

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modiodal 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 100 mg modafinil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 68 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Tablettene er hvite til offwhite, 13 × 6 mm, kapselformet og merket med «100» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Modiodal er indisert til behandling av overdreven søvnighet hos voksne assosiert med narkolepsi, med eller uten katapleksi.

Overdreven søvnighet er definert som vanskelighet med å opprettholde våkenhet og en økt sannsynlighet for å sovne i upassende situasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av eller under tilsyn av lege med tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av de indikerte sykdommene (se pkt. 4.1).

Diagnostisering av narkolepsi bør gjøres etter den internasjonale veiledning for klassifikasjon av søvnsykdommer (International Classification of Sleep Disorders, ICSD2).

Kontroll av pasienten og klinisk vurdering av behovet for behandling bør utføres jevnlig.

Dosering

Anbefalt daglig startdose er 200 mg. Hele døgndosen kan tas som en enkeltdose om morgenen eller fordelt på to doser: én om morgenen og én midt på dagen, i henhold til legens vurderinger og pasientens respons.

Doser på opptil 400 mg som enkeltdose eller fordelt på to doser kan brukes hos pasienter med utilstrekkelig respons på den initiale dosen på 200 mg modafinil.

Langtidsbruk

Leger som forskriver modafinil for en lengre periode, skal jevnlig revurdere langtidsbruk for den enkelte pasient ettersom effekten av modafinil ved langtidsbruk ikke har blitt studert (> 9 uker).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å kunne fastsette sikkerhet og effekt av dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosen av modafinil bør halveres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er begrenset tilgjengelige data på bruk av modafinil hos eldre pasienter. På grunn av muligheten for nedsatt clearance og økt systemisk eksponering, anbefales det at pasienter over 65 år starter behandlingen med 100 mg daglig.

Pediatrik populasjon

Modafinil skal ikke brukes til barn under 18 år på grunn av bekymring vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tablettene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ukontrollert moderat til alvorlig hypertensjon.

Hjertearytmier.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diagnose av søvnforstyrrelser

Modafinil bør bare brukes av pasienter som har gjennomgått en fullstendig evaluering av sin overdrevne søvnighet, og til de som har fått diagnosen narkolepsi i samsvar med ICSD-diagnostiske kriterier. En slik evaluering inneholder vanligvis, i tillegg til pasientens historie, søvnmålinger i et laboratorium og utelukkelse av andre mulige årsaker til den observerte hypersomnien.

Alvorlig utslett, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer

Alvorlig utslett som krever sykehusinnleggelse og seponering av behandlingen, er blitt rapportert ved bruk av modafinil. Dette opptrer innen 1 til 5 uker etter oppstart av behandlingen. Enkeltstående tilfeller har også vært rapportert etter forlenget behandling (f.eks. 3 måneder). I kliniske studier med modafinil var forekomsten av utslett, inkludert alvorlig utslett, som førte til seponering ca. 0,8 % (13 per 1585) hos pediatrike pasienter (alder < 17 år). Alvorlig utslett har ikke blitt rapportert i modafinilstudier hos voksne pasienter (0 per 4264). **Behandling med modafinil skal seponeres ved første tegn på utslett og ikke startes opp igjen** (se pkt. 4.8).

Sjeldne tilfeller av alvorlige eller livstruende utslett, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos voksne og barn i hele verden etter markedsføring.

Pediatrik populasjon

Bruk av modafinil er ikke anbefalt i den pediatrike populasjonen (under 18 år) siden sikkerhet og effekt ikke er fastslått i kontrollerte studier hos barn og på grunn av risikoen for alvorlig kutan hypersensitivitet og psykiatriske bivirkninger.

Multiorgan hypersensitivitetsreaksjon

Multiorgane hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert minst ett dødsfall, har forekommet etter markedsføring i nær tidsmessig tilknytning til oppstart av modafinil.

Selv om det har vært et begrenset antall rapporter, kan multiorgane hypersensitivitetsreaksjoner føre til sykehusinnleggelse eller være livstruende. Det er ingen faktorer som er kjent for å kunne forutsi risikoen for forekomst eller alvorlighetsgrad av multiorgane hypersensitivitetsreaksjoner knyttet til modafinil. Tegn og symptomer på denne lidelsen var varierte, men pasienter fremviste vanligvis, men ikke utelukkende, feber og utslett knyttet til involvering av andre organsystemer. Andre tilknyttede manifestasjoner inkluderte myokarditt, hepatitt, unormale leverfunksjonstester, hematologiske abnormaliteter (f.eks. eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), kløe, og asteni.

Fordi multiorgan hypersensitivitet er variabel i sitt uttrykk, kan symptomer og tegn fra andre organsystemer, ikke nevnt her, forekomme.

Ved mistanke om multiorgan hypersensitivitetsreaksjon skal modafinil seponeres.

Psykiatriske lidelser

Pasienter bør overvåkes nøye for utvikling av *de novo* eller forverring av eksisterende psykiatriske lidelser (se nedenfor og pkt. 4.8) ved hver dosejustering og deretter regelmessig under behandling. Dersom psykiatriske symptomer utvikles i forbindelse med modafinilbehandling, skal behandling med modafinil seponeres og ikke startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises når modafinil gis til pasienter med tidligere psykiatriske lidelser, inkludert psykose, depresjon, mani, alvorlig angst, agitasjon, søvnløshet eller stoffmisbruk (se nedenfor).

Angst

Modafinil er knyttet til utbrudd eller forverring av angst. Pasienter med alvorlig angst bør kun få behandling med modafinil i spesialistenhet.

Selvmondsrelatert atferd

Selvmondsrelatert atferd (inkludert selvmordsforsøk og selvmordstanker) er rapportert hos pasienter behandlet med modafinil. Pasienter som behandles med modafinil, bør overvåkes nøye for tilfeller av, eller forverring av, selvmordsrelatert atferd. Dersom selvmordsrelaterte symptomer utvikles i forbindelse med modafinil, bør behandlingen avbrytes.

Psykotiske eller maniske symptomer

Modafinil er knyttet til utbrudd eller forverring av psykotiske symptomer eller maniske symptomer (inkludert hallusinasjoner, vrangforestillinger, agitasjon eller mani). Pasienter som behandles med modafinil, bør nøye overvåkes for tilfeller av, eller forverring av, psykotiske eller maniske symptomer. Dersom psykotiske eller maniske symptomer oppstår, kan seponering av modafinil være nødvendig.

Bipolare lidelser

Forsiktighet bør utvises ved bruk av modafinil hos pasienter med komorbid bipolar lidelse på grunn av bekymring for en mulig fremskyndelse av en blandet/manisk episode hos slike pasienter.

Aggressiv eller fiendtlig atferd

Utbrudd eller forverring av aggressiv eller fiendtlig atferd kan være forårsaket av behandling med modafinil. Pasienter som behandles med modafinil, bør nøye overvåkes for tilfeller eller forverring av aggressiv eller fiendtlig atferd. Dersom symptomer oppstår, kan seponering av modafinil være nødvendig.

Kardiovaskulære risikoer

EKG anbefales for alle pasienter før behandling med modafinil startes. Pasienter med unormale funn bør gjennomgå ytterligere spesialistvurdering og behandling før behandling med modafinil vurderes. Blodtrykk og hjerterytme bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som bruker modafinil. Modafinil bør seponeres hos pasienter som utvikler arytmi eller moderat til alvorlig hypertensjon, og ikke gjenopptas før tilstanden har vært tilstrekkelig vurdert og behandlet. Modafinil-tabletter er ikke anbefalt til pasienter med tidligere venstre ventrikelhypertrofi eller cor pulmonale (lungebetenget hjertelidelse) og hos pasienter med mitralklaffprolaps som har opplevd mitralklaffprolapsyndrom ved tidligere inntak av CNS-stimulerende midler. Dette syndromet kan arte seg som iskemiske EKG-forandringer, brystmerter eller arytmi.

Søvnløshet

Fordi modafinil fremmer våkenhet, bør forsiktighet utvises ved tegn på søvnløshet.

Vedlikehold av søvnhygiene

Pasienten bør informeres om at modafinil ikke erstatter søvn, og gode søvnvaner bør opprettholdes. Tiltak for å sikre god søvnhygiene kan være å vurdere koffeininntaket.

Pasienter som bruker hormonelle prevensjonsmidler

Seksuelt aktive kvinner i fruktbar alder bør ha et etablert prevensjonsprogram før inntak av modafinil. Siden effektiviteten av hormonelle prevensjonsmidler kan reduseres ved samtidig bruk av modafinil, bør alternativ eller samtidig bruk av annen type prevensjon anbefales i to måneder etter seponering av modafinil (se også pkt. 4.5 med hensyn til potensielle interaksjoner med hormonelle prevensjonsmidler).

Feilaktig bruk, misbruk og avhengighet

Det har vært studier av modafinil som har vist et potensiale for avhengighet, og muligheten for avhengighet ved langtidsbruk kan ikke helt utelukkes. Forsiktighet bør utvises når modafinil administreres til pasienter med en historie med psykiatiske lidelser (se ovenfor), kjent misbruk av alkohol, legemidler eller illegale substanser. Hjelpstoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Modafinil kan øke sin egen metabolisme via induksjon av CYP3A4/5-aktiviteten, men effekten er beskjedent og har sannsynligvis ikke signifikante kliniske konsekvenser.

Antikonvulsiva

Samtidig administrering av potente indukere av CYP-aktivitet, som karbamazepin og fenobarbital, kan redusere plasmanivåene av modafinil. På grunn av en mulig hemming av CYP2C19 av modafinil og undertrykkelse av CYP2C9 kan clearance av fenytoin bli redusert når modafinil administreres samtidig. Pasienter bør overvåkes for tegn på fenytointoksisitet, og gjentatte målinger av plasmanivå for fenytoin kan være hensiktsmessig ved oppstart eller seponering av behandling med modafinil.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Effektiviteten av hormonelle antikonsepsjonsmidler kan reduseres på grunn av induksjon av CYP3A4/5 ved modafinilbehandling. Alternativ eller samtidig bruk av annen type prevensjon anbefales for pasienter som behandles med modafinil. For adekvat antikonsepsjon er det nødvendig å fortsette med disse metodene i to måneder etter avsluttet modafinilbehandling.

Antidepressiva

En rekke trisykliske antidepressiva og selektive serotoninreopptakshemmere metaboliseres i stor grad via CYP2D6. Hos pasienter med CYP2D6-mangel (ca. 10 % av kaukasisk populasjon) blir en normalt underordnet metabolismevei som involverer CYP2C19, viktigere. Siden modafinil kan hemme CYP2C19, kan det være nødvendig å gi lavere doser av antidepressiva til slike pasienter.

Antikoagulantia

På grunn av modafinils mulige hemming av CYP2C9 kan clearance av warfarin reduseres når modafinil administreres samtidig. Protrombintiden bør overvåkes jevnlig i løpet av de første 2 månedene ved bruk av modafinil og etter endring i modafinildose.

Andre legemidler

Substanser som i hovedsak elimineres via CYP2C19-metabolisme, slik som diazepam, propranolol og omeprazol, kan få redusert clearance ved samtidig bruk av modafinil, og dosereduksjon kan derfor være nødvendig. I tillegg har *in vitro*-induksjon av CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4/-5-aktiviteter blitt observert i humane hepatocytter som, dersom det skjer *in vivo*, kan redusere blodnivåene av legemidler som metaboliseres av disse enzymene, og dermed muligens redusere deres terapeutiske effektivitet. Resultater fra kliniske interaksjonsstudier tyder på at de største utslagene kan oppstå på substrater av CYP3A4/-5 som gjennomgår betydelig presystemisk eliminering, spesielt via CYP3A-enzymene i magetarmkanalen. Eksempler inkluderer ciklosporin, HIV-proteasehemmere, buspiron, triazolam, midazolam, de fleste kalsiumkanalblokkere og statiner. I et rapportert tilfelle, ble en 50 % reduksjon i konsentrasjon av ciklosporin observert hos en pasient som fikk ciklosporin, der samtidig behandling med modafinil ble igangsatt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Basert på begrenset erfaring fra et humant graviditetsregister og spontanrapportering, mistenkes modafinil å gi medfødte misdannelser dersom administrert under graviditet.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Modafinil skal ikke brukes under graviditet.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon. Siden modafinil kan redusere effekten av hormonell prevensjon, er alternativ tilleggsprevensjon nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av modafinil/metabolitter i melk (for detaljer, se pkt. 5.3).

Modafinil skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker er tilgjengelig. Modafinil økte tiden til parring noe hos hunrotter ved eksponeringer lik humane nivåer ved anbefalt human dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter med unormal grad av søvnighet og som tar modafinil, bør informeres om at deres nivå av våkenhet muligens ikke kan vende tilbake til det normale. Pasienter med overdreven søvnighet, inkludert de som bruker modafinil, bør ofte revurderes med tanke på deres grad av søvnighet og eventuelt rådes til å unngå kjøring eller andre potensielt farlige aktiviteter. Bivirkninger som tåkesyn og svimmelhet kan også påvirke evnen til å kjøre bil (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigste rapporterte bivirkningen er hodepine som berører omtrent 21 % av pasientene. Den er vanligvis mild eller moderat, doseavhengig og forsvinner i løpet av noen dager.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring. Frekvensen av bivirkninger i kliniske studier som inkluderte 1561 pasienter som tok modafinil, vurdert til å ha minst en mulig sammenheng med behandlingen, var som følger:

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Faryngitt Sinusitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Eosinofili Leukopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Mindre allergiske reaksjoner (f.eks. høysnuesymptomer)		Angioødem Urtikaria (elveblest) Hypersensitivitetsreaksjoner (kjennetegnet ved feber, utslett, lymfadenopati og tegn på samtidig organpåvirkning) Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hyperkolesterolemi Hyperglykemi Diabetes mellitus Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Nervøsitet Insomni Angst Depresjon Unormale tanker	Søvnforstyrrelser Emosjonell sårbarhet Redusert libido Fiendtlighet	Hallusinasjoner Mani Psykose	Vrangforestillinger

Organklassesytem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
		Forvirring Irritabilitet	Depersonalisering Personlighetsforstyrrelser Unormale drømmer Agitasjon Aggresjon Selvmordstanker Psykomotorisk hyperaktivitet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Somnolens Parestesi	Dyskinesi Hypertoni Hyperkinesi Amnesi Migrene Tremor Vertigo CNS-stimulering Hypoestesi Mangel på koordinasjon Bevegelsesvansker Talevansker Smaksforstyrrelser		
Øyesykdommer		Tåkesyn	Unormalt syn Tørre øyne		
Hjertesykdommer		Takykardi Palpitasjon	Ekstrasystoler Arytmier Bradykardi		
Karsykdommer		Vasodilatasjon	Hypertensjon Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné Økt hoste Astma Epistaksis Rhinit		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter Kvalme Munntørhet Diaré Dyspepsi Konstipasjon	Flatulens Refluks Oppkast Dysfagi Glossitt Munnsår		
Hud- og underhudssykdommer			Svette Utslett Akne Pruritus		Alvorlige hudreaksjoner, inkludert erythema multiforme,

