

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MODİWAKE 200 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet; 200 mg modafinil içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 107.06 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz-beyazımsı renkte, kapsül şeklinde çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MODİWAKE, narkolepsiye bağlı aşırı uyku eğiliminin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen günlük doz 200-400 mg'dır. Hastanın yanıtına göre 200 mg ile başlanmalı ve klinik yanıtla göre günde bir kez veya ikiye bölünmüş olarak sabah ve öğlen verilebilir.

Uygulama şekli:

Oral uygulama içindir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda doz yarıya indirilmelidir (Günde 100 veya 200 mg).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği henüz kanıtlanmamış olduğundan ötürü çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Modafinilin yaşlılarda kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Yaşlılarda azalmış hepatik ve renal fonksiyonlar nedeniyle, 65 yaş üzerindeki hastalarda günde 100 mg ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Maksimum doz olan 400 mg sadece renal veya hepatik bozukluk olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Diğer:

Tedaviye uyku bozuklukları konusunda deneyimli bir hekimin önerisiyle veya kontrolünde başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MODİWAKE orta ağır hipertansiyon, aritmide, hamilelik ve laktasyonda kontrendikedir.

Modafinil veya formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her ne kadar modafinilin fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemiş olsa da; santral sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişikliğe neden olabilir. Hastalara, MODİWAKE tedavisi sırasında araç veya makine kullanım kabiliyetlerinin etkilenmediğinden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar ve SSS uyarıcıları ile bağlantılı iskemik EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı, aritmi veya mitral kapak prolapsinin diğer belirgin klinik tablolarını geliştirmiş hastalarda modafinil kullanılması önerilmez. Modafinil yakın zamanda miyokard enfarktüs geçiren veya stabil olmayan angina şikayeti olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu kişilerde tedavi dikkatle takip edilmelidir. Modafinil hipertansiyonlu hastalarda sistemik olarak değerlendirilmemiştir. Bu hastalar da periyodik olarak takip edilmelidir.

Sağlıklı bir gönüllüde 600 mg MODİWAKE kullanımı sırasında referans sanrılar, paranoid sanrılar ve duyusal halüsinasyonlar ile uyku yoksunluğu gelişmiştir. İlacın kesilmesinden 36 saat sonra psikoz ile ilgili hiçbir delil kalmamıştır. Psikoz hikâyesi olan hastalarda MODİWAKE kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda tek doz 200 mg modafinil farmakokinetiği etkilememekte ancak modafinilin inaktif metaboliti olan modafinil asidin açığa çıkışı normal böbrek fonksiyonu olan kişilere göre çok daha fazla olmaktadır.

Siroz ile birlikte olan veya olmayan ciddi karaciğer yetmezliği durumunda modafinil dozu azaltılmalıdır (Bakınız doz ve uygulama).

Yaşlı hastalarda karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden doz azaltılması düşünülmelidir (Bakınız doz ve uygulama).

Modafinil ile birlikte kullanıldıklarında steroid kontraseptiflerin etkileri tedavi sırasında ve tedaviden sonraki bir ay içinde azalabilir. Bu süre içinde alternatif veya eşlik eden kontrasepsiyon metodları önerilmelidir.

Deride döküntü, ürtiker veya ilgili alerjik bir durumda hasta doktorunu bilgilendirmelidir.

12 yaş altı çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği bilinmediğinden kullanılmamalıdır.

65 yaş üzerindeki kullanımın etkinlik ve güvenilirliği bilinmemektedir. 65 yaş üzeri 15 hastada gözlemlenen advers etki insidansı diğer yaş gruplarındakilere benzemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Modafinil kendi metabolizasyonunu CYP3A4/5 aktivitesini uyararak artırabilir de etkisi düşüktür ve ciddi klinik sonuçları olmamaktadır.

Antikonvülzanlar: Karbamazepin veya fenobarbital gibi CYP aktivitesini uyarıcı ilaçlar ile birlikte alındığında modafinilin plazma düzeyi azalabilmektedir. CYP2C19'un olası inhibisyonuna ve CYP2C9'un supresyonuna bağlı olarak, fenitoinin klerensi modafinil ile birlikte kullanıldığında azalabilir. Hastalar fenitoin toksisitesi açısından izlenmeli ve fenitoin plazma düzeyleri tekrarlayarak ölçülmeli gerekirse modafinil tedavisi kesilmelidir.

