

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vigil 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 100 mg modafinilu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 68 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé tablety (tvaru tobolky) o rozměrech 13 x 6 mm, z jedné strany označené „100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vigil je určen k léčbě nadměrné ospalosti u dospělých spojené s narkolepsií, která je nebo není doprovázena kataplexií.

Nadměrná ospalost je definována jako neschopnost udržet bdělost a zvýšená pravděpodobnost usínání v nevhodných situacích.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem s odpovídající znalostí indikovaných onemocnění nebo pod jeho/jejím odborným vedením (viz bod 4.1).

Diagnóza narkolepsie má být provedena podle doporučení Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD2).

Sledování pacientů a klinické hodnocení potřeby pokračovat v léčbě má být prováděno v pravidelných intervalech.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 200 mg denně. Celková denní dávka může být užita v jedné dávce ráno nebo ve dvou dávkách ráno a v poledne, podle lékařova hodnocení pacienta a dle pacientovy odpovědi na léčbu.

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní dávku 200 mg modafinilu mohou být podány dávky až 400 mg v jedné dávce nebo rozdělené do dvou dílčích dávek.

Dlouhodobá léčba

Lékaři předepisující modafinil dlouhodobě mají u jednotlivých pacientů dlouhodobé podávání pravidelně přehodnocovat, neboť účinnost modafinilu při dlouhodobém podání (> 9 týdnů) nebyla hodnocena.

Porucha funkce ledvin

Nejsou dostatečné informace ke stanovení bezpečnosti a účinnosti dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Dávka modafinilu má u pacientů s těžkou poruchou funkce jater být snížena o polovinu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

K dispozici jsou jen omezené informace o použití modafinilu u osob pokročilejšího věku. Vzhledem k potenciálně nižší clearance a zvýšené systémové expozici se doporučuje, aby pacienti starší 65 let zahájili léčbu dávkou 100 mg denně.

Pediatrická populace

Modafinil nemá být s ohledem na jisté pochybnosti týkající se bezpečnosti a účinnosti podáván dětem mladším 18 let (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají vcelku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Středně těžká až těžká hypertenze, která není dostatečně upravena léčbou.

Srdeční arytmie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnóza poruchy spánku

Modafinil má být podáván pouze pacientům, kteří podstoupili kompletní hodnocení jejich nadměrné spavosti, a u kterých byla diagnostikována narkolepsie v souladu s diagnostickými kritérii ICSD. Takové hodnocení obvykle zahrnuje, kromě anamnéz, měření spánku ve spánkové laboratoři a vyloučení jiných možných příčin zjištěné nadměrné spavosti.

Závažné vyrážky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými příznaky

Při použití modafinilu byl hlášen výskyt závažné kožní vyrážky vyžadující hospitalizaci a ukončení léčby, vyrážka se objevila 1 až 5 týdnů po zahájení léčby. Ojedinelé případy byly hlášeny také po dlouhodobé léčbě (např. 3 měsíce). V klinických studiích s modafinilem u pediatrických pacientů (věk < 17 let) byl výskyt vyrážky vedoucí k vysazení přibližně 0,8 % (13 z 1585), včetně případů závažné vyrážky. Ve studiích s modafinilem u dospělých pacientů nebyly hlášeny žádné závažné kožní vyrážky (0 ze 4264). **Modafinil má být vysazen při prvním příznaku vyrážky a léčba nemá být znovu zahájena** (viz bod 4.8).

V celosvětovém měřítku byly po uvedení přípravku na trh vzácně hlášeny případy závažné, život ohrožující vyrážky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými příznaky (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) u dospělých a dětí.

Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost nebyly v kontrolovaných studiích u dětí stanoveny, a vzhledem k riziku závažných kožních reakcí z precitlivlosti a psychiatrických nežádoucích účinků se podávání modafinilu nedoporučuje u pediatrické populace (do 18 let).

Multiorgánová reakce z precitlivlosti

V úzké časové souvislosti se zahájením podávání modafinilu se vyskytly případy multiorgánové reakce z přecitlivělosti, včetně nejméně jednoho případu úmrtí v rámci sledování po uvedení přípravku na trh.

