

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SLEEPEX 200 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet etkin madde olarak 200 mg modafinil içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (FP) (sığır sütünden elde edilir) 90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz ya da beyazımsı renkte, bir yüzü "M2" baskılı, diğer yüzü baskısız, kapsül şeklinde tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SLEEPEX, narkolepsiye bağlı aşırı uyku eğiliminin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Endike olduğu hastalıkta yeterli bilgiye sahip olan hekimin gözetimi altında tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1).

Önerilen başlangıç günlük dozu 200 mg'dır. Total günlük doz hastanın yanıtı ve hastanın doktor tarafından değerlendirilmesine göre sabah tek bir doz halinde veya sabah ve öğlen olmak üzere günde iki doz şeklinde alınabilir.

Tek bir doz veya ikiye bölünmüş dozlar halinde 400 mg'a kadarki dozlar, başlangıç 200 mg modafinil dozuna yeterli yanıt sağlanamaması durumunda kullanılabilir.

Uzun dönem kullanım:

Modafinilin uzun dönem etkililiği değerlendirilmediğinden, uzun süreli modafinil uygulanması için (> 9 hafta) doktor hastayı kişisel olarak ve periyodik olarak yeniden değerlendirmelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Tablet bütün olarak bir miktar su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılacak dozun etkililik ve güvenliliğini tayin etmede yeterli bilgi mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda modafinil dozu yarıya düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Modafinil, güvenlik ve etkililik kaygıları nedeniyle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda modafinil kullanıma ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Sistemik maruziyetin artması ve düşük klerens açısından 65 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye günlük 100 mg ile başlanması önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya ilacın bileşiminde yer alan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar SLEEPEX tablet kullanmamalıdır.

Kalp aritmisi olan hastalarda ve kontrol edilemeyen orta veya şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyku hastalığının teşhisi

Modafinil sadece ICSD (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması) teşhis kriterleri ile uyum içinde sadece aşırı uyku eğiliminin tam olarak değerlendirildiği ve narkolepsi teşhisi konmuş hastalarda kullanılmalıdır. Bu şekildeki bir değerlendirme genellikle hastanın hikâyesi yanında, laboratuvarında uyku ölçüm testleri ve aşırı uykululuğun gözlemlendiği diğer olası nedenlerin dışlanmasını içerir.

Ciddi döküntü Stevens-Johnson Sendromu dahil Toksik Epidermal Nekroliz, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Döküntüsü

Modafinil kullanımı ile tedavi başladıktan sonra 1-5 hafta içinde ortaya çıkan, hastaneye yatış ve tedavi kesilmesini gerektiren ciddi döküntü bildirilmiştir. İzole olgularda uzun süreli tedavi (örneğin, 3 ay) sonrası bildirilmiştir. Modafinil klinik çalışmalarında, ilaç kesilmesiyle sonuçlanan ciddi döküntü insidansı çocuk hastalarda (<17 yaş) yaklaşık % 0,8'dir (1585 başına 13). Modafinilin erişkin klinik çalışmalarında ciddi deri döküntüleri bildirilmemiştir (4264 başına 0). **Modafinil, döküntünün ilk işaretiyle kesilmelidir ve yeniden başlatılmamalıdır** (bkz. Bölüm 4.8.).

Dünyadaki pazarlama sonrası deneyim çalışmalarında yetişkinler ile çocuklarda Stevens Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç döküntüsü sendromu (DRESS) dahil hayatı tehdit eden vakalar nadiren bildirilmiştir.

Pediyatrik kullanım

Çocuklardaki kontrollü çalışmalarda etkililik ve güvenliliği belirlenmediğinden ve psikiyatrik yan etkiler ile ciddi kütanöz aşırı duyarlılık riskleri nedeniyle, çocuklarda modafinil kullanımı önerilmez.

Çoklu-organ aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrası tecrübelerde modafinil kullanımıyla beraber gözlenen ve ölüme neden olan çoklu-organ aşırı duyarlılık reaksiyonu en az bir vakada görülmüştür.

