

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Altasomil 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg modafinila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 46,9 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete s premerom 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Altasomil je pri odraslih indicirano za zdravljenje čezmerne zaspanosti, povezane z narkolepsijo s katapleksijo ali brez nje.

Čezmerna zaspanost je opredeljena kot težko vzdrževanje budnosti in povečana verjetnost, da bo bolnik zaspal v neprimernih situacijah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima ustrezno znanje o indiciranih boleznih (glejte poglavje 4.1).

Diagnozo narkolepsije je treba postaviti skladno s smernico Mednarodne klasifikacije spalnih motenj (International Classification of Sleep Disorders – ICSCD 2).

Bolnike je treba periodično spremljati in klinično ocenjevati glede potrebe po zdravljenju.

Odmerjanje

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 200 mg. Skupni dnevni odmerek se lahko vzame kot en odmerek zjutraj ali dva odmerka, eden zjutraj ter eden opoldne, kar je odvisno od zdravnikove ocene bolnika in bolnikovega odziva.

Odmerki do 400 mg v enem ali dveh razdeljenih odmerkih se lahko uporabijo pri bolnikih z nezadostnim odzivom na začetni odmerek 200 mg modafinila.

Dolgotrajna uporaba

Zdravniki, ki predpisujejo modafinil za daljše obdobje, naj periodično ocenjujejo dolgotrajno uporabo za posamezne bolnike, saj dolgoročna (> 9 tednov) učinkovitost modafinila ni bila ocenjena.

Okvara ledvic

Podatki o varnosti in učinkovitosti odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic so nezadostni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba predpisati polovični odmerek modafinila (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Podatkov o uporabi modafinila pri starejših bolnikih je malo. Glede na možnost manjšega očistka in povečane sistemske izpostavljenosti je priporočljivo, da se zdravljenje pri bolnikih, starejših od 65 let, začne z odmerkom 100 mg na dan.

Pediatrična populacija

Modafinil naj se ne uporablja pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba. Tablete je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nenadzorovana zmerna do huda hipertenzija.

Srčne aritmije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnoza motenj spanja

Zdravilo Altasomil naj se uporablja samo pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena celotna ocena pretirane zaspanosti in postavljena diagnoza narkolepsije skladno z diagnostičnimi merili ICSD. Taka ocena je poleg anamneze bolnika navadno sestavljena iz testiranja z meritvami spanja v laboratorijskem okolju in z izključitvijo drugih možnih vzrokov opažene hipersomnije.

Hudi izpuščaji, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in izpuščajem zaradi zdravil z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri uporabi modafinila so poročali o hudem izpuščaju, ki je zahteval hospitalizacijo in prekinitve zdravljenja, pojavil pa se je od enega do pet tednov po začetku zdravljenja. Poročali so tudi o posameznih primerih po dolgotrajnem zdravljenju (npr. treh mesecih). V kliničnih preskušanjih z modafinilom je bila pri pediatričnih bolnikih pogostnost izpuščaja, ki je imela za posledico prekinitve zdravljenja, približno 0,8 % (13 od 1585; starost < 17 let); to vključuje tudi pojav hudega izpuščaja. Pri kliničnih preskušanjih modafinila pri odraslih niso poročali o hudih kožnih izpuščajih (0 od 4264). **Ob prvih znakih izpuščaja je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ga ne sme ponovno uvesti** (glejte poglavje 4.8).

V izkušnjah iz obdobja po prihodu zdravila na svetovno tržišče so pri otrocih in odraslih poročali o redkih primerih smrtno nevarnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo ter o izpuščaju zaradi zdravil z eozinofilijo in sistemskimi simptomi.

Pediatrična populacija

Ker varnost in učinkovitost v kontroliranih študijah pri otrocih nista bili ugotovljeni in zaradi tveganja za resno kožno preobčutljivost in psihiatrične neželene učinke, uporaba modafinila ni priporočljiva v pediatrični populaciji (mlajši od 18 let).

Multiorganska preobčutljivostna reakcija

Multiorganska preobčutljivostna reakcija, vključno z vsaj enim smrtnim primerom po začetku trženja zdravila, je bila opažena v tesni časovni povezavi z začetkom zdravljenja z modafinilom.

