

## **VALMISTEYHTEENVETO,**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modafinil Orion 100 mg tabletti

Modafinil Orion 200 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg modafiniilia.

Yksi tabletti sisältää 200 mg modafiniilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

100 mg: Yksi tabletti sisältää 113,500 mg laktoosimonohydraattia.

200 mg: Yksi tabletti sisältää 227,000 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, 12,6 x 5,5 mm:n kokoinen, päällystämätön, kapselinmuotoinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”41” ja toisella puolella ”J”.

200 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, 16 x 7 mm:n kokoinen, päällystämätön, kapselinmuotoinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”4” ja ”2” eroteltuna jakouralla ja toisella puolella kaiverrus ”J”.

200 mg tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Modafinil Orion on tarkoitettu aikuisille narkolepsiaan (katapleksian kanssa tai ilman) liittyvän poikkeavan nukahtelun hoitoon.

Poikkeava nukahtelu määritellään tilaksi, jossa hereillä pysyminen on vaikeaa ja nukahtamisen todennäköisyys sopimattomissa tilanteissa on kasvanut.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on asianmukainen tietämys sairauksista, joiden hoitoon tätä lääkevalmistetta käytetään (ks. kohta 4.1).

Narkolepsiadiagnosi on tehtävä International Classification of Sleep Disorders (ICSD2) -suositusten mukaisesti.

Potilaita on seurattava ja hoidon tarve arvioitava kliinisesti määrääjain.

### Annostus

Suosittelun aloitusannos on 200 mg/vrk. Kokonaisvuorokausiannos voidaan ottaa kerta-annoksena aamulla tai kahtena annoksena, toinen aamulla ja toinen keskipäivällä, riippuen lääkärin tekemästä potilaskohtaisesta arviosta ja potilaan vasteesta.

Enintään 400 mg annoksia kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna voidaan käyttää potilailla, joilla vaste modafiniiliin 200 mg aloitusannokseen on riittämätön.

### Pitkäaikaiskäyttö

Modafiniilia pidempiaikaiseen käyttöön määräävien lääkärin on arvioitava pitkäaikaiskäyttö säännöllisin väliajoin potilaskohtaisesti, sillä modafiniilin pitkäaikaistehoa ei ole arvioitu (yli 9 viikkoa).

### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tietoja ei ole riittävästi turvallisen ja tehokkaan annoksen määrittämiseen munuaisten vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 5.2).

### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Modafiniiliannos on puolitettava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### Iäkkäät potilaat

Modafiniilin käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti tietoa. Kun otetaan huomioon mahdollinen pienempi puhdistuma ja suurentunut systeeminen altistus, suositellaan yli 65-vuotiaiden potilaiden aloitusannokseksi 100 mg/vrk.

### Pediatriset potilaat

Modafiniilia ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen tehoon ja turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Huonossa hoitotasapainossa oleva keskivaikea tai vaikea hypertensio ja potilaat, joilla on rytmihäiriöitä.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Unihäiriöiden diagnostiikka

Modafiniilia saa käyttää vain, jos potilaan poikkeava nukahtelu on arvioitu perusteellisesti ja narkolepsia on todettu diagnostisten ICSD-kriteerien mukaisesti. Potilaan anamneesin lisäksi arviointi sisältää yleensä laboratorioissa tehdyt unitutkimukset ja havaitun hypersomnian muiden mahdollisten syiden poissulkemisen.

### Vakava ihottuma, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita

Sairaalahoitoon ja hoidon lopettamiseen johtavaa vakavaa ihottumaa on raportoitu modafiniilin käytön yhteydessä. Tätä esiintyi 1–5 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Yksittäistapauksia on ilmoitettu myös pitkäaikaishoidon (esim. 3 kuukauden) jälkeen. Kliinisissä modafiniilitutkimuksissa hoidon lopettamiseen johtaneen ihottuman ilmaantuvuus oli noin 0,8 % (13/1 585) pediatrisilla potilailla (ikä alle 17 vuotta). Tämä sisältää vakavan ihottuman. Aikuisilla ei ole ilmoitettu vakavia ihottumia (0/4 264).

kliinisissä modafiniilitutkimuksissa. **Modafiniilihoito on lopetettava ihottuman ensioireiden ilmaantuttua, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen** (ks. kohta 4.8).