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
					Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Ryggsmarter Nakkesmarter Myalgi Myasteni Leggkramper Artralgi Rykninger		
Sykdommer i nyre og urinveier			Unormal urin Unormal urinfrekvens		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menstruasjonsforstyrrelser		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Brystsmerte	Perifert ødem Tørste		
Undersøkelser		Unormale leverfunksjonstester Doserelaterte økninger i alkalisk fosfatase og gammaglutamyltransferase	Unormal EKG Vektøkning Vektreduksjon		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Død som følge av overdosering av modafinil alene eller modafinil i kombinasjon med andre preparater har forekommet. De vanligste symptomer som følge av modafiniloverdose alene eller i kombinasjon med andre preparater har omfattet: insomni; symptomer fra sentralnervesystemet slik som rastløshet,

desorientering, forvirring, agitasjon, angst, eksitasjon og hallusinasjon; endringer i fordøyelsen slik som kvalme og diaré; og kardiovaskulære endringer slik som takykardi, bradykardi, hypertensjon og brystsmerte.

Behandling

Fremkalling av brekninger eller tarmtømming bør vurderes. Sykehusinnleggelse og overvåking av psykomotorisk status, kardiovaskulær monitorering eller overvåking til pasientens symptomer bedres anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA07.

Virkningsmekanisme

Modafinil forbedrer våkenhet i et mangfold av arter, også mennesket. De presise virkningsmekanismene for denne effekten av modafinil er ukjent.

Farmakodynamiske effekter

I prekliniske modeller har modafinil svak til ubetydelig interaksjon med reseptorer som er involvert i reguleringen av søvn-/våkenhetstilstander (f.eks. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, noradrenalin, oreksin og serotonin). Modafinil hemmer heller ikke aktivitetene til adenylatsyklase, katekol-O-metyltransferase, glutaminsyredekarboksylase MAO-A eller -B, nitrogenoksidsyntetase, fosfodiesterase II-VI eller tyrosinhydroksylase. Selv om modafinil ikke er en direktevirkende dopaminreseptoragonist, indikerer *in vitro*- og *in vivo*-data at modafinil bindes til dopamintransportør og hemmer reopptak av dopamin. Den våkenhetsfremmende effekten av modafinil blir motvirket av D1-/D2-reseptorantagonister, som antyder indirekte agonistisk aktivitet av modafinil.

Modafinil synes ikke å være en direkte alfa-1-adrenerg agonist. Modafinil bindes likevel til noradrenalintransportør og hemmer opptak av noradrenalin, men disse interaksjonene er svakere enn de observert med dopamintransportør. Selv om modafinilindusert våkenhet kan svekkes av den alfa-1-adrenerge antagonisten prazosin, er modafinil uvirksom i andre systemer som er responsive overfor alfa-1-adrenerge agonister (f.eks. sædlerne).

I prekliniske modeller øker like våkenhetsfremmende doser av metylfenidat og amfetamin nevronaktivitet i hele hjernen, mens modafinil, ulikt klassiske psykomotoriske stimulerende midler, hovedsakelig påvirker hjerneregioner forbundet med regulering av hissighet, søvn, våkenhet og oppmerksomhet.

Hos mennesker vil modafinil gjenopprette og/eller forbedre graden av våkenhet og mental aktivitet på dagtid i relasjon til forskrevet dose. Administrering av modafinil gir elektrofysiologiske forandringer som tyder på økt våkenhet og forbedringer i objektive mål på evnen til å opprettholde våkenhet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av modafinil hos pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA) som viser overdreven søvnighet på dagtid tross behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP), har vært studert i kortsiktige randomiserte kontrollerte kliniske studier. Selv om statistisk signifikante forbedringer i søvnighet ble registrert, var omfanget av effekt og responsraten til modafinil liten når vurdert med objektive målinger og begrenset til en liten subpopulasjon av de behandlede pasientene. I lys av dette, og på grunn av sin kjente sikkerhetsprofil, veier risikoen mer enn den påviste nytten.

