

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Modafinil Aristo 100 mg tablety
Modafinil Aristo 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Modafinil Aristo 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje modafinilum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 101,5 mg laktózy a 0,15 mg sodíku.

Modafinil Aristo 200 mg tablety

Jedna tableta obsahuje modafinilum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 203 mg laktózy a 0,29 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modafinil Aristo 100 mg tablety jsou bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolky, o rozměrech 12,65 x 5,55 mm, z jedné strany vyraženo „100“.

Modafinil Aristo 200 mg tablety jsou bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolky, o rozměrech 16 x 7 mm, z jedné strany vyraženo „200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Modafinil Aristo 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 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 denní dávka je 200 mg. Celková denní dávka může být užitá 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 být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater snížena o polovinu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

K dispozici jsou jen omezené informace o použití modafinilu u starších pacientů. Vzhledem k potenciálně nižší clearance a zvýšené systémové expozici se doporučuje, aby pacienti nad 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 do 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 eozinofilii 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 u dospělých a dětí 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).

Pediatrická populace

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

Multiorgánová hypersenzitivní reakce

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

Přestože je k dispozici jen malý počet hlášení, multiorgánové hypersenzitivní reakce mohou vést k hospitalizaci nebo mohou být život ohrožující. Známý nejsou žádné faktory, na jejichž základě by bylo možné předpovídat vznik nebo závažnost multiorgánových hypersenzitivních reakcí 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), pruritus 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 multiorgánovou hypersenzitivní reakci, 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, insomnie 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 zhoršování 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 pacientům, 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 zhoršování 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 by před rozhodnutím o léčbě modafinilem měli být dále vyšetřeni specialistou a zaléčení.

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

Podávání tablet s modafinilem 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.

Insomnie

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.

Pacientky užívající steroidní antikoncepci

Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají mít před zahájením léčby modafinilem ustálený antikoncepční program. Vzhledem k tomu, že účinnost steroidní antikoncepce může být při současném podávání modafinilu snížena, je doporučeno použití náhradních nebo souběžných antikoncepčních metod v průběhu léčby a po dobu dvou měsíců po vysazení modafinilu (viz rovněž bod 4.5 týkající se potenciální interakce se steroidní antikoncepcí).

Nadměrné užívání, zneužívání či diverze léku

Vzhledem k tomu, že studie s modafinilem prokázaly potenciál k rozvoji závislosti, nelze rozvoj závislosti při dlouhodobé léčbě zcela vyloučit.

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je modafinil podáván pacientům s abúzem alkoholu, léků nebo nepovolených látek v anamnéze.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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, může snížit plazmatické hladiny 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.

Steroidní antikoncepce

Účinnost steroidních antikoncepčních přípravků může být v důsledku indukce CYP3A4/5 modafinilem snížena. U pacientek léčených modafinilem se doporučuje použití náhradních nebo souběžných antikoncepčních metod. Aby byla zajištěna adekvátní antikoncepce, je třeba s těmito metodami pokračovat ještě alespoň po dobu dvou měsíců po vysazení modafinilu.

Antidepresiva

Řada tricyklických antidepresiv a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu je významně metabolizována CYP2D6. U pacientů s deficitem 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 přípravků 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. Kazuisticky 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 omezených zkušeností u lidí získaných z registru těhotenství a spontánních hlášení je u modafinilu podezření, že při podávání během těhotenství způsobuje kongenitální malformace.

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

Přípravek Modafinil Aristo se nemá v průběhu těhotenství užívat.

Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že modafinil může snížit účinnost perorální antikoncepce, je nutné, aby byly používány náhradní nebo doplňkové formy antikoncepce (viz body 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.

