

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CRALİUM® 200 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet içinde etkin madde olarak 200 mg modafinil bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 150.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, bikonveks, çentikli oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CRALİUM®, narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi veya vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu olan aşırı uyku eğilimli yetişkin hastalarda uyanıklığı artırmak için kullanılır.

Kullanım limitleri

Obstrüktif uyku apnesi'nde CRALİUM® altta yatan tıkanıklığı tedavi etmek için değil, aşırı uykululuğu tedavi etmek için endikedir.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) bir hasta için tercihen uygulanır. Gün içi aşırı uyku hali için CRALİUM® ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında yeterli bir süre CPAP ile tedavi etmek için maksimum çaba gösterilmelidir.

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).

Narkolepsi ve Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

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.

Vardiyalı Çalışmaya Bağlı Uyku Bozukluğu

Önerilen doz, iş vardiyasının başlamasından yaklaşık 1 saat önce tek bir doz olarak günde bir kez alınan 200 mg'dır.

Uzun dönem kullanım:

Modafinil'in 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. Mide rahatsızlığı olan kişilerin tableti yemeklerle birlikte alması önerilir.

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

Geriyatrik 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 CRALİUM® tablet kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.1).

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 Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (ICSD) 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.

Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Döküntüsünde dahil ciddi döküntüler

Modafinil kullanımı ile tedavi başladıktan sonra 1-5 hafta içinde ortaya çıkan, hastaneye yatış ve tedavinin 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'de 13). Modafinil'in erişkin klinik çalışmalarında ciddi deri döküntüleri bildirilmemiştir (4264'de 0). **Modafinil, döküntünün ilk işaretinde 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 seyrek olarak 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 en az bir ölüm gözlenen çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları, modafinil başlangıcıyla yakın zamansal ilişki içinde meydana gelmiştir.

Raporların sınırlı sayıda olmasına rağmen, çoklu-organ aşırı duyarlılık reaksiyonları hayatı tehdit edici olabilir veya hastanede yatmayı gerektirebilir. Modafinil ile ilişkili çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının oluşma riskini veya şiddetini öngördüğü bilinen hiçbir faktör yoktur. Bu bozukluğun belirti ve bulguları çeşitlilik arz etmektedir; ancak, özellikle olmasa da, tipik olarak 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 (4.8. İstenmeyen etkilere bakınız) 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. Major 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 veya manik (halüsinasyon, delüzyon, ajitasyon ve mania) semptomların başlaması veya 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, modafinil'in kesilmesi gerekebilir.

Bipolar hastalıklar

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

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 düşünülmenden 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

Modafinil'in 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. Bu yüzden, 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.

Alkol, uyuşturucu veya yasa dışı madde kötüye kullanımı öyküsü olan hastalar modafinil uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Laktoz intoleransı

CRALİUM® sığır kaynaklı laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon 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 indükleyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında, modafinil'in 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 metodlarının kullanımı önerilir. Modafinil ile tedavinin sona ermesinden 2 ay sonrasına kadar bu metodların 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 bu yüzden dozlarının azaltılması gerekebilir. İlaven, insan hepatositlerinde CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4/5 aktivitelerinin *in vitro* indüksiyonu gözlenmiştir ve bu *in vivo* olarak da oluşabileceğinden, bu enzimlerle metabolize olan ilaçların kan düzeyleri azalabilir, sonuç olarak bu ilaçların terapötik etkililiklerinde 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, modafinil'in başlanmasıyla birlikte siklosporin alan bir hastada siklosporin konsantrasyonunda %50 azalma gözlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

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

CRALİUM® 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 (detaylar için Bölüm 5.3'e bakınız).

CRALİUM® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilite üzerine herhangi bir veri yoktur. Modafinil, önerilen insan dozunda, insan seviyelerine benzer maruziyetlerde, dişi sıçanlarda çiftleşme süresini biraz arttırmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her ne kadar modafinil'in fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemiş olsa da; merkezi sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişikliğe neden olabilir. Hastalara, CRALİUM® tedavisi sırasında araç veya makine kullanım

kabiliyetlerinin etkilenmediğinden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir. Bulanık görme ve sersemlik gibi istenmeyen etkiler sürüş yeteneğini etkileyebilir (4.8. İstenmeyen etkilere bakınız).

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 (>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), 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, döküntü, 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, diabetes mellitus, 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 ilaç 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 yolu 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, alkalin 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 semptomimetikler

ATC kodu: N06BA07

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

Klinik-dışı modellerde, modafinil uyku/uyanıklık durumlarının düzenlenmesinde yer alan reseptörlerle zayıf veya ihmal edilebilir derecede etkileşir (ör; adenosin, 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 modafinil'in dopamin taşıyıcılarına bağlandığını ve dopamin geri alımını inhibe ettiğini göstermiştir. Modafinil'in uyanıklığı artırıcı etkileri D1/D2 reseptör antagonistleriyle antagonize edilir ve bu, modafinil'in indirekt agonist aktiviteye sahip olduğunu gösterir.

