

Modasomil® compresse

Neuraxpharm Switzerland AG

Composizione

Principi attivi

Modafinil.

Sostanze ausiliarie

Lattosio monoidrato 71.75 mg, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato. Una compressa contiene 0.9 mg di sodio.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

1 compressa contiene 100 mg di modafinil.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Eccessiva sonnolenza associata a narcolessia, con o senza cataplessia.

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

Nota:

Il trattamento con Modasomil deve essere intrapreso solo dopo un'attenta diagnosi da parte di un neurologo/pneumologo e/o in un centro di medicina del sonno in stretta collaborazione con un neurologo/pneumologo.

Posologia/Impiego

Le raccomandazioni posologiche per gli adulti sono le seguenti:

La dose giornaliera è di 2 compresse (200 mg). Se l'efficacia è insufficiente e la tollerabilità è buona, la dose giornaliera può essere aumentata a 4 compresse (400 mg). La dose giornaliera può essere assunta come singola dose al mattino o divisa in due dosi giornaliere (mattina/mezzogiorno).

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica o renale

In caso di grave compromissione epatica o renale, la dose deve essere dimezzata (100-200 mg al giorno).

Pazienti anziani

L'eliminazione di modafinil e dei suoi metaboliti può essere ridotta nei pazienti anziani con più di 65 anni. Si raccomanda quindi di iniziare la terapia con 100 mg al giorno.

Bambini e adolescenti

Poiché la sicurezza e l'efficacia di modafinil non sono state dimostrate in studi controllati eseguiti nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni d'età, e poiché vi è il rischio di grave reazione di ipersensibilità cutanea e di gravi effetti collaterali psichiatrici, l'uso di modafinil non è raccomandato.

Interazione con l'assunzione di cibo

L'assorbimento del principio attivo modafinil non è influenzato dall'assunzione di cibo. Modasomil può quindi essere assunto con del liquido prima, durante o dopo i pasti. Le compresse vanno deglutite senza masticarle.

Terapia a lungo termine

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

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo modafinil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Modasomil;
- Trattamento concomitante con prazosina (principio attivo antipertensivo);
- Tossicodipendenza o storia di abuso di medicinali o alcool;
- Gravidanza e allattamento (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali» e «Gravidanza, allattamento»);
- Ipertensione grave;
- Ipertensione moderata o grave non controllata;
- Aritmia;
- Storia di ipertrofia ventricolare sinistra;
- Manifestazioni clinicamente rilevanti di prolasso della valvola mitrale in corso di terapia con stimolanti del SNC, come per es. alterazioni ischemiche all'ECG, disturbi anginosi o aritmie.

Avvertenze e misure precauzionali

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 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, nello studio del sonno in laboratorio e nell'esclusione di altre possibili cause dell'ipersonnia osservata.

Gravi reazioni cutanee, incluse sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e sindrome da ipersensibilità (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

In seguito all'assunzione di modafinil sono state segnalate eruzioni cutanee gravi che hanno reso necessari il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento e che si sono manifestate entro 1-5 settimane dall'inizio della terapia con modafinil. Casi isolati sono stati descritti anche dopo trattamento prolungato (ad es. 3 mesi). Negli studi clinici con modafinil, la frequenza di eruzione cutanea (comprese reazioni cutanee gravi) che hanno portato all'interruzione del trattamento è risultata pari allo 0,8% (13 su 1585) nei pazienti pediatrici (età <17 anni). Eruzioni cutanee gravi non sono stati segnalate negli studi clinici eseguiti in pazienti adulti (0 su 4264). Il trattamento con modafinil deve essere interrotto ai primi segni di eruzione cutanea e non va ripreso (cfr. «Effetti indesiderati»).

Casi di eruzione cutanea grave o tale da mettere in pericolo la vita, comprendenti la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e la sindrome da ipersensibilità (DRESS) sono stati riportati raramente in tutto il mondo in adulti e bambini in seguito all'introduzione sul mercato.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Poiché la sicurezza e l'efficacia di modafinil non sono state dimostrate in studi controllati eseguiti nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni d'età, e poiché vi è il rischio di grave reazione di ipersensibilità cutanea e di gravi effetti collaterali psichiatrici, l'uso di modafinil non è raccomandato.