Čeprav obstaja omejeno število poročil, imajo lahko multiorganske preobčutljivostne reakcije za posledico hospitalizacijo ali pa so življenjsko nevarne. Ni dejavnikov, s katerimi bi lahko predvideli tveganje pojava ali resnost multiorganskih preobčutljivostnih reakcij, povezanih z modafinilom. Znaki in simptomi te motnje so bili različni, vendar pa so bolniki navadno, čeprav ne izključno, imeli zvišano telesno temperaturo in izpuščaj, povezan z vpletenostjo drugih organskih sistemov. Druge povezane manifestacije so vključevale miokarditis, hepatitis, nenormalnosti pri testiranju delovanja jeter, hematološke nenormalnosti (npr. eozinofilijo, levkopenijo, trombocitopenijo), pruritus in astenijo.

Ker se multiorganska preobčutljivost izraža različno, se lahko pojavijo simptomi in znaki drugih organskih sistemov, ki tu niso navedeni.

Če obstaja sum multiorganske preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti.

Psihiatrične motnje

Bolnike je treba nadzorovati za razvoj *de novo* ali poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj (glejte spodaj in poglavje 4.8) ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato redno med zdravljenjem. Če se razvijejo psihiatrični simptomi v povezavi z modafinilom, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ga ne sme ponovno začeti. Previdnost je potrebna pri dajanju modafinila bolnikom z anamnezo psihiatričnih motenj, vključno s psihozo, depresijo, manijo, večjo anksioznostjo, agitacijo, nespečnostjo ali zlorabo drog (glejte spodaj).

Anksioznost

Modafinil je povezan z nastopom ali poslabšanjem anksioznosti. Bolniki s hudo anksioznostjo se smejo zdraviti z modafinilom le v za to specializirani enoti.

S samomorom povezano vedenje

Pri bolnikih, zdravljenih z modafinilom, so poročali o s samomorom povezanem vedenju (vključno s poskusi samomora in samomorilnimi mislimi). Bolnike, zdravljene z modafinilom, je treba skrbno nadzorovati za pojav ali poslabšanje vedenja, povezanega s samomori. Če se v povezavi z modafinilom razvijejo simptomi povezani s samomorom, je treba zdravljenje prekiniti.

Psihотиčni ali manični simptomi

Modafinil je povezan z nastopom ali poslabšanjem psihotičnih simptomov ali maničnih simptomov (vključno s halucinacijami, blodnjami, agitacijo ali manijo). Bolnike, zdravljene z modafinilom, je treba skrbno nadzorovati za pojav ali poslabšanje psihotičnih ali maničnih simptomov. Če se pojavijo psihotični ali manični simptomi, bo morda treba zdravljenje prekiniti.

Bipolarne motnje

Pri bolnikih s komorbidnimi bipolarnimi motnjami je potrebna previdnost zaradi možnosti morebitnega pojava mešane/manične epizode pri teh bolnikih.

Agresivno ali sovražno vedenje

Pojav ali poslabšanje agresivnega ali sovražnega vedenja je lahko posledica zdravljenja z modafinilom. Bolnike, zdravljene z modafinilom, je treba skrbno nadzorovati za pojav ali poslabšanje agresivnega ali sovražnega vedenja. Če se simptomi pojavijo, bo morda treba prekiniti zdravljenje z modafinilom.

Srčno-žilna tveganja

Pri vseh bolnikih je priporočljiva meritev EKG pred začetkom zdravljenja z modafinilom. Bolnike z nenormalnimi izvidi naj dodatno ocenijo in zdravijo specialisti, preden se razmisli o zdravljenju z modafinilom.

Pri bolnikih, ki jemljejo modafinil, naj se redno nadzorujeta krvni tlak in utrip. Pri bolnikih, ki razvijejo aritmijo ali zmerno do hudo hipertenzijo, je treba zdravljenje z modafinilom prekiniti in se ne sme ponovno uvesti, dokler ni stanje ustrezno ocenjeno in zdravljeno.

Modafinila ni priporočljivo predpisovati bolnikom z anamnezo hipertrofije levega prekata ali cor pulmonale in bolnikom s prolapsom mitralne zaklopke, pri katerih se je sindrom prolapsa mitralne zaklopke pojavil med predhodnim zdravljenjem s stimulansi osrednjega živčevja. Ta sindrom se lahko pojavi z ishemičnimi spremembami EKG, bolečinami v prsih ali aritmijo.

Nespečnost

Ker modafinil spodbuja budnost, bodite pozorni na znake nespečnosti.