Přestože je k dispozici jen malý počet hlášení, multiorgánové reakce z přecitlivělosti mohou vést k hospitalizaci nebo mohou být život ohrožující. Známý nejsou žádné faktory, na jejichž základě by bylo možné předpokládat vznik nebo závažnost multiorgánových reakcí z přecitlivělosti souvisejících s modafinilem. Projevy a příznaky těchto reakcí byly různé, avšak pacienti typicky, ačkoli ne výhradně, měli horečku a vyrážku, které byly doprovázeny postižením ostatních orgánových systémů. K dalším projevům patřily myokarditida, hepatitida, abnormální nálezy při vyšetření jaterních funkcí, hematologické abnormální nálezy (např. eozinofilie, leukopenie, trombocytopenie), svědění a astenie.

Vzhledem k tomu, že je multiorgánová hypersenzitivita ve svých projevech různorodá, mohou se objevit projevy a příznaky související s jinými orgánovými systémy, které zde nejsou uvedeny.

Pokud existuje podezření na reakci z přecitlivělosti, je nutno léčbu modafinilem ukončit.

Psychiatrické poruchy

Pacienti mají být při každé úpravě dávky a dále v pravidelných intervalech během léčby sledováni, zda u nich nedochází ke vzniku *de novo* nebo zhoršování stávajících psychiatrických poruch (viz níže a bod 4.8). Pokud dojde v souvislosti s léčbou modafinilem k rozvoji psychiatrických příznaků, má být modafinil vysazen a léčba by neměla být znovu zahájena. Opatrnosti je zapotřebí, pokud je modafinil podáván pacientům s psychiatrickými poruchami včetně psychózy, deprese, mánie, závažné úzkostné poruchy, agitovanosti, nespavosti nebo zneužíváním jakýchkoli látek v anamnéze (viz níže).

Úzkost

Modafinil je spojován s nástupem nebo zhoršením úzkostné poruchy. Pacientům se závažnou úzkostnou poruchou má být léčba modafinilem podávána pouze na specializovaném pracovišti.

Sebevražedné chování

U pacientů léčených modafinilem bylo hlášeno sebevražedné chování (včetně pokusů o sebevraždu a sebevražedných myšlenek). Pacienti léčení modafinilem mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji nebo zhoršování sebevražedného chování. Pokud dojde v souvislosti s modafinilem k rozvoji příznaků sebevražedného chování, léčba má být ukončena.

Příznaky psychózy a mánie

Modafinil je spojován se vznikem nebo zhoršováním příznaků psychózy nebo mánie (včetně halucinací, bludů, agitovanosti nebo mánie). Pacienti léčení modafinilem mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji nebo zhoršováním příznaků psychózy nebo mánie. Pokud dojde k rozvoji příznaků psychózy nebo mánie, může být nutné podávání modafinilu ukončit.

Bipolární poruchy

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je modafinil podáván u pacientů, kteří zároveň trpí bipolární poruchou, z důvodu možné precipitace smíšené/manické epizody u takovýchto pacientů.

Agresivní a nepřátelské chování

Podávání modafinilu může vyvolat nebo zhoršit agresivní nebo nepřátelské chování. Pacienti léčení modafinilem mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji nebo zhoršováním příznaků agresivního nebo nepřátelského chování. Pokud dojde k rozvoji příznaků, může být nutné léčbu modafinilem ukončit.

Kardiovaskulární riziko

Před zahájením léčby modafinilem se doporučuje provést u všech pacientů EKG vyšetření. Pacienti s abnormními výsledky mají být před rozhodnutím o léčbě modafinilem dále vyšetřeni specialistou a залечени.

U pacientů léčených modafinilem má být pravidelně kontrolován krevní tlak a tepová frekvence. Podávání modafinilu má být u pacientů, u kterých dojde k rozvoji arytmií nebo středně těžké až těžké hypertenze, přerušeno a nemá být znovu zahájeno, dokud nedojde k odpovídajícímu zhodnocení vzniklého stavu a jeho léčbě.

Modafinil se nedoporučuje u pacientů s hypertrofií levé komory srdeční nebo cor pulmonale v anamnéze a pacientům s prolapsem mitrální chlopně, u kterých se syndrom prolapsu mitrální chlopně objevil při předchozí léčbě stimulanty CNS. Tento syndrom se může projevit ischemickými změnami EKG, bolestí na hrudi nebo arytmií.