Reazioni di ipersensibilità multi-organo

Reazioni di ipersensibilità multi-organo, comprendenti almeno un caso mortale successivo all'introduzione sul mercato, si sono verificate in stretta associazione temporale con l'inizio del trattamento con 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 stati i più svariati; tuttavia, i pazienti si sono presentati tipicamente, anche se non esclusivamente, con febbre ed eruzione cutanea nonché con segni associati all'interessamento simultaneo di altri sistemi di organi. Altre manifestazioni associate comprendono miocardite, epatite, valori patologici delle prove di funzionalità epatica, anomalie ematologiche (ad es. eosinofilia, leucopenia, piastrinopenia), prurito e astenia.

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

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

Disturbi psichiatrici

I pazienti vanno monitorati per lo sviluppo *de novo* o l'esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti (cfr. «Effetti indesiderati») ad ogni aggiustamento della dose e poi regolarmente nel corso del trattamento. Se in associazione con il trattamento con modafinil si manifestano sintomi psichiatrici, la somministrazione di modafinil deve essere interrotta e il trattamento non deve essere più ripreso. Deve essere prestata particolare cautela nel somministrare modafinil a pazienti con storia di disturbi psichiatrici, tra cui psicosi, depressione, mania, disturbi d'ansia, aumentata eccitabilità, insonnia o abuso di sostanze (cfr. sotto).

Disturbi d'ansia

Modafinil è associato alla comparsa di disturbi d'ansia o al loro peggioramento. I pazienti con disturbi d'ansia significativi devono essere trattati con modafinil solo in un reparto specialistico.

Comportamento suicidario

Un comportamento suicidario (comprendente tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) è stato descritto in pazienti trattati con modafinil. Pertanto, i pazienti trattati con tale medicamento 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 maniacali (tra cui allucinazioni, idee deliranti, stati di eccitazione e 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 della terapia con modafinil.

Disturbi bipolari

Occorre prestare attenzione ad usare modafinil in pazienti con disturbo bipolare, per il possibile precipitare in essi di un episodio misto/maniacale.

Comportamento aggressivo od ostile

Il trattamento con modafinil può determinare la comparsa o il peggioramento di comportamenti aggressivi od ostili. I pazienti trattati con modafinil devono essere attentamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di tali comportamenti. Se i sintomi si manifestano, può essere necessario interrompere la terapia con modafinil.

Rischi cardiovascolari

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

Nei pazienti trattati con modafinil, pressione arteriosa e frequenza cardiaca vanno controllate regolarmente. La terapia con modafinil deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano aritmia o ipertensione da moderata a grave e non va ripresa fino a quando la condizione non sia stata adeguatamente valutata e trattata.

L'uso di modafinil non è raccomandato nei pazienti con una storia nota di ipertrofia ventricolare sinistra o di cuore polmonare. Modafinil non deve essere usato nei pazienti con prolasso della valvola mitrale che hanno presentato la relativa sindrome quando trattati in passato con stimolanti del SNC. Questa sindrome può manifestarsi con modificazioni ischemiche dell'ECG, dolore toracico o aritmia.

Per valutare il rischio cardiovascolare di Modasomil sono stati condotti tre studi epidemiologici impiegando il disegno generalmente utilizzato della coorte di partenza (*inception cohort*). I risultati sono stati ricavati dai dati provenienti da banche dati commerciali statunitensi. Uno dei tre studi ha suggerito un lieve aumento del tasso di incidenza di ictus nei pazienti trattati con modafinil rispetto ai pazienti non trattati con modafinil, ma i risultati dei tre studi non sono stati coerenti. La sindrome da apnea ostruttiva del sonno potrebbe svolgere un ruolo in questo contesto. In Svizzera, modafinil non è indicato per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno.

Insonnia

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

Mantenimento dell'igiene del sonno

I pazienti devono essere informati che il trattamento con 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.

