

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Modiodal 100 mg töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 100 mg af modafinili.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 68 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla

Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, 13 x 6 mm, hylkjalaga merktar með „100“ á annarri hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Modiodal er ætluð fullorðnum til meðferðar á óhóflegri syfju í tengslum við svefnflog (narcolepsy) með eða án máttleysiskasta (cataplexy).

Óhófleg syfja er skilgreind sem erfiðleikar við að halda vökuvitund og auknar líkur á að sofna við óhentugar aðstæður.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með þekkingu á ofangreindum ábendingum á að hefja meðferðina eða hafa eftirlit með henni (sjá kafla 4.1).

Greining svefnfloga skal vera í samræmi við leiðbeiningar um alþjóðlega flokkun svefntruflana ICSD2 (International Classification of Sleep Disorders).

Fylgjast skal með sjúklingnum og meta klínískt þörf á meðferð, reglulega.

#### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 mg á dag. Dagskammtinn má taka í einu lagi á morgnana eða í tveimur skömmtum, einn á morgnana og einn í hádeginu, samkvæmt mati læknisins og svörum sjúklings.

Sjúklingum með ófullnægjandi svörum eftir 200 mg upphafsskammt af modafinil má gefa allt að 400 mg í einum skammti eða skipta honum niður í tvo skammta.

#### Langtímanotkun

Læknar sem ávísa modafinil til lengri tíma eiga að endurmeta langtímanotkun reglulega fyrir hvern og einn því langtímaverkun modafinils hefur ekki verið metin (>9 vikur).

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja nægjanlegar upplýsingar fyrir til að meta öryggi og verkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal minnka skammta af modafinili um helming (sjá kafla 5.2).

### Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun modafinils hjá öldruðum. Vegna þess að hugsanlegt er að úthreinsun sé minni og að altæk útsetning sé aukin er ráðlagt að upphafsskammtur sjúklunga eldri en 65 ára sé 100 mg á sólahring.

### Börn

Modafinil á ekki að nota hjá börnum yngri en 18 ára vegna óvissu um öryggi og verkun (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar á að gleypa í heilu lagi.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ómeðhöndlaður meðalalvarlegur/alvarlegur háþrýstingur.

Hjartsláttartruflanir.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Greining svefntruflana

Modafinil á aðeins að nota hjá sjúklingum sem hafa verið metnir með tilliti til óhóflegrar syfju og greining svefnfloga verið í samræmi við ICSID viðmið. Auk sögu sjúklings felst þannig mat yfirleitt í svefnmælingum á rannsóknarstofu og þegar aðrar hugsanlegar orsakir svefnsækni hafa verið útilokaðar.

### Alvarleg útbrot m.a. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju og lyfjaútpot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum

Greint hefur verið frá alvarlegum útbrotum við notkun modafinils, sem komu fram 1-5 vikum eftir upphaf meðferðar og kröfðust sjúkrahúsinnlagnar og stöðvun meðferðar. Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik eftir lengri meðferð (t.d. 3 mánuði). Í klínískum rannsóknum með modafinili var tíðni útbrot sem leiddi til þess að hætta þurfti meðferð u.þ.b. 0,8% (13 af 1.585) hjá börnum (<17 ára), þar með talin alvarleg útbrot. Í klínískum rannsóknum á modafinil hefur ekki verið greint frá alvarlegum útbrotum hjá fullorðnum (0 af 4.264). **Hætta skal meðferð með modafinili við fyrstu merki útbrot og ekki á að hefja hana aftur** (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegra útbrot m.a. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju og lyfjaútpot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum hjá fullorðnum og börnum eftir markaðssetningu á heimsvísu.

### Börn

Vegna þes að öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest í samanburðarrannsóknum hjá börnum og vegna hættu á alvarlegu ofnæmi í húð og geðrænum aukaverkunum er notkun modafinils ekki ráðlögð hjá börnum (undir 18 ára).

