

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vigifinil 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg modafinila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 101,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Vigifinil 100 mg tablete su bijele do gotovo bijele tablete oblika kapsule veličine 12,65 mm x 5,55 mm s oznakom „100“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vigifinil je indiciran u odraslih za liječenje prekomjerne pospanosti udružene s narkolepsijom sa ili bez katapleksije.

Prekomjerna pospanost je definirana kao poteškoća u održavanju budnosti i kao povećana vjerojatnost utonuća u san u neprikladnim situacijama.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba inicirati ili nadzirati liječnik s primjerenim znanjem o indiciranim poremećajima (vidjeti dio 4.1.).

Dijagnozu narkolepsije potrebno je ustanoviti sukladno smjernici Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (*International Classification of Sleep Disorders; ICSD2*).

Potrebno je periodično provoditi praćenje bolesnika i kliničku procjenu potrebe za liječenjem.

Doziranje

Preporučena početna dnevna doza je 200 mg. Ukupna dnevna doza se može uzeti kao pojedinačna doza ujutro ili kao dvije doze, jedna ujutro i druga u podne, ovisno o procjeni bolesnika i bolesnikovog odgovora na liječenje od strane liječnika.

U bolesnika s nedostatnim odgovorom na početnu dozu od 200 mg modafinila mogu se primijeniti doze do 400 mg pojedinačno ili podijeljene u dvije doze.

Dugoročna upotreba

Liječnici koji propisuju modafinil kroz dulje vrijeme trebaju periodično ponovno procijeniti dugoročnu primjenu za pojedinog bolesnika jer dugoročna djelotvornost modafinila nije ispitivana (>9 tjedana).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nema dovoljno podataka kako bi se mogla utvrditi sigurnost i djelotvornost doziranja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Potrebno je reducirati dozu modafinila za pola u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

O primjeni modafinila u starijih bolesnika su dostupni ograničeni podaci. Zbog mogućnosti smanjenog klirensa i povećane sistemske izloženosti, u bolesnika starijih od 65 godina preporuča se započeti terapiju sa 100 mg modafinila dnevno.

Pedijatrijska populacija

Modafinil se ne primjenjuje u djece mlađe od 18 godina zbog sigurnosnih razloga i djelotvornosti (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Kroz usta.

Tablete je potrebno progutati cijele.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nekontrolirana umjerena do teška hipertenzija.

Srčane aritmije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dijagnoza poremećaja spavanja

Modafinil se smije koristiti isključivo u bolesnika u kojih je provedena potpuna procjena njihove prekomjerne pospanosti te u kojih je dijagnoza narkolepsije ustanovljena u skladu s kriterijima Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD). Uz povijest bolesti bolesnika, takva procjena obično uključuje, ispitivanja mjerenja spavanja u laboratorijskim uvjetima i isključivanje ostalih mogućih uzroka uočene hipersomnije.

Ozbiljan osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome

Ozbiljan osip koji zahtijeva hospitalizaciju i prestanak liječenja prijavljen je tijekom upotrebe modafinila unutar 1 do 5 tjedana nakon iniciranja liječenja. Također su prijavljeni izolirani slučajevi nakon produljenog liječenja (npr. 3 mjeseca). U kliničkim ispitivanjima modafinila, pojavnost osipa koji je doveo do prekida liječenja bila je približno 0,8% (13 na 1585) u pedijatrijskoj populaciji (dob <17 godina); to uključuje ozbiljni osip. U kliničkim ispitivanjima modafinila u odraslih nisu prijavljeni slučajevi ozbiljnog kožnog osipa (0 na 4264). **Liječenje modafinilom treba prekinuti nakon prvog znaka osipa i ne započinjati ponovno liječenje** (vidjeti dio 4.8.).

Tijekom postmarketinškog iskustva diljem svijeta u odraslih i djece prijavljeni su rijetki slučajevi ozbiljnog ili životno ugrožavajućeg osipa, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS)

Pedijatrijska populacija

S obzirom da sigurnost i djelotvornost u kontroliranim ispitivanjima u djece nije ustanovljena te zbog rizika od ozbiljne kožne preosjetljivosti i psihijatrijskih nuspojava, primjena modafinila u djece se ne preporuča (mlađih od 18 godina).

Reakcije višeorganske preosjetljivosti

U neposrednoj vremenskoj povezanosti s početkom liječenja modafinilom dogodile su se reakcije višeorganske preosjetljivosti, uključujući najmanje jedan smrtni slučaj u postmarketinškom praćenju.