Nespavost

Vzhledem k tomu, že modafinil podporuje bdění, je třeba sledovat příznaky nespavosti.

Dodržování spánkové hygieny

Pacienti mají být upozorněni na to, že modafinil není náhradou za spánek a že mají dodržovat dobrou spánkovou hygienu. Mezi kroky k dobré spánkové hygieně může patřit přehodnocení příjmu kofeinu.

Hormonální antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby modafinilem používat antikoncepci. Vzhledem k tomu, že účinnost hormonální antikoncepce může být při současném podávání modafinilu snížena (viz bod 4.5), musí být použity náhradní nebo souběžné antikoncepční metody v průběhu léčby a dále po dobu dvou měsíců po vysazení modafinilu.

Zneužívání, nesprávné použití, diverze a závislost

Byly provedeny studie s modafinilem, které prokázaly potenciál k rozvoji závislosti. Rozvoj závislosti při dlouhodobé léčbě nelze zcela vyloučit.

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je modafinil podáván pacientům s psychiatrickými poruchami v anamnéze (viz výše), s abúzem alkoholu, léků nebo nepovolených látek v anamnéze.

Pomocné látky

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Modafinil je prostřednictvím indukce aktivity CYP3A4/5 schopen indukovat svůj vlastní metabolismus, avšak tento účinek je mírný a pravděpodobně klinicky nevýznamný.

Antikonvulziva

Současné podávání silných induktorů aktivity CYP, jako je karbamazepin a fenobarbital, by mohlo vést ke snížení plazmatických hladin modafinilu. Pokud je modafinil podáván současně s fenytoinem, mohlo by, vzhledem k potenciální inhibici CYP2C19 a potlačení CYP2C9 modafinilem, dojít ke snížení clearance fenytoinu. Pacienti mají být sledováni, zda u nich nedochází k projevům toxicity způsobené fenytoinem, přičemž při zahájení a ukončení léčby modafinilem může být vhodné provést opakované měření plazmatických hladin fenytoinu.

Hormonální antikoncepce

Účinnost hormonálních antikoncepčních přípravků může být v důsledku indukce CYP3A4/5 modafinilem snížena. Ženy ve fertilním věku musí používat náhradní nebo souběžné antikoncepční metody během léčby modafinilem a dále po dobu dvou měsíců po vysazení modafinilu (viz bod 4.4).

Antidepresiva

Řada tricyklických antidepresiv a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu je významně metabolizována CYP2D6. U pacientů s nedostatkem CYP2D6 (přibližně 10 % populace bělošské rasy) nabývá metabolická cesta využívající CYP2C19, která je za běžných okolností cestou doplňkovou, na důležitosti. Vzhledem k tomu, že modafinil může inhibovat CYP2C19, může být nutné u takových pacientů používat nižší dávky antidepresiv.

Antikoagulancia

Pokud je modafinil podáván současně s warfarinem, může, vzhledem k potenciálnímu potlačení CYP2C9 modafinilem, dojít ke snížení clearance warfarinu. V průběhu prvních 2 měsíců léčby modafinilem a po změně dávky modafinilu má být pravidelně měřen protrombinový čas.

Jiné léčivé přípravky

U látek, které jsou významně eliminovány metabolismem využívajícím CYP2C19, jako je diazepam, propranolol a omeprazol, může při současném podávání modafinilu docházet ke snížení jejich clearance a může být tudíž zapotřebí snížit jejich dávku. *In vitro* byla navíc pozorována indukce aktivity CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 v lidských hepatocytech, která by, pokud by se projevila *in vivo*, mohla snížit hladiny léčivých látek metabolizovaných těmito enzymy, a tak potenciálně snížit jejich terapeutickou účinnost. Výsledky klinických studií interakcí naznačují, že nejvýznamnější by mohl být vliv na substráty CYP3A4/5, u kterých dochází k významné presystémové eliminaci, obzvláště prostřednictvím enzymů CYP3A v gastrointestinálním traktu. Jedná se například o cyklosporin, inhibitory HIV proteázy, buspiron, triazolam, midazolam a většinu blokátorů kalciového kanálu a statinů. Kasuisticky bylo pozorováno 50 % snížení koncentrace cyklosporinu u pacienta, kterému byl podáván cyklosporin a u kterého byla zahájena souběžná léčba modafinilem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě zkušeností u lidí (epidemiologické studie a spontánní hlášení) je u modafinilu podezření, že při podávání během těhotenství způsobuje kongenitální malformace.

V jedné peregistrační studii těhotenství byla u žen léčených modafinilem hlášena vyšší prevalence spontánních potratů ve srovnání s ženami, které modafinilem nebyly léčeny.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Modafinil se nemá v průběhu těhotenství užívat.

Ženy ve fertilním věku musí používat antikoncepci v průběhu léčby modafinilem a dále po dobu dvou měsíců po jeho vysazení. Vzhledem k tomu, že modafinil může snížit účinnost hormonální antikoncepce, je nutné, aby byly používány náhradní nebo souběžné formy antikoncepce (viz bod 4.4 a 4.5).

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování modafinilu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Modafinil nemá být v průběhu kojení podáván.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility u lidí. Při expozicích podobných hladině dosahované při doporučené dávce u člověka modafinil mírně prodloužil dobu říje u potkaních samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti s abnormální spavostí, kteří užívají modafinil, mají být poučeni, že míra bdění se nemusí vrátit do normálu. U pacientů s nadměrnou spavostí, včetně těch, kterým je podáván modafinil, má být

pravidelně přehodnocena míra spavosti a, pokud to bude nutné, mají být pacienti vyzváni, aby neřídili a vyhnuli se jakýmkoli dalším potenciálně nebezpečným činnostem. Nežádoucí účinky jako jsou rozmazané vidění nebo závrat' mohou rovněž ovlivnit schopnost řídit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je bolest hlavy, která postihovala přibližně 21 % pacientů. Bolest hlavy je obvykle mírná až středně silná, závislá na dávce a vymizí během několika dnů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly nahlášeny v klinických studiích (zahrnujících 1 561 pacientů, kterým byl podáván modafinil) a/nebo na základě zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 to < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 to < 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			faryngitida, sinusitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			eozinofilie, leukopenie		
Poruchy imunitního systému			mírná alergická reakce (např. příznaky senné rýmy)		angioedém, urtikarie (kopřivka), reakce z přecitlivělosti (vyznačující se příznaky jako jsou horečka, vyrážka, lymfadenopatie a nález současného postižení jiných orgánů), anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	hypercholesterolemie, hyperglykémie, diabetes mellitus, zvýšená chuť k		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
			jídla		
Psychiatrické poruchy		nervozita, insomnie, úzkost, deprese, abnormální myšlení, zmatenost, podrážděnost	poruchy spánku, emoční labilita, snížené libido, hostilita, depersonalizace, porucha osobnosti, abnormální sny, agitovanost, agrese, sebevražedné myšlenky, psychomotorická hyperaktivita	halucinace, mánie, psychóza	bludy
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě, somnolence, parestezie	dyskineze, hypertonie, hyperkineze, amnézie, migréna, třes, vertigo, stimulace CNS, hypestezie, poruchy koordinace, poruchy hybnosti, poruchy řeči, abnormální chuťové vjemy		
Poruchy oka		rozmazané vidění	poruchy vidění, suché oči		
Srdeční poruchy		tachykardie, palpitace	extrasystoly, arytmie, bradykardie		
Cévní poruchy		vazodilatace	hypertenze, hypotenze		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe, zhoršení kašle, astma, epistaxe, rinitida		
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, průjem, dyspepsie, zácpa	plynatost, reflux, zvracení, dysfagie, glositida, afty		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			pocení, vyrážka, akné, pruritus		závažné kožní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a vyrážky po podání léčiva s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest zad, bolest šije, myalgie, myastenie, křeče v dolních končetinách, artralgie, záškuby		
Poruchy ledvin a močových cest			abnormální moč, časté močení		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 to < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 to < 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			poruchy menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, bolest na hrudi	periferní otok, žízeň		
Vyšetření		abnormální výsledky testů jaterních funkcí, na dávce závislá zvýšení alkalické fosfatázy a gama-glutamyltransférázy	abnormální EKG, nárůst tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování modafinilem samotným nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky se vyskytly případy úmrtí. Symptomy, které se nejčastěji vyskytovaly při předávkování modafinilem samotným nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky, byly insomnie, příznaky týkající se centrálního nervového systému například neklid, dezorientace, zmatenost, agitovanost, úzkost, excitace a halucinace; poruchy zažívání, například nauzea a průjem; a poruchy kardiovaskulárního systému, například tachykardie, bradykardie, hypertenze a bolest na hrudi.

