

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Modiodal δισκία 100 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100mg modafinil

Έκδοχο:

Κάθε δισκίο περιέχει 71,75mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

Λευκά έως υπόλευκα δισκία σε σχήμα κάψουλας με εγχάραξη “100” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Modiodal ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας που σχετίζεται με ναρκοληψία συνοδευόμενη ή όχι με καταπληξία.

Η υπερβολική υπνηλία ορίζεται ως δυσκολία διατήρησης της εγρήγορσης και αυξημένη πιθανότητα επέλευσης του ύπνου σε ακατάλληλες συνθήκες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ή υπό την επίβλεψη ιατρού με κατάλληλη γνώση των ενδεδειγμένων διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.1).

Η διάγνωση της ναρκοληψίας θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Ύπνου (ICSD2).

Η παρακολούθηση των ασθενών και η κλινική αξιολόγηση της ανάγκης θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικά.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης είναι 200mg. Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί να ληφθεί ως εφάπαξ δόση το πρωί ή διηρημένη σε 2 δόσεις, μία το πρωί και μία το μεσημέρι, σύμφωνα με τη γνώμη του ιατρού και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική δόση μοδαφινίλης 200mg, μπορούν να χορηγηθούν δόσεις έως 400mg σε μία ή δυο διηρημένες δόσεις.

Μακροχρόνια χρήση

Οι ιατροί που συνταγογραφούν μοδαφινίλη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα θα πρέπει να επαναξιολογούν περιοδικά τη μακροχρόνια χρήση για τον κάθε ασθενή λόγω του ότι δεν έχει αξιολογηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης (> 9 εβδομάδες).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τον καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η δόση της μοδαφινίλης θα πρέπει να ελαττωθεί κατά το ήμισυ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λαμβανομένης υπόψη της ενδεχόμενης χαμηλής κάθαρσης και της αυξημένης συστηματικής έκθεσης, συνίσταται οι ασθενείς άνω των 65 ετών να αρχίζουν τη θεραπεία με 100 mg ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μοδαφινίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για λόγους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μη ελεγχόμενη μέτρια έως σοβαρή υπέρταση και σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάγνωση διαταραχών του ύπνου

Η μοδαφινίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς στους οποίους έχει αξιολογηθεί πλήρως η υπερβολική υπνηλία και στους οποίους η διάγνωση για ναρκοληψία έχει γίνει σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια ICSD. Η αξιολόγηση αυτή συνήθως αποτελείται, συμπληρωματικά με το ιστορικό του ασθενούς, από έλεγχο μέτρησης ύπνου σε εργαστηριακό περιβάλλον και αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών της παρατηρούμενης υπερυπνίας.

Σοβαρό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου Συνδρόμου Stevens-Johnson, Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης και Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα.

Σοβαρό εξάνθημα για το οποίο απαιτήθηκε νοσοκομειακή νοσηλεία και διακοπή της θεραπείας έχει αναφερθεί με τη χρήση της μοδαφινίλης, που συνέβη μέσα σε 1 έως 5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Μεμονωμένα περιστατικά έχουν αναφερθεί μετά από παρατεταμένη θεραπεία (π.χ 3 μήνες). Σε κλινικές δοκιμές με μοδαφινίλη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας <17 ετών) η συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου και του σοβαρού εξανθήματος, με αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας ήταν περίπου 0,8% (13 ανά 1.585). Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων με μοδαφινίλη δεν αναφέρθηκαν σοβαρά δερματικά εξανθήματα (0 ανά 4.264). **Η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται με το πρώτο σημείο εξανθήματος και να μην επαναχορηγείται** (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN) και του Φαρμακευτικού Εξανθήματος με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιά κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε όλο τον κόσμο.

Παιδιατρική χρήση

Επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί και λόγω του κινδύνου σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπερευαισθησίας καθώς και ψυχιατρικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, δεν συνίσταται η χρήση της μοδαφινίλης.