Iako je broj slučajeva ograničen, reakcije višeorganske preosjetljivosti mogu rezultirati hospitalizacijom ili po život ugrožavajućim stanjem. Nema poznatih čimbenika koji mogu predvidjeti rizik pojavljivanja ili težinu reakcija višeorganske preosjetljivosti povezanih s modafinilom. Znakovi i simptomi ovog poremećaja su bili različiti; međutim, bolesnici su tipično, iako ne isključivo, imali vrućicu i osip udružene s uključenošću drugog organskog sustava. Ostale pridružene manifestacije su uključivale miokarditis, hepatitis, abnormalnosti testa funkcije jetre, hematološke poremećaje (npr. eozinofiliju, leukopeniju, trompocitopeniju), pruritus i asteniju.

Budući da je višeorganska preosjetljivost varijabilna u ekspresiji, mogu se dogoditi simptomi i znakovi drugih sustava organa koji nisu ovdje navedeni.

Ako se sumnja na reakciju višeorganske preosjetljivosti treba prekinuti liječenje modafinilom.

Psihijatrijski poremećaji

Bolesnike treba pratiti prilikom svake prilagodbe doze i nakon toga redovito tijekom liječenja radi razvoja *de novo* ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih poremećaja (vidjeti dio 4.8.). Ako se razviju psihijatrijski simptomi povezani s liječenjem modafinilom, potrebno je ukinuti liječenje i ne započinjati ga ponovno. Potreban je oprez u liječenju modafinilom u bolesnika s poviješću psihijatrijskih poremećaja uključujući psihozu, depresiju, maniju, tešku anksioznost, agitaciju, insomniju ili zlouporabu tvari (vidjeti dolje).

Anksioznost

Modafinil je povezan s nastupom ili pogoršanjem anksioznosti. Bolesnici s teškom anksioznošću smiju se liječiti modafinilom samo na specijaliziranim odjelima.

Ponašanje povezano sa samoubojstvom

Ponašanje povezano sa samoubojstvom (uključujući pokušaje samoubojstva i suicidalne ideje) je prijavljeno u bolesnika liječenih modafinilom. Potrebno je pažljivo pratiti pojavu ili pogoršanje ponašanja povezanog sa samoubojstvom u bolesnika liječenih modafinilom. Ako se razviju simptomi povezani sa samoubojstvom u vezi s modafinilom, potrebno je prekinuti liječenje.

Psihotični ili manični simptomi

Modafinil je povezan s nastupom ili pogoršanjem psihotičnih ili maničnih simptoma (uključujući halucinacije, deluzije, agitaciju ili maniju). Potrebno je pažljivo pratiti pojavu ili pogoršanje psihotičnih ili maničnih simptoma u bolesnika liječenih modafinilom. Ako se pojave psihotični ili manični simptomi, može biti potreban prekid liječenja modafinilom.

Bipolarni poremećaji

Potrebna je pažnja prilikom liječenja modafinilom bolesnika s pridruženim bipolarnim poremećajem zbog mogućeg nastanka miješanih/maničnih epizoda u takvih bolesnika.

Agresivno ili neprijateljsko ponašanje

Liječenje modafinilom može uzrokovati nastanak ili pogoršanje agresivnog ili neprijateljskog ponašanja. Potrebno je pažljivo pratiti pojavu ili pogoršanje agresivnog ili neprijateljskog ponašanja u

bolesnika liječenih modafinilom. Ako se simptomi pojave, može biti potreban prekid liječenja modafinilom.

Kardiovaskularni rizici

Preporuča se napraviti elektrokardiogram (EKG) u svih bolesnika prije početka liječenja modafinilom. U bolesnika s abnormalnim nalazima potrebna je daljnja specijalistička procjena i liječenje prije uzimanja u obzir liječenja modafinilom.

Potrebno je redovno pratiti krvni tlak i otkucaje srca u bolesnika koji uzimaju modafinil. U bolesnika koji razviju aritmiju ili umjerenu do tešku hipertenziju potrebno je prekinuti liječenje modafinilom i ne započinjati liječenje ponovno dok stanje nije adekvatno procijenjeno i liječeno.

Modafinil tablete se ne preporučuju u bolesnika s poviješću hipertrofije lijevog ventrikula ili plućnog srca i u bolesnika s prolapsom mitralnog zaliska koji su doživjeli sindrom prolapsa mitralnog zaliska kod ranije primjene stimulansa središnjeg živčanog sustava. Taj sindrom se može očitovati ishemičnim promjenama EKG-a, boli u prsima ili aritmijama.

Insomnija

Potrebno je obratiti pažnju na znakove insomnije budući da modafinil potiče budnost.

Održavanje „higijene“ spavanja

Bolesnike je potrebno savjetovati da modafinil nije zamjena za spavanje te da treba održavati dobru „higijenu“ spavanja. Kako bi se omogućila dobra „higijena“ spavanja, jedan od koraka može biti kontrola unosa kofeina.

Bolesnice koji koriste steroidne kontraceptive

Prije početka uzimanja modafinila potrebno je seksualno aktivne žene s mogućnošću začeca uključiti u kontracepcijski program. Budući da djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti smanjena kada se koriste s modafinilom, preporučuju se alternativne ili konkomitantne metode kontracepcije i do dva mjeseca nakon prekida liječenja modafinilom (također vidjeti dio 4.5. o potencijalnoj interakciji sa steroidnim kontraceptivima).

Zlouporaba, pogrešna uporaba, uporaba lijeka u nezakonite svrhe i ovisnost

Provedena su ispitivanja s modafinilom koja su pokazala da modafinil može izazvati ovisnost. Mogućnost ovisnosti kod dugoročne primjene ne može se potpuno isključiti.

Potrebno je oprez kad se modafinil primjenjuje bolesnicima s anamnezom psihijatrijskih poremećaja (vidjeti gore), zlouporabe alkohola, lijekova ili nezakonitih droga.

Vigifinil sadrži laktozu i natrij

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Modafinil može povećati vlastiti metabolizam indukcijom aktivnosti enzima CYP3A4/5, ali učinak je slab s malom vjerojatnošću za značajne kliničke posljedice.

Antikonvulzivi:

Istodobna primjena snažnih induktora aktivnosti CYP enzima, poput karbamazepina i fenobarbitala, može smanjiti koncentraciju modafinila u plazmi. Zbog moguće inhibicije enzima CYP2C19 modafinilom i supresije enzima CYP2C9 klirens fenitoina može biti smanjen tijekom istodobne primjene s modafinilom. Potrebno je pratiti znakove toksičnosti fenitoina u bolesnika te mogu biti prikladna ponavljana mjerenja koncentracije fenitoina u plazmi nakon započinjanja ili prekida liječenja modafinilom.

Steroidni kontraceptivi:

Djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti narušena zbog indukcije enzima CYP3A4/5 modafinilom. Preporučuju se alternativne ili konkomitantne metode kontracepcije u bolesnika liječenih modafinilom. Adekvatna kontracepcija zahtijeva nastavljajanje s ovim metodama tijekom dva mjeseca nakon prestanka liječenja modafinilom.

Antidepresivi:

Brojni triciklički antidepresivi i selektivnih inhibitori ponovne pohrane serotonina se u velikoj mjeri metaboliziraju enzimom CYP2D6. U bolesnika s nedostatkom CYP2D6 (približno 10% bijelaca) uobičajeni pomoćni metabolički put koji uključuje CYP2C19 postaje važniji. S obzirom da modafinil može inhibirati CYP2C19, mogu biti potrebne manje doze antidepresiva u takvih bolesnika.

Antikoagulansi:

Zbog moguće supresije enzima CYP2C9 modafinilom, može biti smanjen klirens varfarina prilikom istodobne primjene s modafinilom. Potrebno je redovito pratiti protrombinsko vrijeme tijekom prva 2 mjeseca primjene modafinila i nakon promjena u doziranju modafinila.