Léčba

Má být zváženo vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Hospitalizace a sledování psychomotorického stavu; doporučuje se sledovat a monitorovat stav kardiovaskulárního systému až do vymizení příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptikum, centrálně působící sympatomimetikum, ATC kód: N06BA07

Mechanismus účinku

Modafinil podporuje bdělost u řady druhů, včetně člověka. Přesný(é) mechanismus(y) účinku, kterým(i) modafinil podporuje bdění není(nejsou) znám(y).

Farmakodynamické účinky

V neklinických modelech vykazuje modafinil slabé až zanedbatelné interakce s receptory zapojenými v řízení spánku/bdění (např. adenosinovými, benzodiazepinovými, dopaminovými, GABA, histaminovými, melatoninovými, noradrenalinovými, orexinovými a serotoninovými). Modafinil také neinhibuje aktivity adenylátcyklázy, katechol-O-methyltransferázy, dekarboxylázy kyseliny glutamové, MAO-A nebo B, syntetázy oxidu dusnatého, fosfodiesteráz II-VI nebo tyrosinhydroxylázy. Modafinil není sice přímým agonistou dopaminového receptoru, *in vitro* a *in vivo* data ale naznačují, že se modafinil váže na dopaminový transportní systém a inhibuje zpětné vychytávání dopaminu. Účinky modafinilu podporující bdělost jsou antagonistovány antagonisty D1/D2 receptorů, což naznačuje jeho nepřímou agonistickou aktivitu.

Modafinil pravděpodobně není přímým agonistou alfa-1 adrenergního receptoru. Nicméně modafinil se váže na transportní systém noradrenalinu a vychytávání noradrenalinu inhibuje, přičemž tyto interakce jsou slabší než interakce pozorované u transportního systému pro dopamin. Ačkoli bdělost indukovaná modafinilem může být utlumena antagonistou alfa-1 adrenergního receptoru, prazosinem, v jiných testovacích systémech (např. vas deferens) reagujících na agonisty alfa-adrenergních receptorů je modafinil neúčinný.

V neklinických modelech zvyšují stejné bdělost-podporující dávky metylfenidátu a amfetaminu aktivitu neuronů celého mozku, avšak modafinil, na rozdíl od klasických psychomotorických stimulantů, ovlivňuje především ty oblasti mozku, které jsou zapojeny do regulace vzrušení, spánku, bdělosti a pozornosti.

U člověka modafinil obnovuje a/nebo zlepšuje úroveň a prodlužuje trvání bdělosti a pozornosti v průběhu dne, přičemž míra účinku je přímo úměrná dávce. Podání modafinilu vede k elektrofyziologickým změnám svědčícím o zvýšené pozornosti a o zlepšení objektivních měření schopnosti udržet bdělost.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost modafinilu u pacientů s obstruktivní spánkovou apnoe (obstructive sleep apnoea, OSA), u kterých přetrvává nadměrná denní spavost, přestože jsou léčeni trvalým pozitivním přetlakem v dýchacích cestách během spánku (CPAP), byla hodnocena v krátkodobých randomizovaných klinických studiích. Přestože bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení (snížení) spavosti, velikost tohoto účinku a procento pacientů odpovídajících na léčbu byly nízké, když byly tyto parametry hodnoceny pomocí objektivních měřítek a vztaženy na malou populaci léčených pacientů. Vzhledem k výše uvedenému a vzhledem ke známému bezpečnostnímu profilu jsou prokázány přínosy převáženy riziky.