Valmisteen maailmanlaajuisen markkinoilletulon jälkeen aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu harvoin vakavaa tai henkeä uhkaavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS).

#### Pediatriset potilaat

Modafiniilin käyttöä ei suositella, sillä turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole varmistettu kontrolloiduissa tutkimuksissa ja käyttöön liittyy vakavien ihon yliherkkyyksireaktioiden ja psyykkisten haittavaikutusten riski.

#### Monielinyliherkkyyksireaktio

Monielinyliherkkyyksireaktioita, mukaan lukien vähintään yksi markkinoilletulon jälkeinen kuolemantapaus, on ilmennyt läheisessä ajallisessa yhteydessä modafiniilin käytön aloittamisen kanssa.

Ilmoituksia on ollut vähän, mutta monielinyliherkkyyksireaktiot saattavat vaatia sairaalahoitoa tai olla henkeä uhkaavia. Tiedossa ei ole tekijöitä, jotka ennustaisivat modafiniiliin liittyvien monielinyliherkkyyksireaktioiden esiintymisen riskiä tai vaikeusastetta. Tämän häiriön oireet ja löydökset olivat monenlaisia. Potilailla ilmeni kuitenkin tyypillisesti, mutta ei yksinomaan, kuumetta ja ihottumaa, johon liittyi muun elinjärjestelmän oireita. Muita tähän liittyviä manifestaatioita olivat mm. myokardiitti, hepatiitti, maksan toimintakoetulosten poikkeavuudet, hematologiset poikkeavuudet (esim. eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia), kutina ja astenia.

Monielinyliherkkyyks ilmaenee eri tavoin, joten muidenkin elinjärjestelmien oireita ja löydöksiä, joita ei ole tässä mainittu, saattaa esiintyä.

Jos monielinyliherkkyyksireaktiota epäillään, modafiniilin käyttö on lopetettava.

#### Psyykkiset häiriöt

Potilaita on seurattava uusien psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai aiempien psyykkisten häiriöiden pahenemisen varalta (ks. jäljempänä ja kohta 4.8) joka annosmuutoksen yhteydessä ja sitten säännöllisesti hoidon aikana. Jos modafiniilihoiton yhteydessä kehittyi psyykkisiä häiriöitä, modafiniilin käyttö on lopetettava, eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Modafiniilin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan anamneesissa on psyykkisiä häiriöitä, mm. psykoosi, depressio, mania, voimakas ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, unettomuus tai päihteiden väärinkäyttö (ks. jäljempänä).

#### Ahdistuneisuus

Modafiniiliin liittyy ahdistuneisuuden ilmaantumista tai pahenemista. Jos potilaalla on voimakasta ahdistuneisuutta, modafiniilihoitoa saa antaa ainoastaan erikoistuneessa yksikössä.

#### Itsemurhakäyttäytyminen

Modafiniilihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu itsemurhakäyttäytymistä (mukaan lukien itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia). Modafiniilihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti itsemurhakäyttäytymisen ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos modafiniilihoiton yhteydessä kehittyi itsemurhaan liittyviä oireita, hoito on lopetettava.

#### Psykoosi- tai maniaoireet

Modafiniiliin liittyy psykoosi- ja maniaoireiden ilmaantumista ja pahenemista (mukaan lukien aistiharhat, harhaluulot, kiihtyneisyys ja mania). Modafiniilihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti psykoosi- ja maniaoireiden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos psykoosi- tai maniaoireita ilmenee, modafiniilihoiton lopettaminen saattaa olla tarpeen.

### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Modafiniilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on komorbidi kaksisuuntainen mielialahäiriö, sillä modafiniili saattaa aiheuttaa näille potilaille sekamuotoisia/maanisia jaksoja.

### Aggressiivinen tai vihamielinen käytös

Modafiniilihoito voi aiheuttaa aggressiivisen tai vihamielisen käytöksen alkamista tai pahenemista. Modafiniilihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti aggressiivisen tai vihamielisen käytöksen ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos oireita ilmenee, modafiniilin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen.