Ostali lijekovi:

Tvari koje se u velikoj mjeri eliminiraju metabolizmom putem enzima CYP2C19, poput diazepama, propranolola i omeprazola mogu imati smanjen klirens prilikom istodobne primjene s modafinilom te stoga može biti potrebno smanjenje doze. Dodatno je uočena *in vitro* indukcija aktivnosti enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5 u ljudskim hepatocitima, koja bi, kada bi se dogodila *in vivo*, mogla smanjiti razine lijekova metaboliziranih ovim enzimima u plazmi, pritom vjerojatno smanjujući njihovu terapijsku djelotvornost. Rezultati ispitivanja kliničkih interakcija ukazuju da najveći učinci mogu biti na supstrate enzima CYP3A4/5 koji prolaze kroz značajnu presistemska eliminaciju, naročito putem enzima CYP3A u gastrointestinalnom traktu. Primjeri uključuju ciklosporin, inhibitore HIV proteaze, buspiron, triazolam, midazolam i većinu blokatora kalcijevih kanala i statine. U prijavljenom slučaju, uočeno je 50%-tno smanjenje koncentracije ciklosporina u bolesnika kod kojeg je počelo istodobno liječenje modafinilom tijekom liječenja ciklosporinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničena iskustva u ljudi, koja se temelje na registru trudnoća i spontanom prijavljivanju, ukazuju na to da modafinil uzrokuje kongenitalne malformacije ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Vigifinil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. S obzirom da modafinil može smanjiti djelotvornost oralne kontracepcije potrebne su alternativne dodatne metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Dojenje

Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci na životinjama su pokazali ekskreciju modafinila/metabolita modafinila u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3.).

Modafinil se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka. Pri izloženosti modafinilu koja odgovara onoj kod humanih terapijskih doza u ženki štakora zabilježeno je malo produljenje vremena do prvog parenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Potrebno je savjetovati bolesnike s abnormalnim razinama pospanosti koji uzimaju modafinil kako se njihova razina budnosti možda neće vratiti u normalno stanje. U bolesnika s prekomjernom pospanošću, uključujući one koji uzimaju modafinil, potrebno je često ponovno procjenjivati stupanj

pospanosti i, ako je potrebno, savjetovati im da izbjegavaju upravljanje vozilima ili bilo koju drugu potencijalno opasnu aktivnost. Nuspojave poput zamućenog vida ili omaglice također mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili u postmarketinškom iskustvu. Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1561 bolesnika koji su uzimali modafinil bila je sljedeća: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljivana nuspojava je glavobolja, koja pogađa približno 21% bolesnika. Obično je blaga ili umjerena, ovisna o dozi i prestaje unutar par dana.

Infekcije i infestacije

Manje često: farinigitis, sinusitis

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: eozinofilija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: manja alergijska reakcija (npr. simptomi peludne groznice)

Nepoznato: angioedem, urtikarija (koprivnjača), reakcije preosjetljivosti (karakterizirane obilježjima poput vrućice, osipa, limfadenopatije i dokaza istodobne zahvaćenosti drugih organa), anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjen apetit

Manje često: hiperkolesterolemija, hiperglikemija, diabetes mellitus, pojačan apetit

Psihijatrijski poremećaji

Često: nervoza, insomnia, anksioznost, depresija, poremećaji mišljenja, konfuzija, iritabilnost

Manje često: poremećaj spavanja, emocionalna labilnost, smanjen libido, neprijateljstvo, depersonalizacija, poremećaj osobnosti, abnormalni snovi, agitacija, agresija, suicidalne ideje, psihomotorna hiperaktivnost

Rijetko: halucinacije, manija, psihoza

Nepoznato: deluzije

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: omaglica, somnolencija, parestezija

Manje često: diskinezija, hipertonija, hiperkinezija, amnezija, migrena, tremor, vrtoglavica, stimulacija središnjeg živčanog sustava, hipoestezija, nekoordiniranost pokreta, poremećaj pokreta, poremećaj govora, poremećaj okusa

Poremećaji oka

Često: zamućen vid

Manje često: abnormalan vid, suho oko

Srčani poremećaji

Često: tahikardija, palpitacija

Manje često: ekstrasistole, aritmija, bradikardija

Krvožilni poremećaji

Često: vazodilatacija

Manje često: hipertenzija, hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: dispneja, pojačan kašalj, astma, epistaksa, rinitis

Poremećaji probavnog sustava:

Često: abdominalna bol, mučnina, suha usta, dijareja, dispepsija, konstipacija

Manje često: flatulencija, refluks, povraćanje, disfagija, glositis, ulceracije u ustima

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: znojenje, osip, akne, pruritus

Nepoznato: ozbiljne kožne reakcije, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; DRESS).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bol u leđima, bol u vratu, mialgija, miastenija, grčevi u nogama, artralgija, trzaj

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: abnormalan urin, učestalost mokrenja

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: poremećaji menstruacije

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, bol u prsima

Manje često: periferni edem, žed

Pretrage

Često: abnormalni testovi funkcije jetre, uočeni su o dozi ovisni porasti alkalne fosfataze i gama-glutamil transferaze.