Modafinil direkt α -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 (OUA) olan hastalarda modafinil'in etkililiği, kısa dönem randomize kontrollü klinik çalışmalarda çalışılmıştır. Her ne kadar, uyanık kalmada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedildiyse de, modafinil'e 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. Modafinil'in genel biyoyararlanımı üzerine yiyeceklerin bir etkisi yoktur; ancak yiyeceklerle beraber alınırsa 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 modafinil'in 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 modafinil'in 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 modafinil'in 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.

Geriyatrik 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 ulaşmaya 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 adölesanlarda mevcuttur.

İlave olarak çocuk ve adölesanlara tekrarlanan dozların uygulanmasını takiben, yaklaşık olarak 6. Haftada plato değeriyle sistemik maruziyette zamana bağlı bir azalma gözlenir. Kararlı duruma erişildiğinde, modafinil'in 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.

Modafinil'in karsinojenik veya mutajenik olduğu düşünülmektedir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme toksisite çalışmaları klinik olarak ilgili maruziyetlerde; maternal toksisite yokluğunda, ölü doğumlarda artmış bazı kanıtlar (sadece sıçanlar), embiyo- 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 fertilitte üzerine etkiler göstermemiştir.

Genel toksikoloji, üreme ve karsinojenite çalışmalarında gerçek plazma düzeylerine dayanan, modafinil'e hayvanların maruziyeti insanlarda beklenenlere benzer veya daha azdı. Bu durum pre-klinik çalışmalarda belirtilen metabolik oto-indüksiyonun sonucudur. Ancak, genel toksikoloji, üreme ve karsinojenite çalışmalarında modafinil'e 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.

Klinik çalışmalar

Narkolepsi

Modafinilin narkolepsi ile ilişkili aşırı uykulu yetişkin hastalarda uyanıklılığın iyileştirilmesindeki etkililiği, narkolepsi kriterlerini karşılayan ayakta tedavi gören hastaların iki 9 haftalık, çok merkezli, plasebo kontrollü, paralel grup, çift kör bir çalışmada saptanmıştır. Toplamda 558 hasta modafinil 200 veya 400 mg/gün veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Narkolepsi kriterleri aşağıdakilerden birisini içermiştir:

- 1) En az üç ay süreyle hemen hemen her gün ortaya çıkan günlük reküran kestirmeler veya uykuya dalmalara ilave olarak yoğun duyguya (katapleksi) ilişkili postural kas tonusunda ani bilateral kayıp
- 2) Uyku paralizi, hipnagogik halüsinasyonlar, otomatik davranışlar, majör uyku epizodu bozulması gibi ilişkili özelliklerin eşlik ettiği aşırı uykulu olma halinden veya ani kas zayıflığı şikayeti ve şunlardan birinin gösterildiği polisomnografi: 10 dakikadan az uyku latensi veya 20 dakikadan az hızlı göz hareketi (REM) uykusu latensi.

Bu çalışmalara giriş için, tüm hastalarda Çoklu Uyku Latens Testi (MSLT) yardımıyla iki veya daha fazla REM başlangıçlı uyku dönemi ile aşırı gündüz uykusunun olduğunun ve klinik olarak anlamlı başka herhangi bir etkin tıbbi veya psikiyatrik hastalık olmadığını objektif olarak belgelenmiş olması gerekmiştir.

Hastanın uyarıcı olmayan bir ortamda uykuya dalma yeteneğinin objektif bir polisomnografik değerlendirmesi olan MSLT ile uyku başlangıcındaki latensin (dakika birimde) 2 saat aralıklarda 4 test seansı boyunca ortalama değerleri ölçülmüştür. Her bir test seansı için, gönüllüye sessizce uzanması ve uyumaya çalışması söylenmiştir. Her bir test seansı,uyku görülmezse 20 dakika sonrasında veya uyku başladıktan 15 dakika sonra durdurulmuştur.

Her iki çalışmada da birincil etkinlik ölçümleri şunlardır:

- 1) Uyanıklık Sürdürüm Testi (MWT) ile değerlendirilen uyku latensi.
- 2) Hastanın genel hastalık durumunda Klinik Global Değişim İzlenimi Ölçeği (CGI-C) ile ölçülen değişim.

Başarılı bir çalışma için her iki ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterilmesi gerekmiştir.

