

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myldamo 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg modafinil.

En tablett innehåller 113,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita kapselformade, odragerade tabletter med en storlek på cirka 12,6 mm × 5,5 mm och märkta med "41" på ena sidan och "J" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myldamo är avsett för vuxna för behandling av uttalad sömnhet förenat med narkolepsi med eller utan kataplexi.

Uttalad sömnhet definieras som svårighet att hålla sig vaken och ökad sannolikhet att somna vid olämpliga tillfällen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras eller övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av de indicerade tillstånden (se avsnitt 4.1).

Diagnos av narkolepsi ska ställas i enlighet med riktlinjerna för internationell klassificering av sömnstörningar (ICSD2).

Uppföljning och klinisk bedömning av patientens behov av behandling bör göras regelbundet.

Dosering

Rekommenderad startdos är 200 mg dagligen. Den totala dagliga dosen kan tas antingen som en dos på morgonen eller fördelat på två tillfällen, en på morgonen och en mitt på dagen efter läkarens bedömning av patienten och behandlingssvaret.

Doser upp till 400 mg i en dos eller två fördelade doser kan ges till patienter som svarar otillräckligt på den initiala 200 mg modafinildosen.

Långtidsbehandling

Läkare som förskriver modafinil under en längre tid ska regelbundet utvärdera långtidsbehandlingen hos individuella patienter eftersom långtidseffekt (> 9 veckor) inte har utvärderats.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inte tillräcklig information för att fastställa säkerhet och effekt för dosering av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska modafinildosen minskas till hälften (se avsnitt 5.2).

Äldre

Det finns begränsade data från användning av modafinil hos äldre. Med hänsyn till eventuellt lägre clearance och ökad systemisk exponering rekommenderas att patienter över 65 års ålder startar behandlingen med 100 mg dagligen.

Pediatrisk population

Modafinil ska inte användas av barn under 18 år av säkerhetsmässiga och effektmässiga skäl (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Okontrollerad måttlig till svår hypertension.

Hjärtarytmier.

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnostiserad sömnstörning

Modafinil bör endast användas av patienter där fullständig utredning gjorts avseende uttalad sömnhet och för vilka diagnosen narkolepsi ställts enligt ICSDs diagnoskriterier. En sådan utredning omfattar vanligtvis, förutom patientens anamnes, sömnundersökning i sömnlaboratorium och uteslutande av andra tänkbara orsaker till hypersomni.

Allvarliga hudutslag, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemeffekter

Allvarliga hudutslag som uppträtt inom 1 till 5 veckor efter behandlingsstart och som krävt sjukhusvistelse och avbrytande av behandling har rapporterats vid användning av modafinil. Enstaka fall har även rapporterats efter längre behandlingstid (t.ex. 3 månader). I kliniska studier med modafinil var incidensen av hudutslag som resulterade i utsättning ungefär 0,8 % (13 av 1 585) hos pediatrika patienter (ålder < 17 år), här ingår även allvarliga hudutslag. Inga allvarliga fall av hudutslag har rapporterats hos vuxna som deltagit i kliniska studier (0 av 4 264) med modafinil.

Behandling med modafinil ska avbrytas vid första tecken på hudutslag och ska inte återupptas (se avsnitt 4.8).

Sällsynta fall av allvarliga eller livshotande hudutslag, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemeffekter har rapporterats hos vuxna och barn efter marknadsintroduktion av läkemedlet.

Pediatrisk population

Eftersom säkerhet och effekt inte fastställts i kontrollerade studier på barn och eftersom det finns risk för allvarliga hudöverkänslighetsreaktioner och psykiatriska biverkningar rekommenderas inte användning av modafinil i den pediatrika populationen (under 18 år).

Överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ

Överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ, varav minst ett fall med fatal utgång efter introduktion på marknaden, har inträffat strax efter behandlingsstart med modafinil.

Antalet rapporter är visserligen begränsat, men överkänslighetsreaktionerna som involverar flera organ kan föranleda sjukhusvård eller vara livshotande. Det finns inga kända faktorer som kan förutsäga förekomst och svårighetsgrad av överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ associerade med modafinil. Tecken och symtom på dessa besvär varierade; kännetecknande, men inte alltid förekommande, var att patienter uppvisade feber och hudutslag vid involvering av andra organsystem. Andra yttringar som förknippades med reaktionerna var myokardit, hepatit, avvikande leverfunktionsvärden, hematologiska avvikelser (såsom eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), klåda och asteni.

Eftersom överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ yttrar sig på olika sätt, kan även tecken och symtom som inte nämnts här uppträda.

