

PROSPEKTÜS

MODIODAL® TABLET

100 mg Modafinil

Formül:

Beher tablet içinde etken madde olarak 100 mg modafinil bulunur.

Diğer Bileşenler:

Laktoz, mısır nişastası, magnezyum monosilikat, modifiye edilmiş sodyum karmeloz, povidon, talk ve magnezyum stearat.

Farmakodinamik özellikler:

2-[(difenilmetil)sülfinil]] asetamid yapısında olan modafinil oral olarak kullanılan uyanıklık sağlayıcı bir ajandır. Modafinil'in uyanıklık sağlayıcı etki mekanizması bilinmemektedir. Her ne kadar farmakolojik özellikleri farklı olsa da amfetamin ve metilfenidat gibi sempatomimetik aminlere benzer uyanıklık sağlayıcı etkilere sahiptir.Yapılan çalışmalarda, modafinil'in yüksek frekanslı alfa dalgalarını artırırken delta ve teta dalga aktivitelerini azalttığı ve bu etkinin mental uyarılmadaki genel artışla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Modafinil, farmakolojik olarak uygun konsantrasyonlarda uyku/uyanıklık ile ilgili en etkili reseptörlere (noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA, adenzin, histamin-3, melatonin veya benzodiazepin reseptörleri dahil) bağlanmaz. Ayrıca MAO-B ve fosfodiesteraz II-V aktivitelerini de inhibe etmez.

Modafinil'in doğrudan veya dolaylı etkili dopamin reseptör agonisti olmadığı saptanmıştır ve arttırılmış dopaminerjik aktiviteyi araştıran bir çok in vivo prelinik modelde aktif değildir. İn vitro olarak modafinil, dopamin geri emilim bölgelerine bağlanarak ekstraselüler dopamin artışına sebep olur fakat dopamin salınımında bir artış söz konusu değildir. Prelinik modelde amfetamin ile indüklenen uyanıklık, bir dopamin reseptör antagonisti olan haloperidol ile antagonize edilirken modafinil ile indüklenen uyanıklığa haloperidolün etkisi yoktur. Modafinil, doğrudan veya dolaylı etkili bir α -1 adrenerjik agonisti gibi görünmemektedir.

Farmakokinetik özellikler:

Modafinil, enantiyomerleri farklı farmakokinetiklere sahip olan rasemik bir bileşiktir (sabit konsantrasyonda %10 d-isomer ve %90 l-isomer).

Modafinil'in enantiyomerlerinin farmakokinetikleri verilen dozdan bağımsız olarak doğrusaldır. Modafinil'in oral yolla alınmasından sonra emilimi iyi fakat yavaştır. Doruk plazma konsantrasyonuna sindirim sonrasında 2-4 saatte ulaşılır. Verilen doz oranında emilen miktarlar artar.

Modafinil özellikle albumin olmak üzere plazma proteinlerine orta derecede bağlanır(% 62).

Modafinil karaciğer tarafından metabolize edilir. Esas metabolit olan asit modafinil (dozun % 40-50'si) farmakolojik etkiye sahip değildir. Modafinil, %10'dan daha az oranda değişmeden ve metabolitleri halinde idrarla atılır.

Modafinil'in atılım yarı-ömrü uzundur (10-12 saat) ve günde 1 veya 2 doz ile tedavi uygulanmasına olanak sağlar.

Endikasyonları:

Modiodal[®], hafiften şiddetliye kadar vardiyalı meslek uyku bozuklukları (SWSD), obstrüktif uyku apne/hipopne sendromu (OSAHS), idiopatik hipersomnia ve narkolepsiye bağlı aşırı uyku eğilimi olan hastalarda uyanıklığı arttırmak için ve tedavisinde endikedir.

Kontrendikasyonlar

Modafinil'e karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar Modiodal tablet kullanmamalıdır.

Uyarılar/ Önlemler:

Genel

Her ne kadar Modafinil'in fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemiş olsa da; merkezi sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişikliğe neden olabilir. Hastalara, MODİODAL[®] tedavisi sırasında araç veya makine kullanım kabiliyetlerinin etkilenmediğinden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir.

Kardiovasküler Sistem

Sol ventrikül hipertrofi olan hastalar ve MSS uyarıcıları ile bağlantılı iskemik EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı, aritmi veya mitral kapak prolapsının diğer belirgin klinik tablolarını geliştirmiş hastalarda Modafinil kullanılması önerilmez.

Modafinil yakın zamanda miyokard enfaktüs 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.

Merkezi Sinir Sistemi

Sağlıklı bir gönüllüde 600 mg MODİODAL[®] kullanımı sırasında referans sanrılar, paranoid sanrılar ve duyuşal halüsinasyonlar ile uyku yoksunluğu gelişmiştir. İlacın kesilmesinden 36 saat sonra psikoz ile ilgili hiçbir delil kalmamıştır. Psikoz hikayesi olan hastalarda MODİODAL[®] kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalar

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

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar

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

Yaşlı hastalar

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

Kontraseptif kullanan hastalar

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.

Alerjik reaksiyonlar

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

Pediyatrik kullanım

16 yaş altı çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği bilinmediğinden kullanılmamalıdır.

Geriyatrik kullanım

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

Gebelik ve laktasyonda kullanım:

Gebelik kategorisi C' dir

Modafinil tedavisi sırasında veya tedavi önerildiğinde hasta gebe veya emziriyor ise doktorunu bilgilendirmelidir.

Modafinil ile gebelik döneminde yürütülen klinik çalışmalar bulunmadığından, bu dönemlerde kullanımı ancak doktorun tedavi ile elde edilecek potansiyel yararın potansiyel risklerden daha fazla olduğuna karar vermesiyle söz konusu olabilir.

Araç ve makine kullanımına etkisi

Modafinil'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Yan Etkiler/Advers Etkiler

Modafinil genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Klinik çalışmalarda gözlenen advers etkilerin çoğu hafif veya orta derecededir. Modafinil ile en sık rastlanan advers etkiler; baş ağrısı, enfeksiyon, bulantı, sinirlilik, anksiyete ve uykusuzluktur.

Modafinil ile (200 mg/gün ve 400 mg/gün) yürütülen plasebo kontrollü çalışmada ortaya çıkan yan etkiler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:¹

		<u>Modafinil</u> (n=368)	<u>Plasebo</u> (n=185)
<u>Tüm vücut</u>	Baş ağrısı	%50	%40
	Göğüs ağrısı	%2	%1
	Boyun ağrısı	%2	%1
	Titreme	%1	–
	Boyun sertliği	%1	–
	Ateş/Titreme	%1	–
	<u>Sindirim Sistemi</u>	Bulanti	%13
Diyare		%8	%4
Ağız kuruluğu		%5	%1
Anoreksi		%5	%1
Anormal karaciğer fonksiyonu		%3	%2
Kusma		%2	%1
Ağız ülseri		%1	–
Jinjit		%1	–
Susuzluk hissi		%1	–
<u>Solunum Sistemi</u>	Rinit	%11	%8
	Faranjit	%6	%3
	Akciğer hastalığı	%4	%2
	Dispne	%2	%1
	Astım	%1	–
	Epistaksis	%1	–
<u>Sinir Sistemi</u>	Sinirlilik	%8	%6
	Baş dönmesi	%5	%4
	Depresyon	%4	%3
	Anksiyete	%4	%1
	Katapleksi	%3	%2
	Insomnia	%3	%1
	Parestezi	%3	%1
	Diskinezi	%2	–
	Hipertoni	%2	–
	Konfüzyon	%1	–
	Amnezi	%1	–
	Emosyonel labilite	%1	–
	Ataksi	%1	–
Tremor	%1	–	
<u>Kardiovasküler</u>	Hipotansiyon	%2	%1
	Hipertansiyon	%2	–
	Vazodilatasyon	%1	–
	Aritmi	%1	–
	Senkop	%1	–
<u>Kan/Lenfatik</u>	Eozinofili	%2	–
<u>Özel Duyular</u>	Ambliyopi	%2	%1
	Anormal görme bozukluğu	%2	–
<u>Metabolik/Beslenme</u>	Hiperglisemi	%1	–
	Albüminüri	%1	–

<u>Kas-İskelet</u>	Eklem rahatsızlığı	%1	–
<u>Deri/Apendiks</u>	Herpes simpleks	%1	–
	Kuru cilt	%1	–
<u>Ürogenital</u>	Anormal idrar	%1	–
	Üriner retansiyon	%1	–
	Anormal ejakulasyon	%1	–

*Yapılan çalışmalarda modafinil ile plasebo grupları arasında ortaya çıkan advers etkilerde Modafinil grubunda plasebo grubuna göre insidansı en az %1 daha fazla olan yan etkiler belirtilmiştir.

Modafinil'in pazarlanmasından sonra, görülen ve bildirilen diğer yan etkiler arasında;

- Merkezi sinir sistemi: psikoz semptomları, mania semptomları,
- Dermatolojik sistem: ciddi deri reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu ve eritem multiform vakaları dahil),
- Aşırı duyarlılık: ürtiker, anjiyoödem yer almaktadır.

“BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ”

İlaç Etkileşimleri:

- Sitokrom P450 ve diğer hepatik enzimler tarafından metabolize edilen veya bu enzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar ile Modafinil arasında etkileşim görülebilir.
- Modafinil ile birlikte kullanıldığında diazepam, mefenitoin, fenitoin, propranolol ve warfarin seviyeleri artabilir. CYP2D6 izoenzim eksikliğinde CYP2C19'un sekonder bir metabolik yol olarak devrede olduğu popülasyonlarda Modafinil ile birlikte kullanıldığında trisiklik antidepresanların ve selektif serotonin geri alım (reuptake) inhibitörlerinin konsantrasyonlarında artış görülebilir.
- Oral kontraseptifler, siklosporin ve daha az olarak teofilin serum konsantrasyonları modafinil ile birlikte kullanıldıklarında azalabilir.
- Fenobarbital, karbamazepin ve rifampin gibi CYP3A4'ü indükleyen ajanları Modafinil seviyelerinde azalmaya neden olabilirler.

Modafinil'in 400 mg/gün ve üzerindeki dozda kronik kullanımında kendi metabolizmasını indükleyebileceği olasılığı da göz önünde tutulmalıdır.

Karsinojenesis, mutajenezis ve fertilité üzerine etkiler

Yapılan çalışmalarda her ne kadar karsinojenite ve mutajenite ile ilgili bir bulgu elde edilmemişse de Modafinil'in karsinojenik ve mutajenik potansiyeli tam olarak bilinmemektedir. Modafinil'in fertilité üzerine etkisi görülmemiştir.

Bağımlılık yapma potansiyeli

Modafinil uyanıklık sağlayıcı ve lokomotor aktiviteyi artırıcı etkilerinin yanında psikoaktif ve öforik etkilere sahiptir ve diğer MSS uyarıcılarında olduğu gibi ruhsal durumu algılama, düşünme ve hislerde değişmelere neden olabilir. In vitro çalışmalar Modafinil'in dopamin geri emilim bölgelerine bağlanarak ekstraselüler dopamin miktarında artışa neden olduğunu ancak dopamin salınımını etkilemediğini

göstermektedir. Doktorlar özellikle geçmişinde ilaç veya uyarıcı bağımlılığı olan hastalarını yakından takip etmelidir. Hastalar bağımlılık veya yanlış kullanım belirtileri açısından izlenmelidir (örnek; dozlarda artış veya ilaca ihtiyaç duyma davranışları). İlaç bağımlılarında yapılan bir çalışma sonucunda Modafinil'in (200, 400 ve 800 mg) bağımlılık yapma potansiyeli metilfenidatı göre nispi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Modafinil ile görülen psikoaktif ve öforik etkiler ile hisler diğer MSS stimulanları (metilfenidat) ile görülen etkilerle uyumludur.

Kesilme sendromu

Faz-3 kontrollü klinik çalışmada, modafinil 9 haftalık kullanımdan sonra kesilme sendromu açısından değerlendirilmiştir. Modafinil'in kesilmesinden sonra 14 gün boyunca kesilme sendromuna ait hiçbir spesifik semptom gözlenmemiştir.

Kullanım Şekli ve Dozu:

- Narkolepsi ve obstrüktif uyku apne/ hipopne sendromu: Günlük doz 2- 4 tablettir (200-400 mg). Hastanın yanıtına göre, sadece bir sabah dozu yada ikiye bölünmüş doz olarak sabah ve öğlen günde iki kez verilebilir.

- Orta dereceden şiddetliye kadar kronik vardiyalı meslek uyku bozuklukları:Önerilen total günlük doz, gece vardiyasının başlangıcından yaklaşık 1 saat önce günde 1 kez alınan 200 mg'dır. Doktorunuz tarafından başka bir talimat verilmedikçe, önerilen günlük doz aşılmamalıdır,

- Child Pugh kategorizasyonuna göre C grubu karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz yarıya indirilmelidir (Bakınız uyarılar/önlemler).

- Yaşlı hastalarda MODİODAL® ve metabolitlerinin eliminasyonu yaşlanmaya bağlı olarak azalabilir. Bu nedenle bu yaş grubunda **dozların daha düşük önerilmesine dikkat edilmelidir** (Bakınız uyarılar/önlemler).

Kullanma Talimatı:

- Günlük doz 2- 4 tablettir (200-400 mg). Hastanın yanıtına göre, sadece bir defa sabah verilir yada ikiye bölünmüş doz olarak sabah ve öğlen günde iki defa verilebilir.

- Modiodal® tablet suyla yutulmalıdır. Mide rahatsızlığı olan kişilerin tableti yemeklerle birlikte alması önerilir.

Doz aşımı:

Aşırı dozda ilaç alınmasından sonra görülen en önemli belirti uykusuzluktur. Eksitasyon veya ajitasyon, insomnia ve hemodinamik parametrelerde hafif veya orta derecede artışlar görülür. Ayrıca yüksek dozlarda anksiyete, iritabilite, agresif davranışlar, konfüzyon, sinirlilik, tremor, palpasyonlar, uyku problemleri, bulantı, diyare ve azalmış protrombin zamanı rapor edilmiştir.

Doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. Böyle durumlarda eğer hastada bir kontrendikasyon yoksa midesi yıkanır , gerekli semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır. Kardiovasküler izleme yapılır ve 48 saat gözlem altında tutulur.

Saklama Koşulları:

Ürünün raf ömrü 3 yıldır. Modiodal tablet, 25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında, ısı ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Ticari Takdim Sekli ve Ambalaj Muhtevası:

PVC/ Alüminyum blister içinde 30 tabletlik ticari ambalajlar halinde mevcuttur.

Ruhsat Sahibi ve Dağıtıcı Firma İsim ve Adresi:

**GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.,
Mustafa Kemal Mah., 50. Sok, 06520, Bilkent/ Çankaya/ANKARA**

Ruhsat Tarih ve No:

30/4/2003- 113/92

Üretim Yeri İsim ve Adresi:

CEPHALON France, 20, rue Charles Martigny, 94700- MAISONS ALFORT, FRANSA.

Reçeteli satılır.

Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Beklenmeyen bir etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz.

Hekime danışmadan kullanılmamalıdır.