Tossicità embrio-fetale

Sulla base di rapporti pervenuti dopo l'introduzione sul mercato, modafinil può nuocere al feto. In medesimi rapporti, l'uso di modafinil durante la gravidanza è stato associato a casi di gravi malformazioni congenite, compresi difetti cardiaci congeniti. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate del rischio potenziale per il nascituro. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di adottare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con Modasomil (cfr. «Gravidanza, allattamento»).

Uso di contraccettivi ormonali

Nelle donne sessualmente attive in età fertile, prima di iniziare il trattamento con modafinil deve essere instaurato un programma contraccettivo appropriato. Poiché l'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere compromessa dall'uso concomitante di modafinil, si consigliano metodi contraccettivi alternativi o concomitanti, da seguire durante il trattamento e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento con modafinil (cfr. «Gravidanza, allattamento» e «Interazioni»).

Abuso, uso scorretto o improprio, e dipendenza

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

Occorre prestare particolare cautela nel somministrare modafinil a pazienti con disturbi psichiatrici (cfr. sopra), storia di abuso di alcool, medicinali o sostanze illecite.

Terapia a lungo termine

Durante il trattamento a lungo termine è stato osservato un aumento continuo dei valori di γ -GT e fosfatasi alcalina, che sono comunque risultati solo raramente al di fuori dell'intervallo di normalità, e senza alcun sintomo clinico. I livelli di bilirubina sono rimasti normali.

Lattosio

Le compresse di Modasomil contengono lattosio. I pazienti affetti da rari disturbi ereditari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicamento.

Nota per gli atleti professionisti

Il principio attivo di questo medicamento determina un risultato positivo ai test anti-doping.

Sostanze ausiliarie

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicamento.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Vi sono esperienze limitate circa le interazioni di questo medicamento con altri medicinali. Poiché il principio attivo modafinil possiede proprietà di induttore enzimatico, deve essere prestata particolare cautela in caso di uso concomitante con altri medicinali. Ciò vale in particolare per gli antidepressivi triciclici e gli anticonvulsivanti, anche se gli studi clinici condotti non hanno riscontrato alcuna interazione con clomipramina o metilfenidato.

Nella sperimentazione clinica, modafinil ha esercitato un'azione di induzione enzimatica sul CYP3A4/A5 a posologie terapeutiche. Pertanto, non può essere esclusa un'interazione con principi attivi metabolizzati dal CYP3A4, in particolare contraccettivi orali, ciclosporina, teofillina, inibitori delle proteasi dell'HIV, buspirone, triazolam, midazolam e la maggior parte dei calcio antagonisti e delle statine. L'effetto anticoncezionale dei contraccettivi ormonali a base di estrogeni e progestinici può quindi essere ridotto durante il trattamento con Modasomil e fino a due mesi dopo la conclusione dello stesso. Ciò vale in particolare per la mini- e la micropilola. Durante il trattamento con Modasomil, è quindi indispensabile assumere contraccettivi orali in dosi normali (contenenti almeno 0,05 mg di etinilestradiolo) o utilizzare altri metodi contraccettivi.

Il principio attivo modafinil inibisce anche il CYP2C19. Il trattamento concomitante con principi attivi metabolizzati da questo sistema enzimatico (p.es. diazepam, fenitoina, propranololo, omeprazolo) può far aumentare le relative concentrazioni farmacologiche e rendere quindi necessaria una riduzione della dose.

Il CYP2C19 rappresenta una via di degradazione alternativa per alcuni antidepressivi triciclici (clomipramina, desipramina) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, fluoxetina), che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6. Il metabolismo da parte del CYP2C19 può quindi essere aumentato nei pazienti con deficit di CYP2D6 che sono in trattamento con antidepressivi. In questo gruppo di pazienti, l'uso di Modasomil può determinare un aumento della concentrazione degli antidepressivi, che può essere altresì controllato riducendo la dose.

L'effetto sul CYP1A e CYP2D6 è limitato.

In vitro è stato dimostrato che Modasomil produce una soppressione concentrazione-dipendente moderata dell'attività del CYP2C9. Tuttavia, questi risultati *in vitro* non hanno potuto essere confermati *in vivo* nell'ambito di uno studio clinico.

