

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERICALĂ A MEDICAMENTULUI

Aspendos 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține modafinil 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 84,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimat rotund, biconvex, de culoare albă cu diametrul de 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aspendos 100 mg este indicat la adulți pentru tratamentul somnolenței excesive asociate cu narcolepsie, cu sau fără cataplexie.

Somnolența excesivă este definită ca o dificultate de menținere a stării de veghe și o probabilitate crescută de a adormi în situații nepotrivite.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către sau sub supravegherea unui medic cu cunoștințe adecvate despre tulburările menționate (vezi pct. 4.1).

Diagnosticul de narcolepsie trebuie efectuat în conformitate cu ghidul de Clasificare Internațională a Tulburărilor de Somn (ICSD2).

Monitorizarea și evaluarea clinică a necesității de tratament a pacienților trebuie efectuată în mod periodic.

Doze

Doza zilnică inițială recomandată este de 200 mg. Doza zilnică totală poate fi administrată ca priză unică dimineața sau în două prize, dimineața și la prânz, în funcție de răspunsul pacientului la tratament, evaluat de medic.

Doze de până la 400 mg în una sau două doze divizate pot fi utilizate la pacienții cu răspuns insuficient la doza inițială de 200 mg de modafinil.

Utilizare de lungă durată

Medicii care prescriu modafinil pentru o perioadă lungă de timp ar trebui să reevalueze periodic această utilizare pe termen lung pentru fiecare pacient în parte, deoarece eficacitatea pe termen lung a modafinilului nu a fost evaluată (> 9 săptămâni).

Pacienți cu insuficiență renală

Informațiile sunt insuficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea dozării la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Doza de modafinil trebuie scăzută la jumătate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea modafinilului la pacienții vârstnici sunt limitate. Având în vedere posibilitatea ca aceștia să aibă clearance mai scăzut și expunere sistemică crescută, se recomandă pacienților cu vârsta peste 65 ani să înceapă tratamentul cu doze de 100 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Modafinil nu ar trebui utilizat la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani, din cauza problemelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipertensiune arterială moderată până la severă necontrolată și la pacienții cu aritmii cardiace.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul de tulburare de somn

Modafinil trebuie utilizat doar la pacienții cărora li s-a efectuat o evaluare completă a somnolenței excesive și pentru care diagnosticul de narcolepsie a fost pus în conformitate cu criteriile de diagnostic ICSD. O astfel de evaluare constă de obicei, în plus față de obținerea antecedentelor pacientului, în măsurători de laborator ale somnului și excluderea altor cauze posibile ale hipersomniei observate.

Erupții cutanate tranzitorii severe, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică și erupție cutanată cauzată de medicamente, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice

A fost raportată apariția de erupții cutanate tranzitorii severe, care au necesitat spitalizare și întreruperea tratamentului, cu debut la 1-5 săptămâni după inițierea tratamentului cu modafinil. Cazuri izolate au fost de asemenea raportate, după tratament prelungit (de exemplu 3 luni). În studiile clinice cu modafinil, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii ce au necesitat întreruperea tratamentului a fost de aproximativ 0,8% (13 din 1585) la copii și adolescenți (cu vârsta <17 ani), aceasta incluzând și erupțiile cutanate tranzitorii severe. Nu au fost raportate erupții cutanate severe în studiile clinice cu modafinil la adulți (0 din 4264). **Tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt la primul semn de erupție cutanată tranzitorie și nu trebuie reluat** (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței după punerea pe piață la nivel mondial, au fost raportate, la adulți și copii cazuri rare de erupții cutanate tranzitorii severe sau care pun viața în pericol, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (TEN), și erupție cutanată determinată de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Utilizare la copii și adolescenți

Deoarece siguranța și eficacitatea în studii clinice controlate efectuate la copii și adolescenți nu au fost stabilite, și din cauza riscului de hipersensibilitate cutanată severă și reacții adverse psihice, utilizarea modafinil la copii și adolescenți nu este recomandată.

Reacția de hipersensibilitate multi-organ

În experiența după punerea pe piață, au apărut reacții de hipersensibilitate multi-organ, incluzând cel puțin un caz letal, în strânsă asociere temporală cu inițierea tratamentului cu modafinil.