### Fjöllíffæraofnæmisviðbrögð

Fjöllíffæraofnæmisviðbrögð þar með talið a.m.k. eitt dauðsfall hafa komið fram eftir markaðssetningu skömmu eftir að byrjað var að taka modafinil.

Þótt fjöldi skýrsla sé takmarkaður geta fjöllíffæraofnæmisviðbrögð leitt til sjúkrahúsinnlagnar eða verið lífshættuleg. Ekki er vitað hvaða þættir segja fyrir um hættu á alvarlegum fjöllíffæraofnæmisviðbrögðum í tengslum við modafinili. Merki um þessa aukaverkun voru margvísleg. Hinsvegar voru sjúklingar yfirleitt, en þó ekki eingöngu, með hita og útbrot sem tengdust öðrum líffærum. Annað tengt er hjartavöðvabólga, lifrabólga, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, óeðlileg blóðmynd (t.d. eósínfíklafjöld, hvítkornafæð, blóðflagnafæð), kláði og þróttleysi.

Vegna þess að fjöllíffæraofnæmisviðbrögð er víðfeðmt hugtak geta einkenni frá öðrum líffærakerfum, en tilgreind eru hér, komið fram.

Ef grunur er um fjöllíffæraofnæmisviðbrögð skal hætta meðferð með modafinil.

### Geðrænir kvillar

Fylgjast skal með sjúklingum þegar skömmtum er breytt og reglulega meðan á meðferð stendur með tilliti til nýrra eða versnandi geðrænna einkenna (sjá hér að neðan og kafla 4.8). Ef geðræn einkenni koma fram meðan á meðferð með modafinil stendur skal hætta meðferð og ekki á að hefja hana aftur. Gæta skal varúðar þegar modafinil er gefið sjúklingum með sögu um geðræna kvilla m.a. geðrof (psychosis), þunglyndi, oflæti, alvarlegan kvíða, uppnám, svefnleysi eða efnamisnotkun (sjá hér að neðan).

### Kvíði

Modafinil tengist kvíða, getur hrundið honum af stað eða kvíði sem fyrir er getur versnað. Sjúklingar með alvarlegan kvíða eiga aðeins að fá meðferð með modafinili á sérfræðideild.

### Sjálfsvígstengd hegðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígstengdri hegðun (m.a. sjálfsvígstilraunum og sjálfsvígshugleiðingum) hjá sjúklingum sem fá modafinil. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá modafinil með tilliti til sjálfsvígstengdrar hegðunar. Komi sjálfsvígstengd einkenni fram í tengslum við modafinil skal hætta meðferð.

### Einkenni geðrofs eða oflætis

Modafinil getur hrundið einkennum geðrofs eða oflætis af stað eða einkennum sem fyrir eru geta versnað (m.a. ofskynjanir, ranghugmyndir, uppnám eða oflæti). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til einkenna geðrofs eða oflætis. Ef einkenni geðrofs eða oflætis koma fram getur þurft að hætta meðferð með modafinili.

### Geðhvarfasýki

Gæta skal varúðar við notkun modafinils hjá sjúklingum sem einnig eru með geðhvarfasýki vegna hættu á blönduðum fasa/oflætisfasa hjá þeim sjúklingum.

### Árásargjörn- eða fjandsamleg hegðun

Tilkoma eða versnandi árásargirmi eða fjandsamleg hegðun getur verið af völdum modafinils. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá modafinil með tilliti til árásargirmi eða fjandsamlegrar hegðunar. Ef einkenni koma fram getur þurft að hætta meðferð með modafinili.

### Hjarta og æðakerfi

Hjartarafrit er ráðlagt hjá öllu sjúklingum áður en meðferð með modafinili er hafin. Ef niðurstöður eru óeðlilegar á sérfræðingur að meta og meðhöndla sjúklinginn frekar áður en meðferð með modafinili er hugleidd. Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi og púlsi hjá sjúklingum sem fá modafinil. Hætta skal gjöf modafinils hjá sjúklingum sem fá hjartsláttaróreglu eða meðalalvarlegan/alvarlegan háþrýsting og ekki skal hefja meðferð að nýju fyrr en eftir fullnægjandi mat og meðferð. Modafinil töflur eru ekki ráðlagðar sjúklingum með sögu um þykknun vinstri slegils, hægri hjartabilun (cor pulmonale) eða sjúklingum með míturlokusig (mitral valve prolapse), þegar heilkenni míturlokusigs hafa komið fram við fyrri gjöf lyfja sem verka örvandi á miðtaugakerfið. Þessi heilkenni geta komið fram sem breytingar á hjartarafriti vegna súrefnisskorts, brjóstverks eða hjartsláttaróreglu.

### Svefnleysi

Vegna þess að modafinil stuðlar að vökuvitund skal gæta varúðar við merki um svefnleysi.

### Viðhald svefnvenja

Upplýsa skal sjúklinga um að modafinil kemur ekki í stað svefns og að halda skuli góðum svefnvenjum. Liður í að tryggja góðar svefnvenjur getur m.a. verið að endurskoða kaffidrykkju.

### Sjúklingar sem nota hormónagetnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri sem lifa kynlífi eiga að ákveða notkun getnaðarvarna áður en modafinil er tekið. Vegna þess að notkun modafinils getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna er ráðlagt að nota aðra getnaðarvörn samhliða og í tvo mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá einnig kafla 4.5 um hugsanlega milliverkun við hormónagetnaðarvarnir).

### Misnotkun, röng notkun, dreifing til annarra og ávanabinding

Gerðar hafa verið rannsóknir á modafinili sem hafa sýnt fram á að líkur eru á að sjúklingur geti orðið háður lyfinu, og ekki er hægt að útiloka slíkt algjörlega eftir langtímanotkun. Gæta skal varúðar við gjöf modafinils hjá sjúklingum með sögu um geðræn vandamál (sjá hér að ofan), sögu um misnotkun áfengis, lyfja eða ólöglegra efna.

### Hjálparefni

#### *Laktósi*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Modafinil getur aukið eigin umbrot vegna CYP 3A4/5 virkjunar en áhrifin eru væg og klínísk þýðing því ólíkleg.

### Krampaleysandi lyf

Samhliðanotkun öflugra virkja CYP virkni t.d. carbamazepin og fenobarbital geta dregið úr þéttni modafinils í plasma. Vegna hugsanlegrar hömlunar modafinils á CYP2C19 og bælingar á CYP2C9 getur dregið úr úthreinsun fenytoins þegar modafinil er gefið samhliða. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til eituverkana fenytoins og ágætt er að mæla þéttni fenytoins í plasma reglulega til þess að fylgjast með hvenær og hvort hefja/hætta skuli meðferð með modafinili.

### Hormónagetnaðarvarnir

Virgni getnaðarvarnataflna getur minnkað vegna virkjunar CYP3A4/5 fyrir tilstilli modafinils. Ráðlagt er að nota aðrar getnaðarvarnir eða viðbótargetnaðarvarnir hjá sjúklingum sem fá modafinil. Nota skal fullnægjandi getnaðarvarnir áfram í tvo mánuði eftir að meðferð með modafinili lýkur.

#### Þunglyndislyf

Sum þríhringlaga þunglyndislyf og sértækir serotoninendurupptökuhemlar umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6. Hjá sjúklingum með CYP2D6 skort (u.þ.b. 10% hvíta kynstofnsins) verða umbrot fyrir tilstilli CYP2C19, sem venjulega er óverulegt, mikilvægara. Vegna þess að modafinil getur hamlað CYP2C19 getur verið nauðsynlegt að minnka skammt þunglyndislyfja hjá þessum sjúklingum.

#### Segavarnarlyf

Vegna hugsanlegrar bælingar CYP2C9 vegna modafinils getur dregið úr útskilnaði warfarins þegar modafinil er gefið samhliða. Mæla skal prótrombín tímann reglulega fyrstu 2 mánuði eftir að taka modafinils hefst og þegar skömmtum er breytt.

#### Önnur lyf

Úthreinsun lyfja sem skiljast fyrst og fremst út fyrir tilstilli CYP2C19 t.d. diazepam, propranolol og omeprazol, getur minnkað við samhliðagjöf modafinils og gæti því þurft að minnka skammta þeirra. Auk þess hafa *in vitro* rannsóknir á lifrarfrumum hjá mönnum sýnt fram á að modafinil virkjar CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5, þannig að *in vivo* getur þétni og þar með áhrif lyfja sem umbrotna í þessum ensímkerfum minnkað. Niðurstöður rannsókna á milliverkunum benda til þess að áhrifin gætu verið mest á hvarfefni CYP3A4/5 sem umbrotna mest (presystemic elimination) einkum fyrir tilstilli CYP3A ensíma í meltingarvegi. Dæmi um þessi lyf eru t.d. ciclosporin, HIV-próteasahemlar, buspiron, triazolam, midazolam og flestir kalsíumgangalokar og statín. Greint hefur verið frá 50% minnkun á þétni ciclosporin þegar samhliða- meðferð með modafinili var hafin.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Samkvæmt takmarkaðri reynslu af notkun lyfsins hjá mönnum, fengnum úr meðgönguskrá og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, er grunur um að modafinil valdi meðfæddri vansköpun ef það er notað á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota modafinil á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn. Þar sem modafinil getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna er þörf á öðrum viðbótar getnaðarvörnum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi niðurstöður lyfhrifs-/eiturefnafræðirannsókna hjá dýrum sýna að modafinil/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki (sjá nánar í kafla 5.3).

Ekki skal nota modafinil meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Við útsetningu svipaða og við ráðlagða skammta hjá mönnum, jók modafinil örlítið tímann til að parast hjá kvenrottum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Gera skal sjúklingum sem taka modafinil vegna óhóflegrar syfju grein fyrir að verið getur að vökuvitund þeirra verði ekki eðlileg aftur. Sjúklinga haldna óhóflegri syfju þar með taldir þeir sem taka modafinil þarf að endurmeta reglulega með tilliti til syfjustigs og ef nauðsyn krefur ráðleggja þeim frá akstri eða öðru því sem reynst getur áhættusamt. Aukaverkanir eins og þokusýn eða sundl geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi lyfsins

Algengasta aukaverkunin er höfuðverkur, sem kemur fram hjá u.þ.b. 21% sjúklinga. Yfirleitt er hann vægur eða í meðallagi mikill, háður skammti og hverfur eftir nokkra daga.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum með 1.561 sjúklingi sem fær modafinil og taldar eru a.m.k. hugsanlega tengjast meðferðinni er skilgreind á eftirfarandi hátt:.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			Kokbólga Skútabólga		
<b>Blóð og eitlar</b>			Eosínfíklafjöld Hvítfrumnafæð		
<b>Ónæmiskerfi</b>			Minniháttar ofnæmisviðbrögð (t.d. einkenni frjókornaofnæmis)		Ofnæmisbjúgur Ofsakláði Ofnæmisviðbrögð (einkennast af hita, útbrotum, eitlastækkun en einnig eru merki um áhrif á önnur líffæri) Bráðaofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>		Minnkuð matarlyst	Kólesterólhækkun í blóði Blóðsykurs-hækkun Sykursýki Aukin matarlyst		
<b>Geðræn vandamál</b>		Taugaóstyrkur Svefnleysi Kvíði Þunglyndi Hugsanavilla Ringlun Skapstyggð	Svefntruflanir Tilfinningalegur óstöðugleiki Minnkuð kynhvöt Fjandsemi Sjálfsvarf (e. depersonalisati on) Persónuleikaröskun Óeðlilegar draumfarir Uppnám Árásargirni Sjálfsvígs-hugsanir Skynhreyfi- ofvirkni	Ofskynjanir Oflæti Geðrof	Ranghugmyndir
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Sundl	Hreyfinga-		

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Mjög algengar (≥1/10)</b>	<b>Algengar (≥1/100 til &lt;1/10)</b>	<b>Sjaldgæfar (≥1/1.000 til &lt;1/100)</b>	<b>Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til &lt;1/1.000)</b>	<b>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</b>
		Svefnhöfgi Náladofi	tregða Ofstæling Ofhreyfni Minnisleysi Mígreni Skjálfti Svimi Örvun á miðtaugakerfi Snertiskynsminnkun Skortur á samhæfingu Hreyfitruflanir Taltruflanir Breytt bragðskyn		
<b>Augu</b>		Þokusýn	Óeðlileg sjón Augþurrkur		
<b>Hjarta</b>		Hraðtaktur Hjartsláttarónot	Aukaslög Hjartsláttartruflanir Hægtaktur		
<b>Æðar</b>		Æðavíkkun	Háþrýstingur Lágþrýstingur		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>			Mæði Aukinn hósti Astmi Blóðnasir Nefslímubólga		
<b>Meltingarfæri</b>		Kviðverkir Ógleði Munnþurrkur Niðurgangur Meltingartruflanir Hægðatregða	Uppþemba Bakflæði Uppköst Kyngingar-tregða Tungubólga Munnsár		
<b>Húð og undirhúð</b>			Svitamyndun Útbrot Þrymlabólur Kláði		Alvarleg húðviðbrögð m.a. regnboga-roðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju og lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Mjög algengar</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Algengar</b> ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	<b>Sjaldgæfar</b> ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	<b>Mjög sjaldgæfar</b> ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	<b>Tíðni ekki þekkt</b> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			Verkir í baki Verkir í hálsi Vöðvaverkir Vöðvamáttleysi Sinadráttur í fótum Liðverkir Rykkir		
<b>Nýru og þvagfæri</b>			Óeðlilegt þvag Tíð þvaglát		
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			Tíðatrufnanir		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þróttleysi Brjóstverkur	Útlægur þjúgur Þorsti		
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum Skammtaháð aukning á alkalískum fosfatasu og gammagútamýl transferasa	Óeðlilegt hjartalínurit Þyngdaraukning Þyngdartap		

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Ofskömmun á modafinili einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum hefur leitt til dauða. Þau einkenni sem oftast koma fram eftir ofskömmun modafinils, hvort sem lyfið er tekið eitt og sér eða ásamt öðrum lyfjum eru m.a. svefnleysi, einkenni frá miðtaugakerfi t.d. eirðarleysi, vistarfíring, ringl, æsingur, kvíði, uppnám og ofskynjanir, meltingartruflanir t.d. ógleði og niðurgangur einnig truflanir á hjarta og æðakerfi t.d. hraðtaktur, hægtaktur, háþrýstingur og brjóstverkur.

### Meðferð

Hugsanlega þarf að framkalla uppköst eða framkvæma magaskolun. Sjúkrahúsinnlögn er ráðlögð sem og eftirlit með hughreyfiástandi: fylgjast með hjarta og æðastarfsemi eða hafa eftirlit þar til einkenni sjúklings hafa gengið til baka.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, adrenvirk lyf með verkun á miðtaugakerfið, ATC flokkur: N06BA07.

#### Verkunarháttur

Modafinil eykur vökuvitund hjá fjölda tegunda m.a. hjá mönnum. Nákvæmur verkunarháttur modafinils varðandi vökuvitund er ekki þekktur.

#### Lyfhrif

Í líkönnum sem eru ekki klínísk sýndi modafinil vægar eða hverfandi milliverkanir við viðtaka sem hafa áhrif á svefn/vöku ástand (t.d. adenosín, bensódíazepín, dópamín, GABA, histamín, melatónín, noradrenalín, órexín og serótónín). Modafinil hemur ekki virkni adenýlýl cýklasa, catechol-O-metýltransferasa, glutamic acid decarboxýlase MAO-A eða B, nitric oxide synthetasa, fosfodiesterasa II-VI, eða tyrósín hydroxýlase. Þó modafinil sé ekki örvi sem hefur bein áhrif á dópamín viðtaka, benda *in vitro* og *in vivo* upplýsingar til að modafinil bindist dópamínferjum og hindri dópamín endurupptöku. Sú virkni modafinils sem stuðlar að vöku er blokkun af D1/D2 viðtakablokka sem bendir til óbeinnar örvunar.

Modafinil virðist ekki örva  $\alpha_1$ -adrenvirka viðtaka beint. Þó binst modafinil noradrenalínferjum og hindrar noradrenalín upptöku en þessar milliverkanir eru veikari en þær sem komu fram hjá dópamínferjum. Þótt prazosín, sem er  $\alpha_1$ -adrenvirkur blokki, geti dregið úr vökuvitund sem modafinil hefur áhrif á í öðrum kerfum sem eru móttækileg fyrir  $\alpha_1$ -adrenvirkum viðtökum (t.d. sáðrás), hafði það ekki áhrif á modafinil.

Í líkönnum sem eru ekki klínísk kom fram að sambærilegir skammtar af metýlpenidati og amfetamíni sem auka vökuvitund jafn mikið, auka taugavirkni í öllum heilanum. Aftur á móti verkar módafinil, ólíkt hefðbundnum skynhreyfiörvum, aðallega á heilasvæði sem hafa áhrif á stjórnun örvunar, svefns, vöku og árvekni.

Hjá mönnum lagar modafinil og/eða bætir stig og lengd vökuvitundar og árvekni, háð skömmtum. Gjöf modafinils veldur raflífeðlisfræðilegum breytingum sem er til marks um aukna árvekni og framför í hlutlausri mælingu á getu til að viðhalda vökuvitund.

#### Verkun og öryggi

Verkun modafinils hjá sjúklingum með kæfisvefn sem haldnir eru óhóflegri dagsyfju, þrátt fyrir meðferð með svefnöndunarvél (continuous positive airway pressure, CPAP), hefur verið rannsökuð í klínískum, skammtíma, slembival-, samanburðarrannsóknum. Þótt tölfræðilega marktækur bati varðandi syfju hafi komið fram, voru áhrif modafinils og tíðni svörunar lítil metið hlutlægt og takmörkuð við lítinn undirhóp meðhöndlaðra sjúklinga. Í ljósi þessa og vegna þess sem vitað er um öryggi modafinils er áhætta meiri en ávinningur.

Þrjár faraldsfræðilegar rannsóknir sem allar voru uppbyggðar sem langtímaáhorfsrannsóknir á upphafspýði, voru gerðar á opinberum gagnagrunnum til að meta hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum og heilaeðasjúkdómum af völdum modafinils. Ein af rannsóknunum þremur benti til aukinnar tíðni heilablóðfalls hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með modafinil samanborið við sjúklinga sem ekki fengu meðferð með modafinil, hinsvegar voru niðurstöður úr rannsóknunum þremur ekki í samræmi.

### 5.2 Lyfjahvörf

Modafinil er handhverf blanda (racemic) og lyfjahvörfin eru mismunandi þar sem helmingunartími brothvarfs R-hverfu er þrefalt hærri en fyrir S-hverfu hjá fullorðnum.

### Frásög

Modafinil frásogast vel og hámarksþéttni í plasma næst u.þ.b. tveimur til fjórum klst. eftir inntöku. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi; þó getur frásogi ( $t_{max}$ ) seinkað um u.þ.b. eina klst. ef það er tekið með mat.

### Dreifing

Modafinil er í að nokkru leyti bundið plasmapróteinum (u.þ.b. 60%), aðallega albúmíni sem gefur til kynna að lítil hætta er á milliverkunum við mikið próteinbundin lyf.

### Umbrot

Modafinil umbrotnar í lifur. Meginumbrotsefnið (40-50% af skammti) er modafinilsýra sem hefur enga lyfjafræðilega verkun.

### Brotthvarf

Brotthvarf modafinils og umbrotsefna þess er aðallega um nýru en lítið hlutfall (<10%) skilst óbreytt út.

Helmingunartími brotthvarfs modafinils eftir endurtekna skammta er u.þ.b. 15 klst.

### Línuleg/ólínuleg lyfjahvörf

Lyfjahvörf modafinils eru línuleg og óháð tíma. Magn í blóðrás eykst í hlutfalli við skammta á bilinu 200-600 mg.

### Skert nýrnastarfsemi

Alvarleg langvinn nýrnabilun (kreatínúthreinsun allt að 20 ml/mín.) hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf modafinils eftir 200 mg skammta en útsetning fyrir modafinilsýru jókst 9-falt. Ekki liggja nægjanlegar upplýsingar fyrir til að leggja mat á öryggi og verkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skorpulifur minnkaði úthreinsun við inntöku modafinils um u.þ.b. 60% og þéttni við jafnvægi tvöfaldaðist samanborið við gildi hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal minnka skammt af modafinil um helming.

### Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun modafinils hjá öldruðum.

Vegna þess að hugsanlegt er að lifrar- og nýrna úthreinsun sé minni og að altæk útsetning sé aukin er ráðlagt að upphafsskammtur sjúklinga eldri en 65 ára sé 100 mg á sólahring.

### Börn

Helmingunartími hjá börnum á aldrinum 6-7 ára er u.þ.b. 7 klst. og eykst með aldrinum þar til hann nálgast helmingunartíma hjá fullorðnum (u.þ.b. 15 klst.). Stærðar- og þyngdarmunur yngri sjúklinganna vegur að hluta til upp á móti þessum mun á úthreinsun þannig að útsetning er sambærileg eftir sambærilega skammta. Hjá börnum og unglíngum er þéttni modafinil sulfons í blóði, sem er eitt af umbrotsefnunum, hærra miðað við hjá fullorðnum.

Auk þess, minnkar útsetning miðað við tíma hjá börnum og unglíngum eftir endurtekna skammta modafinils og verður stöðug eftir u.þ.b. 6 vikur. Þegar jafnvægi er náð virðast lyfjahvörf modafinils ekki breytast við samfellda gjöf í allt að eitt ár.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir einn skammt og endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Hins vegar var útsetning modafinils í plasma hjá dýrum almennt minni eða svipuð og gert var ráð fyrir hjá mönnum.

Við útsetningu svipaða og við ráðlagða skammta hjá mönnum, jók modafinil örlítið tímann til að parast hjá kvenrottum og olli eituráhrifum á fósturvísa, en engum vansköpunaráhrifum, hjá tveimur dýrategundum (rottum og kaninum). Í rannsókn á rottum um og eftir got, fjölgaði örlítið rottum sem eignuðust andvana unga við útsetningu lægri en útsetning fyrir menn, en þroski eftir fæðingu varð að öðru leyti ekki fyrir neikvæðum áhrifum eftir útsetningu svipaða og hjá mönnum. Þéttni modafinils í mjólk var u.þ.b. 11,5 sinnum hærri en í plasma.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat  
Forhleyptsterkja (maís)  
Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósi-natríum  
Póvidon K29/32  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ógegnsæjar PVC/PVDC/álþynnur.

Pakkningar með 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 120 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 52031  
GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 980360 (IS).

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. desember 2000.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. júní 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. nóvember 2022.