Vzdrževanje spalne higiene

Bolnikom je treba povedati, da modafinil ni nadomestilo za spanje in da je treba vzdrževati dobro spalno higieno. Koraki za vzdrževanje dobre spalne higiene lahko vključujejo pregled vnosa kofeina.

Bolniki, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo

Spolno aktivne ženske v rodni dobi naj začnejo program kontracepcije, preden začnejo jemati modafinil. Ker je lahko učinkovitost hormonske kontracepcije zmanjšana, kadar se uporablja skupaj z modafinilom, je med zdravljenjem in še dva meseca po prekinitvi zdravljenja z modafinilom priporočljiva uporaba alternativnih ali sočasnih metod kontracepcije (glejte tudi poglavje 4.5 za potencialne interakcije s hormonsko kontracepcijo).

Zloraba, napačna uporaba, odstopanje

Glede na to, da so študije z uporabo modafinila pokazale potencial za odvisnost, možnosti odvisnosti pri dolgotrajni uporabi ni mogoče popolnoma izključiti.

Pri dajanju modafinila bolnikom, ki so zlorabljali alkohol, zdravila ali prepovedane snovi, je potrebna previdnost.

Zdravilo Altasomil vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Modafinil lahko poveča svojo presnovo s sprožitvijo delovanja encima CYP3A4/5, vendar pa je učinek zmeren in je malo verjetno, da bo imel pomembne klinične posledice.

Antikonvulzivi: Sočasno zdravljenje z zdravili, ki močno spodbujajo delovanje encima CYP, kot sta karbamazepin in fenobarbital, lahko zmanjša plazemske ravni modafinila. Ker modafinil lahko zavre delovanje encima CYP2C19 in povzroči supresijo CYP2C9, je lahko očistek fenitoina pri sočasnem zdravljenju z modafinilom zmanjšan. Bolnike naj se nadzoruje za znake toksičnih učinkov fenitoina; pri uvedbi in prekinitvi zdravljenja z modafinilom je primerno opraviti ponovne meritve ravni fenitoina v plazmi.

Hormonska kontracepcija:

Učinkovitost hormonske kontracepcije se lahko zmanjša, ker modafinil spodbuja delovanje encima CYP3A4/5. Bolnicam, ki se zdravijo z modafinilom se priporoča uporabo alternativnih ali dodatnih metod kontracepcije. Z uporabo ustrezne metode kontracepcije je potrebno nadaljevati še dva meseca po prekinitvi jemanja modafinila.

Antidepresivi:

Več tricikličnih antidepresivov in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina se v veliki meri presnavlja s pomočjo encima CYP2D6. Pri bolnikih s pomanjkanjem encima CYP2D6 (velja za približno 10 % belcev) postanejo pomembnejše običajno pomožne presnovne poti s CYP2C19. Ker pa modafinil lahko zavira delovanje encima CYP2C19, so lahko pri teh bolnikih potrebni manjši odmerki antidepresivov.

Antikoagulansi:

Ker modafinil lahko povzroči supresijo encima CYP2C9, je očistek varfarina lahko zmanjšan, če se hkrati jemlje tudi modafinil. Dva meseca po uvedbi zdravljenja z modafinilom in po spremembi odmerka zdravila je potrebno redno spremljanje protrombinskega časa.

Druga zdravila:

Učinkovine, ki se večinoma izločajo prek presnove s CYP2C19, kot so diazepam, propranolol in omeprazol, imajo lahko zmanjšane očistke ob sočasnem dajanju modafinila, zato bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. Poleg tega so v človeških hepatocitih *in vitro* opazili spodbujanje delovanja encimov CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5, ki bi, če bi se zgodila *in vivo*, lahko zmanjšala ravni zdravil v krvi, ki jih presnavljajo ti encimi, s čimer bi mogoče zmanjšala njihovo terapevtsko učinkovitost. Rezultati kliničnih študij o medsebojnem delovanju kažejo, da bi bili učinki največji na substrate CYP3A4/5, ki so podvrženi pomembnemu predsistemskemu izločanju, zlasti prek encimov CYP3A v gastrointestinalnem traktu. Mednje spadajo ciklosporin, zaviralci HIV proteaze, buspiron, triazolam, midazolam ter večina antagonistov kalcijevih kanalčkov in statinov. Poročali so o primeru, v katerem so pri bolniku, ki je sočasno prejel ciklosporin in modafinil, opaženo 50-odstotno znižanje koncentracije ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na podlagi omejenih izkušenj pri človeku iz registra nosečnosti in spontanih poročil obstaja sum, da modafinil v primeru uporabe med nosečnostjo povzroča prirojene malformacije.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Altasomil se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker lahko modafinil zmanjša učinkovitost peroralne kontracepcije, so zahtevane dodatne alternativne kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje modafinila/presnovkov v mleku (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Modafinil se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki z nenormalnimi ravnmi zaspanosti, ki jemljejo modafinil, naj upoštevajo, da se njihova raven budnosti morda ne bo vrnila na normalno. Bolnike s pretirano zaspanostjo, vključno s tistimi, ki jemljejo modafinil, je treba pogosto ponovno oceniti glede stopnje zaspanosti in po potrebi svetovati, naj se izogibajo vožnji ali drugim potencialno nevarnim dejavnostim. Neželeni učinki, kot sta

