

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MODİVİGİL 200 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablet; 200 mg modafinil içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	200.00 mg
Kroskarmelloz sodyum	30.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, çift tarafi çentikli, oblong, bikonveks tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MODİVİGİL, 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 yanıtı 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).

**Geriyatrik 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**

MODİVİGİL 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, MODİVİGİL 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 modafinil kullanımı sırasında referans sınırlar, paranoid sınırlar ve duyuşal halüsinasyonlar ile uyku yoksunluğu gelişmiştir. İlacın kesilmesinden 36 saat sonra psikoz ile ilgili hiçbir delil kalmamıştır. Psikoz hikâyesi olan hastalarda MODİVİGİL 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 artırabilirse 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.

Laktoz uyarısı:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

MODİVİGİL'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 MODİVİGİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MODİVİGİL 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: Farenjit, sinüzit

#### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Seyrek: Eozinofili, lökopeni

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Minör alerjik reaksiyonlar (örneğin saman nezlesi belirtileri)

Bilinmeyen sıklıkta: Anjiödem, 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 alkalın fosfataz ve gama glutamil transferaz değerlerinde artış gözlenebilir.

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, alfa<sub>1</sub> 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 beyinin 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 karsinogenesis 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:**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)  
Prejelatanize nişasta  
Kroskarmelloz sodyum  
Povidon  
Talk  
Silikon dioksit  
Magnezyum stearat

**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:**

30 tablet içeren Alüminyum-Alüminyum blisterler içerisinde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyallerin bertarafının 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliği hükümlerine göre yapılması gerekmektedir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Liba Laboratuvarları A.Ş.  
Beykoz/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2020/253

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 09.12.2020

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**