Deși a existat un număr limitat de raportări, reacțiile de hipersensibilitate multi-organ pot duce la spitalizare sau pot pune în pericol viața. Nu sunt cunoscuți factorii ce pot anticipa riscul de apariție sau severitatea reacțiilor de hipersensibilitate multi-organ asociate cu administrarea de modafinil. Semnele și simptomele acestei tulburări au fost variate; cu toate acestea, deși nu exclusiv, pacienții s-au prezentat cu febră și erupții cutanate tranzitorii asociate cu implicarea altor sisteme și organe. Alte manifestări asociate includ miocardita, hepatita, modificări ale testelor funcției hepatice, modificări hematologice (de exemplu eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie), prurit și astenie. Deoarece hipersensibilitatea multi-organ este variabilă în expresia ei, pot să apară și alte simptome și semne ale sistemelor și organelor, care nu au fost enumerate aici. În cazul în care o reacție de hipersensibilitate multi-organ este suspectată, tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt.

Tulburări psihice

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția tulburărilor psihice *de novo* sau pentru exacerbarea celor preexistente (vezi mai jos și pct. 4.8), la fiecare ajustare a dozei și apoi în mod regulat în timpul tratamentului. Dacă simptomele psihice se dezvoltă în asociere cu tratamentul cu modafinil, acesta trebuie întrerupt și nu trebuie reluat. Se recomandă prudență în administrarea modafinil la pacienți cu tulburări psihice în antecedente, inclusiv psihoze, depresie, manie, anxietate majoră, agitație, insomnie sau abuzul de substanțe (vezi mai jos).

Anxietatea

Modafinil este asociat cu apariția sau agravarea anxietății. Pacienților cu anxietate majoră ar trebui să primească tratamentul cu modafinil doar într-o unitate specializată.

Comportamentul suicidar

Comportamentului suicidar (inclusiv tentative de suicid și ideate suicidară) a fost raportat la pacienții tratați cu modafinil. Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția sau agravarea comportamentului suicidar. Dacă apar simptome de tip suicidar în asociere cu modafinil, tratamentul trebuie întrerupt.

Simptome psihotice sau maniacale

Modafinil este asociat cu debutul sau agravarea simptomelor psihotice sau simptomelor maniacale (inclusiv halucinații, iluzii, agitație sau manie). Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția sau agravarea simptomelor psihotice sau maniacale. Dacă simptomele psihotice sau maniacale apar, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu modafinil.

Tulburare bipolară

Se recomandă prudență în utilizarea modafinil la pacienții cu tulburare bipolară comorbidă din cauza posibilității precipitării unor episoade mixte/maniacale la acești pacienți.

Comportament agresiv sau ostil

Tratamentul cu modafinil poate cauza debutul sau agravarea comportamentului agresiv sau ostil. Pacienții tratați cu modafinil trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția sau agravarea comportamentului agresiv sau ostil. Dacă simptomele apar, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu modafinil.

Riscurile cardiovasculare

Efectuarea unei ECG este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu modafinil. Pacienților cu rezultate anormale ar trebui să li se efectueze o evaluare și să li administreze tratament de specialitate înainte de tratamentul cu modafinil.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie monitorizate regulat la pacienții tratați cu modafinil. Tratamentul cu modafinil trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă aritmie sau hipertensiune arterială moderată până la severă și nu trebuie reluat până când afecțiunile nu au fost reevaluate și tratate în mod adecvat.

Comprimatele de modafinil nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de hipertrofie ventriculară stângă sau cord pulmonar și nici la pacienții cu prolaps de valvă mitrală la care sindromul de prolaps

de valvă mitrală s-a manifestat când li s-a administrat anterior stimulente ale SNC. Acest sindrom poate dezvolta modificări de tip ischemic pe ECG, dureri anginoase sau aritmie.

Insomnia

Deoarece modafinilul favorizează starea de veghe, se recomandă precauție la apariția semnelor de insomnie.

Mentținerea igienei somnului

Pacienții trebuie informați că modafinil nu este un înlocuitor pentru somn și că o bună igiena a somnului ar trebui să fie menținută. Măsurile pentru asigurarea unei bune igiene a somnului pot include reevaluarea consumului de cafeină.

Pacienții care utilizează contraceptive

Femeile active sexual, aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive înainte de a lua modafinil. Având în vedere că eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă atunci când sunt utilizate în asociere cu modafinil, sunt recomandate metode alternative sau concomitente de contracepție și continuarea acestora timp de două luni după întreruperea tratamentului cu modafinil (vezi de asemenea pct. 4.5 cu privire la interacțiunea posibilă cu contraceptivele).