zamegljen vid in omotica, prav tako lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih in/ali izkušnjah po prihodu zdravila na tržišče so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih s 1561 bolniki, ki so jemali modafinil in, ki se štejejo za vsaj verjetno povezane z zdravljenjem, je bila naslednja: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali najpogosteje, je glavobol, ki je prizadel približno 21 % bolnikov. Ta je navadno blag ali zmeren, odvisen od odmerka in izgine v nekaj dneh.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: faringitis, sinusitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: eozinofilija, levkopenija

Bolezni imunskega sistema

Občasni: manjše alergijske reakcije (npr. simptomi senenega nahoda)

Neznana: angioedem, urtikarija (koprivnica), preobčutljivostne reakcije (za katere so značilni povišana telesna temperatura, izpuščaj, limfadenopatija in dokazi sočasne vključenosti drugih organov), anafilaksa

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšan apetit

Občasni: hiperholesterolemija, hiperglikemija, diabetes mellitus, povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: nervoza, nespečnost, anksioznost, depresija, nenormalno mišljenje, zmedenost, razdraženost

Občasni: motnje spanja, čustvena labilnost, zmanjšan libido, sovražnost, depersonalizacija, osebnostna motnja, nenormalne sanje, agitacija, agresija, samomorilne misli, psihomotorična hiperaktivnost

Redki: halucinacije, manija, psihoza

Neznana: blodnje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: omotičnost, zaspanost, parestezija

Občasni: diskinezija, hipertonija, hiperkinezija, amnezija, migrena, tremor, vrtoglavica, stimulacija osrednjega živčevja, hipestezija, nekoordiniranost, motnje gibanja, motnje govora, sprememba okusa

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Občasni: nenormalen vid, suhe oči

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija, palpitacije

Občasni: ekstrasistole, aritmija, bradikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vazodilatacija

Občasni: hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, povečano kašljanje, astma, epistaksa, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: abdominalne bolečine, navzea, suha usta, driska, dispepsija, zaprtje

Občasni: flatulenca, refluks, bruhanje, disfagija, glositis, ustne razjede

Bolezni kože in podkožja

Občasni: potenje, izpuščaji, akne, pruritus

Neznana: resne kožne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ter sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mialgija, miastenija, krči v nogah, artralgija, trzanje

Bolezni sečil

Občasni: nenormalen urin, pogostost uriniranja

Motnje reprodukcije in dojk

Občasno: menstrualne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, bolečina v prsnem košu

Občasni: periferni edem, žeja

Preiskave

Pogosti: opaženi so bili nenormalni testi jetrne funkcije, z odmerkom povezana povišanja ravni alkalne fosfataze in gama-glutamil transferaze

Občasni: nenormalen EKG, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju samega modafinila ali v kombinaciji z drugimi zdravilnimi učinkovinami je prišlo do smrti. Simptomi, ki najpogosteje spremljajo preveliko odmerjanje modafinila, samega ali v kombinaciji z drugimi zdravilnimi učinkovinami, so vključevali: nespečnost, simptome osrednjega živčnega sistema, kot so nemir, dezorientiranost, zmedenost, agitacija, anksioznost, vznemirjenost in halucinacije; prebavne motnje, npr. navzea ali driska; srčnožilne spremembe, kot so tahikardija, bradikardija, hipertenzija in bolečina v prsnem košu.

Ukrepanje

Premisliti je treba o možnosti sprožitve bruhanja in izpiranja želodca. Priporočljivi so hospitalizacija in nadzor psihomotoričnega stanja, spremljanje srčnožilnega delovanja oziroma nadzor bolnika, dokler simptomi ne izginejo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; centralno delujoči simpatikomimetiki, oznaka ATC: N06BA07.

Mehanizem delovanja

Modafinil spodbuja budnost pri različnih vrstah, vključno s človekom. Natančen(ni) mehanizem(i), s katerim(i) modafinil spodbuja budnost, ni(so) znan(i).

Farmakodinamični učinki

Pri nekliničnih modelih je imel modafinil šibke do zanemarljive interakcije z receptorji, vključenimi v uravnavanje stanja spanje/budnost (npr. adenozinom, benzodiazepinom, dopaminom, GABA, histaminom, melatoninom, noradrenalinom, oreksinom in serotoninom). Modafinil prav tako ne zavira adenilciklaze, katehol-O-metiltransferaze, dekarboksilaze glutaminske kisline, MAO-A ali B, sintetaze dušikovega oksida, fosfodiesteraz II–VI ali tirozin-hidroksilaze. Medtem ko modafinil ni neposredno delujoči agonist receptorjev dopamina, podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se modafinil veže na prenašalca dopamina in zavira ponovni privzem dopamina. Učinki spodbujanja budnosti modafinila zavirajo antagonisti receptorjev D1/D2, kar kaže na njegovo posredno agonistično dejavnost.

Ne zdi se, da bi bil modafinil neposredni agonist α_1 -adrenoreceptorja. Kakorkoli, modafinil se veže na prenašalca noradrenalina in zavira privzem noradrenalina, vendar so te interakcije šibkejšee kot interakcije, ki so jih opazili pri prenašalcu dopamina. Prazosin, ki je antagonist α_1 -adrenoreceptorja, lahko zmanjša budnost sproženo z modafinilom. Vendar pa je bil modafinil neaktiven v drugih sistemih testiranja (npr. semenovod) odzivnih na agoniste α -adrenoreceptorjan.

Pri nekliničnih modelih so enaki odmerki metilfenidata in amfetamina, ki spodbujajo budnost, povečali aktivacijo nevronov v možganih, medtem ko je modafinil v nasprotju s klasičnimi psihomotoričnimi stimulansi vplival na območja v možganih vpletena v uravnavanje odzivnosti, spanja, zburjanja in budnosti.

Pri ljudeh modafinil v odvisnosti od odmerka ponovno vzpostavi in/ali izboljša stopnjo in trajanje budnosti in dnevne odzivnosti. Uporaba modafinila povzroči elektrofiziološke spremembe, ki kažejo na povečano budnost in izboljšanje objektivnih meril za sposobnost vzdrževanja budnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost modafinila pri bolnikih z obstruktivno spalno apnejo (OSA), ki kažejo pretirano zaspanost čez dan kljub zdravljenju s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), je bila preučevana v kratkoročnih randomiziranih nadzorovanih kliničnih študijah. Čeprav so bile opažene pomembne izboljšave pri zaspanosti, je bila velikost učinka in stopnja odziva na modafinil majhna, ko je bila ocenjena z objektivnim merjenjem, in omejena na majhno podpopulacijo zdravljenih bolnikov. Zaradi tega in zaradi znanega varnostnega profila je prikazana prednost premajhna, da bi odtehtala tveganja.

Na administrativnih zbirkah podatkov so bile izvedene tri epidemiološke študije, v katerih so ugotavljali raven tveganja, ki ga za pojav neugodnih vplivov na srce in ožilje predstavlja uporaba modafinila, pri vseh pa so uporabili metodo, pri kateri so začetno opazovalno kohorto spremljali v daljšem časovnem obdobju. Ena od treh študij je nakazala povečano pogostnost pojavljanja možganske kapi pri bolnikih, ki so prejeli modafinil, v primerjavi z bolniki, ki modafinila niso prejeli, vendar pa rezultati, dobljeni v teh treh študijah, niso bili skladni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Modafinil je racemna spojina. Enantiomera imata drugačno farmakokinetiko, pri odraslih ljudeh je namreč $t_{1/2}$ eliminacije izomere R trikrat večji od $t_{1/2}$ eliminacije izomere S.

Absorpcija

Modafinil se dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno dveh do štirih urah po uporabi.

Hrana nima nobenega vpliva na splošno biološko uporabnost modafinila, vendar pa se lahko absorpcija (t_{max}) upočasni za približno eno uro, če se vzame s hrano.

