise de viabilidade demonstre a viabilidade de um estudo cientificamente válido, bem desenhado e com a potência adequada, os titulares das AIM comprometem-se a submeter um protocolo detalhado no prazo de dois meses e a apresentar o relatório final do estudo no prazo de seis meses após a conclusão do mesmo.

Utilização não conforme

Os titulares das AIM irão conduzir um estudo retrospectivo sobre a utilização do medicamento modafinil no âmbito da prestação de cuidados primários, com recolha e análise de dados pelo menos da Base de Dados de Investigação de Clínica Geral do Reino Unido (*UK General Practice Research Database – GPRD*). Será ainda considerada a utilização de bases de dados de outros países da UE, tais como do Instituto de Investigação dos Resultados Relativos à Utilização de Medicamentos (*Institute for Drug Outcomes Research – PHARMO*), nos Países Baixos, e do Cegedim, em França. O estudo deverá iniciar-se no prazo de dois meses após a Decisão da Comissão, e o relatório final deverá ser submetido no prazo de 6 meses após o início do estudo.

Reacções cutâneas e de hipersensibilidade

Os titulares das AIM irão conduzir um estudo farmacoepidemiológico utilizando bases de dados ligados de grande dimensão, relativas ao accionamento de seguros nos Estados Unidos, de modo a complementar a avaliação da incidência da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Prevê-se que o estudo tenha início em Setembro de 2010 e que o relatório final seja submetido no quarto trimestre de 2011.

Os titulares das AIM continuarão a executar a vigilância de reacções cutâneas graves no registo alemão de Reacções Cutâneas Adversas Graves (RCAG). Os dados serão apresentados em futuros relatórios periódicos de segurança (PSUR) relativos ao modafinil.

Abuso, má utilização e uso para fins recreativos

Os titulares das AIM irão aceder a e submeter dados relativos ao estudo sobre o uso para fins recreativos e de diversão entre os estudantes universitários no Reino Unido, o qual está a ser desenvolvido pelo Centro de Saúde Pública da Faculdade de Farmácia e Ciências Biomoleculares da Universidade de Liverpool John Moores (*Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences - Liverpool John Moores University*). Os dados deverão ser submetidos logo

que sejam disponibilizados pelos investigadores. As actualizações dos dados do estudo deverão ser apresentadas em futuros PSUR relativos ao modafinil.

Gravidez e aleitamento

Um titular de AIM implementou um registo de gravidezes nos Estados Unidos, de forma a recolher sistematicamente os dados sobre o efeito da exposição ao modafinil em mulheres em idade fértil, durante a gravidez, o trabalho de parto e o parto. As actualizações dos dados do registo deverão ser apresentadas em futuros PSUR relativos ao modafinil.

Após a emissão da Decisão da Comissão, os titulares das AIM deverão submeter uma versão actualizada do Plano de Gestão do Risco às Autoridades Nacionais Competentes, que tenha em consideração todas as recomendações do CHMP no âmbito do procedimento e incluindo todos os estudos descritos como condições para a autorização de introdução no mercado.