Πολυοργανική αντίδραση υπερευαισθησίας

Πολυοργανικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός θανάτου, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν συμβεί σε στενή χρονική συσχέτιση με την έναρξη θεραπείας με μοδαφινίλη.

Παρόλο που υπάρχει περιορισμένος αριθμός αναφορών, οι πολυοργανικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσουν σε νοσηλεία ή να είναι απειλητικές για τη ζωή. Δεν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες που να προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης ή τη σοβαρότητα των πολυοργανικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που να σχετίζονται με τη μοδαφινίλη. Τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της διαταραχής ποίκιλαν· ωστόσο, οι ασθενείς συνήθως, αλλά όχι και αποκλειστικά, παρουσίασαν πυρετό και εξάνθημα που σχετίζονται με τη συμμετοχή άλλου οργανικού συστήματος. Άλλες σχετικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν μυοκαρδίτιδα, ηπατίτιδα, ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, αιματολογικές διαταραχές (π.χ., ηωσινοφιλία, λευκοπενία, θρομβοπενία), κνησμός και εξασθένιση.

Επειδή η πολυοργανική υπερευαισθησία είναι μεταβλητή στην έκφρασή της, άλλα συμπτώματα και σημεία του οργανικού συστήματος, που δεν αναφέρονται εδώ, μπορεί να συμβούν.

Εάν υπάρχει υποψία πολυοργανικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τη *de novo* ανάπτυξη ή την επιδείνωση προϋπαρχόντων ψυχιατρικών διαταραχών (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.8) σε κάθε προσαρμογή της δόσης και στη συνέχεια τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα αναπτυχθούν σε συνδυασμό με τη θεραπεία με μοδαφινίλη, η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση μοδαφινίλης σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένων της ψύχωσης, κατάθλιψης, μανίας, μείζονος άγχους, διέγερσης, αϋπνίας ή κατάχρησης ουσιών (βλέπε παρακάτω).

Άγχος

Η μοδαφινίλη συνδέεται με την εμφάνιση ή επιδείνωση του άγχους. Οι ασθενείς με μείζον άγχος θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη μόνο σε μια εξειδικευμένη μονάδα.

Αυτοκτονική συμπεριφορά

Αυτοκτονική συμπεριφορά (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονιών και του αυτοκτονικού ιδεασμού) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μοδαφινίλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή επιδείνωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Αν τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτοκτονικό ιδεασμό αναπτυχθούν σε συνδυασμό με τη μοδαφινίλη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα

Η μοδαφινίλη σχετίζεται με την εμφάνιση ή την επιδείνωση των ψυχωσικών ή μανιακών συμπτωμάτων (συμπεριλαμβανομένων των ψευδαισθήσεων, παραισθήσεων, διέγερσης ή μανίας). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή την επιδείνωση των ψυχωσικών ή μανιακών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση που εμφανισθούν ψυχωσικά ή μανιακά συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της μοδαφινίλης.

Διπολικές διαταραχές

Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κατά τη χρήση της μοδαφινίλης σε ασθενείς με συν-νοσηρότητα διπολικής διαταραχής λόγω της ανησυχίας για πιθανή εμφάνιση μικτού/μανιακού επεισοδίου σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιθετική ή εχθρική συμπεριφορά

Η εμφάνιση ή η επιδείνωση επιθετικής ή εχθρικής συμπεριφοράς μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με μοδαφινίλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοδαφινίλη θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ή επιδείνωση επιθετικής ή εχθρικής συμπεριφοράς. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθεί η διακοπή της μοδαφινίλης.

Καρδιαγγειακοί κίνδυνοι

Ένα ΗΚΓ συστήνεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με Μοδαφινίλη. Οι ασθενείς με μη φυσιολογικά ευρήματα θα πρέπει να λάβουν περαιτέρω εξειδικευμένη αξιολόγηση και θεραπεία πριν τη θεραπεία με μοδαφινίλη.

Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν μοδαφινίλη. Η μοδαφινίλη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν αρρυθμία ή μέτρια έως σοβαρή υπέρταση και δε θα πρέπει να ξαναρχίσει μέχρις ότου η κατάσταση έχει επαρκώς αξιολογηθεί και αντιμετωπιστεί.

Τα δισκία μοδαφινίλης δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ιστορικό υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή πνευμονικής καρδιάς και σε ασθενείς με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας που υπέστησαν το σύνδρομο πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας ενώ λάμβαναν πρωτύτερα διεγερτικά του ΚΝΣ. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να παρουσιαστεί με ισχαιμικές αλλαγές του ΗΚΓ, θωρακικό άλγος ή αρρυθμία.

Αϋπνία

Επειδή μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στα σημεία αϋπνίας.

Διατήρηση της υγιεινής του ύπνου

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται ότι η μοδαφινίλη δεν είναι υποκατάστατο ύπνου και η καλή υγιεινή του ύπνου θα πρέπει να διατηρείται. Βήματα για να εξασφαλιστεί η καλή υγιεινή του ύπνου μπορεί να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της πρόσληψης καφεΐνης.

Ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν στεροειδή αντισυλληπτικά

Οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να βρίσκονται σε πρόγραμμα αντισύλληψης πριν τη λήψη μοδαφινίλης. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί όταν χρησιμοποιούνται με μοδαφινίλη, συνιστώνται εναλλακτικές ή ταυτόχρονες μέθοδοι αντισύλληψης, και για δύο μήνες μετά τη διακοπή της μοδαφινίλης (βλέπε επίσης 4.5 όσον αφορά την πιθανή αλληλεπίδραση με στεροειδή αντισυλληπτικά).

Κατάχρηση, κακή χρήση, χρήση από άλλο άτομο εκτός του ασθενή

Ενώ μελέτες με μοδαφινίλη έδειξαν ενδεχόμενη εξάρτηση, η πιθανότητα εξάρτησης κατά τη μακροχρόνια χρήση δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς.

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη χορήγηση της μοδαφινίλης σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού, φαρμακευτικής κατάχρησης ή χρήσης απαγορευμένων ουσιών.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μοδαφινίλη μπορεί να αυξήσει το δικό της μεταβολισμό μέσω επαγωγής της δραστηριότητας του CYP3A4/5 αλλά η επίδραση είναι μέτρια και απίθανο να έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες.

Αντιεπιληπτικά: Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων της δραστηριότητας του CYP όπως η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα της μοδαφινίλης στο πλάσμα. Λόγω της ενδεχόμενης αναστολής του CYP2C19 από τη μοδαφινίλη και της καταστολής του CYP2C9 η κάθαρση της φαινυτοΐνης μπορεί να μειωθεί όταν η μοδαφινίλη χορηγείται ταυτόχρονα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας από τη φαινυτοΐνη και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα μπορεί να είναι κατάλληλες κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με μοδαφινίλη.

Στεροειδή αντισυλληπτικά: Η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί λόγω της επαγωγής του CYP3A4 / 5 από τη μοδαφινίλη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν

θεραπεία με μοδαφινίλη συνιστώνται εναλλακτικές ή ταυτόχρονες μέθοδοι αντισύλληψης. Επαρκή μέτρα αντισύλληψης απαιτούν τη συνέχιση των μεθόδων αυτών για δύο μήνες μετά τη διακοπή της μοδαφινίλης.

Αντικαταθλιπτικά: Ένας αριθμός τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια σε CYP2D6 (περίπου το 10% του Καυκάσιου πληθυσμού) μία φυσιολογικά βοηθητική μεταβολική οδός που περιλαμβάνει το CYP2C19 γίνεται πιο σημαντική. Λόγω της πιθανής αναστολής του CYP2C19 από τη μοδαφινίλη, μπορεί να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις αντικαταθλιπτικών σε αυτούς τους ασθενείς.

