

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Provigil 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di modafinil.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 68 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, da 13 x 6 mm, a forma di capsula e con impresso "100" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Provigil è indicato 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, una al mattino e una 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 fino a 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).

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

Anziani

I dati disponibili sull'uso di 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).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse vanno inghiottite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertensione da moderata a grave, non controllata.

Aritmie cardiache.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diagnosi di disturbi del sonno

Modafinil deve essere usato solo nei pazienti la cui eccessiva sonnolenza è stata oggetto di una valutazione completa ed 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 nell'esclusione di altre possibili cause dell'ipersonnia osservata.

Eruzioni cutanee gravi, incluse sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

Eruzioni cutanee gravi che hanno reso necessari il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento 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). Nei trial clinici di modafinil, l'incidenza di eruzioni cutanee 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 incluso casi gravi. Eruzioni cutanee gravi non sono state descritte nei trial clinici eseguiti in pazienti adulti (0 su 4.264). **Modafinil deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea, e la somministrazione non va ripresa** (vedere paragrafo 4.8.).

Rari 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 l'eruzione 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.

Popolazione pediatrica

Poiché la sicurezza e l'efficacia di modafinil non sono state valutate in studi controllati eseguiti nei bambini, e poiché vi è il rischio di grave ipersensibilità cutanea e di gravi reazioni avverse psichiatriche, l'uso di modafinil non è raccomandato nella popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni).

Reazione da ipersensibilità multi-organo

Reazioni da 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 da ipersensibilità multi-organo possono richiedere il ricovero in ospedale o mettere in pericolo la vita. Non sono noti fattori in grado di predire il rischio di insorgenza o la gravità di reazioni da 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 ed eruzione cutanea associate al coinvolgimento di altri sistemi d'organo. Altre manifestazioni associate comprendono miocardite, epatite, anomalie dei test di funzionalità epatica, anomalie ematologiche (ad es. eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito e astenia.

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

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

Disturbi psichiatrici

Ad ogni aggiustamento posologico, e poi regolarmente nel corso del trattamento, i pazienti vanno monitorati per lo sviluppo *de novo* o l'esacerbazione di disturbi psichiatrici preesistenti (vedere sotto, e paragrafo 4.8). Se in associazione al trattamento con modafinil si sviluppano sintomi psichiatrici, modafinil 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 modafinil devono essere accuratamente controllati per la comparsa o il peggioramento di un comportamento suicidario. Se in associazione alla 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 di modafinil.

Disturbi bipolari

Occorre fare attenzione ad usare modafinil in pazienti con concomitanti disturbi bipolari per via del 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 ed 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 non sono raccomandate nei pazienti con una storia di ipertrofia ventricolare sinistra o di cuore polmonare, nonché in quelli con prollasso 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 un controllo nell'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 raccomandano 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

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.

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

Eccipienti

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, all'inizio del trattamento con modafinil o alla sua sospensione, può essere appropriato effettuare misurazioni ripetute dei livelli plasmatici di fenitoina.

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 un'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 coinvolge 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 medicinali

I medicinali che sono ampiamente eliminati attraverso la via metabolica del CYP2C19, quali diazepam, propranololo e omeprazolo, possono presentare una clearance ridotta dopo co-somministrazione di modafinil e, pertanto, possono richiedere 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 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, in particolare attraverso gli enzimi CYP3A nel tratto gastrointestinale. Ne sono esempi la ciclosporina, gli inibitori delle proteasi dell'HIV, il buspirone, il triazolam, il midazolam, la maggior parte dei bloccanti del canale del calcio e le statine. In un case report, è stata osservata una riduzione del 50% nella concentrazione di ciclosporina in un paziente che riceveva ciclosporina ed in cui era stato iniziato un trattamento concomitante con modafinil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sulla base dell'esperienza sull'uomo acquisita attraverso un registro delle gravidanze e le segnalazioni spontanee, si sospetta che modafinil causi malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza.

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

Modafinil non deve essere usato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare efficaci misure contraccettive. Poiché modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale, sono necessari ulteriori metodi contraccettivi alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Allattamento

Negli animali, i dati farmacodinamici/tossicologici disponibili hanno mostrato 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 negli umani. A livelli di esposizioni simili a quelli [livelli](#) umani alla dose raccomandata nell'uomo, modafinil ha aumentato leggermente il tempo di accoppiamento nei ratti femmine.

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 visione offuscata o capogiri possono anch'essi influenzare la capacità di guidare veicoli (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nei trial clinici e/o nell'esperienza post-marketing. Le

frequenze delle reazioni avverse considerate possibilmente correlate al trattamento nei trial clinici che hanno coinvolto 1561 pazienti in trattamento con modafinil è la seguente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Faringite, sinusite		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Eosinofilia, leucopenia		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche minori (ad es. sintomi di febbre da fieno)		Angioedema, orticaria, reazioni da ipersensibilità (caratterizzate da manifestazioni quali febbre, eruzione cutanea, linfadenopatia e segni di contemporaneo coinvolgimento di altri organi), anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Ipercolesterolemia, iperglicemia, diabete mellito, appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici		Nervosismo, insonnia, ansia, depressione, pensiero anormale, confusione, irritabilità	Disturbo del sonno, labilità emotiva, libido diminuita, ostilità, depersonalizzazione, disturbo della personalità, sogni anormali, agitazione, aggressività, idea suicida, iperattività psicomotoria	Allucinazioni, mania, psicosi	Delirio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, sonnolenza, parestesia	Discinesia, ipertonia, ipercinesia, amnesia, emicrania, tremore, vertigine, stimolazione del sistema nervoso centrale, ipoestesia, incoordinazione, disturbo del movimento, disturbo della parola,		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			disgeusia		
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Visione alterata, occhio secco		
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni	Extrasistoli, aritmia, bradicardia		
Patologie vascolari		Vasodilatazione	Ipertensione, ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea, tosse aumentata, asma, epistassi, rinite		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, nausea, bocca secca, diarrea, dispepsia, stipsi	Flatulenza, reflusso, vomito, disfagia, glossite, ulcere della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sudorazione, eruzione cutanea, acne, prurito		Reazioni cutanee gravi, comprendenti eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi tossica epidermica ed eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore dorsale, dolore al collo, mialgia, miastenia, crampi alla gamba, artralgia, contrattura		
Patologie renali e urinarie			Urina anormale, pollaceiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disturbo mestruale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, dolore toracico	Edema periferico, sete		
Esami diagnostici		Test di funzionalità epatica anormali	ECG anormale, peso aumentato, peso diminuito		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		e aumenti, correlati alla posologia, della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamyltransferasi			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Si è verificata morte in caso di sovradosaggio di modafinil da solo o in associazione con altri farmaci. I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di modafinil, assunto da solo o in associazione con altri farmaci, includono: insonnia; sintomi a carico del SNC quali irrequietezza, disorientamento, confusione, agitazione, ansia, eccitazione e allucinazioni; alterazioni digestive quali nausea e diarrea; 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 raccomandano il monitoraggio cardiovascolare o un'attenta sorveglianza del paziente fino a completa risoluzione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalitici, simpaticomimetici ad azione centrale. Codice ATC: N06BA07

Meccanismo d'azione

Modafinil favorisce la veglia in diverse specie, tra cui l'uomo. L'esatto meccanismo con cui modafinil favorisce la veglia non è noto.

Effetti farmacodinamici

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 adenilato ciclasi, catecol-O-metiltransferasi, decarbossilasi dell'acido glutammico MAO-A o -B, ossido nitrico sintetasi, fosfodiesterasi II-VI o tirosina idrossilasi. Sebbene modafinil non sia 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 di modafinil favorevoli la veglia 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 1-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 di saggio (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 del risveglio, 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.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di modafinil nei pazienti con apnea notturna ostruttiva (OSA, *Obstructive Apnoea Syndrome*) che mostrano eccessiva sonnolenza diurna nonostante il trattamento con pressione continua positiva delle vie aeree (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 di 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.

Sono stati condotti tre studi epidemiologici, tutti con disegno osservazionale a lungo termine in coorti con malattia incipiente, su banche dati amministrative, per valutare il rischio cardiovascolare e cerebrovascolare di modafinil. Uno dei tre studi ha suggerito un 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.

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.

Assorbimento

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

Il cibo non ha effetti sulla biodisponibilità complessiva di 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 (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.

Linearità/non-linearità

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

Danno renale

L'insufficienza renale cronica grave (clearance della creatinina fino a 20 mL/min) non influenza in maniera significativa la farmacocinetica di 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 danno renale.

Compromissione 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 compromissione 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, il che ha come risultato un'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 dosi ripetute 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 ad un anno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola e ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Tuttavia, l'esposizione plasmatica a modafinil negli animali era generalmente inferiore o simile a quella attesa nell'uomo.

Ad esposizioni simili ai livelli umani alla dose raccomandata nell'uomo, modafinil ha aumentato leggermente il tempo di accoppiamento nei ratti femmine e ha provocato tossicità negli embrioni, ma non è stato osservato nessun effetto teratogeno in due specie (ratti e conigli). Nello studio peri-postnatale su ratto, il numero di madri con cuccioli nati morti è leggermente aumentato ad esposizioni inferiori ai livelli umani, ma lo sviluppo postnatale non è stato influenzato negativamente ad esposizioni simili ai livelli umani. La concentrazione di modafinil nel latte era circa 11,5 volte superiore rispetto al plasma.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Cellulosa microcristallina
Carmellosa sodica
Povidone K29/32
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 22/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Blister di PVC/PVDC/alluminio opaco.
Confezioni da 10,20,30,50,60,90,100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano

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

Provigil 100 mg compresse – confezione da 30 compresse - AIC 034369013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2005
Data del rinnovo più recente: 24 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO