

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modafinil Orion 100 mg tabletit

Modafinil Orion 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg modafiniilia.

Yksi tabletti sisältää 200 mg modafiniilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

100 mg: Yksi tabletti sisältää 107,8 mg laktoosia (monohydraattina).

200 mg: Yksi tabletti sisältää 215,7 mg laktoosia (monohydraattina).

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:n 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).

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

Potilaita on seurattava ja hoidon tarve arvioitava kliinisesti määräajoin.

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

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Huonossa hoitotasapainossa oleva keskivaikea tai vaikea hypertensio.

Rytmihäiriöt.

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 laboratoriossa 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) pediatriassa 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 ilmaannuttua, 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 pediatrialle potilailla (alle 18-vuotiaille), 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 modafiniilihoitoon yhteydessä kehittyy 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 modafiniilihoitoon yhteydessä kehittyy 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, modafiniilihoidon 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.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 ehkäisymenetelmien 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-proteasain 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 saatuja 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 tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Modafiniili saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa, joten lisäehkäisyä on käytettävä toisia ehkäisymenetelmiä (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 rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa. Modafiniili pidensi hieman parittelua edeltävää aikaa naarasrotilla altistuksilla, jotka vastasivat suositellulla ihmisen annoksella saavutettuja ihmisten tasoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on päänsärky, jota ilmeni noin 21 %:lla potilaista. Tämä on yleensä lievää tai keskivaikavaa, 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, kierto huimaus, 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 kudος

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, tiheävirtsaisuus

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-haittatasapainon 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

Oireet

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 seurantaa tai tarkkailua, kunnes potilaan oireet ovat hävinneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit

ATC-koodi: N06BA07

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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-metyylitransferaasi, glutamiinihappodekarboksylaasi MAO-A tai B, typpioksidisyntetaasi, fosfodiesteriaasi 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 α_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 α_1 -adrenoseptorin antagonistilla, pratsosiinilla, mutta muissa määritysjärjestelmissä (esim. vas deferens), joissa esiintyy vaste α -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 kestoja annosriippuvaisesti. Modafiniilin anto johtaa elektrofysiologisiin muutoksiin, jotka ovat merkki lisääntyneestä valppaudesta ja kohentuneista objektiivisista mittaustuloksista, jotka koskevat valveillaolon ylläpitoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 vasteprocentti 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 Farmakokineetiikka

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

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 modafiniilihappo (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.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

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

Yhden ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläinten plasma-altistus modafiniilille oli kuitenkin yleisesti vähäisempää tai samaa luokkaa kuin ihmisillä odotettiin olevan.

Modafiniili pidensi hieman parittelua edeltävää aikaa naarasrotilla ja aiheutti alkiotoksisia – mutta ei teratogeenisia – vaikutuksia kahdelle lajille (rotta ja kani) altistuksilla, jotka vastasivat suositellulla ihmisen annoksella saavutettuja ihmisten tasoja. Rotalla tehdyssä peri-postnataalitutkimuksessa kuolleita poikasia synnyttäneiden naaraiden määrä oli hieman suurentunut ihmisen tasoja pienemmällä altistuksella, mutta ihmisen tasoja vastaavat altistukset eivät muutoin vaikuttaneet haitallisesti syntymän jälkeiseen kehitykseen. 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 pakkaus koot

Lääkevalmisteen pakkaus koot:

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 hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 32818

200 mg: 32819

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Modafinil Orion 100 mg tabletter
Modafinil Orion 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 100 mg modafinil.
Varje tablett innehåller 200 mg modafinil.

Hjälpämne med känd effekt:

100 mg: Varje tablett innehåller 107,8 mg laktos (i form av monohydrat).
200 mg: Varje tablett innehåller 215,7 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

100 mg: tabletterna är vita till benvita, 12,6 x 5,5 mm, odragerade, kapselformade, präglade med ”41” på ena sidan och ”J” på den andra sidan.

200 mg: tabletterna är vita till benvita, 16 x 7 mm, odragerade, kapselformade, präglade med ”4” & ”2” på varsin sida om brytskåran på ena sidan och ”J” på den andra sidan.

200 mg-tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

Dosering

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

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

Långtidsbehandling

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Okontrollerad måttlig till svår hypertension.

Hjärtarytmier.

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnostiserad sömnstörning

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

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

Allvarliga hudutslag som uppträtt inom 1 till 5 veckor efter behandlingsstart och som krävt sjukhusvistelse och avbrytande av behandling har rapporterats vid användning av modafinil. Enstaka fall har även rapporterats efter längre behandlingstid (t ex 3 månader). I kliniska studier med modafinil var incidensen av hudutslag som resulterade i utsättning ungefär 0,8 % (13 av 1 585) hos pediatrika

patienter (ålder < 17 år), här ingår även allvarliga hudutslag. Inga allvarliga fall av hudutslag har rapporterats hos vuxna som deltagit i kliniska studier (0 av 4 264) med modafinil. **Behandling med modafinil ska avbrytas vid första tecken på hudutslag och ska inte återupptas** (se avsnitt 4.8).

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

Pediatrik population

Eftersom säkerhet och effekt inte fastställts i kontrollerade studier på barn och eftersom det finns risk för allvarliga hudöverkänslighetsreaktioner och psykiatriska biverkningar rekommenderas inte användning av modafinil i den pediatrika populationen (under 18 år).

Överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ

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

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

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

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

Psykiatriska besvär

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

Ångest

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

Suicid-relaterat beteende

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

Psykotiska eller maniska symtom

Modafinil associeras med psykotiska- eller maniska symtom (inkluderande hallucinationer, vanföreställningar, agitation eller mani). Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med

tanke på att psykotiska- eller maniska symtom kan uppträda eller förvärras. Behandling med modafinil kan behöva avbrytas om psykotiska- eller maniska symtom uppträder.

Bipolära besvär

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

Aggressivt eller fientligt beteende

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

Kardiovaskulära risker

Ett EKG rekommenderas för alla patienter innan behandling med modafinil påbörjas. Patienter med onormala fynd bör undersökas av specialist och behandlas innan behandling med modafinil övervägs.

Blodtryck och puls bör följas regelbundet hos patienter som står på modafinil. Modafinil bör sättas ut hos patienter som utvecklar arytmi eller måttlig till svår hypertoni och inte återinsätts innan detta tillstånd har utretts på lämpligt sätt och behandlats.

Modafinil tabletter rekommenderas inte för patienter med vänsterkammarrhypertrofi eller cor pulmonale i anamnesen och inte heller för patienter som tidigare i samband med CNS-stimulans fått insufficiens i mitralisklaff. Detta syndrom kan uppträda tillsammans med ischemiska EKG-förändringar, bröstsmärta eller arytmi.

Insomni

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

Bibehållen sömnhygien

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

Patienter som använder hormonella antikonceptionsmedel

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

Missbruk eller felaktig användning

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

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

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Övriga läkemedel: Substanser som i hög grad elimineras via CYP2C19 metabolism, såsom diazepam, propranolol och omeprazol, kan ha minskat clearance då de ges samtidigt som modafinil och en dosminskning kan vara nödvändig. *In vitro*-induktion av CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4/5 aktivitet har dessutom observerats i humana leverceller som då den uppträder *in vivo* kan minska blodnivåerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer och därigenom eventuellt minska deras terapeutiska effekt.

Resultat från kliniska interaktionsstudier antyder att de mest uttalade effekterna kan vara de på substrat till CYP3A4/5 som genomgår signifikant presystemisk eliminering, främst via CYP3A-enzymerna i magtarmkanalen. Bland exemplen finns ciklosporin, hiv-proteashämmare, buspiron, triazolam, midazolam samt de flesta kalciumkanalblockerarna och statinerna. I en fallrapport sågs 50 % minskning i ciklosporinkoncentration hos en patient då samtidig behandling med modafinil påbörjades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa från ett graviditetsregister och spontan rapportering misstänks modafinil orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Modafinil ska inte användas under graviditet.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod. Eftersom modafinil kan minska effekten av orala antikonceptionsmedel krävs alternativa tilläggsmetoder för antikonception (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Amning

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

Modafinil ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det saknas fertilitetsdata från människa. Vid exponeringar liknande mänskliga nivåer vid kliniska doseringar ökade modafinil tiden för parning något hos honråttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden.

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

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

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: faryngit, sinuit

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili, leukopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: lindrig allergisk reaktion (t ex hösnuvesymtom)

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

Metabolism och nutrition

Vanliga: minskad aptit

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

Psykiska störningar

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

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

Sällsynta: hallucinationer, mani, psykos

Ingen känd frekvens: vanföreställningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Vanliga: yrsel, somnolens, parestesier

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

Ögon

Vanliga: dimsyn

Mindre vanliga: synstörning, torra ögon

Hjärtat

Vanliga: takykardi, palpitation

Mindre vanliga: extrasystole, arytm, bradykardi

Blodkärl

Vanliga: vasodilatation

Mindre vanliga: hypertension, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

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

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: svettning, utslag, akne, pruritus

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: onormal urin, frekventa urintömningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbnings

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, bröstsmärtor

Mindre vanliga: perifera ödem, törst

Undersökningar

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

Mindre vanlig: onormalt EKG, viktökning, viktnedgång

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Symtom

Dödsfall har förekommit vid överdosering av enbart modafinil eller i kombination med andra läkemedel. Symtom som ofta har följt med överdosering av modafinil, enbart eller i kombination med andra läkemedel kan vara: insomni, symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, desorientering, förvirring, agitation, ångest, excitation och hallucination; digestionsförändringar såsom illamående och diarré och kardiovaskulära förändringar såsom takykardi, bradykardi, hypertoni och bröstsmärtor.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika
ATC-kod: N06BA07

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Tre epidemiologiska studier som alla använde en design med långsiktig observationell inceptionskohort utfördes i administrativa databaser för att bedöma den kardiovaskulära risken med modafinil. En av de tre studierna tydde på en ökad incidens av frekvensen av stroke hos modafinilbehandlade patienter jämfört med patienter som inte behandlats med modafinil men resultaten för de tre studierna var inte samstämmiga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Utsöndringen av modafinil och dess metaboliter sker huvudsakligen via njurarna, med endast en liten del som elimineras i oförändrad form (< 10 % av dosen).

Den totala halveringstiden för eliminering av modafinil vid upprepad administrering är ungefär 15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk data visar ingen särskild risk för människor baserat på konventionella studier av engångs- och upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogent potential. Men plasmaexponering av modafinil hos djur var generellt lägre än eller liknande den förväntade exponeringen i människor.

Vid exponeringar liknande mänskliga nivåer vid kliniska doseringar ökade modafinil tiden för parning något hos honråttor och inducerade embryotoxiska men inga teratogena effekter, i två arter (råtta och kanin). I den peri-postnatala studien på råttor, var antalet av honråttor med dödfödda valpar något ökad vid exponeringar under mänskliga nivåer, men post-natal utveckling påverkades annars inte negativt vid exponeringar liknande mänskliga nivåer. Modafinilkoncentrationen var ungefär 11,5 gånger högre i mjölk än i plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Povidon (K30)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel finns tillgängligt i:

100 mg: 30, 90 och 100 tabletter (PVC/PVdC - Aluminiumfolieblister)

200 mg: 30, 90 och 100 tabletter (PVC/PVdC - Aluminiumfolieblister)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 32818

200 mg: 32819

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.11.2020