### Kardiovaskulaariset riskit

Ennen modafiniilin käytön aloittamista suositellaan, että kaikille potilaille tehdään EKG-tutkimus. Jos poikkeavia löydöksiä havaitaan, erikoislääkärin on arvioitava ja hoidettava potilas ennen modafiniilihoidon harkitsemista.

Modafiniilia saavien potilaiden verenpainetta ja syketiheyttä on seurattava säännöllisesti.

Modafiniilihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy rytmihäiriö tai keskivaikkea tai vaikea hypertensio, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen ennen kuin tila on arvioitu ja hoidettu asianmukaisesti.

Modafiniilitabletteja ei suositella, jos potilaalla on anamneesissa vasemman kammion hypertrofia tai cor pulmonale tai jos potilaalla on hiippaläpän prolapsi, joka on ilmennyt keskushermostostimulantin aiemman käytön yhteydessä.

Mitraaliläppäprolapsiin voi liittyä iskeemisiä EKG-muutoksia, rintakipua ja rytmihäiriöitä.

### Unettomuus

Modafiniili edistää valveillaoloa, on oltava varovainen unettomuuden oireiden varalta.

### Unihygienian ylläpito

Potilaille on kerrottava, että modafiniili ei ole unen korvike ja hyvää unihygieniaa on pidettävä yllä. Kofeiinin saanti on ehkä hyvä arvioida hyvän unihygienian varmistamiseksi.

### Steroidaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Raskauden ehkäisy on suunniteltava ennen modafiniilihoidon aloittamista seksuaalisesti aktiivisilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä, kun niitä käytetään yhdessä modafiniilin kanssa, joten toisten tai samanaikaisesti käytettävien ehkäisymenetelmien käyttö on suositeltavaa modafiniilin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan modafiniilin käytön lopettamisen jälkeen (ks. myös kohta 4.5 koskien mahdollisia yhteisvaikutuksia steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa).

### Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

Modafiniililla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet riippuvuuden mahdollisuuden olevan pieni, mutta riippuvuuden mahdollisuutta pitkäaikaisessa käytössä ei voida sulkea täysin pois.

Modafiniilin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan anamneesissa on alkoholin, lääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttöä.

### Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Modafiniili voi voimistaa omaa metaboliaansa indusoimalla CYP3A4/5-aktiivisuutta, mutta vaikutus on vaatimaton, eikä sillä todennäköisesti ole merkittäviä kliinisiä seurauksia.

Epilepsialääkkeet: Voimakkaiden CYP-aktiivisuuden indusorien, kuten karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin, samanaikainen anto saattaa pienentää modafiniilipitoisuuksia plasmassa. Modafiniili saattaa estää CYP2C19:ää ja suppressoida CYP2C9:ää, joten fenytoiinin puhdistuma saattaa pienentyä, kun modafiniilia annetaan samanaikaisesti. Potilaita on seurattava fenytoiinimyrkytyksen oireiden varalta, ja plasman fenytoiinipitoisuuksien säännöllinen mittaaminen saattaa olla asianmukaista modafiniilihoidon aloittamisen tai lopettamisen jälkeen.

Steroidaaliset ehkäisyvalmisteet: Steroidaalisten ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä modafiniilin aiheuttaman CYP3A4/5:n induktion johdosta. Modafiniilihoitoa saaville potilaille suositellaan toisten tai samanaikaisten ehkäisy menetelmien käyttöä. Riittävä ehkäisy edellyttää näiden menetelmien käytön jatkamista kahden kuukauden ajan modafiniilin käytön lopettamisen jälkeen.

Masennuslääkkeet: Monet trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä. Jos potilaalla on CYP2D6-puutos (noin 10 % valkoihoisesta väestöstä), normaalisti avustava CYP2C19-metaboliareitti muuttuu tärkeämmäksi. Modafiniili voi estää CYP2C19:ää, joten nämä potilaat voivat tarvita pienempiä masennuslääkeannoksia.