MWT, gece polisomnografisini takiben 2 saatlik aralıklarla 4 test seansı üzerinden ortalama olarak uykuya dalma latensini (dakika birimde) ölçmektedir. Her bir test seansı için, gönüllüden olağandışı önlemler almadan uyanık kalmaya çalışması istenmiştir. Her bir test seansı hiç uyku görülmezse 20 dakika sonrasında veya uyku başladıktan 10 dakika sonra durdurulmuştur. CGI-C 7 puanlı ölçektir ve merkezi Hiç Değişim olmaması olup, Çok Daha Kötü ile Çok Daha İyi arasında değişmektedir. Değerlendirmeyi yapanlara hastaları derecelendirirken uygulamaya yönelik kriterler hakkında spesifik herhangi bir yönlendirme yapılmamıştır.

Her iki çalışmada, plaseboya kıyasla hem 200 mg hem de 400 mg dozlarında gündüz aşırı

uykululuğunun objektif ve subjektif ölçümlerinde iyileşme göstermiştir. Modafinil ile tedavi edilen hastalar, son ziyarette plaseboya kıyasla her dozda MWT' de uyanık kalma konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 1). Her dozda modafinil ile tedavi edilen istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sayıda hasta, son ziyarette CGI-C ölçeği ile derecelendirildiği gibi genel klinik durumda iyileşme göstermiştir. (Tablo 2).

Polisomnografi ile ölçülen gece uykusu modafinil kullanımından etkilenmemiştir.

Obstrüktif uyku apnesi

Modafinilin obstrüktif uyku apnesi (OUA) ile ilişkili aşırı uykulu hastalarda uyanıklığı iyileştirmedeki etkinliği, obstrüktif uyku apnesi kriterlerini karşılayan hastalarda yapılan, çok merkezli, plasebo kontrollü, iki klinik çalışmada saptanmıştır. Kriterler aşağıdaki şekildedir:

- 1) Aşırı uykulu olma veya uykusuzluk, ve uyku sırasında sık görülen soluma bozukluğu atakları ve yüksek sesle horlama, sabahları baş ağrıları veya uyandıktan sonra ağız kuruluğu gibi eşlik eden özellikler;
- 2) Aşırı uykulu olma veya uykusuzluk ve aşağıdakilerden birinin gösterildiği polisomnografi:
 - a) Uyku saati başına her biri 10 saniyeden uzun süreli beşten fazla sayıda obstrüktif apne.
 - b) Apneler ile ilişkili olarak uykuda sıklıkla uyarılma, braditaşikardi veya apneler ile ilişkili arteriyel oksijen desatürasyonu.

Ek olarak, bu çalışmalara giriş için, devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedaviye karşın, tüm hastaların Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) ≥ 10 skoru ile gösterilen aşırı uykululuğunun olması gerekli görülmüştür. CPAP kullanımının belgelenmesi ile birlikte CPAP'ın apne/hipopne epizotlarının azaltılmasında etkili olduğuna dair bulgular gerekmiştir.

12 hafta süreli ilk çalışmada, OUA' lı toplam 327 hasta modafinil 200 mg/gün, modafinil 400 mg/gün veya plasebo almak için randomize edilmiştir. Hastaların çoğunluğu (%80), gecelerin > 70 'inden fazlasında, 4 saatten fazla CPAP kullanımı olarak tanımlanan tam kompliyans CPAP ile tamamen uyumluydu. Geri kalanlar, CPAP kullanımı 4 saat/geceden az, gecenin %30'undan fazlası olarak tanımlanan kısmi kompliyans CPAP ile uyumluydu. CPAP kullanımı çalışma süresince devam etmiştir. Etkinliğin primer ölçüleri aşağıdaki şekildedir:

- 1) Uyanıklık Sürdürüm Testi (MWT) ile değerlendirilen uyku latensi
- 2) Son vizitte CGI-C ile ölçülen hastanın genel hastalık durumunda değişim

Modafinil ile tedavi edilen hastalar, son vizitte MWT ile ölçülen uyanık kalma kabiliyetinde, plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. (Tablo 1) Modafinil ile tedavi edilen ve istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hastada son vizitte CGI-C ölçeği ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme olduğu gösterilmiştir. (Tablo 2) 200 mg ve 400 mg modafinil dozları, MWT ve aynı zamanda CGI-C skorlarında benzer büyüklüklerde istatistiksel olarak anlamlı etkiler oluşturmuştur.

4 hafta süreli ikinci çalışmada, OUA' lı 157 hasta modafinil 400 mg/gün veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. Tüm hastalar için düzenli CPAP kullanımının belgelenmesi (geceğin %70'inde en az 4 saat/gece) gerekliydi. Etkinliğin primer ölçüsü, son vizitte başlangıca göre ESS değişimiydi. Modafinil ve plasebo grupları için başlangıç ESS skorları sırasıyla 14,2 ve 14,4 idi. 4. haftada ESS, modafinil grubunda 4,6 ve plasebo grubunda 2,0 oranında azalmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur.

