

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOD V G L 200 mg Tablet

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

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. FARMASÖT K FORM

Tablet

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

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MOD V G L, narkolepsiye ba lı a ırı uyku e iliminin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Önerilen günlük doz 200-400 mg'dır. Hastanın yanıtına göre 200 mg ile ba lanmalı ve klinik yanıtı göre günde bir kez veya ikiye bölünmü olarak sabah ve ö len verilebilir.

Uygulama ekli:

Oral uygulama içindir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek/Karaci er yetmezli i:

iddetli hepatik veya renal yetmezli i olan hastalarda doz yarıya indirilmelidir (Günde 100 veya 200 mg).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkinlik ve güvenilirli i henüz kanıtlanmamı oldu undan ötürü çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Modafinilin ya lı larda kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Ya lı larda azalmı hepatik ve renal fonksiyonlar nedeniyle, 65 ya üzerindeki hastalarda günde 100 mg ile tedaviye ba lanması önerilmektedir. Maksimum doz olan 400 mg sadece renal veya hepatik bozukluk olmad ı durumlarda kullanılmalıdır.

Di er:

Tedaviye uyku bozuklukları konusunda deneyimli bir hekimin önerisiyle veya kontrolünde ba lanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MOD V G L orta a ır hipertansiyon, aritmide, hamilelik ve laktasyonda kontrendikedir.

Modafinil veya formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerden herhangi birine a ırı duyarlı ı oldu u bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her ne kadar modafinilin fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemi olsa da; santral sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, dü ünme veya motor becerilerde de i ikli e neden olabilir. Hastalara, MOD V G L tedavisi sırasında araç veya makine kullanım kabiliyetlerinin etkilenmedi inden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar ve SSS uyarıcıları ile ba lantılı iskemik EKG de i iklikleri, gö üs a rısı, aritmi veya mitral kapak prolapsinin di er belirgin klinik tablolarını geli tirmi hastalarda modafinil kullanılması önerilmez. Modafinil yakın zamanda miyokard enfarktüs geçiren veya stabil olmayan angina ikayeti olan hastalarda de erlendirilmemi tir. Bu ki ilerde tedavi dikkatle takip edilmelidir. Modafinil hipertansiyonlu hastalarda sistemik olarak de erlendirilmemi tir. Bu hastalar da periyodik olarak takip edilmelidir.

Sa lıklı bir gönüllüde 600 mg modafinil kullanımı sırasında referans sanrılar, paranoid sanrılar ve duyuusal halüsinasyonlar ile uyku yoksunlu u geli mi tir. İlacın kesilmesinden 36 saat sonra psikoz ile ilgili hiçbir delil kalmamı tır. Psikoz hikâyesi olan hastalarda MOD V G L kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Ciddi böbrek bozuklu u olan hastalarda tek doz 200 mg modafinil farmakokineti i etkilememekte ancak modafinilin inaktif metaboliti olan modafinil asidin aç ı a ç ıkı ı normal böbrek fonksiyonu olan ki ilere 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 ek olan 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 etkileri

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 değiştiğinde protrombin zamanları izlenmelidir.

Diğer ilaçlar: 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 çalı ma sonuçları, özellikle gastrointestinal kanalda CYP3A4 enzimi ile presistemik eliminasyona giren CYP3A4 enzim substratlarında en büyük etkinin olabilece i öngörülmektedir. Bunlar arasında örnekler: siklosporin, HIV proteaz inhibitörleri, buspirone, triazolam, midazolam, kalsiyum kanal blokerlerinin ço u ve statinlerdir.

Laktoz uyarısı:

Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezli i ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C' dir.

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar / Do um Kontrolü (Kontrasepsiyon)

MOD V G L'in gebe kadınlarda kullanımına ili kin yeterli veri mevcut de ildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalı malar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal geli im /ve-veya/ do um /ve-veya/ do um sonrası geli im 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 tav anlarda teratojenik etki göstermemi tir. Ancak, prelinik çalı malarda plazma düzeyleri metabolik otoindüksiyona ba lı 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 geçmedi i bilinmemektedir.

Laktasyonda modafinilin kullanımı kontrendikedir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayaca ına ya da MOD V G L tedavisinin durdurulup durdurulmayaca ına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayaca ına ili kin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MOD V G L tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yetene i / Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Modafinilin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi de erlendirilmemi tir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Ortaya çıkabilecek görme bulanıklı ı veya sersemlik hali araç kullanma yetene ini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

A a ıdaki yan etkilerin ço u, modafinil tabletler ile yapılan klinik çalı malar ya da rutin kullanım sırasında bildirilmi tir. Bu yan etkilerin ço unun modafinil tablet tedavisi ile ba lantısı kanıtlanmamı tır.

Yan etkilerin görülme sıklı ı u ekilde tanımlanmı tır ve gözlenen istenmeyen etkilerin sınıfı ve sıklık dereceleri, çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000) olarak a a ıda listelenmi tir.

En sık kar ıla ılan yan etki hastaların yakla ık %21'ini etkileyen ba a rısıdır. Genellikle hafif ve orta iddette olup doza ba ımlıdır ve birkaç gün içinde geçer.

Enfeksiyon ve infestasyon

Seyrek: Farenjit, sinüzit

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek: Eozinofili, lökopeni

Ba ı ıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Minör alerjik reaksiyonlar (örne in saman nezlesi belirtileri)

Bilinmeyen sıklıkta: Anjioödem, ürtiker, a ır ı duyarlılık reaksiyonları (ate , döküntü, lenfadenopati ve di er etkilenen organ belirtileri ile birlikte)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: tah azalması

Seyrek: Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, diabetes mellitus, i tah artması

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Sinirlilik, insomnia, anksiyete, anormal dü ünceler, konfüzyon

Seyrek: Uyku bozuklukları, duygusal labilite, azalmı libido, dü man tavırlar, depersonalizasyon, ki ilik bozuklukları, ajitasyon, anormal rüyalar, agresyon

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

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Ba a rısı

Yaygın: Sersemlik, somnolans, parestezi

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

Görme bozuklukları

Yaygın: Görme bulanıklı ı

Seyrek: Anormal görme, kuru göz

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Ta ikardi, palpasyon

Seyrek: Ekstrasistol, aritmi, bradikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Vazodilatasyon

Seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, torasik, mediastinal bozukluklar

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

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın a rısı, bulantı, kuru a ız, diare, dispepsi, konstipasyon

Seyrek: Gaz, reflü, kusma, disfaji, glossit, a ız 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- skelet sistemi ve ba dokusu bozuklukları

Seyrek: Sırt a rısı, boyun a rısı, myalji, myasteni, bacak krampları, artralji

Renal ve üriner sistem bozuklukları

Seyrek: Anormal idrar, idrar sıklı ında artı

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek: Menstrüel bozukluklar

Genel bozukluklar

Yaygın: Asteni, gö üs a rısı

Seyrek: Periferik ödem, susama hissi

Ara tırmalar

Yaygın: Anormal karaci er fonksiyon testleri, doz ba ımlı alkalın fosfataz ve gama glutamil transferaz de erlerinde artı gözlenebilir.

Seyrek: Anormal AKG bulguları, kilo artı ı, kilo verme

4.9. Doz a rımı ve tedavisi

Belirtiler: Tek ba rına veya di er ilaçlar ile birlikte modafinil a rı dozajında; insomnia, dinlenememe, dezoryantasyon, konfüzyon, eksitasyon gibi santral sinir sistemi bozuklukları, halüsinasyon, bulantı, diare gibi sindirim sistemi bozuklukları, ta ikardi, bradikardi, hipertansiyon gö üs a rısı gibi kardiyovasküler sistem bozuklukları

Tedavi: Kusma uyarılması veya gastrik lavaj dü ünülmelidir. 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 uyanıklılı ı uyarır. Uyanıklılı ı sa lamadaki kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik öncesi çalı malar: Modafinil, do rudan veya dolaylı olarak, alfa₁ adreseptör 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 sa lanmaktadır.

nsanlarda, modafinil, gündüz canlılı ını ve uyanıklılı ı sa lar veya iyile tirir. Modafinil uygulaması, uyanıklılı ın sürdürülebilmesini sa lar ve bu uyanıklılık elektrofizyolojik de i iklikler gibi objektif olarak gösterilebilir. Modafinil uyku yoksunlu una ba lı bili sel, psikomotor ve nörosensoryel performanstaki bozukluklara kar ı etki eder. Bu de i iklikler, davranı ve i tahta herhangi bir olumsuz de iikli e neden olmadan gerçekleşir.

Narkolepsili hastalarda sabahları 400 mg veya sabah ve ö le 200'er mg modafinil uygulanmalıdır. Bu e kilde uygulandı nda gece uykusu olumsuz yönde etkilenmemektedir.

A rı uyku, uyanıklılı ın sürdürülmesinde zorluk ve uygun olmayan ko ullarda uykuya dalma olarak tanımlanmaktadır. A rı uyku, Epworth uyku skalasına göre 11 veya daha fazla de er 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 bozuklu u, çoklu fazlı uyku testi ile birlikte ve ortalama uyku gizlili i 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 bağılandıktan sonra 2-4 günde olur.

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 çalışmaları, 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, dehidrime u ramadan atılır (< %10). Eliminasyon yarı ömrü, çoklu doz sonrası 15 saattir ve tedavi rejimi günde 1-2 kezdir.

Dozusal/ dozusal olmayan durum

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaci er yetmezli i

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

Ya lılar

Ya lılarda hepatik ve renal fonksiyonlarda azalma olabilece inden ötürü, doz azaltılması dü ünülmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlayan toksikolojik çalı malar, hayvanlarda özel bir toksisiteye neden olmadı nı göstermi tir.

Üreme fonksiyon çalı maları fertilitte üzerine bir etkisi olmadı nı ve teratojenik bir etki göstermedi ini göstermi tir. Ayrıca fetus üzerine canlılı ı, geli imi büyümeyi etkileyen bir etki olmadı nı göstermi tir.

Modafinil mutajenik veya karsinojenik de ildir.

Hayvanlarda toksikolojik, üreme ve karsinojenisite çalı maları, insanlara göre daha az veya aynıdır. Bu durumun, prelinik çalı malarda, metabolik oto indüksiyona ba lı oldu unu dü ündürmektedir. Sıçanlarda, peri - post natal çalı malarda, sütteki konsantrasyonun plazmadakinden 11,5 kez daha fazla oldu u görülmü tür.

6. FARMASÖT K B LG LER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Prejelatanize ni asta

Kroskarmelloz sodyum

Povidon

Talk

Silikon dioksit

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler:

Geçerli de il.

6.3. Raf ömrü:

24 Ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar:

25 °C'nin altındaki oda sıcaklı ında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i:

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

6.6. Be eri tıbbı üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler:

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

7. RUHSAT SAH B

Ardi Farma laç Pazarlama Tic. Ltd. ti.
Teknopark stanbul Sanayi Mah.
Teknopark Bulvarı No: 1/4A 101
Pendik 34906 stanbul
Tel: 0216 518 83 90
Faks: 0216 518 83 92

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/4

9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H

lk ruhsat tarihi: 10.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN LEME TAR H