Abuz, utilizare incorectă, devieri și dependență

Au existat anumite studii cu modafinil care au demonstrat un potențial de dependență al acestuia, posibilitatea apariției dependenței la utilizarea pe termen lung nu poate fi exclusă în totalitate. Se recomandă prudență la administrarea modafinil la pacienții cu antecedente de tulburări psihiatrice (a se vedea mai sus), cu antecedente de abuz de alcool etilic, droguri sau substanțe prohibite.

Comprimatele de Aspendos conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic este „lipsit de sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Modafinil poate crește propriul metabolism prin inducția activității CYP3A4/5, dar efectul este modest și este improbabil să aibă consecințe semnificative clinic.

Anticonvulsivante: Administrarea concomitentă de inductori puternici ai activității CYP, cum ar fi carbamazepina și fenobarbitalul, ar putea scădea concentrația plasmatică a modafinilului. Datorită unei posibile inhibiții a activității CYP2C19 de către modafinil și a supresiei asupra CYP2C9, clearance-ul fenitoinei poate fi scăzut atunci când modafinil se administrează concomitent. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate a fenitoinei și măsurări repetate ale concentrațiilor plasmatice ale fenitoinei pot fi adecvate la inițierea sau întreruperea tratamentului cu modafinil.

Contraceptive steroidiene: eficacitatea contraceptivelor poate fi afectată ca urmare a inducției CYP3A4 / 5 de către modafinil. Pentru pacientele tratate cu modafinil se recomandă metode de contracepție alternative sau concomitente. Contracepția adecvată necesită continuarea acestor metode timp de două luni după încetarea administrării modafinil.

Antidepresive: Un număr de antidepresive tricyclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sunt în mare parte metabolizați de CYP2D6. La pacienții cu deficit de CYP2D6 (aproximativ 10% din populația caucaziană) o cale metabolică secundară care funcționează în mod normal, implicând CYP2C19, devine mai importantă. Deoarece modafinil poate inhiba CYP2C19, doze mai mici de antidepresive pot fi necesare la astfel de pacienți.

Anticoagulante: Datorită posibilei supresii a CYP2C9 de către modafinil, clearance-ul warfarinei poate fi scăzut atunci când se administrează concomitent cu modafinil.

Timpul de protrombină trebuie monitorizat periodic în timpul primelor 2 luni de utilizare a modafinilului și după modificări ale dozajului.

Alte medicamente: Medicamentele care sunt în mare măsură eliminate prin metabolizarea CYP2C19, cum ar fi diazepam, propranolol și omeprazol pot avea un clearance scăzut la administrarea concomitentă de modafinil și pot necesita prin urmare, scăderea dozei. În plus, inducția *in vitro* a activității CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 / 5 a fost observată în hepatocitele umane, dacă aceste efecte ar apărea *in vivo*, ar putea scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste enzime, cu o posibilă scădere a eficacității lor terapeutice. Rezultate din studiile clinice de interacțiune sugerează că efectele cele mai mari pot fi pe substraturi ale CYP3A4/5 care sunt supuse unei eliminări presistemice semnificative, în special prin intermediul enzimelor CYP3A în tractul gastrointestinal. Exemplele includ ciclosporină, inhibitori ai proteazei HIV, buspironă, triazolam, midazolam și majoritatea blocanților canalelor de calciu și statinele. Într-un raport de caz, o scădere cu 50% a concentrației plasmatice a ciclosporinei a fost observată la un pacient cărui i s-a administrat ciclosporină și tratamentul concomitent cu modafinil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pe baza experienței limitate privind utilizarea la om, rezultată dintr-un registru al sarcinilor și din raportări spontane, se suspectează că modafinilul determină malformații congenitale când este administrat în timpul sarcinii.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției reproductive (vezi pct. 5.3).

Aspendos este contraindicat în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente. Deoarece modafinilul poate reduce eficacitatea metodelor contraceptive hormonale, sunt necesare metode contraceptive alternative suplimentare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au arătat excreția modafinilului și a metabolizatorilor săi în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Modafinilul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul asupra fertilității.