Polisomnografi ile ölçülen gece uykusu modafinil kullanımından etkilenmemiştir.

Vardiyalı Çalışmaya Bağlı Uyku Bozukluğu

Modafinilin vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu ile ilişkili aşırı uykulu hastalarda uyanıklığın iyileştirilmesindeki etkinliği, 12 hafta süreli, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada gösterilmiştir. Vardiyalı çalışmaya bağlı kronik uyku bozukluğu olan toplam 209 hasta modafinil 200 mg/gün veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalar vardiyalı çalışmaya bağlı kronik uyku bozukluğu kriterlerini karşılamıştır. Kriterler aşağıdakilerden birini içerir:

- 1) Aşağıdakilerden biri:
 - a) İş dönemi ile geçici ilişkisi olan (genellikle gece işleri) ve habitüel uyku safhası sırasında ortaya çıkan birincil olarak aşırı uykulu olma veya insomnia şikayeti.
 - b) Polisomnografi ve MSLT ile normal uyku-uyanma paterni kaybının gösterilmesi (başka deyişle kronobiyolojik ritmin bozulması).
- 2) Semptomlara yönelik başka tıbbi veya zihinsel hastalık açıklamasının olmaması.
- 3) Semptomların insomnia veya aşırı uykuluğu neden olan başka herhangi bir uyku bozukluğunun kriterlerini yerine getirmemesi (örn; saat dilimi değişikliği [jet lag] sendromu).

Vardiyalı işlerde de görev alan ve uykulu olma şikayeti olan her hastanın vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu tanısına ilişkin kriterleri karşılamadığı hatırlanmalıdır. Söz konusu klinik çalışmada, en az 3 ay semptomatik olan hastaların kaydı yapılmıştır. Kaydedilen hastaların aynı zamanda ayda minimum 5 gece vardiyasında çalışması, gece vardiyası zamanı aşırı uykulu olmaları (MSLT skoru ≤ 6 dakika), ve gündüz polisomnogramı ile gündüz insomnia durumlarının belgelenmesi gerekmiştir.

Etkinliğin birincil ölçüleri şunlardır:

- 1) Son vizitte simüle gece vardiyası sırasında gerçekleştirilen Çoklu Uyku Latensi Testi (MSLT) ile değerlendirilen uyku latensi
- 2) Son vizitte CGI-C ile ölçülen hastanın genel durumunda değişim.

Modafinil ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında son vizitte gece MSLT testi ile ölçülen uyku başlangıcına kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir uzama olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Modafinil ile tedavi edilmiş istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hasta, son vizitte CGI-C ölçeği ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme göstermiştir (Tablo 2).

Polisomnografi ile ölçülen gündüz uykusu modafinil kullanımından etkilenmemiştir.

Tablo 1. Ortalama başlangıç uyku latensi ve son vizitte başlangıca göre gözlenen değişim (dakikada MWT ve MSLT olarak)

Bozukluk	Ölçüm	Modafinil 200 mg*		Modafinil 400 mg*		Plasebo	
		Başlangıç	Başlangıca göre değişim	Başlangıç	Başlangıca göre değişim	Başlangıç	Başlangıca göre değişim
Narkolepsi I	MWT	5.8	2.3	6.6	2.3	5.8	-0.7
Narkolepsi II	MWT	6.1	2.2	5.9	2.0	6.0	-0.7
OUA	MWT	13.1	1.6	13.6	1.5	13.8	-1.1
Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu	MSLT	2.1	1.7	-	-	2.0	0.3

* Tüm çalışmalarda plasebodan anlamlı düzeyde farklı (tüm çalışmalar için $p < 0.01$, ancak vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğunda, $p < 0.05$)

Tablo 2. Klinik Global Değişim İzlenimi (CGI-C) (Son vizitte iyileşme gösteren hastaların yüzdesi)

Bozukluk	Modafinil 200 mg*	Modafinil 400 mg*	Plasebo
Narkolepsi I	64%	72%	37%
Narkolepsi II	58%	60%	38%
OUA	61%	68%	37%
Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu	74%	-----	36%

*Tüm çalışmalarda plaseboda anlamlı düzeyde farklı (p <0.01)

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı)

Prejelatinize nişasta

Mikrokristalin selüloz

PVP K 30

Krosprovidon XL10

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

CRALİUM® diğer tıbbi ürünlerle birlikte alınırken dikkat edilmelidir (4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekillerine bakınız).

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

CRALİUM® tablet, 25°C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır. Aşırı ısı, ışık ve nemden korunmalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak, PVC/PE/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 Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.

Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak, No: 16 34382 Şişli-İSTANBUL

Tel: (+90 212) 220 64 00

Faks: (+90 212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2019/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--