Αντιπηκτικά: Λόγω της πιθανής καταστολής του CYP2C9 από τη μοδαφινίλη, η κάθαρση της βαρφαρίνης μπορεί να μειωθεί όταν η μοδαφινίλη χορηγείται ταυτόχρονα. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών χρήσης της μοδαφινίλης και μετά από αλλαγές στη δοσολογία της μοδαφινίλης.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Ουσίες που αποβάλλονται σε μεγάλο βαθμό μέσω του μεταβολισμού από το CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, η προπρανολόλη και η ομεπραζόλη μπορεί να έχουν μειωμένη κάθαρση κατά τη συγχρήγηση μοδαφινίλης και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτείται μείωση της δοσολογίας. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί *in vitro* επαγωγή της δραστηριότητας των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 / 5 σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία εάν συνέβαινε *in vivo*, θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα στο αίμα των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, και ως εκ τούτου πιθανώς να μειώσει τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι οι μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι στα υποστρώματα του CYP3A4 / 5 τα οποία υποβάλλονται σε σημαντική προσυστηματική αποβολή, ιδιαίτερα μέσω των CYP3A ενζύμων του γαστρεντερικού σωλήνα. Παραδείγματα περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, μπουσπιρόνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη και τους περισσότερους από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και τις στατίνες. Σε μια αναφορά περιστατικού, παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% στη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης σε ασθενή που λάμβανε κυκλοσπορίνη και ξεκίνησε ταυτόχρονη θεραπεία με μοδαφινίλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της μοδαφινίλης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Επειδή η μοδαφινίλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών, απαιτούνται επιπρόσθετοι εναλλακτικοί μέθοδοι αντισύλληψης. (βλέπε παράγραφο 4.5).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της μοδαφινίλης /μεταβολίτες στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3).

Η μοδαφινίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας που λαμβάνουν μοδαφινίλη θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το επίπεδο εγρήγορσης μπορεί να μην επιστρέψει στο φυσιολογικό. Οι ασθενείς με υπερβολική υπνηλία, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που λαμβάνουν μοδαφινίλη θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά για το βαθμό της υπνηλίας και, αν απαιτείται, να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την οδήγηση ή άλλη ενδεχομένως επικίνδυνη δραστηριότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θαμπή όραση ή ζάλη μπορεί επίσης να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, σε κλινικές μελέτες στις οποίες εμπλέκονται 1561 ασθενείς που λαμβάνουν μοδαφινίλη ήταν οι ακόλουθες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $\leq 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε είναι κεφαλαλγία, επηρεάζοντας περίπου το 21% των ασθενών. Αυτή είναι συνήθως ήπια ή μέτρια, δοσοεξαρτώμενη και εξαφανίζεται μέσα σε λίγες ημέρες.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: φαρυγγίτιδα, κολπίτιδα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: ηωσινοφιλία, λευκοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: ήσσονος σημασίας αλλεργική αντίδραση (π.χ., συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας)

Μη γνωστές: Αγγειοοίδημα, κνίδωση (εξανθήματα), αντιδράσεις υπερευαισθησίας (με χαρακτηριστικά γνωρίσματα όπως πυρετός, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια και ένδειξη για ταυτόχρονη εμπλοκή άλλων οργάνων).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: μειωμένη όρεξη

Όχι συχνές: Υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: νευρικότητα, αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, μη φυσιολογική σκέψη, σύγχυση.

Όχι συχνές: διαταραχή ύπνου, συναισθηματική αστάθεια, μειωμένη γενετήσια ορμή, εχθρότητα, αποπροσωποποίηση, διαταραχή της προσωπικότητας, ανώμαλα όνειρα, διέγερση, επιθετικότητα, αυτοκτονικός ιδεασμός,

Σπάνιες: ψευδαισθήσεις, μανία, ψύχωση.

Μη γνωστές: παραληρητικές ιδέες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: πονοκέφαλος

Συχνές: ζάλη, υπνηλία, παραισθησία

Όχι συχνές: δυσκινησία, υπερτονία, υπερκινησία, αμνησία, ημικρανία, τρόμος, ίλιγγος, διέγερση ΚΝΣ, υπαισθησία, έλλειψη συντονισμού, διαταραχή κίνησης, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης.

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: θαμπή όραση

Όχι συχνές: ανώμαλη όραση, ξηροφθαλμία

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Όχι συχνές: έκτακτες συστολές, αρρυθμία, βραδυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: αγγειοδιαστολή

Όχι συχνές: υπέρταση, υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: δύσπνοια, αυξημένος βήχας, άσθμα, επίσταξη, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: κοιλιακό άλγος, ναυτία, ξηροστομία, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: μετεωρισμός, παλινδρόμηση, έμετος, δυσφαγία, γλωσσίτιδα, έλκος στόματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: εφίδρωση, εξάνθημα, ακμή, κνησμός

Μη γνωστές: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Steven – Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση και Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυαλγία, μυασθένεια, κράμπες των κάτω άκρων, αρθραλγία, συσπάσεις

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: μη φυσιολογικά ούρα, συχνουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: διαταραχές εμμήνου ρύσης

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος

Όχι συχνές: περιφερικό οίδημα, δίψα

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, έχουν παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και της γάμμα γλουταμύλτρανσφεράσης

Όχι συχνές: ΗΚΓ μη φυσιολογικό, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Στα συμπτώματα που συχνά συνοδεύουν την λήψη υπερβολικής ποσότητας μοδαφινίλης, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα περιλαμβάνονται: αϋπνία· συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος όπως ανησυχία, αποπροσανατολισμός, σύγχυση, διέγερση και ψευδαισθήσεις· μεταβολές στην πέψη όπως ναυτία και διάρροια· καρδιαγγειακές μεταβολές όπως ταχυκαρδία, βραδυκαρδία,

υπέρταση και θωρακικό άλγος.

Αντιμετώπιση

Θα πρέπει να εξεταστούν η πρόκληση εμέτου ή η πλύση στομάχου. Συστήνεται νοσηλεία και επιτήρηση της ψυχοκινητικής κατάστασης, καρδιαγγειακή επιτήρηση ή παρακολούθηση μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Θεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, κεντρικώς δρώντα συμπαθητικομμητικά, κωδικός ATC: N06BA

Η μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση σε μια σειρά από είδη συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Ο ακριβής μηχανισμός(οι) μέσω του οποίου η μοδαφινίλη προάγει την εγρήγορση είναι άγνωστος.

Σε μη-κλινικά μοντέλα, η μοδαφινίλη έχει ασθενή έως αμελητέα αλληλεπίδραση με υποδοχείς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της κατάστασης ύπνου/ εγρήγορσης (π.χ αδενοσίνη, βενζοδιαζεπίνη, ντοπαμίνη, GABA, ισταμίνη, μελατονίνη, νορεπινεφρίνη, ορεξίνη και σεροτονίνη). Η μοδαφινίλη επίσης δεν αναστέλλει τις δραστηριότητες της αδενυλικής κυκλάσης, κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράσης, αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος MAO-A ή B, συνθετάσης οξειδίου του αζώτου, φωσφοδιεστεράσης II-VI ή υδροξυλάσης της τυροσίνης. Ενώ η μοδαφινίλη δεν είναι ένας άμεσος αγωνιστής των ντοπαμινικών υποδοχέων, τα *in vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μοδαφινίλη συνδέεται με το μεταφορέα της ντοπαμίνης και αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης. Η επίδραση της μοδαφινίλης στο να προάγει την εγρήγορση ανταγωνίζεται από τους ανταγωνιστές των D1/D2 υποδοχέων υποδηλώνοντας ότι έχει έμμεση αγωνιστική δράση.

Η μοδαφινίλη δεν δείχνει να είναι ένας άμεσος α1-αδρενεργικός αγωνιστής. Εντούτοις η μοδαφινίλη δεσμεύεται από τους μεταφορείς της νορ-επινεφρίνης και αναστέλλει την πρόσληψη της νορ-επινεφρίνης, οι αλληλεπιδράσεις αυτές όμως είναι ασθενέστερες από αυτές που παρατηρήθηκαν με τον μεταφορέα της ντοπαμίνης. Παρόλο που η ικανότητα της μοδαφινίλης να προκαλεί εγρήγορση μπορεί να ελαττωθεί από τον α1-αδρενεργικό αγωνιστή, prazosin, σε άλλα συστήματα δοκιμασιών (π.χ. vas deferens) ανταποκρινόμενα σε α1-αδρενεργικούς αγωνιστές, η μοδαφινίλη είναι ανενεργή.

Σε μη κλινικά μοντέλα, δόσεις μεθυλφαινυδάτης και αμφεταμίνης με ισοδύναμες δράσεις στην προαγωγή της εγρήγορσης αυξάνουν την νευρωνική δραστηριότητα διάχυτα σε όλο τον εγκέφαλο, ενώ η μοδαφινίλη σε αντίθεση με τους κλασικούς ψυχοκινητικούς διεγέρτες, κυρίως επηρεάζει τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διέγερσης, του ύπνου, της αφύπνισης και της επαγρύπνησης.

Σε ανθρώπους η μοδαφινίλη αποκαθιστά και/ή βελτιώνει το επίπεδο και τη διάρκεια της εγρήγορσης και της ετοιμότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Η χορήγηση της μοδαφινίλης οδηγεί σε ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, ενδεικτικές της αυξημένης εγρήγορσης και βελτίωσης με αντικειμενικά κριτήρια της ικανότητας διατήρησης της εγρήγορσης.

Η αποτελεσματικότητα της μοδαφινίλης σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) οι οποίοι εμφανίζουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά τη θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) έχει μελετηθεί σε βραχυχρόνιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Παρόλο που παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην υπνηλία, το μέγεθος της επίδρασης και ο βαθμός ανταπόκρισης στη μοδαφινίλη ήταν μικρός, όταν αξιολογήθηκε από αντικειμενικές μετρήσεις και περιορίστηκε σε μια μικρή υποομάδα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία. Υπό αυτό το πρίσμα, και λόγω του γνωστού προφίλ ασφάλειας του, το αποδεδειγμένο πλεονέκτημα υπερκαλύπτεται από τους κινδύνους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μοδαφινίλη είναι ένα ρακεμικό μίγμα και τα εναντιομερή έχουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές όπου η απέκκριση $t_{1/2}$ του R-ισομερούς είναι τρεις φορές εκείνης του S-ισομερούς σε ενήλικους ανθρώπους.

Γραμμικότητα/Μη-γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μοδαφινίλης είναι γραμμικές και ανεξάρτητες από το χρόνο. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση πάνω από το εύρος των 200-600 mg.

Απορρόφηση

Η μοδαφινίλη απορροφάται καλά με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να φτάνει περίπου δύο έως τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα της μοδαφινίλης. Εντούτοις η απορρόφηση (t_{max}) μπορεί να καθυστερήσει περίπου μία ώρα εάν ληφθεί μαζί με τροφή.

Κατανομή

Η μοδαφινίλη συνδέεται μερικώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 60%), κυρίως με την αλβουμίνη, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με άλλα ισχυρά συνδεδεμένα φάρμακα.

Βιομετασχηματισμός

Η μοδαφινίλη μεταβολίζεται από το ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης (40-50% της δόσης), το μοδαφινιλικό οξύ, δεν έχει φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Η απέκκριση της μοδαφινίλης και των μεταβολιτών της γίνεται κύρια μέσω των νεφρών, ένα μικρό δε ποσοστό (<10% της δόσης) αποβάλλεται αναλλοίωτο

Ο πραγματικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της μοδαφινίλης μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περί τις 15 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μέχρι 20 mL/min) δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μοδαφινίλης χορηγούμενη σε δόση 200 mg, αλλά η έκθεση σε μοδαφινιλικό οξύ αυξήθηκε κατά 9 φορές. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τον καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με κίρρωση, η κάθαρση μετά από του στόματος χορήγηση της μοδαφινίλης μειώθηκε περίπου 60% και η συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου διπλασιάστηκε, συγκριτικά με τις τιμές υγείων ατόμων. Η δόση της μοδαφινίλης θα πρέπει να ελαττωθεί κατά το ήμισυ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μοδαφινίλης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λαμβανομένης υπόψη της ενδεχόμενης χαμηλής κάθαρσης και της αυξημένης συστηματικής έκθεσης, συνίσταται οι ασθενείς άνω των 65 ετών να αρχίζουν τη θεραπεία με 100 mg ημερησίως

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 7 ετών, ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 7 ώρες και αυξάνεται με την ηλικία έως ότου προσεγγίσει αυτόν των ενηλίκων (περίπου 15 ώρες). Η διαφορά αυτή στη κάθαρση αντισταθμίζεται εν μέρει από το μικρότερο μέγεθος των νεότερων ασθενών και το χαμηλότερο βάρος το οποίο οδηγεί σε συγκρίσιμη έκθεση μετά από χορήγηση συγκρίσιμων δόσεων. Υψηλότερες συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία του ενός από τους μεταβολίτες, σουλφόνη μοδαφινίλης, είναι παρούσες σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Επιπλέον, μετά από επανειλημμένη χορήγηση της μοδαφινίλης σε παιδιά και εφήβους, παρατηρείται μείωση της συστημικής έκθεσης, εξαρτώμενη από το χρόνο, με σταθεροποίηση περίπου στις 6 εβδομάδες.

Από τη στιγμή της επίτευξης της σταθερής κατάστασης, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μοδαφινίλης δεν φαίνεται να μεταβάλλονται με συνεχιζόμενη χορήγηση μέχρι 1 χρόνο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες με εφάπαξ και επανειλημμένη χορήγηση δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερα τοξική δράση στα ζώα.

Η μοδαφινίλη δεν θεωρείται ότι έχει μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών παραλλαγών (αλλαγές του αριθμού των πλευρών και καθυστερημένη οστεοποίηση), εμβρυϊκή θνησιμότητα (απώλεια κατά την εμφύτευση και απορρόφηση) και υπάρχουν ενδείξεις για αύξηση των τοκετών νεκρών εμβρύων (μόνο στους αρουραίους), απουσία τοξικότητας στη μητέρα, σε σχετικές εκθέσεις που έγιναν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα και δεν υπάρχουν στοιχεία για το ενδεχόμενο τερατογένεσης σε συστημική έκθεση ισοδύναμη με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα, ούτε καμία τερατογόνο επίδραση, ούτε επίδραση στη βιωσιμότητα ή την ανάπτυξη των απογόνων.

Η έκθεση των ζώων στη μοδαφινίλη, με βάση τα πραγματικά επίπεδα πλάσματος στις γενικές μελέτες τοξικολογίας, αναπαραγωγής και καρκινογένεσης, ήταν μικρότερη ή παρόμοια με την αναμενόμενη σε ανθρώπους. Αυτή η κατάσταση είναι αποτέλεσμα της μεταβολικής αυτο-επαγωγής που σημειώθηκε σε προ-κλινικές μελέτες. Ωστόσο η έκθεση των ζώων στη μοδαφινίλη σε δόσεις με βάση τα mg/kg στις γενικές μελέτες τοξικολογίας, αναπαραγωγής και καρκινογένεσης ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη έκθεση, που υπολογίζεται σε παρόμοια βάση σε ανθρώπους.

Σε περι-μετα-βρεφική μελέτη σε αρουραίους, η συγκέντρωση της μοδαφινίλης στο γάλα ήταν περίπου 11,5 φορές υψηλότερη από το πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς κυψέλες από PVC/PVDC/Aluminium
Συσκευασίες των 20, 30, 60 ή 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Λ. Κηφισίας 274
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

75317/20-10-09

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11/05/1998
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 02/10/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27/01/2011

11. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ-ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ιδιοσκεύασμα Πίνακα Δ' του Ν 1729/87