

 17. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Modafinil "Orion", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29510

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Modafinil "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Modafinil "Orion" 100 mg: Hver tablet indeholder 100 mg modafinil.

Modafinil "Orion" 200 mg: Hver tablet indeholder 200 mg modafinil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

100 mg: Hver tablet indeholder 107,8 mg lactose (som monohydrat).

200 mg: Hver tablet indeholder 215,7 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

100 mg: Tabletterne er hvide til råhvide, 12,6×5,5 mm, ikke-overtrukne, kapselformede og præget med ‘41’ på den ene side og ‘J’ på den anden side.

200 mg: Tabletterne er hvide til råhvide, 16×7 mm, ikke-overtrukne, kapselformede og præget med 4 & 2’ separeret med en delekærv på den ene side og ‘J’ på den anden side.

Tabletten med 200 mg kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Modafinil "Orion" er indiceret til voksne til behandling af overdreven træthed ved narkolepsi med eller uden katapleksi.

Overdreven træthed er defineret som besvær med opretholdelse af årvågenhed og en øget tendens til at falde i søvn i uhensigtsmæssige situationer.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør initieres af eller under supervision af en læge med relevant viden om sygdomme inden for indikationsområdet (se pkt. 4.1).

Diagnosen narkolepsi bør stilles i henhold til guideline for International Klassifikation af Søvnlidelser (ICSD2).

Monitorering af patienten og klinisk evaluering af behovet for behandling bør foretages regelmæssigt.

Dosering

Den anbefalede startdosis er 200 mg dagligt. Den daglige dosis kan tages som en enkelt dosis om morgenen eller som to doser, én om morgenen og én midt på dagen afhængigt af lægens vurdering af patienten og patientens respons.

Doser på op til 400 mg fordelt på én eller to doser kan anvendes hos patienter med utilstrækkeligt respons på den initiale 200 mg modafinildosis.

Langvarig brug

Læger, som udskriver modafinil til en længerevarende periode, skal periodevis reevaluere langtidsbrugen hos patienterne, da langtidsvirkningen af modafinil ikke er evalueret (> 9 uger).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er utilstrækkelig information til at bedømme sikkerhed og virkning ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Ved svært nedsat leverfunktion skal dosis af modafinil halveres (se pkt. 5.2).

Ældre

Der er begrænsede data tilgængelige for brug af modafinil hos ældre. Da ældre generelt har nedsat clearance og øget systemisk eksponering, bør behandling påbegyndes ved 100 mg dagligt hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Modafinil bør ikke anvendes til børn under 18 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ukontrolleret moderat til svær hypertension.

Hjertearytmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Diagnosen søvnproblemer

Modafinil bør kun anvendes til patienter, som har fået en komplet evaluering af deres overdrevne træthed, og til patienter, hvor diagnosen narkolepsi er stillet i henhold til ICSD-diagnosekriterier. Ud over patientens sygehistorie består sådan en evaluering normalt af søvnmålinger foretaget i et laboratorium samt eksklusion af andre mulige årsager til hypersomni.

Alvorlige tilfælde af hududslæt herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer

Der er set alvorlige tilfælde af hududslæt, som nødvendiggjorde hospitalsindlæggelse og seponering af modafinil. Udslættene opstod 1-5 uger efter behandlingens start. Der er ligeledes set enkelte tilfælde af hududslæt efter længerevarende behandling (f.eks. 3 måneder). I kliniske forsøg med modafinil var forekomsten af hududslæt med seponering til følge cirka 0,8 % (13 pr. 1.585) hos pædiatriske patienter (alder <17 år); dette inkluderer alvorlige udslæt. Der er ikke set alvorlige hududslæt i kliniske studier af modafinil hos voksne (0 pr. 4.264). **Modafinil bør seponeres ved det første tegn på udslæt, og behandlingen bør ikke genoptages** (se pkt. 4.8).

I forbindelse med global erfaring efter markedsføring er der rapporteret sjældne tilfælde af alvorlige eller livstruende hududslæt herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos voksne og børn.

Pædiatrisk population

Da sikkerhed og virkning hos børn ikke er klarlagt i kontrollerede studier, og da der er risiko for alvorlige kutane overfølsomhedsreaktioner og psykiske bivirkninger, bør modafinil ikke anvendes i den pædiatriske population (under 18 år).

Multiorganoverfølsomhedsreaktion

Multiorganoverfølsomhedsreaktioner, herunder mindst ét letalt tilfælde efter markedsføring, har optrådt i tæt tidsmæssig relation til påbegyndelse af modafinilbehandling.

Selvom der har været et begrænset antal rapporter, kan multiorganoverfølsomhedsreaktioner medføre hospitalsindlæggelse eller være livstruende. Der er ingen kendte faktorer, som kan forudsige risikoen for eller sværhedsgraden af multiorganoverfølsomhedsreaktioner forbundet med modafinil. Tegn og symptomer på denne bivirkning var forskellige; dog havde patienterne typisk, men ikke udelukkende, feber og udslæt i forbindelse med anden organpåvirkning. Andre associerede symptomer inkluderede myokarditis, hepatitis, unormale leverfunktionsprøver, hæmatologiske abnormiteter (f.eks. eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), pruritus og asteni.

Da multiorganoverfølsomhed er variabel i sin udtryksform, kan andre organsystem­symptomer og tegn forekomme.

Modafinil skal seponeres, hvis der er mistanke om en multiorganoverfølsomhedsreaktion.

Psykiske sygdomme

Patienterne skal monitoreres ved hver dosisjustering og regelmæssigt under behandlingen for udvikling af *de novo* eller forværring af allerede eksisterende psykiske sygdomme (se nedenfor og pkt. 4.8). Hvis psykiske symptomer opstår i forbindelse med modafinil­behandling, skal modafinil seponeres, og behandlingen bør ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af modafinil til patienter, der har en anamnese med psykiske sygdomme herunder psykoser, depression, mani, svær angst, agitation, insomni eller stofmisbrug (se nedenfor).

Angst

Modafinil er forbundet med opståen eller forværring af angst. Patienter med svær angst må kun behandles med modafinil på en specialafdeling.

Selvmordsrelateret adfærd

Selvmordsrelateret adfærd (inklusive selvmordsforsøg og selvmordstanker) er rapporteret hos patienter i modafinilbehandling. Patienter i modafinilbehandling skal følges tæt under behandlingen for forekomst eller forværring af selvmordsrelateret adfærd. Modafinil skal seponeres, hvis der opstår selvmordsrelaterede symptomer.

Psykotiske eller maniske symptomer

Modafinil er forbundet med opståen eller forværring af psykotiske eller maniske symptomer (inklusive hallucinationer, vrangforestillinger, agitation og mani). Patienter i modafinil­behandling skal følges tæt for forekomst eller forværring af psykotiske eller maniske symptomer. Modafinil skal seponeres, hvis der opstår psykotiske eller maniske symptomer.

Bipolar lidelse

Modafinil skal anvendes med forsigtighed til patienter med samtidig bipolar lidelse på grund af mulig fremprovokering af en blandet/manisk episode hos disse patienter.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Behandling med modafinil kan forårsage eller forværre aggressiv eller fjendtlig adfærd. Patienter i modafinilbehandling skal følges tæt for forekomst eller forværring af aggressiv eller fjendtlig adfærd. Det kan være nødvendigt at seponere modafinil, hvis der opstår symptomer.

Kardiovaskulær risiko

Det anbefales at tage ekg på patienten, før behandling med modafinil startes. Patienter med unormale fund skal evalueres yderligere af en specialist, før behandling med modafinil kan overvejes.

Blodtryk og hjertefrekvens skal monitoreres regelmæssigt hos patienter i modafinil­behandling. Modafinil skal seponeres, hvis patienterne får arytmi eller moderat til svær hypertension.

Behandlingen må ikke genoptages, før tilstanden er blevet passende evalueret og behandlet.

Modafinil bør ikke anvendes til patienter, som har en anamnese med venstre ventrikel­hypertrofi eller cor pulmonale, og til patienter med mitralprolaps, som har oplevet mitralprolaps-syndromet ved tidligere behandling med CNS-stimulerende stoffer. Syndromet kan vise sig ved iskæmiske ekg-ændringer, brystsmerter eller arytmi.

Insomni

Der skal udvises forsigtighed ved tegn på insomni, da modafinil fremmer vågen tilstand.

Vedligeholdelse af god søvnhygiejne

Patienterne skal informeres om, at modafinil ikke er en erstatning for søvn, og at god søvnhygiejne skal opretholdes. En god søvnhygiejne kan bl.a. sikres ved at evaluere indtaget af koffein.

Patienter, der bruger hormonelle kontraceptiva

Seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder skal have fastlagt en svangerskabs­forebyggende metode før anvendelse af modafinil. Effektiviteten af hormonelle svangerskabsforebyggende midler kan reduceres ved samtidig brug af modafinil, derfor anbefales en anden eller en supplerende svangerskabsforebyggende metode under behandlingen og to måneder efter seponering af modafinil (se også pkt. 4.5 mht. potentiel interaktion med hormonelle kontraceptiva).

Misbrug, forkert brug diversion og afhængighed

Der er udført studier med modafinil, som har vist en risiko for afhængighed. Muligheden for afhængighed ved længerevarende brug kan ikke udelukkes.

Der skal udvises forsigtighed, når modafinil administreres til patienter, som tidligere har haft psykiske sygdomme (se ovenfor), et misbrug af alkohol, lægemidler eller illegale stoffer.

Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Modafinils metabolisme kan øges via induktion af CYP3A4/5-aktivitet, men virkningen er beskeden, og det er ikke sandsynligt, at den har en signifikant klinisk betydning.

Antikonvulsiva: Samtidig administration af potente CYP-induktorer, såsom carbamazapin og phenobarbital, kan nedsætte plasmakoncentrationen af modafinil. På grund af modafinils mulige hæmning af CYP2C19 og suppression af CYP2C9 kan clearance af phenytoin nedsættes ved samtidig administration af modafinil. Patienterne skal monitoreres for tegn på phenytointoksicitet, og gentagne målinger af plasmakoncentrationen af phenytoin kan være hensigtsmæssigt før påbegyndelse eller ved seponering af modafinilbehandling.

Hormonelle kontraceptiva: Effektiviteten af hormonelle kontraceptiva kan være nedsat på grund af modafinils induktion af CYP3A4/5. Det anbefales, at patienter i modafinil­behandling bruger en anden eller en supplerende svangerskabsforebyggende metode. For at opnå tilstrækkelig beskyttelse skal patienten fortsætte med disse metoder i to måneder efter seponering af modafinil.

Antidepressiva: Flere tricykliske antidepressiva og selektive serotonin-reuptake-hæmmere bliver hovedsageligt metaboliseret af CYP2D6. Hos patienter, som mangler CYP2D6 (omkring 10 % af den hvide population), bliver en supplerende metaboliseringsvej, hvor CYP2C19 er involveret, vigtigere. Da modafinil kan hæmme CYP2C19, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af antidepressivum hos disse patienter.

Antikoagulantia: På grund af modafinils mulige suppression af CYP2C9 nedsættes warfarinclearance ved samtidig administration af modafinil. Protombintid skal monitoreres regelmæssigt de første to måneder efter initiering af modafinilbehandling og ved efterfølgende ændringer af modafinildosis.

Andre lægemidler: Stoffer, som hovedsageligt elimineres via CYP2C19-metabolisme, som diazepam, propanolol og omeprazol, kan have reduceret clearance ved samtidig administration af modafinil, hvorfor dosisreduktion kan være nødvendig. Desuden er *in vitro* induktion af CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4/5-aktivitet observeret i humane hepatocytter, som - hvis det forekom *in vivo* - kunne nedsætte plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer, og dermed muligvis nedsætte den terapeutiske virkning.

Resultater fra kliniske interaktionsstudier antyder, at den største virkning kan være på CYP3A4/5-substrater, som undergår en signifikant præsystemisk elimination, især via CYP3A4-enzymer i mavetarmkanalen. Eksempler herpå inkluderer ciclosporin, hiv-proteasehæmmere, buspiron, triazolam, midazolam samt de fleste calciumantagonister og statiner. I et tilfælde blev en reduktion på 50 % af ciclosporin-koncentrationen observeret hos en patient i ciclosporinbehandling, hvor modafinil­behandling blev startet op.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Baseret på humane data fra et graviditetsregister og spontane indberetninger mistænkes modafinil for at forårsage medfødte misdannelser, hvis det anvendes under graviditet.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Modafinil "Orion" bør ikke anvendes under graviditet.

Fertile kvinder skal anvende sikker prævention. Da modafinil kan nedsætte effektiviteten af hormonale kontraceptiva, er alternative, supplerende former for prævention nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at modafinil / meta­bolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

Modafinil bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om fertilitet i mennesker. Ved eksponeringer svarende til humane niveauer, af den anbefalede humane dosis, øgede modafinil svagt tiden til parring hos hunrotter.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter med et unormalt træthedsniveau, som anvender modafinil, skal gøres opmærksomme på, at deres niveau af vågen tilstand ikke nødvendigvis bliver normalt. Patienter, der lider af overdreven træthed, inklusive de patienter, som tager modafinil, skal have revurderet deres grad af træthed ofte, og hvis det er relevant, skal de rådes til ikke at føre motorkøretøj eller udøve anden farlig aktivitet. Bivirkninger som sløret syn eller svimmelhed kan også påvirke evnen til at føre motorkøretøj (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Nedenstående bivirkninger er rapporteret fra kliniske studier og/eller fra erfaring efter markedsføring.

Hyppigheden af bivirkninger, som er fundet i kliniske studier med 1.561 patienter, og som i det mindste kan have en mulig relation til behandlingen med modafinil, er defineret på følgende måde: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Den almindeligste bivirkning er hovedpine, som er set hos ca. 21 % af patienterne. Hovedpinen opleves normalt som let eller moderat i sværhedsgrad, den er dosisafhængig og forsvinder i løbet af få dage.

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: Faryngit, sinuit

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Eosinofili, leukopeni

Immunsystemet

Ikke almindelig: Lette allergiske reaktioner (f.eks. høfeberlignende symptomer)

Ikke kendt: angioødem, urticaria (nældefeber). Overfølsomhedsreaktioner (karakteriseret ved feber, udslæt, lymfadenopati og tegn på samtidig engagement af flere organsystemer), anafylaksi

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Nedsat appetit

Ikke almindelig: Hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, diabetes mellitus, øget appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Nervøsitet, søvnløshed, angst, depression, unormale tanker, konfusion, pirrelighed

Ikke almindelig: Søvnproblemer, emotionel labilitet, nedsat libido, fjendtlighed, depersonalisation, personlighedsforstyrrelse, unormale drømme, agitation, aggression, selvmordstanker, psykomotorisk hyperaktivitet

Sjælden: Hallucinationer, mani, psykose

Ikke kendt: Vrangforestillinger

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Svimmelhed, døsighed, paræstesi

Ikke almindelig: Dyskinesi, hypertoni, hyperkinesi, amnesi, migræne, tremor, vertigo, stimulering af CNS, hypæstesi, koordinationsbesvær, bevægelsessygdomme, talebesvær, smagsforvrængning

Øjne

Almindelig: Sløret syn

Ikke almindelig: Unormalt syn, tørre øjne

Hjerte

Almindelig: Takykardi, palpitationer

Ikke almindelig: Ekstrasystoler, arytmi, bradykardi

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Vasodilation

Ikke almindelig: Hypertension, hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, forværring af hoste, astma, næseblod, rinit

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominalsmerter, kvalme, mundtørhed, diarré, dyspepsi, obstipation

Ikke almindelig: Flatulens, refluks, opkastning, dysfagi, glossit, mundsår

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Svedtendens, udslæt, akne, pruritus

Ikke kendt: Alvorlige hudreaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Rygsmerter, nakkesmerter, myalgi, myasteni, kramper i benene, artralgi, trækninger

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Unormal urin og vandladningsfrekvens

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Menstruationsforstyrrelser

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, brystsmerter

Ikke almindelig: Perifert ødem, tørst

Undersøgelser

Almindelig: Unormale leverfunktionstest, en dosisafhængig stigning af basisk fosfatase og gammaglutamyltransferase er set.

Ikke almindelig: Unormalt ekg, vægtøgning, vægttab

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er forekommet dødsfald ved overdosering af modafinil alene eller i kombination med andre lægemidler.

De almindeligste symptomer set i forbindelse med overdosering af modafinil alene eller i kombination med andre lægemidler inkluderer: Søvnløshed, symptomer fra centralnerve­systemet som rastløshed, desorientering, konfusion, agitation, angst, eksitation og hallucinationer, fordøjelsesproblemer som kvalme og diarré samt kardiovaskulære ændringer som takykardi, bradykardi, hypertension og brystsmerter.

Behandling

Provokeret opkastning eller ventrikelskylning skal overvejes. Hospitalisering og overvågning af psykomotorisk status; kardiovaskulær monitorering eller overvågning anbefales, indtil symptomerne er forsvundet.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptikum, centralt virkende sympatomimetikum, ATC-kode: N06BA07.

Virkningsmekanisme

Modafinil fremmer vågen tilstand hos en række forskellige arter, inklusive mennesket. De(n) præcise mekanisme(r), hvormed modafinil fremmer vågen tilstand, er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

I prækliniske modeller har modafinil svage til ubetydelige interaktioner med receptorer, der er involveret i regulering af den sovende/vågne tilstand (f.eks. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, noradrenalin, orexin og serotonin). Modafinil hæmmer heller ikke aktiviteten af adenylylcyklase, catechol-O-metyltransferase, glutaminsyredecarboxylase MAO-A eller B, nitrogenoxid-syntetase, fosfodiesterase II-VI eller tyrosinhydroxylase. *In vitro* og *in vivo* data indikerer, at modafinil binder til dopamin-transporteren og hæmmer dopamin-reuptake, selvom modafinil ikke direkte virker som en dopaminreceptoragonist. Årvågenhedsvirkningen af modafinil antagoniseres af D1/D2-receptorantagonister, hvilket indikerer, at modafinil har en indirekte agonistaktivitet.

Modafinil er ikke en direkte α1-receptoragonist. Modafinil binder imidlertid til noradrenalintransporteren og hæmmer noradrenalin-uptake, men disse interaktioner er dog svagere end dem, der er observeret for dopamin-transporteren. Selvom modafinil-induceret årvågenhed kan svækkes af α1-receptorantagonisten prazosin, er modafinil inaktiv i andre *assay-*systemer (f.eks. *ductus deferens*), som reagerer på α-receptoragonister.

I prækliniske modeller øger ækvivalente årvågenhedsfremmende doser af methylphenidat og amphetamin den neuronale aktivitet i hele hjernen, mens modafinil derimod i modsætning til de klassiske psykomotoriske stimulanter hovedsageligt påvirker hjerneområder, der er involveret i regulering af ophidselse, søvn, årvågenhed og søvnløshed.

Hos mennesker genopretter og/eller øger modafinil opmærksomhedsfunktionen og omfanget af normal vågentilstand i dagtimerne, afhængigt af den indgivne dosis. Administration af modafinil resulterer i elektrofysiologiske ændringer, som indikerer øget opmærksomhed og forbedringer i objektive mål for evnen til at opretholde årvågenhed.

Klinisk virkning og sikkerhed

Modafinils virkning hos patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), som oplever overdreven søvnighed om dagen, selvom de behandles med kontinuerligt positivt sluteksspirationstryk (CPAP), er blevet undersøgt i korttids, randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Selvom en statistisk signifikant forbedring af søvnigheden blev set, var virkningen og responsraten lille, når den blev vurderet ved objektive målinger, og den var begrænset til en lille sub-population af de behandlede patienter. I lyset heraf og på grund af modafinils kendte sikkerhedsprofil, vejer risikoen tungere end den påviste fordel.

Tre epidemiologiske studier, der alle anvender et langvarigt observationsdesign med uselekterede kohorter (inception cohort), blev udført vha. administrative databaser med henblik på at vurdere modafinils kardiovaskulære risiko. Et af de tre studier viste en stigning i forekomsten af apopleksi hos patienter, der blev behandlet med modafinil, sammenlignet med patienter, der ikke blev behandlet med modafinil, men resultaterne i de tre studier var ikke konsistente.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Modafinil er en racemisk blanding, og enantiomererne har forskellig farmakokinetik, hvor eliminationshalveringstiden af R-isomeren er tre gange større end af S-isomeren hos voksne.

Absorption

Modafinil absorberes godt, og den maksimale plasmakoncentration nås ca. to til fire timer efter administration.

Mad har ingen virkning på den overordnede biotilgængelighed. Absorptionen (tmax) kan dog blive forhalet med ca. en time, hvis modafinil tages i forbindelse med et måltid.

Fordeling

Modafinil er bundet moderat til plasmaprotein (ca. 60 %), især til albumin. Denne proteinbindingsgrad indikerer en lille risiko for interaktion med stærkt proteinbundne lægemidler.

Biotransformation

Modafinil metaboliseres i leveren. Hovedmetabolitten (40-50 % af dosis), modafinilsyre, besidder ingen farmakologisk aktivitet.

Elimination

Modafinil og dets metabolitter udskilles hovedsageligt renalt. En lille del (<10 % af dosis) udskilles uændret. Modafinils effektive eliminationshalveringstid efter gentagne doser er ca. 15 timer.

Linearitet/non-linearitet

Modafinils farmakokinetiske egenskaber er lineære og tidsafhængige. Den systemiske eksposition stiger proportionelt med den indgivne dosis i intervallet 200-600 mg.

Nedsat nyrefunktion

Svær, kronisk nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance op til 20 ml/min) påvirkede ikke signifikant modafinils farmakokinetik ved en dosis på 200 mg. Dog steg eksponeringen af modafinilsyre 9 gange. Der er utilstrækkelige data til at bestemme modafinils sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med cirrose er modafinils orale clearance nedsat med ca. 60 %, og steady-state koncentrationen er fordoblet sammenlignet med værdierne hos raske personer. Dosis af modafinil skal halveres hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Ældre patienter

Der er begrænsede data tilgængelige for brug af modafinil hos ældre patienter. Da ældre patienter generelt har nedsat clearance og øget systemisk eksponering, bør dosering påbegyndes ved 100 mg daglig hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Hos patienter i alderen 6-7 år er den estimerede halveringstid cirka 7 timer, men stiger med alderen, indtil den nærmer sig halveringstiden hos voksne (cirka 15 timer). Denne forskel i clearance kompenseres delvist af yngre patienters mindre størrelse og lavere vægt, hvilket resulterer i sammenlignelig eksponering efter administration af sammenlignelige doser. En af de cirkulerende metabolitter, modafinilsulfon, findes i højere koncentrationer hos børn og unge end hos voksne.

Efter gentagen administration af modafinil til børn og unge ses endvidere en tidsafhængig reduktion i den systemiske eksponering, som når ligevægt efter cirka 6 uger. Når steady-state er nået, synes modafinils farmakokinetiske egenskaber ikke at ændre sig ved fortsat administration i op til et år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker, baseret på konventionelle studier, ved enkelt og gentagen administration, af toksicitet, genotoksicitet og kræftfremkaldende potentiale. Modafinil-plasmaeksponering hos dyr var generelt mindre end eller tilsvarende den forventede hos mennesker.

Ved eksponeringer, der svarede til humane niveauer ved den anbefalede humane dosis, øgede modafinil tiden op til parringstiden hos hunrotter og inducerede embryotoksisk, men ingen teratogene effekter hos to arter (rotter og kaniner). I et præ- og postnatalt studie hos rotter, var antallet af moderdyr med dødfødte unger svagt øget, ved eksponeringer under humane niveauer, men postnatal udvikling blev ellers ikke påvirket negativt ved eksponeringer svarende til humane niveauer. Modafinil-koncentrationen i mælk var ca. 11,5 gange højere end i plasma.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrate

Croscarmellosenatrium

Povidon (K30)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dette lægemiddel fås i:

100 mg: 30, 90 og 100 tabletter (PVC/ PVdC-Aluminiumfolieblister)

200 mg: 30, 90 og 100 tabletter (PVC/ PVdC-Aluminiumfolieblister)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 55010

200 mg: 55011

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. november 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. oktober 2023