Tre epidemiologiske studier som brukte en kohortstudiedesign med langtidsobservasjon av en gruppe fra oppstart av sykdom, ble utført i administrative databaser for å vurdere kardiovaskulær og cerebrovaskulær risiko ved bruk av modafinil. En av de tre studiene antydte en økt forekomst av slag hos modafinilbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter som ikke ble behandlet med modafinil. Det var imidlertid ikke konsistens mellom resultatene fra de tre studiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Modafinil er en racemisk substans, og enantiomerene har ulik farmakokinetikk der eliminasjonen $t_{1/2}$ av R-isomeren er tre ganger den til S-isomeren hos voksne mennesker.

Absorpsjon

Modafinil absorberes godt og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. to til fire timer etter inntak. Samtidig inntak av mat har ingen påvirkning på total biotilgjengelighet, men kan forsinke absorpsjonen (t_{max}) med omtrent én time.

Distribusjon

Modafinil er moderat bundet til plasmaproteiner (ca. 60 %), hovedsakelig til albumin. Dette indikerer liten risiko for interaksjon med legemidler som er sterkt proteinbundet.

Biotransformasjon

Modafinil metaboliseres i lever. Den viktigste metabolitten, modafinilsyre (40–50 % av dosen), har ingen farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Utskillelsen av modafinil og dens metabolitter skjer hovedsakelig gjennom nyrene, med en liten del som elimineres i uforandret form (< 10 % av dosen). Effektiv halveringstid for modafinil etter gjentatt administrasjon er omtrent 15 timer.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Modafinil har lineære og tidsuavhengige farmakokinetiske egenskaper. Systemisk eksponering øker i et doseavhengig forhold innenfor doseringsintervallet 200–600 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Alvorlig kronisk nyresvikt (kreatininclearance opptil 20 ml/min) hadde ingen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til modafinil gitt ved doser på 200 mg, men førte til en 9-dobbel økning i eksponering for modafinilsyre.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levercirrhose, ble oral clearance av modafinil redusert med omtrent 60 % og steady state-konsentrasjonen fordoblet sammenlignet med verdier hos friske forsøkspersoner. Modafinildosen bør halveres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Begrensede data er tilgjengelig for bruk av modafinil hos eldre. Tatt i betraktning muligheten for lavere clearance og økt systemisk eksponering anbefales pasienter over 65 år å starte behandlingen med 100 mg daglig.

Pediatrik populasjon

Hos 6–7 år gamle pasienter er den estimerte halveringstiden omtrent 7 timer og øker med økende alder inntil halveringstiden er den samme som hos voksne (omtrent 15 timer). Denne forskjellen i clearance kommer delvis av den yngre pasientens mindre størrelse og lavere vekt som resulterer i sammenlignbar eksponering etter administrering av sammenlignbare doser. Barn og ungdom har høyere konsentrasjoner av en av de sirkulerende metabolittene, modafinilsulfon, sammenlignet med voksne.

Etter gjentatt administrering av modafinil hos barn og ungdom har man i tillegg observert en tidsavhengig reduksjon i systemisk eksponering som flater ut i løpet av ca. 6 uker. Når steady state er oppnådd, ser det ikke ut til at de farmakokinetiske egenskapene til modafinil endres ved fortsatt administrering i opptil 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Eksponeringen av modafinil i plasmanivåer hos dyr var imidlertid generelt sett lavere enn eller tilsvarende det som er forventet hos mennesker.

Modafinil økte tiden til parring noe hos hunrotter ved eksponeringer lik humane nivåer ved anbefalt human dose, og induserte embryotoksiske, men ingen teratogene, effekter hos to arter (rotter og kaniner). I den peri-postnatale studien hos rotter var antallet mødre med dødfødte avkom noe høyere ved eksponeringer under humane nivåer, men postnatal utvikling ble ellers ikke påvirket negativt ved eksponeringer lik humane nivåer. Modafinilkonsentrasjon i melk var ca. 11,5 ganger høyere enn i plasma.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Stivelse, pregelatinisert (mais)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Povidon K29/32
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC/PVD/aluminiumblister.
Pakninger med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

98-4558

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. januar 2003

Dato for siste fornyelse: 24. juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

19.10.2022