Porazdelitev

Modafinil se zmerno veže na plazemske beljakovine (približno 60 %), predvsem na albumin, kar kaže, da obstaja majhno tveganje interakcije z močno vezanimi zdravili.

Biotransformacija

Modafinil se presnavlja v jetrih. Glavni presnovek (40–50 % odmerka), modafinilijeva kislina, nima nobene farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Izločanje modafinila in njegovih presnovkov večinoma poteka v ledvicah, majhen delež pa se izloči nespremenjen (< 10 % odmerka).

Učinkovit razpolovni čas izločanja modafinila po več odmerkih je približno 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti modafinila so linearne in neodvisne od časa. Sistemska izpostavljenost se poveča skladno z odmerkom, od 200–600 mg.

Ledvična okvara

Huda kronična ledvična odpoved (očistek kreatinina do 20 ml/min) ni pomembno vplivala na farmakokinetiko modafinila v odmerku 200 mg, vendar pa se je izpostavljenost modafinilijevi kislini povečala za devetkrat. Podatki za določanje varnosti in učinkovitosti odmerjanja pri bolnikih z ledvično okvaro so nezadostni.

Jetрна okvara

Pri bolnikih s cirozo se je peroralni očistek modafinila, v primerjavi z vrednostmi pri zdravih osebkih, zmanjšal za približno 60 %, koncentracija pri dinamičnem ravnovesju pa se je podvojila. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba odmerek modafinila prepoloviti.

Starostniki

Podatkov o uporabi modafinila pri starejših bolnikih je malo. Glede na možnost manjšega očistka in povečane sistemske izpostavljenosti je priporočljivo, da se zdravljenje pri bolnikih, starejših od 65 let, začne z odmerkom 100 mg na dan.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 6 do 7 let, je ocenjen razpolovni čas približno 7 ur in se povečuje s starostjo, dokler se vrednosti razpolovnega časa ne približajo vrednostim pri odraslih (približno 15 ur). Ta razlika pri očistku je delno posledica manjše velikosti in manjše telesne mase mlajših bolnikov, ki

povzročita primerljivo izpostavljenost po uporabi primerljivih odmerkov. Otroci in mladostniki imajo v primerjavi z odraslimi v krvnem obtoku večje koncentracije modafinilijevega sulfona, ki je eden od presnovkov.

Poleg tega so pri uporabi ponavljajočih se odmerkov modafinila pri otrocih in mladostnikih opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti v odvisnosti od časa, ki doseže plato do približno šestega tedna. Ko se doseže stanje dinamičnega ravnovesja, se farmakokinetične lastnosti modafinila ob neprekinjeni uporabi ne spreminjajo do enega leta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije enkratnega odmerka in ponavljajočih se odmerkov pri živalih niso pokazale specifičnega toksičnega delovanja.

Modafinil se ne smatra kot mutagen ali kancerogen.

Študije reproduktivne toksičnosti, izvedene pri podganah in kuncih, so pokazale povečano pogostost skeletnih sprememb (spremembe v številu reber in zakasnela osifikacija), embrio-fetalno smrtnost (periimplantacijska izguba in resorpcije) in določene dokaze povečanja števila mrtvorojenih mladičev (samo podgane) pri odsotnosti toksičnosti za samice ob klinično relevantni izpostavljenosti. Ni bilo učinka na plodnost in dokazov za teratogeni potencial pri sistemski izpostavitvi, enakovredni največjemu priporočenemu odmerku za ljudi.

Študije reproduktivne toksičnosti niso pokazale učinka na plodnost, niti teratogenega učinka, niti učinkov na viabilnost, rast ali razvoj potomcev.

Izpostavljenost živali modafinilu, ki temelji na dejanskih ravneh v plazmi pri študijah splošne toksičnosti, razmnoževanja in kancerogenosti, je bila manjša ali podobna kot pričakovane koncentracije pri ljudeh. To je posledica lastne indukcije presnove, ki so jo opazili v predkliničnih študijah. Vendar pa je bila izpostavljenost živali glede na mg/kg modafinila pri študijah splošne toksičnosti, razmnoževanja in kancerogenosti večja kot pričakovana izpostavljenost pri ljudeh, izračunana na podoben podlagi.

V peri-post-natalnih študijah podgan je bila koncentracija modafinila v mleku približno 11,5-krat večja kot v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
predgeliran koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
povidon K 29/32
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija.

Škatla vsebuje 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Altamedics d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00149/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.11.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 29.9.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 7. 2019