Ciononostante non può essere esclusa un'interazione con i substrati del CYP2C9 (p.es. warfarin, fenitoina).

In caso di uso concomitante di fenprocumone, acenocumarolo o fenitoina e Modasomil, si raccomanda quindi di monitorare regolarmente la terapia (tempo di protrombina/INR, tossicità della fenitoina).

Gravidanza/Allattamento

Gravidanza

Sulla base di dati limitati provenienti da un registro di donne in gravidanza e da segnalazioni spontanee, si sospetta che modafinil causi malformazioni congenite se somministrato durante la gravidanza.

Gli studi sperimentali sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (cfr. «Dati preclinici»).

Modasomil non deve quindi essere somministrato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con Modasomil. Poiché modafinil può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, sono necessari ulteriori metodi contraccettivi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Allattamento

Gli studi sperimentali sugli animali hanno mostrato che modafinil/i metaboliti sono escreti nel latte materno (cfr. «Dati preclinici»). Modasomil non deve essere usato durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Anche in caso di impiego corretto, si prevede che questo medicamento possa alterare la capacità di reazione al punto tale da compromettere la capacità di partecipare alla circolazione stradale e di usare macchine. Questo vale ancora di più in caso di consumo concomitante di alcool.

Se non trattati, i pazienti che soffrono di narcolessia non sono in grado di guidare autoveicoli o usare macchine. Tale avvertenza vale anche per il trattamento con Modasomil finché non si può escludere con certezza che modafinil non influenzi queste attività.

I pazienti con sonnolenza eccessiva (compresi quelli che assumono modafinil) vanno rivalutati periodicamente per quanto concerne il loro grado di sonnolenza ed eventualmente consigliati di evitare la guida di veicoli e altre attività potenzialmente pericolose. Effetti collaterali quali annebbiamento della vista o capogiri possono anch'essi compromettere la capacità di guidare veicoli (cfr. «Effetti indesiderati»).

Effetti indesiderati

L'effetto collaterale più spesso riportato è la cefalea, che colpisce il 21% circa dei pazienti. Si tratta di una condizione in genere di grado lieve o moderato, dose-dipendente, che scompare in pochi giorni.

I seguenti effetti collaterali sono stati osservati negli studi clinici e/o dopo l'introduzione sul mercato. La frequenza usata per valutare gli effetti collaterali considerati almeno possibilmente correlati al trattamento negli studi clinici che hanno coinvolto 1561 pazienti in trattamento con Modasomil è la seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Non comune: faringite, sinusite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: alterazioni del quadro ematico (eosinofilia, leucopenia).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche minori (ad es. sintomi di raffreddore da fieno).

Non nota: orticaria, angioedema, reazioni di ipersensibilità (caratterizzate da sintomi quali eruzione cutanea, febbre, linfadenopatia fino all'interessamento multi-organo), anafilassi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: riduzione dell'appetito.

Non comune: ipercolesterolemia, iperglicemia, diabete mellito, aumento dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: nervosismo (10%).

Comune: insonnia, ansia, sonnolenza, depressione, alterazioni del pensiero, confusione.

Non comune: labilità emotiva, disturbo del sonno, alterazione dell'attività onirica, eccitazione, diminuzione della libido, ostilità, irritabilità nervosa, depersonalizzazione, disturbo della personalità, aggressioni.

Non nota: psicosi, mania, idee deliranti, allucinazioni, idee suicide e iperattività psicomotoria.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (21%).

Comune: stordimento, parestesia, ipertonìa.

Non comune: discinesia, amnesia, emicrania, ipercinesia, tremore, capogiro, disturbi dell'eloquio, ipoestesia, alterazioni della coordinazione, disturbi del movimento.

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata.

Non comune: disturbi visivi, congiuntivite, secchezza oculare.

Patologie cardiache

Comune: tachicardia, palpitazioni.

Non comune: aritmia, extrasistoli, bradicardia.

Patologie vascolari

Comune: vasodilatazione.

Non comune: ipertensione, ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: disturbo respiratorio, aumento dello stimolo a tossire, rinite, asma, epistassi.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, bocca secca, gusto sgradevole, dolore addominale, diarrea, disturbi digestivi, stipsi.

