

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actimodan, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 100 mg modafinilu (*Modafinilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 113,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Białe lub białawe, niepowlekane tabletki z wytłoczonymi oznaczeniami „41” na jednej stronie i „J” na drugiej stronie, o wymiarach 12,6 mm × 5,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Actimodan wskazany jest do stosowania u dorosłych, w leczeniu nadmiernej senności związanej z narkolepsją z katapleksją lub bez katapleksji.

Nadmierna senność zdefiniowana jest jako trudność w utrzymaniu stanu czuwania i zwiększone ryzyko zaśnięcia w nieodpowiednich sytuacjach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza lub pod nadzorem lekarza z odpowiednią wiedzą na temat wyżej wymienionych zaburzeń (patrz punkt 4.1).

Rozpoznanie narkolepsji należy postawić zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ang. *International Classification of Sleep Disorders - ICSD2*).

Okresowo należy kontrolować stan pacjenta i dokonywać klinicznej oceny konieczności dalszego leczenia.

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg. Całkowitą dawkę dobową można przyjmować w pojedynczej dawce rano lub w dwóch dawkach podzielonych, rano i w południe, w zależności od oceny stanu pacjenta przez lekarza oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie.

U pacjentów z niewystarczającą reakcją na dawkę początkową 200 mg modafinilu można stosować dawki do 400 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Stosowanie przewlekłe

Lekarze przepisujący modafinil na czas dłuższy powinni okresowo dokonywać ponownej oceny przewlekłego stosowania produktu leczniczego u poszczególnych pacjentów, ponieważ długotrwała skuteczność modafinilu nie była oceniana (> 9 tygodni).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak wystarczających informacji umożliwiających określenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę modafinilu o połowę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia klirensu i zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej, zaleca się, aby u pacjentów w wieku powyżej 65 lat rozpoczynać leczenie od dawki 100 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Z powodów związanych z bezpieczeństwem i skutecznością modafinilu, ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niekontrolowane, umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze
- Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie zaburzeń snu

Modafinil należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy przebyli pełną ocenę nadmiernej senności i u których rozpoznanie narkolepsji postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICSD2. Taka ocena zwykle obejmuje, oprócz zbierania wywiadów, pomiary parametrów snu w warunkach laboratoryjnych oraz wyłączenie innych możliwych przyczyn obserwowanej hipersomnii.

Ciężka wysypka, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome* - SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis* - TEN) oraz wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS).

Zgłaszano przypadki ciężkiej wysypki wymagającej hospitalizacji i przerwania leczenia w związku ze stosowaniem modafinilu, występujące w ciągu 1 do 5 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano również pojedyncze przypadki występujące po dłuższym okresie leczenia (np. po 3 miesiącach). W badaniach klinicznych nad modafinilem częstość występowania wysypki prowadzącej do odstawienia produktu leczniczego, z uwzględnieniem wysypki ciężkiej, wynosiła ok. 0,8% (13 na 1585 przypadków) u dzieci i młodzieży (w wieku <17 lat). Nie zgłaszano ciężkiej wysypki skórnej w badaniach klinicznych nad stosowaniem modafinilu u osób dorosłych (0 na 4264 przypadki).

W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznawiać go (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w skali całego świata, u dorosłych i dzieci zgłoszono rzadkie przypadki wysypki zagrażającej życiu, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Stosowanie modafinilu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego nie zostały ustalone w badaniach kontrolowanych z udziałem dzieci oraz ze względu na ryzyko ciężkiej nadwrażliwości skórnej i psychiatrycznych działań niepożądanych.

Reakcja nadwrażliwości wielonarządowej

Reakcje nadwrażliwości wielonarządowej, w tym co najmniej jeden przypadek śmiertelny odnotowany po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, występowały w bliskim związku czasowym z chwilą rozpoczęcia leczenia modafinilem.

Choć liczba doniesień jest ograniczona, reakcje nadwrażliwości wielonarządowej mogą wymagać hospitalizacji lub być groźne dla życia. Nieznane są czynniki umożliwiające przewidywanie ryzyka wystąpienia lub ciężkości reakcji nadwrażliwości wielonarządowej związanych ze stosowaniem modafinilu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zaburzenia były różnorodne, niemniej zazwyczaj, choć nie wyłącznie, u pacjentów występowała gorączka i wysypka z zajęciem innego układu narządów. Innymi przejawami takich reakcji były m.in.: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wątroby, nieprawidłowości badań czynnościowych wątroby (np. eozynofilia, leukopenia, małopłytkowość), świąd i ogólne osłabienie.

Obraz nadwrażliwości wielonarządowej jest zmienny, mogą wystąpić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony innych, nie wymienionych tutaj układów narządów.

W razie podejrzenia reakcji nadwrażliwości wielonarządowej należy przerwać leczenie modafinilem.

Zaburzenia psychiatryczne

Pacjentów należy monitorować, czy nie powstają u nich *de novo* lub zaostrzają się wcześniejsze zaburzenia psychiatryczne (patrz poniżej oraz punkt 4.8) każdorazowo podczas dostosowania dawki, a następnie w regularnych odstępach w okresie leczenia. W razie wystąpienia objawów psychiatrycznych związanych ze stosowaniem modafinilu, należy przerwać leczenie modafinilem i nie wznowiać go. Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi w wywiadzie, obejmującymi psychozę, depresję, pobudzenie maniakalne, duże zaburzenie lękowe, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność lub nadużywanie substancji psychoaktywnych (patrz poniżej).

Zaburzenia lękowe

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem lęku. Pacjenci z dużym zaburzeniem lękowym powinni być leczeni modafinilem wyłącznie w placówce specjalistycznej.

Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych modafinilem zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania samobójcze. W razie wystąpienia objawów samobójczych związanych ze stosowaniem modafinilu leczenie powinno być przerwane.

Objawy psychotyczne lub maniakalne

Stosowanie modafinilu ma związek z wystąpieniem lub nasileniem objawów psychotycznych lub maniakalnych (w tym omamów, urojeń, pobudzenia psychoruchowego lub manii). Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się objawy psychotyczne lub maniakalne. W razie wystąpienia objawów psychotycznych lub maniakalnych może być konieczne odstawienie modafinilu.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów ze współistniejącym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym ze względu na ryzyko epizodu mieszanego i (lub maniakalnego) u takich pacjentów.

Zachowanie agresywne lub wrogie

Leczenie modafinilem może być przyczyną wystąpienia zachowania agresywnego lub wrogiego. Pacjentów leczonych modafinilem należy szczególnie uważnie monitorować, czy nie pojawiają się u nich lub nasilają się zachowania agresywne lub wrogie. W razie wystąpienia objawów może być konieczne odstawienie modafinilu.

Zagrożenia związane z układem sercowo-naczyniowym

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia modafinilem zaleca się badanie EKG.

W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości, przed rozważeniem leczenia modafinilem konieczne są dalsze badania diagnostyczne i leczenie u specjalisty.

U pacjentów otrzymujących modafinil należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. Należy odstawić modafinil u pacjentów, u których wystąpi niemiarowość serca bądź umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, i nie rozpoczynać ponownie leczenia do chwili przeprowadzenia odpowiedniego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Modafinil nie jest wskazany u pacjentów z przerostem lewej komory serca lub sercem płucnym w wywiadzie, a także u pacjentów z wypadaniem płotka zastawki mitralnej, u których zespół wypadania płotka zastawki mitralnej występował uprzednio podczas otrzymywania stymulantów OUN. Zespół ten może objawiać się zmianami niedokrwiennymi w EKG, bólem w klatce piersiowej lub niemiarowością serca.

Bezsennaść

Modafinil nasila stan czuwania, dlatego należy zwracać uwagę na objawy bezsenności u pacjentów.

Zachowywanie higieny snu

Należy pouczyć pacjentów, że modafinil nie zastępuje snu i że należy zachowywać odpowiednią higienę snu. Jedną z czynności mających na celu zapewnienie odpowiedniej higieny snu może być analiza spożycia kofeiny.