Manje često: abnormalan EKG, porast težine, smanjenje težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja modafinilom samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima bilo je smrtnih slučajeva. Simptomi koji najčešće prate predoziranje modafinilom, samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima su uključivali: insomniju; simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, dezorijentacije, konfuzije, agitacije, anksioznosti, ekscitacije i halucinacije; promjene probave poput mučnine i proljeva; i kardiovaskularne promjene poput tahikardije, bradikardije, hipertenzije i boli u prsima.

Postupanje kod predoziranja

Potrebno je uzeti u obzir induciranu emezu ili ispiranje želuca. Također se preporuča hospitalizacija i nadzor psihomotornog statusa; praćenje ili nadzor kardiovaskularnog sustava do rješavanja simptoma bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, simpatomimetici koji djeluju centralno, ATK oznaka: N06BA07

Mehanizam djelovanja

Modafinil potiče budnost u različitim vrsta, uključujući čovjeka. Precizni mehanizam kojima modafinil potiče budnost nije poznat.

Farmakodinamički učinci

U nekliničkim modelima, modafinil stupa u slabe do zanemarive interakcije s receptorima koji su uključeni u regulaciju stanja spavanja/budnosti (npr. adenozin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, norepinefrin, oreksin i serotonin). Modafinil također ne inhibira aktivnost adenilil ciklaze, katehol-O-metiltransferaze, dekarboksilaze glutaminske kiseline MAO-A ili B, sintetaze dušikovog oksida, fosfodiesteraza II-VI, ili tirozin hidroksilaze. Iako modafinil nije direktno djelujući agonist dopaminskog receptora, *in vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da se modafinil veže na prijenosnik dopamina i inhibira ponovnu pohranu dopamina. Učinci modafinila na poticanje budnosti su antagonizirani antagonistima D1/D2 receptora što upućuje na indirektnu agonističku aktivnost.

Čini se da modafinil nije direktni agonist α_1 -adrenoreceptora. Međutim, modafinil se veže na prijenosnik norepinefrina i inhibira ponovnu pohranu norepinefrina, ali ove interakcije su slabije nego one uočene s prijenosnikom dopamina. Iako budnost inducirana modafinilom može biti oslabljena antagonistom α_1 -adrenoreceptora, prazosinom, u drugim ispitivanim sustavima (npr. sjemenovod) koji reagiraju na agoniste α -adrenoreceptora, modafinil je neaktivan.

U nekliničkim modelima, doze metilfenidata i amfetamina koje jednako potiču budnost su povećale aktivaciju neurona u mozgu, dok modafinil za razliku od klasičnih psihomotornih stimulansa, predominantno utječe na područja u mozgu koja reguliraju uzbuđenje, spavanje, budnost i opreznost.

U ljudi, modafinil obnavlja i/ili poboljšava razinu i trajanje budnosti i dnevne pripravnosti na o dozi ovisan način. Primjena modafinila dovodi do elektrofizioloških promjena koje su indikativne za povećanu pripravnost i poboljšanja u objektivnim mjerama sposobnosti za održavanje budnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kratkoročnim randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima ispitana je djelotvornost modafinila u bolesnika s opstruktivnom apnejom u snu (OSA) koji su skloni prekomjernoj dnevnoj pospanosti unatoč liječenju sa stalnim pozitivnim tlakom u dišnom sustavu (CPAP). Iako su uočena statistički značajna poboljšanja u pospanosti, veličina učinka i stopa odgovora na modafinil je bila mala kad je ocijenjena objektivnim mjerenjima i ograničena na malu podskupinu liječenih bolesnika. U svjetlu toga, a zbog svog poznatog sigurnosnog profila, rizici nadmašuju predočenu korist.

Provedena su tri epidemiološka ispitivanja koja su koristila dizajn dugoročnog opservacijskog ispitivanja početne kohorte na administrativnim bazama podataka koja su ocjenjivala kardiovaskularni i cerebrovaskularni rizik modafinila. Jedno od tri ispitivanja je ukazalo na povećanje učestalosti moždanog udara u bolesnika liječenih modafinilom u odnosu na bolesnike koji nisu liječeni modafinilom, međutim rezultati triju ispitivanja nisu međusobno u skladu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Modafinil je racemični spoj, enantiomeri imaju različitu farmakokinetiku te je vrijeme polueliminacije R-izomera tri puta dulje nego vrijeme polueliminacije S-izomera u odraslih ljudi.