Antikoagulantit: Modafiniili saattaa suppressoida CYP2C9:ää, joten varfariinin puhdistuma voi pienentyä, kun modafiniilia annetaan samanaikaisesti. Protrombiiniaikoja on seurattava säännöllisesti modafiniilin ensimmäisten 2 käyttökuukauden aikana ja modafiniiliannostuksen muutosten jälkeen.

Muut lääkevalmisteet: Jos aine eliminoituu suurimmaksi osaksi CYP2C19-metabolian välityksellä, kuten diatsepaami, propranololi ja omepratsoli, puhdistuma voi pienentyä, jos modafiniilia annetaan samanaikaisesti. Tällöin näiden aineiden annostusta on ehkä pienennettävä. Lisäksi CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n aktiivisuuden induktiota *in vitro* on havaittu ihmisen hepatosyyteissä, ja mikäli tämä ilmenisi *in vivo*, se voisi pienentää näiden entsyymien metaboloimien lääkeaineiden pitoisuutta veressä ja saattaisi näin vähentää niiden terapeuttista tehoa.

Kliinisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että laajimmat vaikutukset saattavat kohdistua CYP3A4/5:n substraatteihin, jotka eliminoituvat merkittävässä määrin presysteemisesti, erityisesti CYP3A-entsyymien vaikutuksesta maha-suolikanavassa. Esimerkkejä ovat mm. siklosporiini, HIV-proteasiinin estäjät, buspironi, triatsolaami, midatsolaami ja useimmat kalsiumkanavan salpaajat ja statiinit. Yhdessä tapauksessa siklosporiinipitoisuuden havaittiin pienentyneen 50 % siklosporiinia saavalla potilaalla, jolle aloitettiin samanaikainen modafiniilihoito.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskaudenaikaisen käytön rekisteristä saatujen rajallisten ihmisiä koskevien tietojen sekä spontaanien ilmoitusten perusteella modafiniilin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Modafiniilia ei saa käyttää raskauden aikana. Naisten, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Modafiniili saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa, joten lisäehkäisyynä on käytettävä toisia ehkäisy menetelmiä (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

### Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet modafiniilin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Modafiniilia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Poikkeavan nukahtelun lievittämiseen modafiniilia käyttäville potilaille on kerrottava, että valveillaolon taso ei välttämättä palaa normaaliksi. Jos potilaalla (mukaan lukien modafiniilia käyttävät potilaat) esiintyy poikkeavaa nukahtelua, nukahtelun aste on arvioitava usein ja tarpeen vaatiessa potilasta on kehoitettava välttämään ajamista tai muuta mahdollisesti vaarallista toimintaa. Myös haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen tai huimaus, saattavat vaikuttaa ajokykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoilletulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1 561 modafiniilia käyttävää potilasta, ainakin mahdollisesti hoitoon liittyvien haittavaikutusten yleisyys oli seuraava: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on päänsärky, jota ilmeni noin 21 %:lla potilaista. Tämä on yleensä lievää tai keskivaikeaa, annosriippuvaista ja häviää muutaman päivän kuluessa.

#### Infektiot

Melko harvinainen: faryngiitti, sinuiitti

#### Veri- ja imukudos

Melko harvinainen: eosinofilia, leukopenia

#### Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: lievä allerginen reaktio (esim. heinänuhan oireet)

Tuntematon: angioedeema, nokkosihottuma, yliherkkyysoireet (oireina mm. kuume, ihottuma, lymfadenopatia ja merkkejä muiden elimien samanaikaisesta affisiosta), anafylaksi

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: ruokahalun heikentyminen

Melko harvinainen: hyperkolesterolemia, hyperglykemia, diabetes, ruokahalun lisääntyminen

#### Psyykkiset häiriöt

Yleinen: hermostuneisuus, unettomuus, ahdistuneisuus, masennus, poikkeavat ajatukset, sekavuus, ärtyneisyys

Melko harvinainen: unihäiriö, tunteiden ailahtelu, libidon heikentyminen, vihamielisyys, depersonalisaatio, persoonallisuushäiriö, poikkeavat unet, kiihtyneisyys, aggressiivisuus, itsemurha-ajatukset, psykomotorinen yliaktiivisuus