Na administrativních databázích byly provedeny tři epidemiologické studie, které všechny používaly pro vyhodnocení kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika modafinilu design dlouhodobé observační inepční kohorty. Výsledky jedné z těchto tří studií svědčily pro zvýšení incidence výskytu cévních mozkových příhod u pacientů léčených modafinilem v porovnání s pacienty neléčenými modafinilem, avšak výsledky těchto tří studií nebyly konzistentní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Modafinil je racemickou sloučeninou a oba enantiomery mají odlišnou farmakokinetiku s tím, že eliminační $t_{1/2}$ R-izomeru je u dospělých lidských jedinců třikrát vyšší než $t_{1/2}$ S-izomeru.

Absorpce

Modafinil se dobře absorbuje s tím, že maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za dvě až čtyři hodiny po podání.

Jídlo nemá žádný vliv na celkovou biologickou dostupnost modafinilu; avšak pokud je podán současně s jídlem, může být absorpce (t_{max}) prodloužena o přibližně jednu hodinu.

Distribuce

Modafinil se středně silně váže na plazmatické bílkoviny (přibližně 60 %), převážně na albumin, což znamená, že riziko interakce s léčivými látkami, které mají silnou vazbu na bílkoviny, je nízké.

Biotransformace

Modafinil je metabolizován v játrech. Hlavní metabolit (40 – 50 % dávky), kyselina modafinilová, je farmakologicky neúčinný.

Eliminace

Modafinil a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami, malá část je vylučována v nezměněné formě (< 10 % dávky).

Eliminační poločas modafinilu po opakovaných dávkách je přibližně 15 hodin.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti modafinilu jsou lineární a nezávislé na čase. Systémová expozice se v rozsahu dávek 200 – 600 mg zvyšuje přímo úměrně v závislosti na dávce.

Porucha funkce ledvin

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu do 20 ml/min) neovlivnila významně farmakokinetiku modafinilu podaného v dávce 200 mg, ale expozice kyselině modafinilové byla zvýšena 9x. Nejsou dostatečné informace ke stanovení bezpečnosti a účinnosti dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou byla, v porovnání s hodnotami u zdravých jedinců, snížena clearance perorálně podaného modafinilu o přibližně 60 % a koncentrace v rovnovážném stavu byla dvojnásobná. Dávkování modafinilu má být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater sníženo o polovinu.

Starší pacienti

K dispozici jsou jen omezené údaje o použití modafinilu u osob pokročilejšího věku. Vzhledem k potenciálně nižší clearance a zvýšené systémové expozici se doporučuje, aby pacienti starší 65 let zahájili léčbu dávkou 100 mg denně.

Pediatrická populace

U pacientů ve věku 6 až 7 let je odhadovaný poločas přibližně 7 hodin a prodlužuje se se zvyšujícím se věkem až na hodnoty poločasu dosahované u dospělých (přibližně 15 hodin). Tento rozdíl v clearance je částečně kompenzován menší velikostí mladších pacientů a jejich nižší hmotností, což

vede ke srovnatelné expozici po podání srovnatelných dávek. U dětí a dospívajících jsou v porovnání s dospělými vyšší koncentrace jednoho z cirkulujících metabolitů, modafinil-sulfonu.

Po opakovaném podání modafinilu dětem a dospívajícím je navíc pozorováno na čase závislé snížení systémové expozice, přičemž tato křivka dosáhne svého plató přibližně do 6. týdne. Zdá se, že poté, co je dosaženo rovnovážné koncentrace, se farmakokinetické vlastnosti modafinilu při pokračujícím podávání po dobu až jednoho roku nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na obecných studiích toxicity, genotoxicity a studiích kancerogenního potenciálu u jednotlivé nebo opakované dávky neprokázaly žádné zvláštní riziko pro lidi. Nicméně plazmatická expozice modafinilu u zvířat byla obecně nižší nebo podobná očekávané expozici u člověka.

Při expozicích podobných očekávané hladině a při doporučené dávce u člověka modafinil mírně prodloužil dobu říje u potkaních samic a vyvolal embryotoxický, ale ne teratogenní účinek u dvou živočišných druhů (potkanů a králíků). V peri-postnatální studii na potkanech byl počet matek s mrtvě narozenými mláďaty mírně zvýšen při expozicích pod hladinou u člověka, ale postnatální vývoj nebyl jinak při expozicích podobných hladinám u člověka nepříznivě ovlivněn. Koncentrace modafinilu v mléce byla asi 11,5krát vyšší než v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, povidon 40, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al), krabička.
Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

06/208/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2025