Non comune: flatulenza, reflusso, vomito, glossite, disfagia, ulcerazioni della bocca.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: sudorazione, eruzioni cutanee, prurito, acne.

Non nota: gravi reazioni cutanee, comprendenti eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e sindrome da ipersensibilità (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: astenia.

Non comune: miastenia, mialgia, contrazioni muscolari, dorsalgia, artralgia, crampi alle gambe, nuchalgia.

Patologie renali e urinarie

Non comune: alterazioni urinarie, cambiamenti nella frequenza della minzione.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disturbi mestruali.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: dolore toracico.

Non comune: edemi periferici, sete.

Esami diagnostici

Comune: sono stati osservati prove di funzionalità epatica anormali e aumenti, dose-dipendenti, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamyltransferasi.

Non comune: modificazioni dell'ECG, guadagno ponderale, calo ponderale.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Le esperienze di intossicazione sono limitate.

Segni e sintomi

Si sono verificati casi di decesso per sovradosaggio di modafinil, somministrato in monoterapia o in associazione con altre sostanze.

Gli effetti indesiderati da intossicazione sono stati: insonnia, irrequietezza, disorientamento, confusione, agitazione, ansia, eccitazione, allucinazioni, nausea, diarrea, tachicardia, bradicardia, ipertensione e dolore toracico.

Trattamento

Ad oggi non è noto un antidoto specifico. Il trattamento in caso di sovradosaggio si limita quindi alle cure di primo soccorso con controllo dello stato psicomotorio in ospedale, monitoraggio o sorveglianza dei parametri cardiovascolari per 48 ore. In assenza di altre controindicazioni, può essere indicato indurre il vomito o praticare una lavanda gastrica. Non vi sono evidenze secondo cui la dialisi o l'alcalinizzazione o l'acidificazione delle urine aumentino l'escrezione del modafinil.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

N06BA07

Meccanismo d'azione

Modafinil migliora la vigilanza e aumenta l'attività motoria nell'uomo e negli animali. L'esatto meccanismo d'azione non è noto.

Farmacodinamica

In virtù delle sue proprietà farmacodinamiche, modafinil non ha effetti considerevoli sul sistema nervoso autonomo.

Efficacia clinica

Nell'uomo, modafinil migliora lo stato di veglia diurna in maniera dose-dipendente.

A partire da una dose di 100 mg al mattino si osserva una variazione dei parametri elettrofisiologici di vigilanza, il rapporto tra l'attività EEG α e θ . Nei test che misurano le latenze multiple di addormentamento, è stato osservato un prolungamento dei tempi di latenza a partire da una dose mattutina di 200 mg.

Una dose mattutina di 200 mg non produce alcun cambiamento evidente del sonno notturno. Con l'assunzione di 100 mg al mattino e a mezzogiorno, la durata soggettiva di addormentamento può essere prolungata. L'assunzione serale può causare disturbi del sonno.

Farmacocinetica

Modafinil è un racemato e i suoi enantiomeri hanno proprietà farmacocinetiche diverse, per cui nei soggetti umani adulti l'isomero R ha un'emivita di eliminazione tripla rispetto a quella dell'isomero S.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale modafinil viene assorbito bene ma lentamente. La concentrazione plasmatica raggiunge il picco dopo 2-4 ore dall'assunzione. La quantità di principio attivo assorbito aumenta proporzionalmente alla dose somministrata.

Distribuzione

Modafinil è moderatamente legato alle proteine plasmatiche (per circa il 62%), principalmente all'albumina, il che indica un rischio di interazione piuttosto basso con medicinali fortemente legati.

Metabolismo

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

Il cibo non mostra alcun effetto sulla biodisponibilità complessiva di modafinil; tuttavia, in caso di assunzione di modafinil con il cibo, l'assorbimento (t_{max}) può essere ritardato di circa un'ora.