Raporların sınırlı sayıda olmasına rağmen, çoklu-organ aşırı duyarlılık reaksiyonları hayatı tehdit edici olabilir ve hastanede yatmayı gerektirebilir. Modafinil kullanımına bağlı oluşabilecek çoklu-organ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddetini veya ortaya çıkışını tahmin etmede faktörler bilinmemektedir. Bu bozukluğun belirti ve bulguları çeşitlilik arz etmektedir; ancak, tipik olmamakla birlikte hastalar, sadece diğer organ sistemi tutulumu ile birlikte ateş ve döküntü ile başvurmaktadır. Diğer ilişkili bulgular; miyokardit, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, hematolojik anormallikler (örneğin eozinofili, lökopeni, trombositopeni), kaşıntı ve asteniye içermektedir.

Çoklu-organ aşırı duyarlılığının klinik olarak ortaya çıkışı değişken olduğu için, burada belirtilmeyen, diğer organ sistemi belirti ve bulguları ortaya çıkabilir.

Eğer çoklu-organ aşırı duyarlılığından şüpheleniliyorsa, modafinil kullanımı kesilmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar

Hastalar yeni gelişen veya önceden var olan psikiyatrik bozuklukların (bkz. Bölüm 4.8.) alevlenmesi yönünden, her doz ayarlanması ve tedavi boyunca düzenli olarak takip edilmelidir. Eğer modafinil tedavisi ile ilişkili psikiyatrik semptomlar gelişirse, modafinil kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. Psikoz, depresyon, mani, belirgin anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk ya da madde bağımlılığı gibi psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalara modafinil verirken dikkatli olunmalıdır (Aşağıya bakınız).

Anksiyete

Modafinil anksiyetenin başlaması veya kötüleşmesi ile ilişkilidir. Majör anksiyetesi olan hastalar modafinil ile tedaviyi uzman bir üniteye almalıdır.

İntiharla ilişkili davranışlar

Modafinil ile tedavi edilen hastalarda intiharla ilişkili davranışlar (intihar düşünceleri ve intihara teşebbüs gibi) bildirilmiştir. Modafinil ile tedavi gören hastalar, intiharla ilişkili davranışların ortaya çıkması veya kötüleşmesi açısından dikkatlice gözlenmelidir. Eğer modafinil ile ilişkili intiharla ilişkili semptomlar gelişirse tedavi kesilmelidir.

Psikotik veya manik semptomlar

Modafinil, psikotik ve manik (halüsinasyon, delüzyon, ajitasyon ve mania) semptomların başlaması ve kötüleşmesi ile ilişkilidir. Modafinil ile tedavi gören hastalar psikotik ve manik semptomların ortaya çıkması veya kötüleşmesi açısından dikkatlice gözlenmelidir. Eğer manik veya psikotik semptomlar oluşursa, modafinilin kesilmesi gerekebilir.

Bipolar hastalıklar

Olası karışık/manik epizodlar nedeniyle, ko-morbid bipolar hastalığı olan kişilerde modafinil kullanılırken dikkat edilmelidir.

Saldırgan ve düşmanca davranışlar

Modafinil ile tedavi, saldırgan ve düşmanca davranışların başlaması veya kötüleşmesine neden olabilir. Modafinil ile tedavi gören hastalar agresif veya düşmanca davranışların ortaya çıkması veya kötüleşmesi yönünden dikkatlice gözlenmelidir. Eğer semptomlar oluşursa, modafinilin kesilmesi gerekebilir.

Kardiovasküler riskler

Modafinil tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda EKG önerilir. Modafinil tedavi olarak düşünülmeden önce, anormal bulguları olan hastalar uzman tarafından değerlendirilmeli ve tedavi almalıdır.

Modafinil alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızı düzenli takip edilmelidir. Modafinil, aritmi veya ortadan şiddetliye hipertansiyon gelişen hastalarda kesilmeli ve durumu yeterince değerlendirilene kadar tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

Sol ventrikül hipertrofisi veya kor pulmonale hikayesi olan hastalar ve MSS uyarıcıları ile ilişkili iskemik EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı, aritmi veya mitral kapak prolapsının diğer belirgin klinik tablolarını geliştirmiş hastalarda modafinil kullanılması önerilmez.

Uykusuzluk

Modafinil uyanık kalmayı tetiklediğinden, uykusuzluk belirtileri durumunda dikkat edilmelidir.

Uyku düzeni idamesi

Modafinilin iyi uyku düzeni ve uykuyu sağlama amacıyla kullanılmayacağı hastaya bildirilmelidir. İyi uyku düzeninin sağlanması için basamaklar, kafein alımının değerlendirilmesini içerir.

Steroid kontraseptif kullanan hastalar

Çocuk doğurma potansiyeli olan cinsel yönden aktif kadınlarda modafinil almadan önce bir kontraseptif program oluşturulmalıdır. Modafinil ile birlikte kullanıldığında steroid kontraseptiflerin etkililiği azalabilir, modafinil tedavisi sırasında ve tedavinin sona ermesinden iki ay sonrasına kadar alternatif ya da eşlik eden kontrasepsiyon yöntemleri önerilir (bkz. Bölüm 4.5.).

Bağımlılık, yanlış kullanım, suistimal edilmesi

Modafinil ile çalışmalar bağımlılık potansiyeli gösterdiğinden, uzun dönem kullanım ile olası bağımlılık potansiyeli tamamen göz ardı edilemeyebilir.

Bağımlılık yapan madde, ilaç veya alkol kullanımı hikayesi olan hastalarda modafinil uygulaması dikkatli yapılmalıdır.

Laktoz intoleransı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Modafinil CYP3A4/5 aktivitesini indükleyerek kendi metabolizmasını artırabilir ama bu etki orta derecede olup, anlamlı klinik sonuçlara neden olması olası değildir.

Antikonvülsanlar:

Karbamazepin ve fenobarbital gibi CYP aktivitesini güçlü bir şekilde uyaran ilaçlarla birlikte kullanıldığında, modafinilin plazma düzeyi azalabilmektedir. CYP2C9 baskılanması ve modafinil ile CYP2C19'un olası inhibisyonu nedeniyle, modafinil ile beraber kullanıldığında fenitoin klerensi azalabilir. Hasta fenitoin toksisite belirtileri yönünden izlenmelidir ve modafinil ile tedavinin başlangıcı veya tedavinin kesilmesi üzerine fenitoin plazma düzeylerinin tekrarlanan ölçümleri uygun olabilir.

Steroidale kontraseptifler:

Steroidale kontraseptiflerin etkililiği, modafinil ile CYP3A4/5 indüksiyonundan dolayı bozulabilir. Modafinil ile tedavi gören hastalarda alternatif veya ilave korunma metotlarının kullanımı önerilir. Modafinil ile tedavinin sona ermesinden 2 ay sonrasına kadar bu metotların yeterli olarak uygulanması gerekecektir.

Antidepresanlar:

Pek çok trisiklik antidepresan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) büyük ölçüde CYP2D6 ile metabolize olur. CYP2D6 enzimi eksik olan hastalarda (ör; beyaz ırk popülasyonunun yaklaşık olarak % 10'u) CYP2C19 daha önemli olur. Modafinil CYP2C19'u inhibe edebileceğinden, bu gibi hastalarda antidepresanların düşük dozları gerekli olabilir.

Antikoagülanlar:

CYP2C9'un modafinil tarafından olası baskılanması nedeniyle, modafinil ile birlikte kullanıldıklarında varfarin klerensi azalabilir. Modafinil dozajının değiştirilmesini takiben ve modafinil tedavisine başladıktan sonraki ilk 2 ay boyunca düzenli olarak protrombin zamanları gözlenmelidir.

Diğer tıbbi ürünler:

Diazepam, propranolol ve omeprazol gibi CYP2C19 metabolizmasıyla büyük ölçüde metabolize olan ilaçlar, modafinil ile beraber uygulandığında bu ilaçların klerensi azalabilir ve dozlarının azaltılması gerekebilir. İlaven, insan hepatositlerinde CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4/5 aktiviteilerinin *in vitro* indüksiyonu gözlenmiştir ve bu *in vivo* olarak da oluşabileceğinden, bu

enzimlerle metabolize olan ilaçların kan düzeyleri azalabilir, sonuç olarak bu ilaçların terapötik etkinliklerinde azalma görülebilir. Klinik etkileşim çalışmaları, en büyük etkilerin özellikle gastrointestinal kanalda başlıca CYP3A enzimleri ile anlamlı pre- sistemik eliminasyona uğrayan CYP3A4/5 substratları üzerine olduğunu göstermiştir. Bu ilaçlara örnek olarak siklosporin, HIV- proteaz inhibitörleri, buspiron, triazolam, midazolam ve kalsiyum kanal blokörleri ile statinlerin çoğu verilebilir. Bildirilen bir vakada, modafinilin başlanmasıyla birlikte siklosporin alan bir hastada siklosporin konsantrasyonunda % 50 azalma gözlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda modafinil kullanımıyla ilgili bilgiler sınırlıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar etkin doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Modafinil oral kontrasepsiyonun etkisini azaltabileceğinden alternatif ek doğum kontrol yöntemlerine gereksinim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi

SLEEPEX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Spontan raporlamalar ve gebelik kayıtlarından elde edilmiş sınırlı insan deneyimlerine dayanılarak, modafinilin gebelik sırasında kullanımı halinde konjenital malformasyonlara neden olabileceğinden şüphelenilmektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Farmakodinamik / hayvanlarda toksikolojik veriler, modafinil / metabolitlerinin sütle atılımını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

SLEEPEX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

Fertilite üzerine herhangi bir veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her ne kadar modafinilin fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemiş olsa da; merkezi sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişikliğe neden olabilir. Hastalara, SLEEPEX tedavisi sırasında araç veya makine kullanım kabiliyetlerinin etkilenmediğinden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir. Bulanık görme ve sersemlik

gibi istenmeyen etkiler sürüş yeteneğini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.8.).

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki yan etkiler klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Modafinil kullanan 1561 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, tedavi ile ilişkili olduğu düşünülen yan etkiler şu sıklık derecesine göre aşağıda sınıflandırılmıştır:

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En çok bildirilen yan etki hastaların yaklaşık %21'ini etkileyen baş ağrısıdır. Bu genellikle doza bağımlı ve hafif ya da orta şiddette olup, birkaç gün içerisinde kaybolmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Farenjit, sinüzit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Minör alerjik reaksiyonlar (ör. saman nezlesi belirtileri)

Bilinmiyor: Anjiyoödem; ürtiker (kurdeşen); ateş, kaşıntı, lenfadenopati ve eş zamanlı diğer organ tutulumları ile kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları; anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, şeker hastalığı, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete, depresyon, anormal düşünceler, konfüzyon, iritabilite

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu, duygusal değişkenlik, cinsel istekte azalma, saldırganlık, depersonalizasyon (kendi kişiliğini yitirme), kişilik bozukluğu, anormal rüyalar, ajitasyon, agresyon, intihar düşüncesi, psikomotor hiperaktivitesi

Seyrek: Halüsinasyonlar, mani, psikoz

Bilinmiyor: Delüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik, uyku hali, parestezi

Yaygın olmayan: Diskinezi, hipertoni, hiperkinezi, amnezi, migren, titreme, vertigo, merkezi sinir sistemi uyarılması, hipoestezi, koordinasyon bozukluğu, hareket bozukluğu, konuşma bozukluğu, tat duyusunda bozulma

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede bulanıklık

Yaygın olmayan: Anormal görme, gözde kuruluk

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, çarpıntı

Yaygın olmayan: Ekstrasistoller, aritmi, bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, öksürükte artış, astım, epistaksi, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, ağızda kuruluk, diyare, sindirim güçlüğü, kabızlık

Yaygın olmayan: Gaz, reflü, kusma, disfaji, glossit, ağız ülserleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Terleme, döküntü, akne, kaşıntı

Bilinmiyor: Eritema Multiforme, Stevens- Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Döküntüsü Sendromunu (DRESS) içeren ciddi deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, boyun ağrısı, miyalji, miyasteni, bacak krampları, artralji, seğirme

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Anormal idrar, sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Periferik ödem, susama

Araştırmalar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz ve gama glutamil transferazda doza bağlı artışlar

Yaygın olmayan: Anormal EKG, kilo artışı, kilo azalması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak

sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta; tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Modafinilin, tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte, aşırı dozda kullanılması ile ölüm meydana gelmiştir. Tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte modafinil aşırı dozda kullanıldığında çoğunlukla eşlik eden semptomlar şunlardır: uykusuzluk; konfüzyon, ajitasyon, anksiyete, eksitasyon, halüsinasyon, desoriyantasyon, huzursuzluk gibi santral sinir sistemi semptomları; bulantı, diyare gibi sindirim sistemi değişiklikleri ve taşikardi, bradikardi, hipertansiyon ve göğüs ağrısı gibi kardiyovasküler sistem değişiklikleridir.

Tedavisi

Kusturmaya teşvik etme veya gastrik lavaj düşünülmelidir. Hastanın semptomları giderilene kadar, hastaneye yatırma ve psikomotor durumun gözetimi; kardiyovasküler izleme veya gözetim önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, santral etkili sempatomimetikler
ATC kodu: N06BA07

Modafinil insanlar dahil pek çok canlıda uyanık kalmayı tetikler. Modafinilin uyanıklığı sağlayıcı mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Klinik-dışı modellerde, modafinil uyku/uyanıklık durumlarının düzenlenmesinde yer alan reseptörlerle zayıf veya ihmal edilebilir derecede etkileşir (ör; adenozin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, norepinefrin, oreksin ve serotonin). Modafinil aynı zamanda, tirozin hidroksilaz, fosfodiesteraz II-VI, nitrik oksit sentetaz, glutamik asit dekarboksilaz MAO-A veya B, katekol-O-metiltransferaz, adenilil siklaz aktivitelerini inhibe etmez. Modafinil dopamin reseptör agonisti olarak direkt etkili değilken, *in vitro* ve *in vivo* veriler modafinilin dopamin taşıyıcılarına bağlandığını ve dopamin geri alımını inhibe ettiğini göstermiştir. Modafinilin uyanıklığı artırıcı etkileri D1/D2 reseptör antagonistleriyle antagonize edilir ve bu modafinilin indirekt agonist aktiviteye sahip olduğunu gösterir.

Modafinil direkt α_1 -adrenoseptör agonisti olarak görünmez. Fakat modafinil norepinefrin taşıyıcılarına bağlanır ve norepinefrin geri alımını inhibe eder; ancak bu etkileşimler dopamin taşıyıcılarıyla görülen etkilerden daha zayıftır. Her ne kadar modafinil ile indüklenmiş uyanık kalma α_1 -adrenoseptör antagonisti olan prazosinle azaltılsa da, α - adrenoseptör agonistlerine yanıt veren diğer tayin sistemlerinde (ör; vas deferens) modafinil inaktiftir.

Klinik-dışı modellerde, metilfenidat ve amfetaminin uyanıklığı artırıcı eşit dozları beyin içinde nöronal aktivasyonu artırırken, klasik psikomotor stimulanların aksine modafinil uyarılma, uyku, uyanıklık, dikkat regülasyonuna etki eden beyin bölgelerini ağırlıklı olarak etkiler.

İnsanlarda, modafinil dozla ilişkili olarak uyanık kalma süresini, düzeyini ve gün içindeki uyanıklığı artırır ve/veya iyileştirir. Modafinil uygulaması, uyanıklığı sürdürme yeteneğinin objektif ölçümlerinde iyileşme ve artan uyanıklığın göstergesi olarak elektrofizyolojik değişikliklere neden olur.

Sürekli pozitif hava yolları basıncı (CPAP) ile tedaviye karşın gün içinde aşırı uyku eğilimi gösteren obstrüktif uyku apnesi (OSA) olan hastalarda modafinilin etkililiği, kısa dönem randomize kontrollü klinik çalışmalarda çalışılmıştır. Her ne kadar, uyanık kalmada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedildiyse de, modafinile yanıt oranı ve etkinin büyüklüğü objektif ölçümlerle değerlendirildiğinde, azdır ve tedavi gören hastaların küçük bir alt popülasyonu ile sınırlıdır. Bunun ışığında, bilinen güvenlilik profili nedeniyle, görülen yarar risklere göre daha ağır basmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Modafinil, rasemik bir bileşiktir ve enantiyomerleri farklı farmakokinetiklere sahiptir. Yetişkin insanlarda R-izomeri'nin eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), S-izomerinin yarılanma ömrünün üç katıdır.

Emilim:

Modafinil uygulandıktan yaklaşık iki- dört saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişerek iyi absorbe olur. Modafinilin genel biyoyararlanımı üzerine yiyeceklerin bir etkisi yoktur; ancak yiyeceklerle beraber alınır absorpsiyon (t_{maks}) yaklaşık olarak bir saat gecikir.

Dağılım:

Modafinil başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine orta derecede bağlanır (yaklaşık olarak % 60) ve kuvvetli bağlanan ilaçlarla zayıf bir etkileşim riski vardır.

Biyotransformasyon:

Modafinil karaciğer tarafından metabolize edilir. Esas metabolit olan modafinil asit (dozun % 40-50'si) farmakolojik etkiye sahip değildir.

Eliminasyon:

Modafinil ve metabolitlerinin, ufak bir kısmı değişmemiş olarak (dozun < % 10'u) başlıca böbreklerden atılır. Çoklu dozlardan sonra modafinilin efektif eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Modafinil farmakokinetik özellikleri lineerdir ve zamana bağlıdır. Sistemik maruziyet, 200-600 mg doz aralığı üzerinde orantılı bir dozda artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli kronik böbrek yetmezliği (20 ml/dakikaya kadar kreatinin klerensi), 200 mg olarak uygulanan modafinilin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemez, ama modafinil aside maruziyet 9 kat artar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenli ve etkili dozu tayin etmek için yeterli bilgi mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Sirozlu hastalarda modafinilin oral klerensi yaklaşık olarak % 60 azalır ve sağlıklı bireylerdeki değerlere kıyaslandığında kararlı durum konsantrasyonu iki katına çıkar. Modafinil dozu şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarıya düşürülmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda modafinil kullanımı üzerine sınırlı veri mevcuttur. Artan sistemik maruziyet ve düşük klerens potansiyeli nedeniyle, 65 yaşın üzerindeki hastalara günlük 100 mg kullanımı önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

6-7 yaşındaki hastalar için, tahmini yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir ve yetişkinlerdeki yarılanma ömrü değerlerine ulaşıncaya kadar (yaklaşık olarak 15 saat) yaşla beraber artar. Karşılaştırılabilir dozların uygulanmasını takiben karşılaştırılabilir maruziyetle sonuçlanan klerensteki bu farklılık, daha genç hastaların daha düşük kilosu ve daha küçük boyutları ile kısmen dengelenir. Kan dolaşımındaki metabolitlerden biri olan modafinil sülfonun daha yüksek konsantrasyonları, yetişkinlere kıyasla çocuklar ve adolosanlarda mevcuttur.

İlave olarak çocuk ve adolosanlara tekrarlanan dozların uygulanmasını takiben, yaklaşık olarak 6. Haftada plato değeriyle sistemik maruziyette zamana bağlı bir azalma gözlenir. Kararlı duruma erişildiğinde, modafinilin farmakokinetik özellikleri 1 yıl kadar uygulamanın sürdürülmesiyle değişiklik göstermez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisite çalışmaları hayvanlarda özel bir toksik etki açığa çıkarmamıştır.

Modafinilin karsinojenik veya mutajenik olduğu düşünülmemektedir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme toksisite çalışmaları klinik olarak ilgili maruziyetlerde; maternal toksisite yokluğunda, ölü doğumlarda artmış bazı kanıtlar (sadece sıçanlar), embryo-fetal letalite (peri-implantasyon kaybı ve rezorbsiyonlar), iskelet bozukluklarında (kemikleşmede gecikme ve kaburga sayısında değişiklikler) artmış bir insidans göstermiştir. Maksimum önerilen insan dozuna eşdeğer sistemik maruziyetlerde teratojenik potansiyel kanıtlar yoktur ve fertilitte üzerine etki yoktur.

Üreme toksisite çalışmaları; fetüsün büyümesi veya gelişmesi, ne hayatta kalma üzerine ne de teratojenik etkiler veya fertilité üzerine etkiler göstermemiştir.

Genel toksikoloji, üreme ve karsinojenite çalışlarında gerçek plazma düzeylerine dayanan, modafinile hayvanların maruziyeti insanlarda beklenenlere benzer veya daha azdı. Bu durum pre-klinik çalışmalarda belirtilen metabolik oto-indüksiyonun sonucudur. Ancak, genel toksikoloji, üreme ve karsinojenite çalışlarında modafinile mg/kg doz bazında hayvan maruziyeti, insanlarda benzer şekilde hesaplandığında beklenen maruziyetten daha büyüktü.

Sıçanlardaki peri-post-natal çalışmasında, sütteki modafinil konsantrasyonu plazmaya göre yaklaşık 11,5 kat daha yüksekti.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat (FP) (sığır sütünden elde edilir)
Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz (Tip 102)
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K-30
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

SLEEPEX diğer tıbbi ürünlerle birlikte alınırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5.).

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.
Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak, PVC/PVDC/alüminyum blister içinde 30 tabletlik ticari ambalajlar halinde mevcuttur.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467
Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/506

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.10.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.10.2019