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 závrať, mohou rovněž ovlivnit schopnost řídit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly nahlášeny v klinických studiích a/nebo na základě zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh. Frekvence nežádoucích účinků považovaných za alespoň možné spojené s léčbou v klinických studiích s 1561 pacienty, kterým byl podáván modafinil, byly následující:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Méně časté	faryngitida, sinusitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	eozinofilie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	mírná alergická reakce (např. příznaky senné rýmy)
Není známo	angioedém, urtikarie (kopřivka), hypersenzitivní reakce (vyznačující se příznaky jako jsou horečka, vyrážka, lymfadenopatie a nález současného postižení jiných orgánů), anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	snížená chuť k jídlu
Méně časté	hypercholesterolemie, hyperglykémie, diabetes mellitus, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté	nervozita, insomnie, úzkost, deprese, abnormální myšlení, zmatenost, podrážděnost
Méně časté	poruchy spánku, emoční labilita, snížené libido, hostilita, depersonalizace, porucha osobnosti, abnormální sny, agitovanost, agresivita, sebevražedné myšlenky, psychomotorická hyperaktivita
Vzácné	halucinace, mánie, psychóza
Není známo	bludy
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	závratě, somnolence, parestezie
Méně časté	dyskineze, hypertonie, hyperkineze, amnézie, migréna, třes, vertigo, stimulace CNS, hypestezie, poruchy koordinace, poruchy hybnosti, poruchy řeči, abnormální chuťové vjemy
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění
Méně časté	poruchy vidění, suché oči
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie, palpitace
Méně časté	extrasystoly, arytmie, bradykardie
Cévní poruchy	
Časté	vazodilatace
Méně časté	hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	dyspnoe, zhoršení kašle, astma, epistaxe, rinitida
Gastrointestinální poruchy	
Časté	bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, průjem, dyspepsie, zácpa
Méně časté	flatulence, reflux, zvracení, dysfagie, glositida, vředy v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	pocení, vyrážka, akné, pruritus
Není známo	závažné kožní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	bolest zad, bolest šíje, myalgie, myastenie, křeče v dolních končetinách, artralgie, záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	abnormální moč, časté močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	poruchy menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	astenie, bolest na hrudi
Méně časté	periferní otok, žízeň
Vyšetření	
Časté	byly pozorovány abnormální výsledky testů jaterních funkcí, na dávce závislá zvýšení alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy
Méně časté	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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

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 zvaženo 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: Psychoanaleptika, centrálně působící sympatomimetika,
ATC kód: N06BA07

Mechanismus účinku

Modafinil podporuje bdělost u řady druhů, včetně člověka. Přesné mechanismy účinku, kterými modafinil podporuje bdění, nejsou známy.

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, norepinefrinovými, 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 norepinefrinu (noradrenalinu) a vychytávání norepinefrinu 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. ductus deferens) reagujících na agonisty alfa-adrenergních receptorů je modafinil neúčinný.

V neklinických modelech zvyšují stejné bdělost podporující dávky methylfenidátu 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 obstrukční 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 prokázané přínosy převáženy riziky.

Na administrativních databázích byly provedeny tři epidemiologické studie, které všechny používaly pro vyhodnocení kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika modafinilu design dlouhodobé observační inceptní 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, která 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 nad 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 tělesnou 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

Toxikologické studie s jednotlivými a opakovanými dávkami neprokázaly u zvířat žádné určité toxické účinky.

Modafinil není považován za mutagen ani karcinogen.

Studie reprodukční toxicity provedené na potkanech a králících prokázaly při podávání dávek, které byly klinicky relevantní, ale nebyly toxické pro matku, zvýšenou incidenci kosterních změn (změny v počtu žeber a opožděná osifikace), embryofetální letalitu (ztráta nebo resorpce embrya v období nidace) a zvýšený počet mrtvě narozených mláďat (pouze u potkanů).

Nebyl zjištěn vliv na fertilitu a nebyl prokázán teratogenní potenciál při systémových expozicích odpovídajících maximální doporučené dávce u člověka.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný účinek na fertilitu, ani žádný teratogenní účinek, ani žádný účinek na životaschopnost, růst nebo vývoj mláďat.

Podle skutečných plazmatických hladin naměřených v obecných toxikologických a reprodukčních studiích a studiích kancerogenity byla expozice modafinilu u zvířat nižší nebo podobná koncentracím očekávaným u člověka. Tato skutečnost je důsledkem metabolické autoindukce, která byla v předklinických studiích zaznamenána. Nicméně ve studiích obecné toxikologie, studiích reprodukční toxicity a kancerogenity byla expozice modafinilu u zvířat, podle dávky v mg/kg, vyšší než obdobně vypočítaná očekávaná expozice u člověka.

Ve studii provedené na potkanech v období kolem porodu byla koncentrace modafinilu v mléce přibližně 11,5krát vyšší než v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Krospovidon typ A (E 1202)
Laktóza
Povidon K30 (E 1201)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Natrium-stearyl-fumarát
Mastek (E 553 b)

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

Bílé neprůhledné PVC/PVDC/Al blistry nebo bílé neprůhledné PVC/PE/PCTFE/Al blistry.

Velikost balení: 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Modafinil Aristo 100 mg tablety: 06/021/18-C

Modafinil Aristo 200 mg tablety: 06/022/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2019