Steroid Kontraseptifler: Steroid kontraseptiflerin etkinlikleri, modafinilin CYP3A4/5 enzimi uyarılmasına bağlı olarak bozulabilir. Alternatif kontraseptif yöntemlerin alınması önerilmektedir. Modafinil tedavisi kesildikten iki ay sonra kontraseptiflerin yeterli etkinliği gösterecektir.

Antidepresanlar: Bazı trisiklik ve SSRI antidepresanlar büyük ölçüde CYP2D6 tarafından metabolize edilirler. CYP2D6 enzimi eksikliği olanlarda (beyaz ırkın yaklaşık %10'u) CYP2C19 daha önem kazanır. Modafinil CYP2C19'u inhibe ettiği için daha düşük antidepresan kullanılmalıdır.

Antikoagülanlar: CYP2C9'un modafinil tarafından olası supresyonu nedeniyle birlikte kullanıldıklarında Varfarinin klerensi azalabilir. Modafinil tedavisi başladıktan sonraki 2 ay süresince ve doz değiştirildikçe protrombin zamanları izlenmelidir.

Diğer İlaçlar: CYP2C19 tarafından metabolize olan ilaçlar (diazepam, propranolol ve omeprazol) modafinil ile birlikte kullanıldıklarında klirensleri azalabilir. Buna ek olarak, in vitro olarak CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4/5 aktivitelerinin uyarılması sonucunda bu enzimler tarafından metabolize olan ilaçların kan düzeylerinin azaldığı görülmüştür ki, bu in vivo olarak da ortaya

çıkabilir. Klinik çalışma sonuçları, özellikle gastrointestinal kanalda CYP3A4 enzimi ile presistemik eliminasyona giren CYP3A4 enzim substratlarında en büyük etkinin olabileceği öngörülmektedir. Bunlar arasında örnekler: siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri, buspirone, triazolam, midazolam, kalsiyum kanal blokerlerinin çoğu ve statinlerdir.

MODİWAKE 107.06 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

MODİWAKE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Modafinilin hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Modafinil maksimum klinik dozdan yüksek dozlarda sıçan ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiştir. Ancak, prelinik çalışmalarda plazma düzeyleri metabolik otoindüksiyona bağlı olarak hastalarda beklenen düzeyde veya altındadır. Hamilelikte modafinilin kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Modafinil ve asit ve sulfon metabolitleri sıçanlarda anne sütüne geçmektedir. İnsanlarda ise anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Laktasyonda modafinilin kullanımı kontrendikedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MODİWAKE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MODİWAKE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Modafinilin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Ortaya çıkabilecek görme bulanıklığı veya sersemlik hali araç kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki yan etkilerin çoğu, modafinil tabletler ile yapılan klinik çalışmalar ya da rutin kullanım sırasında bildirilmiştir. Bu yan etkilerin çoğunun modafinil tablet tedavisi ile bağlantısı kanıtlanmamıştır.

Yan etkilerin görülme sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır ve gözlenen istenmeyen etkilerin sınıfı ve sıklık dereceleri, çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak aşağıda listelenmiştir.

En sık karşılaşılan yan etki hastaların yaklaşık %21'ini etkileyen baş ağrısıdır. Genellikle hafif ve orta şiddette olup doza bağımlıdır ve birkaç gün içinde geçer.

Enfeksiyon ve infestasyon

Seyrek: Farinjit, sinüzit

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek: Eozinofili, lökopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Minör alerjik reaksiyonlar (örneğin saman nezlesi belirtileri)

Bilinmeyen sıklıkta: Anjioödem, ürtiker, aşırı duyarlılık reaksiyonları (ateş, döküntü, lenfadenopati ve diğer etkilenen organ belirtileri ile birlikte)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: İştah azalması

Seyrek: Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, diabetes mellitus, iştah artması

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Sinirlilik, insomnia, anksiyete, anormal düşünceler, konfüzyon

Seyrek: Uyku bozuklukları, duygusal labilite, azalmış libido, düşman tavırlar, depersonalizasyon, kişilik bozuklukları, ajitasyon, anormal rüyalar, agresyon

Bilinmeyen sıklıkta: Psikoz, mani, delüzyon, halüsinasyon, intihara meyil

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik, somnolans, parestezi

Seyrek: Diskinezi, hipertoni, hiperkinezi, amnezi, migren, tremor, vertigo, MSS uyarılması, hipoestezi, koordinasyon bozuklukları, hareket bozuklukları, konuşma bozuklukları, tat duyu kaybı

Görme bozuklukları

Yaygın: Görme bulanıklığı

Seyrek: Anormal görme, kuru göz

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Taşikardi, palpasyon

Seyrek: Ekstrasistol, aritmi, bradikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Vazodilatasyon

Seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, torasik, mediastinal bozukluklar

Seyrek: Dispne, öksürükte artış, astım, epistaksis, rinit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kuru ağız, diare, dispepsi, konstipasyon

Seyrek: Gaz, reflü, kusma, disfaji, glossit, ağız ülserleri

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Seyrek: Terleme, döküntü, akne, pruritus

Bilinmeyen sıklıkta: Ciddi deri reaksiyonları (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç döküntüsü (DRESS))

Kas-İskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

Seyrek: Sırt ağrısı, boyun ağrısı, myalji, myasteni, bacak krampları, artralji

Renal ve üriner sistem bozuklukları

Seyrek: Anormal idrar, idrar sıklığında artış

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek: Menstrüel bozukluklar

Genel bozukluklar

Yaygın: Asteni, göğüs ağrısı

Seyrek: Periferik ödem, susama hissi

Araştırmalar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, doz bağımlı alkalik fosfataz ve gama glutamil transferaz değerlerinde artış gözlemlenebilir.

Seyrek: Anormal AKG bulguları, kilo artışı, kilo verme

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Tek başına veya diğer ilaçlar ile birlikte modafinil aşırı dozajında; insomnia, dinlenememe, dezoryantasyon, konfüzyon, eksitasyon gibi santral sinir sistemi bozuklukları, halüsinasyon, bulantı, diare gibi sindirim sistemi bozuklukları, taşikardi, bradikardi, hipertansiyon göğüs ağrısı gibi kardiyovasküler sistem bozuklukları

Tedavi: Kusma uyarılması veya gastrik lavaj düşünülmelidir. Psikomotor ve kardiyovasküler belirtilerin izlenmesi amacıyla hospitalizasyon yapılabilir. Hastadaki belirtiler ortadan kalkıncaya dek gözlem altında tutulması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Santral etkili sempatomimetik

ATC Kodu: N06BA07

Modafinil insan dâhil birçok canlıda uyanıklılığı uyarır. Uyanıklılığı sağlamadaki kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik öncesi çalışmalar: Modafinil, doğrudan veya dolaylı olarak, alfa₁ adrenoseptör veya dopamin reseptör antagonisti olarak etki göstermemektedir. Amfetamin ile uyarılan uyanıklılık, dopamin reseptör antagonisti haloperidol ile antagonize edilirken, modafinil ile uyarılarda aynı etki antagonize edilmez. Metilfenidat ve amfetamin ile tüm beyinde nöronal aktivasyon görülürken, modafinil ile seçici olarak, özellikle hipotalamusda olmak üzere beynin belli bölgelerinde uyarı sağlanmaktadır.

İnsanlarda, modafinil, gündüz canlılığını ve uyanıklılığı sağlar veya iyileştirir. Modafinil uygulaması, uyanıklılığın sürdürülebilmesini sağlar ve bu uyanıklık elektrofizyolojik değişiklikler gibi objektif olarak gösterilebilir. Modafinil uyku yoksunluğuna bağlı bilişsel, psikomotor ve nörosensoryel performanstaki bozukluklara karşı etki eder. Bu değişiklikler, davranış ve iştahta herhangi bir olumsuz değişikliğe neden olmadan gerçekleşir.

Narkolepsili hastalarda sabahları 400 mg veya sabah ve öğle 200'er mg modafinil uygulanmalıdır. Bu şekilde uygulandığında gece uykusu olumsuz yönde etkilenmemektedir.

Aşırı uyku, uyanıklılığın sürdürülmesinde zorluk ve uygun olmayan koşullarda uykuya dalma olarak tanımlanmaktadır. Aşırı uyku, Epworth uyku skalasına göre 11 veya daha fazla değer ile görülmektedir.

Orta uyku, gün boyunca görülen uyku dönemleri ile belirlidir ve hafif fiziksel aktivitede veya orta derecede konsantrasyon gerektiren durumlarda ortaya çıkar. Uykuya dalma konser, tiyatro, sinema, araba kullanma, toplantılarda ortaya çıkar. Bu derecede uyku bozukluğu, çoklu fazlı uyku testi ile birlikte ve ortalama uyku gizliliği 5-10 dakikadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Modafinil rasemik bir karışımdır. Enantiomerleri farklı farmakokinetik özelliklere sahiptir. Modafinilin yarılanma ömrü d enantiomerinden üç kat daha fazladır. Toplam maruziyet süresi AUC, bu süre olarak değerlendirilir. Görünen kararlı durum doza başladıktan sonra 2-4 günde oluşur.

Emilim

Modafinil kolaylıkla emilir ve 2-4 saat içinde doruk konsantrasyona ulaşır. Yemeğin modafinilin emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Ancak, yemekle birlikte alındığında t_{max} yaklaşık 1 saat süreyle gecikir.

Dağılım

Modafinil vücut dokularında iyi dağılım gösterir. Dağılım hacmi toplam vücut sıvısından daha fazladır. İnsan plazmasında, plazma proteinlerine (%60 oranında albümine) bağlanır. Proteine bağlanma derecesi, diğer proteine bağlanan ilaçlar ile etkileşim riski düşüktür.

Biyotransformasyon

Modafinil karaciğerde esteraz ve CYP3A4/5 enzimleri ile metabolize olur ve iki temel metabolit modafinil asit ve modafinil sülfon ortaya çıkar. Preklinik modellerde metabolitlerin modafinilin canlandırıcı etkisine neden olmadığı görülmüştür. İn vitro çalışmalar, insan hepatositlerinde modafinilin konsantrasyon bağımlı bir şekilde: CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4'ü uyardığını göstermiştir. Buna ek olarak CYP2C9 enzimi baskılanmaktadır. İnsan karaciğer mikrozomlarında modafinil ve modafinil sulphone parsiyel kompetitif geri dönüşlü CYP2C19 enzimini inhibe etmektedir (bkz. 4.5).

Eliminasyon

Modafinil ve metabolitlerinin atılımı genellikle renal yoldan olur ve küçük bir bölümü, değişime uğramadan atılır (< %10). Eliminasyon yarı ömrü, çoklu doz sonrası 15 saattir ve tedavi rejimi günde 1-2 kezdir.

Doğrusal/ doğrusal olmayan durum

Modafinil farmakokinetiği lineerdir ve bu linearite uygulanan 200-600 mg günde bir kez doz uygulamadan bağımsızdır. Sistemik maruziyet uygulanan doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Ciddi kronik renal yetmezlikte modafinilin farmakokinetiği değişmez ancak, modafinilin aside maruziyeti 9 kat artar. Metabolitin bu düzeyi ile maruziyeti sonucundaki güvenlik hakkında bilgi yoktur. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda modafinil klerensi %60 oranında azalır ve kararlı düzey iki katına çıkar. Modafinil dozu ciddi hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda yarıya azaltılmalıdır.

Yaşlılar

Yaşlılarda hepatik ve renal fonksiyonlarda azalma olabileceğinden ötürü, doz azaltılması düşünülmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlayan toksikolojik çalışmalar, hayvanlarda özel bir toksisiteye neden olmadığını göstermiştir.

Üreme fonksiyon çalışmaları fertilité üzerine bir etkisi olmadığını ve teratojenik bir etki göstermediğini göstermiştir. Ayrıca fetus üzerine canlılığı, gelişimi büyümeyi etkileyen bir etki olmadığını göstermiştir.

Modafinil mutajenik veya karsinojenik değildir.

Hayvanlarda toksikolojik, üreme ve karsinojenisite çalışmaları, insanlara göre daha az veya aynıdır. Bu durumun, prelinik çalışmalarda, metabolik oto indüksiyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Sıçanlarda, peri - post natal çalışmalarda, sütteki konsantrasyonun plazmadakinden 11,5 kez daha fazla olduğu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Krospovidon

Prejelatinize Nişasta

Mikrokristalize Selüloz

Povidon

Saflaştırılmış su

Laktoz monohidrat

Kolloidal anhidr silika

Talk

Magnezyum stearat (bitkisel kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler:

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü:

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar:

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği:

PVC-Aclar blisterlerde 30 tablet, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler:

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

228/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-