La expuneri comparabile cu nivelurile umane, la doza recomandată la om, modafinilul a crescut ușor timpul de împerechere la șobolanii de sex feminin.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții cu grad anormal de somnolență, care utilizează modafinilul ar trebui să fie avertizați că nivelul stării lor de veghe poate să nu revină la normal. Pacienții cu somnolență excesivă, inclusiv cei care utilizează modafinilul ar trebui să fie reevaluați frecvent pentru gradul lor de somnolență și, dacă este cazul, sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau orice altă activitate care poate fi periculoasă. Reacții adverse, cum ar fi vederea încețoșată sau amețeaua, ar putea afecta, de asemenea, capacitatea de a conduce vehicule (vezi pct. 4.8).

4.8. Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice și/sau a experienței după punerea pe piață. Frecvența reacțiilor adverse considerate cel puțin posibil legate de tratament, în studiile clinice care au implicat participarea a 1561 pacienți tratați cu modafinilul a fost, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă este cefaleea, care afectează aproximativ 21% dintre pacienți. Aceasta este de obicei ușoară sau moderată, dependentă de doză și dispare în câteva zile.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: faringită, sinuzită.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: eozinofilie, leucopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacție alergică minoră (de exemplu simptome de rinită alergică sezonieră)

Cu frecvență necunoscută: angioedem, urticarie. Reacțiile de hipersensibilitate (caracterizate prin simptome cum ar fi febră, erupție cutanată tranzitorie, limfadenopatie și dovada afectării altor organe), reacție anafilactică

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: scăderea apetitului alimentar

Mai puțin frecvente: hipercolesterolemie, hiperglicemie, diabet zaharat, creșterea apetitului alimentar.

Tulburări psihice

Frecvente: nervozitate, insomnie, anxietate, depresie, gândire anormală, confuzie, iritabilitate.

Mai puțin frecvente: tulburări de somn, labilitate emoțională, scăderea libidoului, ostilitate, depersonalizare, tulburări de personalitate, vise anormale, agitație, agresivitate, ideeație suicidară, hiperactivitate psihomotorie.

Rare: halucinație, manie, psihoză

Cu frecvență necunoscută: iluzii.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: amețeală, somnolență, parestezie

Mai puțin frecvente: dischinezie, hipertonie, hiperkinezie, amnezie, migrenă, tremor, vertij, stimularea SNC, hipoestezie, lipsă de coordonare, tulburări de mișcare, tulburări de vorbire, disgeuzie.

Tulburări oculare

Frecvente: vedere încețoșată

Mai puțin frecvente: vedere anormală, xeroftalmie.

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie, palpitații

Mai puțin frecvente: extrasistole, aritmie, bradicardie.

Tulburări vasculare

Frecvente: vasodilatație

Mai puțin frecvente: hipertensiune arterială, hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse accentuată, astm, epistaxis, rinită.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: durere abdominală, greață, xerostomie, diaree, dispepsie, constipație

Mai puțin frecvente: flatulență, reflux, vărsături, disfagie, glosită, ulcerații bucale.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: transpirație, erupție cutanată tranzitorie, acnee, prurit

Cu frecvență necunoscută: reacții cutanate severe, inclusiv eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică, și erupție cutanată determinată de medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: dorsalgie, dureri în regiunea cervicală, mialgie, misatenie, crampe la nivelul membrelor inferioare, artralgie, ticuri.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: modificări ale urinii, urinare frecventă.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: tulburare menstruală.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, durere toracică

Mai puțin frecvente: edem periferic, sete.

Investigații diagnostice

Frecvente: valori anormale ale testelor funcției hepatice, au fost observate creșteri dependente de doză, ale fosfatazei alcaline și gama glutamil transferazei

Mai puțin frecvente: ECG anormală, creștere ponderală, scădere ponderală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Simptome

Moartea a survenit în cazul supradozajului cu modafinil administrat în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente. De cele mai multe ori, au apărut următoarele simptomele, în cazul supradozajului cu modafinil administrat în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente: insomnie; simptome ale sistemului nervos central, cum ar fi agitație, dezorientare, confuzie, stare de excitație și halucinații; modificări digestive, cum ar fi greață și diaree, și modificări cardiovasculare, cum ar fi tahicardie, bradicardie, hipertensiune arterială și dureri precordiale.