Apsorpcija

Modafinil se dobro apsorbira te postiže vršnu koncentraciju u plazmi dva do četiri sata nakon primjene.

Hrana nema utjecaj na sveukupnu bioraspoloživost modafinila; ipak, apsorpcija (t_{max}) može biti odgođena za jedan sat ako se modafinil uzima s hranom.

Distribucija

Modafinil se umjereno veže na proteine plazme (približno 60%), primarno na albumine, što upućuje na nizak rizik interakcije s lijekovima koji se snažno vežu.

Biotransformacija

Modafinil se metabolizira jetrom. Glavni metabolit (40 – 50% doze), modafinilna kiselina, nema farmakološku aktivnost.

Eliminacija

Ekskrecija modafinila i njegovih metabolita se uglavnom odvija putem bubrega, pri čemu se mali dio eliminira nepromijenjen (< 10% doze).

Efektivno poluvrijeme eliminacije modafinila nakon višekratnih doza je oko 15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetička svojstva modafinila su linearna i neovisna o vremenu. Sistemska izloženost raste proporcionalno s dozom u rasponu od 200-600 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Teško kronično zatajenje bubrega (klirens kreatinina do 20 ml/min) nije značajno utjecalo na farmakokinetiku modafinila primijenjenog u dozi 200 mg, ali je izloženost modafinilnoj kiselini povećana 9 puta. Nema dovoljno podataka kako bi se mogla odrediti sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom, oralni klirens modafinila je smanjen približno 60% i koncentracija stanja dinamičke ravnoteže je udvostručena, u usporedbi s vrijednostima u zdravih pojedinaca. Potrebno je dvostruko smanjiti dozu modafinila u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi modafinila u starijih bolesnika. Preporuka je u bolesnika starijih od 65 godina započeti terapiju sa 100 mg modafinila dnevno zbog mogućnosti smanjenog klirensa i povećane sustavne izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Procijenjeni poluvijek eliminacije u bolesnika od 6 do 7 godina starosti je približno 7 sati i raste s porastom dobi dok se vrijednosti poluvijeka eliminacije ne približe onima u odraslih (približno 15 sati). Ova razlika u klirensu je djelomično umanjena manjom tjelesnom veličinom i težinom mlađih bolesnika, što dovodi do usporedive izloženosti nakon primjene usporedivih doza. U usporedbi s odraslima, u djece i adolescenata su prisutne više koncentracije jednog od cirkulirajućih metabolita, modafinil sulfona.

Dodatno, nakon primjene ponovljenih doza modafinila u djece i adolescenata, uočeno je o vremenu ovisno smanjenje sustavne izloženosti, čiji je plato opažen približno 6. tjedan. Kada je ravnotežno stanje postignuto, čini se kako se farmakokinetička svojstva ne mijenjaju s kontinuiranom primjenom u trajanju do 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz konvencionalnih toksikoloških ispitivanja pojedinačnog i ponovljenog doziranja, genotoksičnosti i potencijalne karcinogenosti, nisu otkrili nikakvo osobito štetno djelovanje kod ljudi. Međutim, izloženost životinja modafinilu, temeljena na vrijednostima u plazmi, bila je manja ili slična onoj očekivanoj u ljudi.

Pri izloženosti modafinilu koja odgovara onoj kod humanih terapijskih doza, u ženki štakora zabilježeno je malo produljenje vremena do prvog parenja i embrionalna toksičnost, ali nisu zabilježeni teratogeni učinci na dvije vrste (štakori i zečevi). U peri-postnatalnom ispitivanju u

štakora, pri izloženosti nižoj od one kod humanih terapijskih doza, udio ženki s mrtvorodenim mladuncima je blago porastao. Nije bilo štetnog utjecaja na postnatalni razvoj pri izloženosti sličnoj humanoj. Koncentracija modafinila u mlijeku je bila približno 11,5 puta veća nego u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
krosповidon (E1202)
laktoza, bezvodna
povidon (E1201)
natrijev stearilfumarat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30, 50, 60, 90 ili 100 tableta u neprozirnom PVC/PVDC//Al blisteru ili neprozirnom PVC/PE/PCTFE//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-442568214

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06.10.2016./15.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. rujan 2022.