Harvinainen: hallusinaatiot, mania, psykoosi

Tuntematon: harhaluulot

#### Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Yleinen: huimaus, uneliaisuus, parestesiat

Melko harvinainen: dyskinesia, hypertonia, hyperkinesia, amnesia, migreeni, vapina, kiertoaiheutus, keskushermoston stimulaatio, hypestesia, koordinaatiohäiriöt, liikehäiriö, puhehäiriö, makuaistin häiriö

#### Silmät

Yleinen: näön hämärtyminen

Melko harvinainen: näköhäiriöt, silmien kuivuus

#### Sydän

Yleinen: takykardia, sydämentykytys

Melko harvinainen: lisälyönnit, rytmihäiriö, bradykardia

#### Verisuonisto

Yleinen: vasodilataatio

Melko harvinainen: hypertensio, hypotensio

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus, voimistunut yskä, astma, nenäverenvuoto, nuha

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, suun kuivuus, ripuli, dyspepsia, ummetus

Melko harvinainen: ilmavaivat, refluksi, oksentelu, dysfagia, kielitulehdus, suun haavaumat

#### Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: hikoilu, ihottuma, akne, kutina

Tuntematon: vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: selkäkipu, kaula-/niskakipu, lihaskipu, lihasheikkous, jalkakrampit, nivelkipu, nykiminen

#### Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: virtsan poikkeavuus, tiheävirtsaus

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: kuukautishäiriö

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia, rintakipu

Melko harvinainen: perifeerinen turvotus, jano

#### Tutkimukset

Yleinen: poikkeavat maksan toimintakoetulokset, annosriippuvainen AFOS- ja GGT-arvojen kohoaminen

Melko harvinainen: poikkeava EKG-tulos, painonnousu, painonlasku

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:



www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kuolemantapauksia on esiintynyt pelkän modafiniilin ja modafiniilin ja muiden lääkkeiden yliannostuksen yhteydessä. Pelkän modafiniilin tai modafiniilin ja muiden lääkkeiden yliannostukseen useimmin liittyviä oireita ovat olleet mm. unettomuus, keskushermosto-oireet, kuten levottomuus, desorientaatio, sekavuus, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, eksitaatio ja hallusinaatiot, ruoansulatukseen liittyvät muutokset, kuten pahoinvointi ja ripuli, ja kardiovaskulaariset muutokset, kuten takykardia, bradykardia, hypertensio ja rintakipu.

### Hoito

Oksennuttamista tai mahahuuhtelua on harkittava. Suositellaan sairaalahoitoa ja psykomotorisen tilan tarkkailua ja kardiovaskulaarista seuranta- tai tarkkailua, kunnes potilaan oireet ovat hävinneet.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA07

Modafiniili edistää valveillaoloa monilla lajeilla, myös ihmisellä. Tarkkaa mekanismeja (tarkkoja mekanismeja), joilla modafiniili edistää valveillaoloa, ei tunneta.

Ei-kliinisissä malleissa modafiniililla on heikkoja tai merkityksettömiä vuorovaikutuksia niiden reseptorien kanssa, jotka osallistuvat uni-/valvetilojen säätelyyn (esim. adenosini, bentsodiatsepiini, dopamiini, GABA, histamiini, melatoniini, noradrenaliini, oreksiini ja serotoniini). Modafiniili ei myöskään estä seuraavien entsyymien aktiivisuutta: adenylyylisyklaasi, katekoli-O-metyyli transferaasi, glutamiinihappodekarboksylaasi MAO-A tai B, typpioksidisyntetaasi, fosfodiesteraasi II–VI tai tyrosiinihydroksylaasi. Modafiniili ei ole suoraan vaikuttava dopamiinireseptorin agonisti, mutta *in vitro*- ja *in vivo* -tulokset osoittavat, että modafiniili sitoutuu dopamiinin kuljettajaan ja estää dopamiinin takaisinottoa. D1/D2-reseptorin antagonistit antagonisoivat modafiniilin valveillaoloa edistäviä vaikutuksia, mikä viittaa siihen, että sillä on epäsuoraa agonistivaikutusta.