Behandling med modafinil ska avbrytas vid misstanke om överkänslighetsreaktioner som involverar flera organ.

Psykiatriska besvär

Patienter bör följas, vid varje dosändring och regelbundet under behandlingen, med avseende på *de novo*-utveckling eller förvärrande av redan existerande psykiatriska besvär (se nedan och i avsnitt 4.8). Om psykiatriska symtom utvecklas i samband med behandling med modafinil bör modafinil sättas ut och behandlingen inte återupptas. Försiktighet bör iaktas då modafinil ges till patienter med en anamnes där psykiatriska besvär som psykos, depression, mani, svår ångest, agitation, insomni eller drogmissbruk finns med (se nedan).

Ångest

Modafinil associeras med att ångest kan uppträda eller förvärras. Patienter med svår ångest bör endast ges modafinil vid specialistklinik.

Suicid-relaterat beteende

Suicid-relaterat beteende (inkluderande självmordsförsök och tankar på självmord) har rapporterats hos patienter som behandlats med modafinil. Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med avseende på nytillkommet eller förvärrat suicid-relaterat beteende. Behandling med modafinil ska avbrytas om suicid-relaterat beteende uppträder under behandlingen.

Psykotiska eller maniska symtom

Modafinil associeras med uppkomst eller förvärrande av psykotiska eller maniska symtom (inkluderande hallucinationer, vanföreställningar, agitation eller mani). Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med avseende på nytillkomna eller förvärrade psykotiska eller maniska symtom. Behandling med modafinil kan behöva avbrytas om psykotiska eller maniska symtom uppträder.

Bipolära besvär

Försiktighet rekommenderas då modafinil används hos patienter med komorbida bipolära besvär på grund av oro för ett möjligt påskyndande av blandade/bipolära episoder hos denna patientgrupp.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärrande av aggressivt eller fientligt beteende kan vara orsakat av behandling med modafinil. Patienter som behandlas med modafinil bör följas noga med avseende på

nyuppkommet eller förvärrat aggressivt eller fientligt beteende. Om symtom uppträder kan utsättande av modafinil vara nödvändigt.

Kardiovaskulära risker

Ett EKG rekommenderas för alla patienter innan behandling med modafinil påbörjas. Patienter med onormala fynd bör undersökas av specialist och behandlas innan behandling med modafinil övervägs.

Blodtryck och puls bör följas regelbundet hos patienter som står på modafinil. Modafinil bör sättas ut hos patienter som utvecklar arytmi eller måttlig till svår hypertoni och inte återinsätts innan detta tillstånd har utretts på lämpligt sätt och behandlats.

Modafinil tabletter rekommenderas inte för patienter med vänsterkammarhypertrofi eller cor pulmonale i anamnesen och inte heller för patienter som tidigare i samband med CNS-stimulans fått insufficiens i mitralisklaff. Detta syndrom kan uppträda tillsammans med ischemiska EKG-förändringar, bröstsmärta eller arytmi.

Insomni

Eftersom modafinil befrämjar vakenhet, bör uppmärksamhet riktas mot tecken på insomni.

Bibehållen sömnhygien

Patienter bör upplysas om att modafinil inte ersätter sömn och att god sömnhygien bör eftersträvas. Åtgärder för god sömnhygien kan inkludera översyn av koffeinintaget.

Patienter som använder hormonella antikonceptionsmedel

Sexuellt aktiva kvinnor i fertil ålder ska ha en etablerad tillförlitlig preventivmetod, innan de tar modafinil. Eftersom skyddet med hormonella antikonceptionsmedel kan vara sämre vid samtidig användning med modafinil, bör en alternativ eller kompletterande preventivmetod användas under behandlingen och två månader efter att behandlingen med modafinil avslutats (se även avsnitt 4.5 beträffande eventuell interaktion med hormonella antikonceptionsmedel).

Missbruk, felaktig användning och beroende

Det har gjorts studier med modafinil som har visat låg potential för beroende. Möjligheten för ett beroende vid långtidsbehandling kan inte helt uteslutas.

Försiktighet bör iakttas då modafinil administreras till patienter med psykisk sjukdom (se ovan) i anamnesen, missbruk av alkohol, läkemedel eller droger i anamnesen.

Hjälpämnen

Myldamo tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Modafinil kan öka sin egen metabolism genom induktion av CYP3A4/5-aktivitet, men effekten är ringa och innebär sannolikt inga signifikanta kliniska konsekvenser.

Antikonvulsiva: Samtidig administrering av potenta inducerare av CYP-aktivitet, såsom karbamazepin och fenobarbital, kan minska plasmakoncentrationerna av modafinil. På grund av en tänkbar hämning av CYP2C19 orsakad av modafinil och suppression av CYP2C9 kan clearance för fenytoin minska när modafinil administreras samtidigt. Patienter bör följas med avseende på fenytointoxicitet och upprepad

mätning av fenytoinkoncentrationen i plasma kan vara lämpligt vid start eller avslutande av behandling med modafinil.

Hormonella antikonceptionsmedel: Skyddseffekten för hormonella antikonceptionsmedel kan minska till följd av induktion av CYP3A4/5 med modafinil. Alternativ eller kompletterande preventivmetod rekommenderas för patienter som behandlas med modafinil. Användning av en tillförlitlig preventivmetod behöver även fortsätta under två månader efter det att behandlingen med modafinil avslutats.

Antidepressiva: Ett antal tricykliska antidepressiva och serotoninåterupptagshämmare metaboliseras i hög grad via CYP2D6. För patienter med CYP2D6-brist (ca 10 % av den kaukasiska populationen) blir under normala förhållanden ett metaboliskt hjälpsystem som involverar CYP2C19 mer betydelsefullt. Eftersom modafinil kan hämma CYP2C19, kan lägre doser antidepressiva krävas för denna patientgrupp.

Antikoagulantia: På grund av möjlig suppression av CYP2C9, orsakad av modafinil, kan warfarin-clearance minska då modafinil administreras samtidigt. Protrombintiden bör följas regelbundet under de 2 första månaderna av modafinil-användning och efter ändring av modafinildosen.

Övriga läkemedel: Substanser som i hög grad elimineras via CYP2C19-metabolism, såsom diazepam, propranolol och omeprazol, kan ha minskat clearance då de ges samtidigt som modafinil och en dosminskning kan vara nödvändig. *In vitro*-induktion av CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4/5-aktivitet har dessutom observerats i humana leverceller som om den uppträder *in vivo* kan minska blodnivåerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer och därigenom eventuellt minska deras terapeutiska effekt. Resultat från kliniska interaktionsstudier antyder att de mest uttalade effekterna kan vara de på substrat till CYP3A4/5 som genomgår signifikant presystemisk eliminering, främst via CYP3A-enzymen i magtarmkanalen. Bland exemplen finns ciklosporin, HIV-proteashämmare, buspiron, triazolam, midazolam samt de flesta kalciumkanalblockerarna och statinerna. I en fallrapport sågs en 50 %-ig minskning i ciklosporinkoncentration hos en patient då samtidig behandling med modafinil påbörjades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa från ett graviditetsregister och spontan rapportering, misstänks modafinil orsaka kongenitala missbildningar när det administreras under graviditeten.

Djurförsök har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Myldamo ska inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel. Eftersom modafinil kan minska effekten av hormonella antikonceptionsmedel krävs alternativa tilläggsmetoder för antikonception (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att modafinil/metaboliter utsöndras i mjölk (se ytterligare information i avsnitt 5.3).

Modafinil ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det saknas fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter med onormala sömnnivåer, som tar modafinil, ska informeras om att deras nivåer av vakenhet kanske inte återgår till det normala. Patienter med överdriven sömnighet, även de som tar modafinil, ska regelbundet utvärderas gällande vakenhetsgrad och om lämpligt tillrådas att undvika att köra eller att utföra någon annan potentiell farlig aktivitet. Biverkningar såsom dimsyn eller yrsel kan också påverka körförmågan (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden. Frekvensen av biverkningar ansedda som åtminstone möjligt relaterade till behandling i kliniska prövningar med 1 561 patienter som tagit modafinil klassificerades på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Den vanligast rapporterade biverkningen är huvudvärk som förekommer hos ungefär 21 % av patienterna. Den är vanligen mild till måttlig, dosrelaterad och försvinner inom några dagar.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: faryngit, sinuit

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili, leukopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: lindrig allergisk reaktion (t.ex. hösnuvesymtom)

Ingen känd frekvens: angioödem, urtikaria (nässelutslag), allergiska reaktioner (med feber, hudutslag, lymfadenopati och tecken på samtidig påverkan på andra organ), anafylaxi

Metabolism och nutrition

Vanliga: minskad aptit

Mindre vanliga: hyperkolesterolemi, hyperglykemi, diabetes mellitus, ökad aptit

Psyksiska störningar

Vanliga: nervositet, insomni, ångest, depression, onormala tankar, förvirring, irritabilitet

Mindre vanliga: sömnstörning, emotionell labilitet, minskad libido, fientlighet, depersonalisation, personlighetsstörning, onormala drömmar, agitation, aggression, självmordstankar, psykomotorisk hyperaktivitet

Sällsynta: hallucinationer, mani, psykos

Ingen känd frekvens: vanföreställningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Vanliga: yrsel, somnolens, parestesier

Mindre vanliga: dyskinesi, hypertoni, hyperkinesi, amnesi, migrän, tremor, vertigo, CNS-stimulering, hypestesi, inkoordination, rörelsestörning, talstörning, smakförvrängning

Ögon

Vanliga: dimsyn

Mindre vanliga: synstörning, torra ögon

Hjärtat

Vanliga: takykardi, palpitation

Mindre vanliga: extrasystole, arytm, bradykardi

Blodkärl

Vanliga: vasodilatation

Mindre vanliga: hypertention, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné, ökad hosta, astma, epistaxis, rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärtor, illamående, muntorrhet, diarré, dyspepsi, förstoppning

Mindre vanliga: flatulens, reflux, kräkning, dysfagi, glossit, munsår

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: svettning, utslag, akne, pruritus

Ingen känd frekvens: allvarliga hudreaktioner, inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: ryggvärk, nackvärk, myalgi, myasteni, benkramper, artralgi, ryckningar

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: onormal urin, frekventa urintömningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbnings

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, bröstsmärtor

Mindre vanliga: perifert ödem, törst

Undersökningar

Vanliga: onormala leverfunktionstester, dosrelaterad förhöjning av alkalinfosfatas och gammaglutamyltransferas har observerats

Mindre vanliga: onormalt EKG, viktökning, viktninskning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Dödsfall har förekommit vid överdosering av enbart modafinil eller i kombination med andra läkemedel. Symtom som ofta följt med överdosering av modafinil, enbart eller i kombination med andra läkemedel, har inkluderat: insomni, symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, desorientering, förvirring, agitation, ångest, excitation och hallucination; digestionsförändringar såsom illamående och diarré och kardiovaskulära förändringar såsom takykardi, bradykardi, hypertoni och bröstsmärtor.

Behandling

Kräkningsprovokation eller ventrikelsköljning ska övervägas. Sjukhusvistelse och uppföljning av psykomotorisk status; kardiovaskulär övervakning eller övervakning till dess patientens symtom har gått över rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika.
ATC-kod: N06BA07

Verkningsmekanism

Modafinil förbättrar vakenhet hos olika species, inklusive människa. De exakta mekanismer genom vilka modafinil stimulerar vakenhet är inte kända.

Farmakodynamisk effekt

I icke-kliniska modeller ger modafinil liten till försumbara interaktioner med receptorer som är involverade i regleringen av sömn/vakentillstånd (t.ex. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, noradrenalin, orexin och serotonin). Modafinil inhiberar inte heller aktiviteterna hos adenylatcyklas, katekol-O-metyltransferas, glutamatdekarboxylas MAO-A eller B, kväveoxidsyntas, fosfodiesteras II-VI eller tyrosinhydroxylas. Samtidigt som modafinil inte är en direktverkande dopaminreceptoragonist, tyder *in vitro*- och *in vivo*-data på att modafinil binds till dopamintransportörer och inhiberar återupptag av dopamin. De vakenhetsstimulerande effekterna av modafinil motverkas av D1/D2-receptorantagonister, vilket tyder på att modafinil har en indirekt agonistaktivitet.

Modafinil verkar inte vara en direkt α_1 -adrenoceptor-agonist. Modafinil binds emellertid till noradrenalintransportörer och inhiberar noradrenalinupptag, men dessa interaktioner är svagare än de som observerats med dopamintransportörer. Trots att modafinil-inducerad vakenhet kan dämpas av α_1 -adrenoceptor-antagonisten prazosin i andra assay-system (t.ex. sädesledare) som svarar på α_1 -adrenoceptoragonister, var modafinil inaktiv.

I icke-kliniska modeller gav lika vakenhetsstimulerande doser av metylfenidat och amfetamin ökad neuronal aktivering i hela hjärnan, medan modafinil till skillnad från klassiska psykomotorstimulantia till övervägande del påverkar delar av hjärnan som är delaktiga i reglering av uppvaknande, sömn, vakenhet och vaksamhet.

Hos människor återställer modafinil nivån och/eller förbättrar längden av vakenheten och alerthet under dagen i relation till given dos. Administrering av modafinil ger elektrofysiologiska förändringar som tyder på ökad vakenhet och förbättringar av objektiva mätningar i förmåga att bibehålla vakenhet.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av modafinil hos patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) som uppvisade överdriven sömnhet på dagen trots behandling med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP) har studerats i randomiserade kliniska korttids-prövningar. Fastän statistiskt signifikanta förbättringar av sömnen noterades, var graden av effekt och svarsfrekvens för modafinil liten utvärderat med objektiva mätmetoder och begränsat till en liten subpopulation av behandlade patienter. Med hänsyn till detta och på grund av dess kända säkerhetsprofil överväger riskerna den visade effekten.

Tre epidemiologiska studier som alla använde en design med långsiktig observationell inceptionskohort utfördes i administrativa databaser för att bedöma den kardiovaskulära risken med modafinil. En av de tre studierna tydde på en ökad incidens av frekvensen av stroke hos modafinilbehandlade patienter jämfört med patienter som inte behandlats med modafinil men resultaten för de tre studierna var inte samstämmiga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Modafinil är ett racemat och enantiomererna har olika farmakokinetik där eliminationen $t_{1/2}$ av R-isomeren är tre gånger den för S-isomeren hos vuxna människor.

Absorption

Modafinil absorberas väl och maximal plasmakoncentration nås ungefär två till fyra timmar efter administrering.

Mat påverkar inte den totala biotillgängligheten av modafinil; dock kan absorption ($t_{\max}$) fördröjas med ungefär en timme om det tas tillsammans med mat.

Distribution

Modafinil är måttligt bunden till plasmaproteiner (ca 60 %), främst albumin, vilket tyder på att det är en liten risk för interaktion med starkt bindande läkemedel.

Biotransformation

Modafinil metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten (40–50 % av dosen) modafinilsyra, har ingen farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Utsöndringen av modafinil och dess metaboliter sker huvudsakligen via njurarna, med endast en liten del som elimineras i oförändrad form (<10 % av dosen).

Den totala halveringstiden för eliminering av modafinil vid upprepad administrering är ungefär 15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för modafinil är linjära och tidsberoende. Systemisk exponering ökar dosproportionerligt inom området 200–600 mg.

Nedsatt njurfunktion

Svår kronisk njursvikt (kreatininclearance upp till 20 ml/min) påverkade inte signifikant farmakokinetiken av modafinil vid administrering av 200 mg, men exponeringen av modafinilsyra ökade 9-faldigt. Det finns inte tillräckligt med information för att fastställa säkerhet och effekt av dosering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros minskade oral clearance av modafinil med ungefär 60 % och steady-statekoncentrationen fördubblades jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras till hälften.

Äldre

Det finns begränsade data från användning av modafinil hos äldre. Med tanke på eventuellt lägre clearance och ökad systemisk exponering rekommenderas att patienter över 65 års ålder inleder behandlingen med 100 mg dagligen.

Pediatrik population

För patienter, 6 till 7 års ålder, beräknas halveringstiden till ungefär 7 timmar och ökar med stigande ålder tills halveringstiden närmar sig den för vuxna (ungefär 15 timmar). Skillnaden i clearance kompenseras till viss del av att yngre patienter är mindre och har lägre vikt, vilket resulterar i jämförbar exponering efter administrering av jämförbara doser. Högre nivåer av en av de cirkulerande metaboliterna, modafinilsulfon, finns hos barn och ungdomar jämfört med vuxna.

Efter upprepad dosering av modafinil hos barn och ungdomar observeras dessutom en tidsberoende minskning i systemisk exponering som planar ut efter ungefär 6 veckor. Så snart steady-state har uppnåtts verkar inte de farmakokinetiska egenskaperna hos modafinil ändras efter fortsatt administrering upp till 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar ingen särskild fara för människor baserat på konventionella studier av toxicitet med en och upprepad dos, genotoxicitet och cancerframkallande potential. Modafinil plasmaexponering hos djur var dock i allmänhet mindre än eller liknande den som förväntades hos människor.

Vid exponeringar som liknar humana nivåer vid rekommenderad humandos ökade modafinil något tiden att para sig hos honråttor och inducerade embryotoxiska, men inga teratogena effekter hos två arter (råttor och kaniner). I den peri-postnatal studien på råttor ökade antalet honor med dödfödda ungar något vid exponeringar under humana nivåer, men postnatal utveckling påverkades annars inte negativt vid exponeringar som liknar mänskliga nivåer. Modafinilkoncentrationen i mjölk var cirka 11,5 gånger högre än i plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet i plastburk: 4 månader efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita blisterkartor av PVC/PVdC-aluminium
Förpackningsstorlekar: 30, 60 eller 90 tabletter

Vita ogenomskinliga HDPE-burkar med lock av polypropen med värmeförseglad förslutning innehållande vadd och torkmedel.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56382

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-08-09
Datum för förnyat godkännande: 2023-05-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-15