Management

Trebuie luate în considerare inducerea vărsăturilor sau lavajul gastric. Sunt recomandate spitalizarea și supravegherea stării psihomotorii, monitorizarea cardiovasculară sau supraveghere până când simptomele pacientului se remit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente psihoanaleptice, simpatomimetice cu acțiune centrală, codul ATC : N06BA07.

Mecanism de acțiune

Modafinil susține starea de veghe la diverse specii, inclusiv la om.

Mecanismul precis de acțiune prin care modafinil susține starea de veghe este necunoscut.

Efecte farmacodinamice

La modelele non-clinice, modafinil are interacțiuni slabe până la neglijabile cu receptorii implicați în reglarea stărilor de somn / stării de veghe (de exemplu adenosină, benzodiazepină, dopamină, GABA, histamină, melatonină, norepinefrină, orexină, și serotonină). De asemenea, modafinil nu inhibă activitatea adenilciclazei, catecol-O-metiltransferazei, decarboxilazei acidului glutamic MAO-A sau B, sintetazei oxidului nitric, fosfodiesterazelor II-VI sau hidroxilazei tirozinei. Deși modafinil nu este un agonist direct al receptorilor dopaminergici, date *in vitro* și *in vivo* indică faptul că acesta se leagă de transportorul pentru dopamină și inhibă recaptarea dopaminei. Efectele stimulante ale stării de veghe ale modafinil sunt antagonizate de antagoniști ai receptorilor D₁/D₂ sugerând că acesta are activitate agonist indirectă.

Modafinil nu pare a fi un agonist direct al receptorului α_1 -adrenergic. Cu toate acestea, modafinil se leagă de transportorul norepinefrinei și inhibă reabsorbția norepinefrinei, dar aceste interacțiuni sunt mai slabe decât cele observate la transportorul de dopamină.

Deși starea de veghe indusă de modafinil poate fi atenuată de prazosin, un antagonist al receptorului adrenergic α_1 , în alte sisteme de analiză (de ex. vas deferens) care reacționează cu agonistii receptorului adrenergic α , modafinil este inactiv.

În modelele non-clinice, doze echivalente de metilfenidat și amfetamină care produc starea de veghe, cresc activitatea neuronală din creier, dar modafinilul, spre deosebire de stimulantele psihomotorii clasice, afectează predominant regiuni ale creierului implicate în reglarea stărilor de excitație, somn, veghe și vigilență.

La oameni, modafinil restabilește și/sau îmbunătățește nivelul și durata stării de veghe și de vigilență în timpul zilei în funcție de doză. Administrarea modafinilului determină modificări electrofiziologice care indică creșterea vigilenței și îmbunătățiri ale rezultatelor măsurătorilor obiective ale capacității de a menține starea de veghe.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea modafinil la pacienții cu apnee obstructivă în somn (AOS), care prezintă somnolență excesivă în timpul zilei în pofida tratamentului continuu cu presiune pozitivă în căile aeriene (PCPCA) a fost evaluată prin studii clinice randomizate controlate pe termen scurt. Deși au fost remarcate îmbunătățiri semnificative statistic ale stării de somnolență, amplitudinea efectului și rata de răspuns la modafinil au fost mici, atunci când au fost evaluate prin măsurători obiective și au fost limitate la o subpopulație mică de pacienți tratați. În acest context, și datorită profilului său de siguranță cunoscut, beneficiul demonstrat este depășit de riscuri.

Trei studii epidemiologice, toate folosind un design de cohortă, de observație pe termen lung, au fost realizate în baze de date administrative, care au evaluat riscul cardiovascular și cerebrovascular al modafinilului. Unul din cele trei studii a sugerat o creștere a ratei de incidență a accidentului vascular cerebral la pacienții tratați cu modafinil, în comparație cu pacienții care nu au fost tratați cu modafinil, cu toate acestea, rezultatele din cele trei studii nu au fost consistente.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Modafinilul este un amestec racemic, ai căror enantiomeri au proprietăți farmacocinetice diferite. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al izomerului-R este de trei ori mai mare decât al izomerului-S, la adulți.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica modafinilului este liniară și dependentă de timp. Expunerea sistematică crește proporțional cu dozele administrate în intervalul de doze cuprins între 200 și 600 mg.

Absorbție

Modafinil este bine absorbit, maximul concentrației plasmatice atingându-se la aproximativ două până la patru ore după administrare.

Alimentele nu influențează biodisponibilitatea modafinilului, cu toate acestea, absorbția (t_{max}) poate fi întârziată cu aproximativ o oră dacă modafinilul este administrat concomitent cu alimente.

Distribuție

Modafinilul este legat moderat de proteinele plasmice (aproximativ 60%), în principal de albumine, ceea ce indică faptul că există un risc scăzut de interacțiune cu medicamentele care se leagă puternic de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Modafinilul este metabolizat hepatic. Metabolitul principal (40–50% din doză), acidul modafinilic, nu are activitate farmacologică.

Eliminare

Excreția modafinilului și a metabolitelor săi este mai ales renală, o mică proporție fiind eliminată nemodificată (< 10% din doză).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al modafinilului după administrarea de doze repetate este de aproximativ 15 ore.

Insuficiență renală

În insuficiența renală cronică (clearance-ul creatininei de până la 20 ml/min), farmacocinetica modafinilului administrat în doză de 200 mg nu a fost afectată semnificativ, dar expunerea la metabolitul acid modafinilic a fost de 9 ori mai mare. Nu există informații adecvate cu privire la siguranța și eficacitatea dozajului la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, clearance-ul după administrarea orală al modafinilului a scăzut cu aproximativ 60%, iar concentrația la starea de echilibru s-a dublat comparativ cu valorile la subiecții sănătoși. Doza de modafinil trebuie scăzută la jumătate la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Sunt disponibile informații limitate privind utilizarea modafinilului la pacienții vârstnici. Având în vedere posibilitatea scăderii clearance-ului și creșterii expunerii sistemice, se recomandă ca pacienții cu vârsta peste 65 ani să înceapă tratamentul cu modafinil cu 100 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Pentru pacienții cu vârsta între 6-7 ani, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare estimat este de aproximativ 7 ore și crește odată cu înaintarea în vârstă până la valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ce se apropie de cele de la adulți (aproximativ 15 ore). Această diferență a clearance-ului este parțial compensată la pacienții mai tineri, cu înălțime mai mică și greutate corporală mai mică, ceea ce are ca rezultat o expunere comparabilă în urma administrării de doze comparabile. Concentrații mai mari ale unuia dintre metabolizii circulanți, modafinil sulfonă, sunt prezente la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

În plus, în urma administrării în doze repetate de modafinil la copii și adolescenți, se observă o scădere dependentă de timp a expunerii sistemice, scădere care atinge un platou aproximativ la săptămâna 6. După ce starea de echilibru este atinsă, proprietățile farmacocinetice ale modafinilului nu par să se schimbe în timpul continuării administrării pe o perioadă de până la 1 an.

5.3. Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după administrarea de doze unice și repetate nu au evidențiat nicio acțiune toxică specifică la animale.

Modafinil nu este considerat a fi agent mutagen sau carcinogen.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri au arătat o incidență crescută a variațiilor scheletice (modificări ale numărului de coaste și osificare întârziată), letalitate embrion-fetală (pierdere peri-implantație și resorbții), precum și unele dovezi ale unei creșteri a numărului de feți născuți morți (numai la șobolani), în absența toxicității materne, la expuneri relevante clinic. Nu s-a evidențiat niciun efect asupra fertilității și nicio dovadă a potențialului teratogen la expuneri sistemice echivalente cu doza maximă recomandată la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității, niciun efect teratogen, niciun efect asupra viabilității, creșterii sau dezvoltării puilor.

Expunerea animalelor la modafinil, bazată pe concentrațiile plasmatice reale, în studiile de toxicologie generală, în studiile asupra funcției de reproducere și de carcinogenitate, a fost mai mică sau similară cu cea anticipată la om. Această situație este rezultatul auto-inducției metabolice observate în studiile pre-clinice. Cu toate acestea, în studiile de toxicologie generală, a celor asupra funcției de reproducere și de carcinogenitate, expunerea animalelor la modafinil, exprimată în mg/kg, a fost mai mare, comparativ cu expunerea anticipată la om, calculată pe același principiu.

Într studiul la șobolani după perioada peri-natală, concentrația de modafinil în lapte a fost de aproximativ 11,5 ori mai mare decât în plasmă.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Croscarmeloză sodică
Silicat de magneziu și aluminiu
Povidonă K 90
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC/Al; sunt disponibile cutii cu 20, 30, 60, 90 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos str.
3011 Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12012/2019/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023