Modafiniili ei vaikuta olevan suora  $\alpha_1$ -adrenoseptorin agonisti. Modafiniili sitoutuu kuitenkin noradrenaliinin kuljettajaan ja estää noradrenaliinin takaisinottoa, mutta nämä vuorovaikutukset ovat heikompia kuin dopamiinin kuljettajan yhteydessä havaitut. Modafiniilin indusoimaa valveillaoloa voidaan heikentää  $\alpha_1$ -adrenoseptorin antagonistilla, pratsosiinilla, mutta muissa määritysjärjestelmissä (esim. vas deferens), joissa esiintyy vaste  $\alpha$ -adrenoseptorin agonisteille, modafiniili on inaktiivinen.

Ei-kliinisissä malleissa yhtä tehokkaasti valveillaoloa edistävät metyyliifenidaatti- ja amfetamiiniannokset lisäävät hermosolujen aktiivisuutta kaikkialla aivoissa, kun taas modafiniili, toisin kuin klassiset psykomotoriset stimulantit, vaikuttaa etupäässä aivoalueisiin, joiden ajatellaan vaikuttavan kiihottumisen, unen, valveillaolon ja valppauden säätelyyn.

Ihmisillä modafiniili palauttaa ja/tai parantaa valveillaolon ja päiväsaikaan ilmenevän valppauden tasoa ja kesto-annosriippuvaisesti. Modafiniilin anto johtaa elektrofysiologisiin muutoksiin, jotka ovat merkki

lisääntyneestä valppaudesta ja kohentuneista objektiivisista mittaustuloksista, jotka koskevat valveillaolon ylläpitoa.

Modafiniilin tehoa on tutkittu lyhytaikaisissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa, kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapnea, jossa ilmenee poikkeavaa päiväaikaista nukahtelua CPAP-hoidosta (jatkuva positiivinen hengitystiepainne spontaanihengityksen aikana) huolimatta. Vaikka nukahtelussa havaittiin tilastollisesti merkitsevää korjaantumista, tehon suuruus ja vasteprosentti modafiniilille olivat pienet, kun niitä arvioitiin objektiivisilla mittauksilla hoidettujen potilaiden pienessä alapopulaatiossa. Tämän ja modafiniilin tunnetun turvallisuusprofiilin perusteella riskit ovat osoitettua hyötyä suuremmat.

Kolme modafiniilin kardiovaskulaaririkkiä arvioivaa epidemiologista tutkimusta toteutettiin hallinnollisten tietokantojen avulla. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin pitkäaikaista havainnoivaa lähtökohorttiasetelmaa. Yhdessä kolmesta tutkimuksesta saatiin viitteitä aivohalvausten ilmaantuvuuden suurenemisesta modafiniilihoitoa saaneilla potilailla modafiniilihoitoa saamattomiin potilaisiin verrattuna. Kaikkien kolmen tutkimuksen tulokset eivät kuitenkaan olleet keskenään yhdenmukaiset.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Modafiniili on raseeminen yhdiste, ja enantiomeereilla on erilainen farmakokinetiikka, jossa R-isomeerin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on aikuisilla kolme kertaa pitempi kuin S-isomeerin eliminaation puoliintumisaika.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Modafiniilin farmakokineettiset ominaisuudet ovat lineaarisia ja ajasta riippumattomia. Systeeminen altistus suurenee suhteessa annokseen 200–600 mg alueella.

### Imeytyminen

Modafiniili imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–4 tunnin kuluttua annosta. Ruoalla ei ole vaikutusta modafiniilin biologiseen kokonaishyötyosuuteen. Imeytyminen ( $t_{max}$ ) voi kuitenkin viivästyä noin yhdellä tunnilla, jos modafiniili otetaan ruokailun yhteydessä.

### Jakautuminen

Modafiniili sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (noin 60 %), etupäässä albumiiniin, mikä osoittaa, että voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa tapahtuvan yhteisvaikutuksen riski on pieni.

### Biotransformaatio

Modafiniili metaboloituu maksassa. Päämetaboliitti modafiniilihapo (40–50 % annoksesta) ei ole farmakologisesti aktiivinen.

### Eliminaatio

Modafiniili ja sen metaboliitit erittyvät etupäässä munuaisten kautta, ja pieni osa eliminoituu muuntumattomana (< 10 % annoksesta).

Modafiniilin eliminaation efektiivinen puoliintumisaika useiden annosten jälkeen on noin 15 tuntia.

### Munuaisten vajaatoiminta

Vaikea krooninen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma enintään 20 ml/min) ei vaikuttanut merkittävästi modafiniilin farmakokinetiikkaan 200 mg annoksilla, mutta altistus modafiniilihapolle suureni 9-kertaisesti. Tietoja ei ole riittävästi annostelun turvallisuuden ja tehon määrittämiseen munuaisten vajaatoimintapotilailla.

### Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla modafiniilin oraalinen puhdistuma pieneni noin 60 % ja vakaan tilan pitoisuus kaksinkertaistui verrattuna terveiden tutkittavien arvoihin. Modafiniiliannostus on puolitettava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Iäkkäät potilaat

Modafiniilin käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti tietoa. Kun otetaan huomioon mahdollinen pienempi puhdistuma ja suurentunut systeeminen altistus, suositellaan yli 65-vuotiaiden potilaiden aloitusannokseksi 100 mg/vrk.

#### Pediatriset potilaat

6–7-vuotiailla potilailla arvioitu puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja pitenee iän myötä, kunnes puoliintumisaika-arvot lähenevät aikuisten arvoja (noin 15 tuntia). Tätä puhdistuman eroa pienentää osittain nuorempien potilaiden pienempi koko ja pienempi paino, mikä johtaa vertailukelpoiseen altistukseen vertailukelpoisten annosten antamisen jälkeen. Yhden verenkierron havaittavan metaboliitin, modafiniilisulfonin, pitoisuudet ovat lapsilla ja nuorilla suuremmat kuin aikuisilla.

Kun modafiniilia annetaan toistuvasti lapsille ja nuorille, havaitaan myös ajasta riippuva systeemisen altistuksen pieneneminen, joka tasaantuu noin viikolla 6. Kun vakaa tila on saavutettu, modafiniilin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ilmeisesti muutu, kun antoa jatketaan enintään 1 vuoden ajan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologiset tutkimukset kerta-annoksen tai toistuvien annosten käytöstä eivät tuoneet esiin erityisiä toksisia vaikutuksia eläimissä.

Modafiniilia ei pidetä mutageenisena eikä karsinogeenisena.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin luostomuutosten (kylkiluiden lukumäärän muutosten ja luutumisen viivästymisen) ja alkio- ja sikiökuolemien (implantaation aikaisen kuolleisuuden ja resorption) ilmaantuvuuden lisääntymistä ja näyttöä kohtukuolemien lisääntymisestä (vain rotalla) kliinisesti relevanteilla altistuksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia. Ihmisille suositeltua enimmäisannosta vastaavien systeemisten altistusten yhteydessä ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen eikä näyttöä teratogeenisestä potentiaalista.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt vaikutusta hedelmällisyyteen eikä teratogeenista vaikutusta eikä vaikutusta jälkeläisten elinkelpoisuuteen, kasvuun eikä kehitykseen.

Perustuen todellisiin plasman pitoisuuksiin yleistoksikologia-, lisääntymis- ja karsinogeenisuustutkimuksissa eläinten altistus modafiniilille oli vähäisempää tai samaa luokkaa kuin ihmisillä odotettiin olevan. Tilanne johtuu metabolisesta autoinduktiosta, joka havaittiin prekliinisissä tutkimuksissa. Yleistä toksikologiaa, lisääntymistä ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa eläinten altistus modafiniilille mg/kg-annoksen perusteella oli kuitenkin suurempi kuin samalla perusteella laskettu odotettu altistus ihmisillä.

Rotalla tehdyssä peri-postnataalitutkimuksessa modafiniilin pitoisuus maidossa oli noin 11,5 kertaa suurempi kuin plasmassa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni (K30)  
Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lääkevalmisteen pakkauskoot:

100 mg: 30, 90 ja 100 tablettia (PVC/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus)

200 mg: 30, 90 ja 100 tablettia (PVC/PVdC/Alumiiniläpipainopakkaus)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo  
Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32818, 32819

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.7.2019