Nella sperimentazione clinica, modafinil ha esercitato un'azione di induzione enzimatica sul CYP3A4/A5 a dosi terapeutiche. Ciò può risultare in un'induzione del proprio metabolismo. Inoltre, non può essere esclusa un'interazione con altre sostanze metabolizzate dal CYP3A4, in particolare contraccettivi orali, ciclosporina e teofillina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato una lieve induzione enzimatica concentrazione-dipendente del CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 con modafinil. Modasomil deve essere usato con cautela in caso di somministrazione concomitante di principi attivi la cui eliminazione è controllata da questi tre enzimi. In particolare, può verificarsi una riduzione dei livelli ematici di questi principi attivi. L'escrezione dei substrati del CYP3A4 come ad esempio la ciclosporina, i contraccettivi orali e, in misura minore, la teofillina, può quindi essere aumentata.

In vitro è stata altresì osservata una soppressione correlata alla concentrazione dell'espressione dell'attività del CYP2C9. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota poiché non è stato possibile osservare altri segni di soppressione del CYP2C9. In caso di uso concomitante di substrati del CYP2C9 come ad esempio fenprocumone, acenocumarolo o fenitoina e Modasomil, si raccomanda quindi di monitorare regolarmente la terapia (tempo di protrombina, tossicità della fenitoina).

I principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP2C19, come ad esempio diazepam, propranololo o fenitoina, possono presentare tempi di eliminazione più lunghi se co-somministrati con Modasomil e quindi richiedere una riduzione della dose. Il CYP2C19 rappresenta una via di degradazione alternativa per alcuni antidepressivi triciclici (clomipramina, desipramina), che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6. Il metabolismo da parte del CYP2C19 può quindi essere aumentato nei pazienti con deficit di CYP2D6 che sono in trattamento con antidepressivi triciclici. In questo gruppo di pazienti, l'uso di Modasomil può determinare un aumento della concentrazione degli antidepressivi triciclici, che può essere altresì controllato riducendo la dose.

Eliminazione

Modafinil e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso i reni, di cui circa il 10% in forma invariata. La clearance è di circa 5 l/ora.

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

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Insufficienza renale

L'insufficienza renale cronica grave (clearance della creatinina <20 ml/min) non ha influenzato in maniera significativa la farmacocinetica di modafinil alla dose di 200 mg; tuttavia, la concentrazione di modafinil acido è aumentata di 9 volte.

Nei pazienti con grave insufficienza renale cronica, l'emivita di eliminazione era approssimativamente due volte più lunga che nei soggetti sani.

Il picco di concentrazione plasmatica di modafinil non metabolizzato era simile a quello dei soggetti sani, ma la concentrazione plasmatica massima di modafinil acido, il metabolita farmacologicamente inattivo, era considerevolmente più alta.

Insufficienza epatica

L'emivita di eliminazione era fino a due volte più lunga nei pazienti cirrotici rispetto ai soggetti sani.

Pazienti anziani

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nei pazienti anziani per quanto riguarda i principali parametri cinetici.

Dati preclinici

Tossicità

I dati preclinici degli studi convenzionali su tossicità per somministrazione singola e ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano. Tuttavia, l'esposizione plasmatica degli animali a modafinil è risultata generalmente inferiore o simile all'esposizione prevista nell'uomo.

Mutagenicità/cancerogenicità

Modafinil non è considerato mutageno o cancerogeno.

Tossicità per la riproduzione

A livelli di esposizione inferiori a quelli nell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo, modafinil ha causato un prolungamento del tempo precedente l'accoppiamento nei ratti femmina e ha avuto effetti embriotossici ma non teratogeni in due specie animali (ratti e conigli). Nello studio peri- e postnatale nei ratti, il numero di madri con prole nata morta era aumentato, ma lo sviluppo postnatale non ha subito altri effetti. La concentrazione di modafinil nel latte materno era circa 11,5 volte superiore a quella del plasma.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non dev'essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare nella confezione originale, al riparo dalla luce e dall'umidità e a temperatura ambiente (15-25°C).

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

55272 (Swissmedic).

Titolare dell'omologazione

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham.

Stato dell'informazione

Giugno 2022.

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
MODASOMIL Tabl 100 mg N06BA07 Modafinil	Neuraxpharm Switzerland AG Blister 30 Stk	59.30	A SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM)