

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Medicinali contenenti Modafinil – (vedi Allegato I) compresse da 100 mg
Medicinali contenenti Modafinil – (vedi Allegato I) compresse da 200 mg
Vedere allegato I –Completare con i dati nazionali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

I medicinali contenenti modafinil sono indicati negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia.

È definita eccessiva sonnolenza la difficoltà di mantenere lo stato di veglia e l'aumentata probabilità di addormentarsi in situazioni inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da, o sotto la supervisione di, un medico con adeguata conoscenza dei disturbi indicati (vedi paragrafo 4.1).

Una diagnosi di narcolessia deve essere formulata secondo le linee-guida della International Classification of Sleep Disorders (ICSD2).

Il monitoraggio del paziente e la valutazione clinica della necessità del trattamento devono essere eseguiti periodicamente.

Posologia

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 200 mg. La dose giornaliera totale può essere assunta in una sola volta al mattino, o divisa in due somministrazioni, al mattino e a mezzogiorno, secondo il giudizio del medico riguardo al paziente e alla sua risposta.

Nei pazienti con risposta insufficiente alla dose iniziale di 200 mg di modafinil possono essere somministrati 400 mg in una sola volta o frazionati in due somministrazioni.

Uso a lungo termine

I medici che prescrivono modafinil per un lungo periodo di tempo devono rivalutare periodicamente nei singoli pazienti tale tipo di impiego, poiché l'efficacia a lungo termine del modafinil non è stata valutata (>9 settimane).

Pazienti con insufficienza renale

Non esistono informazioni adeguate per determinare sicurezza ed efficacia della somministrazione nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la dose di modafinil deve essere ridotta della metà (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

I dati disponibili sull'uso del modafinil nei pazienti anziani sono limitati. In considerazione della potenziale minore capacità di eliminazione e dell'aumentata esposizione sistemica, nei pazienti con età superiore a 65 anni si raccomanda di iniziare la terapia con la dose di 100 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Per motivi di sicurezza e di efficacia, modafinil non deve essere usato nei soggetti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Per uso orale. Le compresse vanno inghiottite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione da moderata a grave non controllata in pazienti con aritmie cardiache.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Diagnosi di disturbi del sonno

Modafinil deve essere usato solo nei pazienti la cui eccessiva sonnolenza è stata oggetto di una valutazione completa, e in quelli in cui la diagnosi di narcolessia è stata formulata secondo i criteri ICSD. Tale valutazione consiste di solito, oltre che nella raccolta dell'anamnesi del paziente, nelle misurazioni del sonno in laboratorio e nella esclusione di altre possibili cause dell'ipersonnia osservata.

Rash gravi, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

Rash gravi che hanno reso necessari il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento si sono manifestati entro 1-5 settimane dall'inizio della terapia con modafinil. Casi isolati sono stati descritti anche dopo trattamento prolungato (ad es. 3 mesi). Nei trial clinici del modafinil, l'incidenza di rash che hanno portato all'interruzione del trattamento è risultata pari a 0,8% circa (13 su 1.585) nei pazienti pediatrici (età <17 anni) e ha comportato casi gravi. Rash gravi non sono stati descritti nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti (0 su 4.264). **Modafinil deve essere interrotto al primo segno di rash, e la somministrazione non va ripresa** (vedere paragrafo 4.8.).

Rari casi di rash grave o tale da mettere in pericolo la vita, comprendenti la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), e il rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono stati riportati in tutto il mondo in adulti e bambini nel corso dell'esperienza post-marketing.

Uso pediatrico

Poiché la sicurezza e l'efficacia di modafinil non sono state valutate in studi controllati eseguiti nei bambini, e per il rischio di grave ipersensibilità cutanea e di gravi reazioni avverse psichiatriche, l'uso di modafinil è sconsigliato.

Ipersensibilità multi-organo

Reazioni di ipersensibilità multi-organo, comprendenti almeno un caso mortale nell'esperienza post-marketing, si sono verificate in stretta associazione temporale con l'inizio di modafinil.

Nonostante il limitato numero di segnalazioni, le reazioni di ipersensibilità multi-organo possono richiedere il ricovero in ospedale o mettere in pericolo la vita. Non sono noti fattori che predicano il rischio del verificarsi o la gravità di reazioni di ipersensibilità multi-organo associate a modafinil. I

segni e i sintomi di questo disturbo sono vari; tuttavia, i pazienti presentano tipicamente, anche se non esclusivamente, febbre e rash associati all'interessamento di altri organi e sistemi. Altre manifestazioni associate comprendono miocardite, epatite, anomalie dei test di funzione epatica, anomalie ematologiche (ad es. eosinofilia, leucopenia, piastrinopenia), prurito, astenia.

Poiché l'ipersensibilità multi-organo è variabile nella sua espressione, possono verificarsi altri sintomi e segni, non segnalati qui, a carico di organi e sistemi.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multi-organo, modafinil deve essere interrotto.

Disturbi psichiatrici

I pazienti vanno monitorati per lo sviluppo *de novo* o l'esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti (vedere sotto, e paragrafo 4.8) ad ogni aggiustamento posologico, e poi regolarmente nel corso del trattamento. Se in associazione con il trattamento con modafinil si sviluppano sintomi psichiatrici, il farmaco deve essere interrotto e la sua somministrazione non deve essere più ripresa. Deve essere esercitata cautela nel somministrare modafinil a pazienti con storia di disturbi psichiatrici, tra cui psicosi, depressione, mania, ansia maggiore, agitazione, insonnia, o abuso di sostanze illecite (vedere sotto).

Ansia

Modafinil è associato alla comparsa di ansia o al suo peggioramento. I pazienti con ansia maggiore devono essere trattati con modafinil solo in un reparto specialistico.

Comportamento suicidario

Un comportamento suicidario (comprendente i tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) è stato descritto in pazienti trattati con modafinil. I pazienti trattati con il medicinale devono essere accuratamente controllati per la comparsa o il peggioramento di un comportamento suicidario. Se in associazione con la terapia con modafinil compaiono sintomi suicidari, il trattamento deve essere interrotto.

Sintomi psicotici o maniacali

Modafinil si associa alla comparsa o al peggioramento di sintomi psicotici o di sintomi maniacali (tra cui allucinazioni, deliri, agitazione o mania). I pazienti trattati con modafinil vanno accuratamente controllati per la comparsa o il peggioramento di sintomi psicotici o maniacali. Se tali sintomi si verificano, può rendersi necessaria l'interruzione del medicinale.

Disturbi bipolari

Occorre fare attenzione ad usare modafinil in pazienti con concomitanti disturbi bipolari, per il possibile precipitare in essi di un episodio misto/maniacale.

Comportamento aggressivo od ostile

La comparsa o il peggioramento di un comportamento aggressivo od ostile possono essere dovuti al trattamento con modafinil, e vanno attentamente controllati. Se i sintomi si manifestano, può essere necessario interrompere la somministrazione del medicinale.

Rischi cardiovascolari

Prima dell'inizio del trattamento con modafinil si consiglia di eseguire in tutti i pazienti un ECG. Nei pazienti con reperti anormali, prima di prendere in considerazione la terapia con modafinil sono inoltre necessari una valutazione e un trattamento specialistici.

Nei pazienti trattati con modafinil, pressione sanguigna e frequenza cardiaca vanno controllate regolarmente. Modafinil deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano aritmia o ipertensione da moderata a grave, e la sua somministrazione non va ripresa fino a quando la condizione non sia stata adeguatamente valutata e trattata. Le compresse di modafinil sono sconsigliate nei pazienti con una storia di ipertrofia ventricolare sinistra o di cuore polmonare, e in quelli con prolasso della valvola mitrale che hanno presentato in passato la relativa sindrome, quando trattati con stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC). Questa sindrome può manifestarsi con modificazioni ischemiche dell'ECG, dolore toracico o aritmia.

Insonnia

Poiché modafinil favorisce lo stato di vigilanza, occorre prestare attenzione ai segni di insonnia.

Mantenimento dell'igiene del sonno

I pazienti devono essere informati che modafinil non è un sostituto del sonno, e che è necessario mantenere una buona igiene del sonno. Le misure per assicurare una buona igiene del sonno possono comprendere una revisione dell'assunzione di caffeina.

Pazienti che usano contraccettivi steroidei

Nelle donne sessualmente attive in età fertile, prima del trattamento con modafinil deve essere instaurato un programma contraccettivo. Poiché l'efficacia dei contraccettivi steroidei può essere ridotta dal contemporaneo uso di modafinil, si consigliano metodi di contraccezione alternativi o concomitanti, da seguire ancora per due mesi dopo l'interruzione del trattamento (per quanto riguarda la potenziale interazione con i contraccettivi steroidei, vedere anche paragrafo 4.5).

Abuso, uso improprio, deviazioni

Mentre gli studi con modafinil hanno dimostrato un potenziale di dipendenza, con l'uso prolungato tale possibilità non può essere del tutto esclusa.

Deve essere esercitata cautela nel somministrare modafinil a pazienti con storia di abuso di alcool, medicinali o sostanze illecite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Modafinil può aumentare il proprio metabolismo attraverso l'induzione dell'attività del CYP3A4/5, ma l'effetto è modesto ed è improbabile che abbia conseguenze cliniche significative.

Anticonvulsivanti: La co-somministrazione di potenti induttori dell'attività di CYP, quali carbamazepina e fenobarbital, può ridurre i livelli plasmatici di modafinil. A causa di una possibile inibizione del CYP2C19 e della soppressione del CYP2C9 da parte di modafinil, la clearance della fenitoina può essere ridotta quando contemporaneamente viene somministrato modafinil. I pazienti devono essere monitorati per i segni di tossicità della fenitoina, e misurazioni ripetute dei livelli plasmatici di questo anticonvulsivante possono essere appropriate all'inizio del trattamento con modafinil o alla sua sospensione.

Contraccettivi steroidei: L'efficacia dei contraccettivi steroidei può essere compromessa a causa dell'induzione del CYP3A4/5 ad opera di modafinil. Nelle pazienti trattate con modafinil si consigliano metodi contraccettivi alternativi o concomitanti. Per una adeguata contraccezione sarà necessario continuare tali metodi per due mesi ancora dopo la sospensione di modafinil.

Antidepressivi: Un certo numero di antidepressivi triciclici e di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina vengono ampiamente metabolizzati dal CYP2D6. Nei pazienti con deficit di questo isoenzima (circa il 10% della popolazione caucasica) assume maggiore importanza un ciclo metabolico normalmente ancillare che coinvolga il CYP2C19. Poiché modafinil può inibire questo isoenzima, in questi pazienti possono essere necessarie dosi più basse di antidepressivi.

Anticoagulanti: A causa della possibile inibizione del CYP2C9 da parte di modafinil, la clearance del warfarin può essere diminuita in caso di concomitante somministrazione di modafinil. I tempi di protrombina devono essere monitorati regolarmente durante i primi due mesi di uso di modafinil e dopo ogni modifica del dosaggio del medicinale.

Altri farmaci: I farmaci che sono ampiamente eliminati dal metabolismo del CYP2C19, quali diazepam, propranololo e omeprazolo, possono presentare una ridotta clearance dopo co-somministrazione di modafinil, e richiedere pertanto una riduzione del dosaggio. Inoltre, in epatociti umani è stata osservata l'induzione *in vitro* dell'attività CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, che se si verificasse *in vivo* potrebbe abbassare i livelli ematici dei medicinali metabolizzati da questi isoenzimi,

diminuendone così potenzialmente l'efficacia terapeutica. I risultati degli studi clinici di interazione indicano che i più ampi effetti possono verificarsi sui substrati del CYP3A4/5 che subiscono una significativa eliminazione presistemica, soprattutto attraverso i substrati dell'isoenzima CYP3A nel tratto gastrointestinale. Ne sono esempi la ciclosporina, gli inibitori delle proteasi dell'HIV, il buspirone, il triazolam, il midazolam, e la maggior parte dei bloccanti il canale del calcio e delle statine. In una segnalazione casistica, una riduzione del 50% della concentrazione di ciclosporina è stata osservata in un paziente che riceveva questo composto e in cui era stato iniziato un concomitante trattamento con modafinil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di modafinil in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi negli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di modafinil è sconsigliato durante la gestazione o nelle donne in età fertile, a meno che non adottino efficaci misure contraccettive. Poiché modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale, sono necessari ulteriori metodi contraccettivi alternativi (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento

Negli animali, i dati farmacodinamici/tossicologici disponibili hanno dimostrato l'escrezione nel latte di modafinil/metaboliti (per i dettagli, vedere paragrafo 5.3).

Modafinil non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti con livelli di sonno anormali che assumono modafinil devono essere informati che il loro stato di vigilanza può non tornare normale. I pazienti con sonnolenza eccessiva, compresi quelli che assumono modafinil, vanno rivalutati frequentemente per quanto concerne il loro grado di sonnolenza, ed eventualmente consigliati di evitare la guida di veicoli e altre attività potenzialmente pericolose. Effetti indesiderati quali annebbiamento della vista o stato di sbandamento possono anch'essi influenzare la capacità di guidare veicoli (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei trial clinici o nell'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse considerate possibilmente correlate al trattamento, nei trial clinici che hanno coinvolto 1561 pazienti che assumevano modafinil è la seguente: molto comuni: $\geq 1/10$, comuni $\geq 1/100$ ma $< 1/10$, non comuni $\geq 1/1000$ ma $< 1/100$, non noti (non stimabili sulla base dei dati disponibili).

L'effetto avverso del farmaco più spesso riportato è la cefalea, che colpisce il 21% circa dei pazienti. Essa è in genere di grado lieve o moderato, è dose-dipendente, e scompare in pochi giorni.

Infezioni e infestazioni

Non comuni: faringite, sinusite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: eosinofilia, leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni allergiche minori (ad es. sintomi di febbre da fieno)

Non noti: angioedema, orticaria. Reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da manifestazioni quali febbre, rash, linfadenopatia, e segni di contemporaneo interessamento di altri organi).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: diminuzione dell'appetito

Non comuni: ipercolesterolemia, iperglicemia, diabete mellito, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comuni: nervosismo, insonnia, ansia, depressione, pensieri anormali, confusione

Non comuni: disturbi del sonno, labilità emotiva, diminuzione della libido, ostilità, depersonalizzazione, disturbi di personalità, sogni anormali, agitazione, aggressività, ideazione suicidaria

Rari: allucinazioni, mania, psicosi

Non noti: deliri

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Comuni: senso di instabilità, sonnolenza, parestesie

Non comuni: discinesia, ipertonica, ipercinesia, amnesia, emicrania, tremore, vertigini, stimolazione del SNC, ipoestesia, incoordinazione, disturbi del movimento, disturbi del linguaggio, disgeusia

Patologie dell'occhio

Comuni: visione offuscata

Non comuni: disturbi visivi, xeroftalmia

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia, palpitazioni

Non comuni: extrasistoli, aritmia, bradicardia

Patologie vascolari

Comuni: vasodilatazione

Non comuni: ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: dispnea, aumento della tosse, asma, epistassi, rinite

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolori addominali, nausea, secchezza delle fauci, diarrea, dispepsia, stipsi

Non comuni: flatulenza, reflusso, vomito, disfagia, glossite, ulcere orali

Patologie della cute e del sistema sottocutaneo

Non comuni: sudorazione, rash, acne, prurito

Non noti: reazioni cutanee gravi, comprendenti eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mal di schiena, nuchalgia, mialgia, miastenia, crampi alle gambe, artralgia, contrazioni involontarie

Patologie renali e urinarie

Non comuni: urine anormali, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: disturbi mestruali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, dolore toracico

Non comuni: edemi periferici, sete

Esami diagnostici

Comuni: sono stati osservati test di funzione epatica anormali e aumenti, correlati alla posologia, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamyltransferasi

Non comuni: ECG anormale, incremento ponderale, calo ponderale

4.9 Sovradosaggio

I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di modafinil, assunto da solo o in associazione con altri farmaci, hanno incluso: insonnia; sintomi a carico del SNC quali irrequietezza, disorientamento, confusione, eccitazione e allucinazioni; alterazioni digestive quali nausea, diarrea; e alterazioni cardiovascolari quali tachicardia, bradicardia, ipertensione e dolore al torace.

Trattamento

Va preso in considerazione il ricorso al vomito indotto o alla lavanda gastrica. Ricovero in ospedale e controllo dello stato psicomotorio; si consigliano il monitoraggio cardiovascolare o un'attenta sorveglianza del paziente fino a completa risoluzione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, simpaticomimetici ad azione centrale. Codice ATC: N06BA

Modafinil favorisce la veglia in diverse specie, tra cui l'uomo. L'/Gli esatto(i) meccanismo(i) con cui modafinil favorisce la veglia non è(sono) noto(i).

In modelli non-clinici, modafinil ha deboli o trascurabili interazioni con i recettori coinvolti nella regolazione degli stati di sonno/veglia (ad es. adenosina, benzodiazepine, dopamina, GABA, istamina, melatonina, noradrenalina, oressina, e serotonina). Inoltre, modafinil non inibisce le attività di adenilciclastasi, catecol-O-metiltransferasi, decarbossilasi dell'acido glutammico MAO-A o -B, ossido nitrico sintetasi, fosfodiesterasi II-VI, o tirosina idrossilasi. Mentre modafinil non è un agonista diretto del recettore della dopamina, dati *in vitro* e *in vivo* indicano che si lega al trasportatore della dopamina e inibisce la ricaptazione della dopamina. Gli effetti favorevoli la veglia del modafinil sono antagonizzati dagli antagonisti dei recettori D1/D2, indicando che esso ha un'attività agonista indiretta.

Modafinil non sembra essere un agonista diretto dei recettori α -adrenergici. Tuttavia, esso si lega al trasportatore della noradrenalina impedendone la captazione, ma queste interazioni sono più deboli di quelle osservate con il trasportatore della dopamina. Sebbene la veglia indotta da modafinil possa essere attenuata dalla prazosina, antagonista del recettore α_1 -adrenergico, in altri sistemi test (ad es., vas deferens) che rispondono agli agonisti dei recettori α -adrenergici modafinil è inattivo.

In modelli non-clinici, dosi uguali di metilfenidato e amfetamina promuovono la veglia aumentando l'attivazione neuronale in tutto il cervello, mentre modafinil, a differenza dei classici stimolanti psicomotori, interessa prevalentemente le regioni cerebrali implicate nella regolazione dell'arousal, del sonno, della veglia e della vigilanza.

Nell'uomo, modafinil ripristina e/o migliora i livelli e la durata della veglia e della vigilanza diurna in maniera dose-dipendente. La somministrazione di modafinil comporta modificazioni elettrofisiologiche indicative di aumentata vigilanza, e miglioramenti nelle misure oggettive della capacità di mantenere la veglia.

L'efficacia di modafinil nei pazienti con apnea morfeica (OSA, *Obstructive Apnoea Syndrome*) che mostrano eccessiva sonnolenza diurna nonostante il trattamento con respirazione continua a pressione positiva (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) è stata studiata in studi clinici a breve termine randomizzati e controllati. Sebbene siano stati osservati miglioramenti significativi della sonnolenza, l'entità dell'effetto del modafinil e l'incidenza delle risposte erano basse, quando valutate mediante misurazioni oggettive, e limitate a una piccola sottopopolazione di pazienti trattati. Alla luce di questi risultati e a causa del ben noto profilo di sicurezza del medicinale, i rischi superano il beneficio ottenuto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Modafinil è un composto racemico, e gli enantiomeri hanno farmacocinetiche diverse, per cui nei soggetti umani adulti l'isomero R ha un $t_{1/2}$ di eliminazione triplo rispetto a quello dell'isomero S.

Linearità/non-linearità

Le proprietà farmacocinetiche di modafinil sono lineari e indipendenti dal tempo. L'esposizione sistemica aumenta proporzionalmente alla dose, nel range di 200.–600 mg.

Assorbimento

Modafinil è bene assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime che vengono raggiunte dopo circa 2–4 ore dalla somministrazione.

Il cibo è privo di effetti sulla biodisponibilità complessiva del modafinil; tuttavia, nel caso di assunzione con il cibo l'assorbimento (t_{max}) può essere ritardato di circa un'ora.

Distribuzione

Modafinil è moderatamente legato alle proteine plasmatiche (per circa il 60%), principalmente all'albumina, e ciò indica un basso rischio di interazione con medicinali fortemente legati.

Biotrasformazione

Modafinil è metabolizzato dal fegato. Il principale metabolita (40–50% della dose), modafinil acido, è privo di attività farmacologica.

Eliminazione

L'escrezione di modafinil e dei suoi metaboliti è soprattutto renale, con una piccola proporzione che viene eliminata immodificata (<10% della dose).

L'emivita di eliminazione di modafinil dopo dosi multiple è di circa 15 ore.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale cronica grave (creatinina clearance fino a 20 mL/min) non influenza in maniera significativa la farmacocinetica del modafinil somministrato alla dose di 200 mg, ma l'esposizione a modafinil acido aumenta di 9 volte. Non esistono informazioni sufficienti per determinare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

Nei pazienti cirrotici, la clearance orale di modafinil si riduce di circa il 60%, e la concentrazione allo steady-state raddoppia, rispetto ai valori dei pazienti sani. Nei pazienti con grave insufficienza epatica il dosaggio di modafinil deve essere dimezzato.

Popolazione anziana

I dati disponibili relativamente all'impiego nei pazienti anziani sono limitati. Tenuto conto della possibile ridotta capacità di eliminazione e dell'aumentata esposizione sistemica, nei pazienti con età superiore a 65 anni è consigliabile iniziare la terapia con 100 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti con età pari a 6–7 anni, l'emivita stimata è di circa 7 ore e aumenta con l'aumentare dell'età fino a valori che si avvicinano a quelli degli adulti (circa 15 ore). Questa differenza nella

clearance è parzialmente compensata dalle minori dimensioni e dal peso più basso dei pazienti più giovani, che ha quale risultato una esposizione simile, dopo somministrazione di dosi paragonabili. Rispetto agli adulti, nei bambini e negli adolescenti sono presenti concentrazioni più elevate di uno dei metaboliti circolanti, modafinil sulfone.

Inoltre, dopo somministrazione di ripetute dosi di modafinil a bambini e adolescenti è stata osservata una riduzione tempo-dipendente dell'esposizione sistemica, con plateau a circa 6 settimane. Una volta raggiunto lo steady-state, le proprietà farmacocinetiche di modafinil non sembrano modificarsi con la somministrazione continua fino a circa 1 anno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici eseguiti negli animali con dose singola e ripetuta non hanno evidenziato particolari effetti tossici.

Modafinil non è considerato mutageno o cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti in ratti e conigli hanno dimostrato, in seguito ad esposizioni clinicamente rilevanti, una più elevata incidenza di modificazioni scheletriche (variazioni nel numero di coste e ritardata ossificazione), letalità embrio-fetale (perdita e riassorbimento peri-impianto), nonché un certo aumento di nati morti (solo nei ratti), in assenza di tossicità materna. Non erano dimostrabili effetti sulla fertilità né indizi di potenziale teratogeno a esposizioni sistemiche equivalenti alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato effetti sulla fertilità, teratogeni, o sulla vitalità, la crescita e lo sviluppo della prole.

L'esposizione di animali a modafinil, basata sui reali livelli plasmatici negli studi di tossicologia generale e riproduttiva e di cancerogenicità, è stata minore o simile a quanto atteso nell'uomo. Questa circostanza è il risultato di un'autoinduzione metabolica, quale osservata negli studi preclinici. Tuttavia, l'esposizione degli animali a modafinil, calcolata in base alla dose in mg/kg negli studi di tossicità generale e riproduttiva e di cancerogenicità è risultata maggiore di quella, calcolata con la stessa modalità, attesa nell'uomo.

Nello studio peri-post-natale nel ratto, la concentrazione di modafinil nel latte era circa 11,5 volte più elevata che nel plasma.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I- Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]