Pacjentki stosujące steroidowe środki antykoncepcyjne

Przed rozpoczęciem stosowania modafinilu, u kobiet w wieku rozrodczym i utrzymujących aktywność seksualną należy wdrożyć program antykoncepcji. Ponieważ skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych może się zmniejszyć podczas leczenia modafinilem, zaleca się alternatywne lub równoległe stosowane metody antykoncepcji, również przez dwa miesiące po odstawieniu modafinilu (możliwe interakcje ze steroidowymi środkami antykoncepcyjnymi, patrz też punkt 4.5).

Nadużywanie produktu leczniczego oraz stosowanie niezgodne z zalecanym lub użytek niedozwolony przez prawo oraz uzależnienie

Przeprowadzono badania nad modafinilem, które wykazały możliwe działanie uzależniające produktu leczniczego. Nie można w pełni wykluczyć możliwości rozwoju uzależnienia podczas długotrwałego stosowania.

Modafinil należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono zaburzenia psychiczne (patrz powyżej), nadużywanie alkoholu, leków lub substancji nielegalnych.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Modafinil może zwiększać własny metabolizm poprzez indukcję aktywności CYP3A4/5, jednak wpływ ten jest niewielki i najprawdopodobniej pozbawiony istotnych następstw klinicznych.

Leki przeciwdrgawkowe:

Jednoczesne podawanie silnych induktorów enzymów CYP, takich jak karbamazepina i fenobarbital, może prowadzić do zmniejszenia stężenia modafinilu w osoczu. W związku z możliwym hamowaniem CYP2C19 przez modafinil i supresją CYP2C9, klirens fenytoiny może być zmniejszony w przypadku równoległego podawania modafinilu. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy toksyczności fenytoiny; ponadto po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia modafinilem może być właściwe powtarzanie pomiarów stężenia fenytoiny w osoczu krwi.

Steroidowe środki antykoncepcyjne:

Skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych może być upośledzona w wyniku indukcji CYP3A4/5 przez modafinil. U pacjentek leczonych modafinilem zaleca się alternatywne lub równoległe stosowane metody antykoncepcji. W celu zapewnienia odpowiedniej antykoncepcji konieczne jest dalsze stosowanie tych metod przez dwa miesiące od przerwania leczenia modafinilem.

Leki przeciwdepresyjne:

Niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są metabolizowane głównie przez CYP2D6. U pacjentów z niedoborem CYP2D6 (ok. 10% populacji rasy białej) większą rolę odgrywa szlak metaboliczny z udziałem CYP2C19, mający zwykle drugorzędne znaczenie. Ponieważ modafinil może hamować CYP2C19, u tych pacjentów może być konieczne stosowanie niższych dawek leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwzakrzepowe:

W związku z możliwym hamowaniem CYP2C9 przez modafinil, klirens warfaryny może być zmniejszony w przypadku równoległego podawania modafinilu. Należy regularnie monitorować czas protrombinowy w pierwszych 2 miesiącach leczenia modafinilem oraz po zmianach dawkowania modafinilu.

Inne produkty lecznicze:

Substancje, których eliminacja odbywa się głównie poprzez metabolizm CYP2C19, takie jak diazepam, propranolol i omeprazol, mogą mieć obniżony klirens podczas równoległego stosowania z modafinilem i z tego względu mogą wymagać zmniejszenia dawki. Ponadto w ludzkich hepatocytach obserwowano *in vitro* indukcję aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5; gdyby zjawisko to występowało *in vivo*, mogłoby prowadzić do obniżenia stężenia we krwi leków metabolizowanych przez te enzymy, a tym samym możliwego zmniejszenia skuteczności terapeutycznej tych leków. Wyniki badań klinicznych nad interakcją sugerują, że największe efekty mogą dotyczyć substratów CYP3A4/5, które przechodzą istotną eliminację przedogólnoustrojową, zwłaszcza z udziałem enzymów CYP3A w przewodzie pokarmowym. Są to np. cyklosporyna, inhibitory proteazy HIV, buspiron, triazolam, midazolam oraz większość antagonistów kanału wapniowego i statyn. Opisano przypadek 50% obniżenia stężenia cyklosporyny u pacjenta otrzymującego cyklosporynę, u którego wdrożono równoległe leczenie modafinilem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Actimodan nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Ponieważ modafinil może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, konieczne jest stosowanie alternatywnych, dodatkowych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Karmienie piersią

Na podstawie danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie modafinilu/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Modafinil nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych na temat płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów z sennością o nieprawidłowym nasileniu należy poinformować, że ich poziom czuwania może nie powrócić do normy. Pacjenci z nadmierną sennością, włącznie z pacjentami będącymi w trakcie leczenia modafinilem, powinni być często poddawani ponownym ocenom stopnia senności oraz, w odpowiednich przypadkach, informowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności. Działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie lub zawroty głowy, mogą również wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych i (lub) w ramach obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy w badaniach klinicznych z udziałem 1561 pacjentów stosujących modafinil, została sklasyfikowana następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego był ból głowy, występujący u około 21% pacjentów. Ból taki ma zwykle nasilenie łagodne lub umiarkowane, zależne od dawki i ustępuje w ciągu kilku dni.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			eozynofilia, leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			mniej istotne reakcje alergiczne (np. objawy kataru siennego)		obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości (charakteryzujące się gorączką, wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych i oznakami jednoczesnego zajęcia innych

					narządów), anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hiperglikemia, cukrzyca, wzmożenie łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		nerwowość, bezsenność, lęk, depresja, zaburzenia myślenia, splątanie, drażliwość	zaburzenie snu, chwiejność emocjonalna, obniżenie popędu płciowego, wrogość, depersonalizacja, zaburzenie osobowości, nietypowe sny, pobudzenie, agresja, myśli samobójcze, nadpobudliwość psychoruchowa	omamy, mania, psychoza	urojenia
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, senność, parestezja	dyskineza, wzmożone napięcie mięśniowe, hiperkineza, niepamięć, migrena, drżenie, zawroty głowy, pobudzenie OUN, niedoczulica, brak koordynacji ruchów, zaburzenie ruchowe, zaburzenie mowy, spaczenie smaku		
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	nieprawidłowe widzenie, zespół suchego oka		
Zaburzenia serca		częstoskurcz, kołatanie serca	skurcze dodatkowe, niemiarywość, rzadkoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		rozszerzenie naczyń	nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, wzmożony kaszel, astma, krwawienie z nosa, nieżyt nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, biegunka, niestrawność, zaparcia	wzdęcie, refluks, wymioty, dysfagia, zapalenie języka, owrzodzenia jamy ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pocenie się, wysypka, trądzik, świąd		ciężkie reakcje skórne obejmujące rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-

					Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, ból szyi, ból mięśni, miastenia, skurcze łydek, bóle stawów, drżenie		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			nieprawidłowy mocz, częste oddawanie moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej	obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia		
Badania diagnostyczne		nieprawidłowości badań czynności wątroby, obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy	nieprawidłowy zapis EKG, zwiększenie masy ciała, spadek masy ciała		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy najczęściej towarzyszące przedawkowaniu modafinilu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami, obejmują: bezsenność, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak niepokój ruchowy, dezorientację, splątanie, pobudzenie psychiczne i omamy;

zmiany pokarmowe takie jak nudności i biegunka oraz zmiany sercowo-naczyniowe takie jak częstoskurcz, rzadkoskurcz, nadciśnienie i ból w klatce piersiowej.

Postępowanie

Należy rozważyć sprowokowanie wymiotów i płukanie żołądka. Hospitalizacja i obserwacja stanu psychomotorycznego; zaleca się monitorowanie lub obserwację układu sercowo-naczyniowego do ustąpienia objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06BA07

Modafinil nasila stan czuwania u różnych gatunków, w tym u człowieka. Dokładny mechanizm (mechanizmy) pobudzania przez modafinil stanu czuwania jest nieznan.

W badaniach nieklinicznych modafinil wykazuje słabe lub nieistotne działanie na receptory biorące udział w regulacji stanu snu i czuwania (np. receptory dla adenozyliny, benzodiazepin, dopaminy, GABA, histaminy, melatoniny, noradrenaliny, oreksyny i serotoniny). Modafinil nie hamuje również aktywności cykazy adenylowej, katecholo-O-metylotransferazy, dekarboksylazy kwasu glutaminowego, MAO-A i B, syntazy tlenu azotu, fosfodiesteraz II-VI ani hydroksylazy tyrozynowej. Modafinil nie jest bezpośrednim agonistą receptora dopaminowego, jednakże dane *in vivo* i *in vitro* wskazują, że modafinil wiąże się z transporterem dopaminy i hamuje zwrotny wychwyt dopaminy. Nasilające stan czuwania działanie modafinilu jest hamowane przez antagonistów receptora D1/D2, co wskazuje, że ma on pośrednie działanie agonistyczne.

Nie wydaje się, aby modafinil był bezpośrednim agonistą receptora α_1 -adrenergicznego. Jednakże modafinil wiąże się z transporterem noradrenaliny i hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny, ale interakcje te są słabsze, niż obserwowane przy transporterze dopaminy. Nasilające stan czuwania działanie modafinilu może być osłabione przez antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego, prazosynę, jednakże w innych systemach oceny (np. w nasieniowodzie) reagujących na agonistów receptorów α -adrenergicznych modafinil nie wywiera żadnego działania.

W modelach nieklinicznych równoważne dawki metylfenidatu i amfetaminy nasilające stan czuwania zwiększają aktywność neuronalną w obrębie całego mózgu, natomiast modafinil, w przeciwieństwie do klasycznych stymulantów psychoruchowych, działa głównie na obszary mózgu zaangażowane w regulację wybudzenia, snu, czuwania i czujności.

U człowieka modafinil w sposób zależny od dawki przywraca i (lub) poprawia poziom i czas trwania czuwania i czujność w ciągu dnia. Podanie modafinilu powoduje zmiany elektrofizjologiczne wskazujące na wzmożenie czujności oraz poprawę wyników obiektywnych pomiarów zdolności do utrzymania stanu czuwania.

Skuteczność modafinilu u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, przejawiających nadmierną senność w ciągu dnia pomimo leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure* - CPAP), badano w krótkotrwałych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Odnotowano statystycznie znaczącą poprawę senności, niemniej waga tego efektu i odsetek odpowiedzi na modafinil były niewielkie, gdy zostały ocenione za pomocą obiektywnych pomiarów i ograniczone do małych subpopulacji pacjentów otrzymujących leczenie. W związku z powyższym i ze względu na znany profil bezpieczeństwa, ryzyko stosowania produktu leczniczego przeważa nad wykazaną korzyścią.

Przeprowadzono trzy badania epidemiologiczne na administracyjnych bazach danych, z których wszystkie wykorzystywały długoterminowe kohorty obserwacyjne do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego modafinilu. Wyniki jednego z ww. badań wskazują, że stosowanie modafinilu zwiększało częstość występowania zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych modafinilem w porównaniu do pacjentów nieleczonych modafinilem, ale wyniki tych trzech badań nie są zgodne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Modafinil jest związkiem racemicznym, a jego enancjomery mają różną farmakokinetykę; u dorosłych pacjentów okres półtrwania eliminacji izomeru R jest trzy razy dłuższy niż izomeru S.

Liniowość (lub nielineowość)

Farmakokinetyka modafinilu jest liniowa i zależna od czasu. Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta w sposób zależny od dawki w zakresie dawek 200-600 mg.

Wchłanianie

Modafinil jest dobrze wchłaniany; maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po około 2-4 godzinach od podania.

Pokarm nie ma wpływu na ogólną biodostępność modafinilu, jednakże wchłanianie (t_{max}) może być opóźnione o około godzinę w razie przyjęcia leku razem z posiłkiem.

Dystrybucja

Modafinil wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu (około 60%), głównie z albuminami, co wskazuje na małe ryzyko interakcji z lekami silnie wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Modafinil jest metabolizowany w wątrobie. Główny metabolit (40-50% dawki), kwas modafinilowy, nie ma działania farmakologicznego.

Eliminacja

Wydalenie modafinilu i jego metabolitów zachodzi głównie przez nerki, przy czym niewielka ilość (< 10% dawki) jest wydalana w stanie niezmienionym.

Skuteczny okres półtrwania eliminacji modafinilu po podaniu wielokrotnym wynosi około 15 godzin.

Zaburzenia czynności nerek

Ciężka przewlekła niewydolność nerek (klirens kreatyniny do 20 ml/min) nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę modafinilu podanego w dawce 200 mg, jednakże ekspozycja na kwas modafinilowy zwiększyła się 9 razy. Brak wystarczających informacji umożliwiających określenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby eliminacja modafinilu po podaniu doustnym była zmniejszona o około 60%, a stężenie w stanie równowagi było dwukrotnie zwiększone. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkowanie modafinilu o połowę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania modafinilu u pacjentów w podeszłym wieku. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia klirensu i zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej, zaleca się, aby u pacjentów w wieku powyżej 65 lat rozpoczynać leczenie od dawki 100 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 6 do 7 lat szacowany okres półtrwania wynosi około 7 godzin i wzrasta z wiekiem aż do osiągnięcia okresu półtrwania występującego u dorosłych (około 15 godzin). Ta różnica w szybkości eliminacji jest częściowo wyrównana przez mniejsze rozmiary i masę ciała młodszych pacjentów, co prowadzi do porównywalnej ekspozycji po podaniu porównywalnych

dawek. U dzieci i młodzieży obserwuje się większe niż u dorosłych stężenie jednego z krążących metabolitów, sulfonu modafinilu.

Ponadto po wielokrotnym podaniu modafinilu dzieciom i młodzieży obserwuje się zależne od czasu zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej, która osiąga plateau po około 6 tygodniach. Wydaje się, że po osiągnięciu stanu równowagi parametry farmakokinetyki modafinilu nie zmieniają się przy ciągłym podawaniu przez okres do 1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie ujawniają występowania szczególnego działania toksycznego u zwierząt.

Uważa się, że modafinil nie ma działania mutagennego ani rakotwórczego.

Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję, przeprowadzone u szczurów i królików, wykazały zwiększenie częstości występowania zmienności kośćca (zmian dotyczących liczby żeber i opóźnionego kostnienia), śmierć zarodków i płodów (utrata ciąży w okresie okołoinplantacyjnym oraz resorpcja) oraz pewne dowody na zwiększenie częstości martwych urodzeń (tylko u szczurów), przy braku toksyczności matczynej, dla klinicznie istotnych ekspozycji. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani dowodów na istnienie potencjału teratogennego dla ogólnoustrojowej ekspozycji na odpowiedniki maksymalnej dawki zalecanej u ludzi.

Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję nie ujawniły wpływu na płodność ani jakiegokolwiek działania teratogennego, ani też jakiegokolwiek wpływu na żywotność, wzrost lub rozwój potomstwa.

Stężenia produktu leczniczego w osoczu, oznaczone podczas badań toksyczności ogólnej, rozrodczości i działania rakotwórczego, wskazują, że u zwierząt ekspozycja na modafinil była zbliżona do oczekiwanej u człowieka lub mniejsza od niej. Zjawisko to wynika z autoindukcji metabolicznej zaobserwowanej w badaniach przedklinicznych. Jednakże u zwierząt ekspozycja na modafinil, oparta na dawce mg/kg i obserwowana podczas badań toksyczności ogólnej, rozrodczości i działania rakotwórczego była większa, niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, wyliczona na takiej samej podstawie.

W prowadzonych u szczurów badaniach dotyczących okresu około- i poporodowego, stwierdzono, że stężenie modafinilu w mleku było ok. 11,5 razy wyższe niż w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa
Powidon K 30
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

30 tabletek

100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. (42) 22-53-100

aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26146

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.08.2022