

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ASPENDOS 100 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 100 mg modafinilu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna tableta obsahuje 84,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ASPENDOS je indikovaný dospelým k liečbe nadmernej ospalosti spojenej s narkolepsiou s kataplexiou alebo bez nej.

Nadmerná ospalosť je definovaná ako ťažkosť udržať sa v bdelom stave a zvýšenej pravdepodobnosti zaspávania v nevhodných situáciách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má začať a byť vedená pod dohľadom lekára, ktorý má dostatočné skúsenosti s indikovanými poruchami (pozri časť 4.1).

Diagnóza narkolepsie sa má stanoviť podľa kritérií medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (International Classification of Sleep Disorders, ICSD2).

Monitorovanie pacienta a klinické prehodnotenie potreby liečby má byť uskutočnené v pravidelných intervaloch.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná denná dávka je 200 mg. Celková denná dávka má byť podaná naraz ráno alebo v dvoch rovnakých dávkach ráno a na obed, podľa posúdenia lekára a pacientovej odpovede na liečbu.

U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na úvodnú dávku modafinilu 200 mg môže byť použitá dávka až 400 mg v jednej alebo dvoch rozdelených dávkach.

Dlhodobé užívanie

Lekár, ktorý predpisuje modafinil k dlhodobému užívaniu, má pravidelne prehodnocovať liečbu, nakoľko dlhodobá účinnosť modafinilu (> 9 týždňov) nebola hodnotená.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na určenie bezpečného a účinného dávkovania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je dostatok informácií (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene má byť dávka modafinilu znížená na polovicu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

O používaní modafinilu u starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Vzhľadom k možnosti nižšieho klirensu a vyššej systémovej expozície sa u pacientov starších ako 65 rokov odporúča začať liečbu dávkou 100 mg denne.

Pediatrická populácia

Modafinil sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, nakoľko bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne podanie. Tablety sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Neliečená stredne závažná až závažná hypertenzia a pacienti so srdcovou arytmiou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diagnóza porúch spánku

Modafinil má byť používaný len u pacientov, ktorí absolvovali kompletne vyšetrenie ich nadmernej spavosti vykonané v súlade s diagnostickými kritériami ICSD a ktorým bola diagnostikovaná narkolepsia. Toto hodnotenie sa obvykle skladá okrem anamnézy aj z testovania a merania spánku v laboratórnom prostredí a vylúčenia iných možných príčin pozorovanej hypersomnie.

Závažné kožné vyrážky vrátane Stevensonovho-Johnsonovho syndrómu, toxická epidermálna nekrolýza, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi.

V súvislosti s použitím modafinilu boli hlásené závažné vyrážky vyžadujúce hospitalizáciu a ukončenie liečby. Vyrážky sa vyskytli v rozmedzí 1 až 5 týždňov po začatí liečby. V ojedinelých prípadoch boli tiež hlásené po dlhodobej liečbe (napr. 3 mesiace). V klinických štúdiách s modafinilom u pediatrických pacientov (vo veku < 17 rokov) bol výskyt vyrážky vedúci k prerušeniu liečby približne u 0,8 % (13 z 1585). Zahrnuté sú i závažné vyrážky. Žiadne závažné kožné vyrážky sa nezaznamenali v klinických štúdiách s modafinilom u dospelých (0 zo 4264). **Pri prvom príznaku kožnej vyrážky sa má modafinil prestať užívať a nesmie sa znovu začať užívať (pozri časť 4.8).**

V post-marketingových štúdiách u dospelých a detí po celom svete boli vzácne hlásené prípady závažnej alebo život ohrozujúcej kožnej vyrážky, vrátane Stevensonovho-Jonsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Pediatrická populácia

Modafinil sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, keďže sa nestanovila bezpečnosť a účinnosť v kontrolných štúdiách a pre riziko závažnej kožnej precitlivosti a psychiatrických nežiaducich účinkov.

Multiorgánová reakcia z precitlivosti

V post-marketingovom sledovaní boli v tesnej časovej súvislosti so začatím liečby modafinilom hlásené multiorgánové reakcie z precitlivosti, vrátane najmenej jednej fatality.

Napriek tomu, že bolo hlásené len obmedzené množstvo údajov, môže multiorgánová reakcia z precitlivenosti viesť k hospitalizácii alebo ohroziť život. Neexistujú žiadne faktory, o ktorých je známe, že vedú predpovedať riziko výskytu alebo závažnosť multiorgánových reakcií z precitlivenosti spojených s modafinilom. Prejavy a príznaky tohto ochorenia boli rôzne, ale pacientom sa zvyčajne, hoci nie výlučne, dostavila horúčka a vyrážka spojená s poruchami iných orgánových systémov. Iné vedľajšie prejavy zahŕňali myokarditídu, hepatitídu, abnormality pečeňových testov, hematologické abnormality (napr. eozinofília, leukopénia, trombocytopénia), pruritus a slabosť.

Vzhľadom k tomu, že multiorgánová reakcia z precitlivenosti je variabilná vo svojom prejave, môžu vzniknúť i ďalšie prejavy a príznaky orgánových systémov, ktoré tu neboli vymenované.

Ak nastane multiorgánová reakcia z precitlivenosti, liečba modafinilom musí byť ukončená.

Psychiatrické poruchy

Pri každej úprave dávky a potom pravidelne počas liečby má byť u pacientov sledovaný eventuálny rozvoj duševnej poruchy *de novo* alebo exacerbácia pre-existujúcej duševnej poruchy (pozri časť 4.8). Pokiaľ sa psychiatrické symptómy objavia v súvislosti s liečbou modafinilom, liečba má byť ukončená a nemá sa znovu zahajovať. Opatrnosť je potrebná pri podávaní modafinilu pacientom s anamnézou psychiatrických porúch, vrátane psychózy, depresie, mánie, závažnej úzkosti, nepokoja, nespavosti alebo zneužívania návykových látok (pozri nižšie).

Úzkosť

Modafinil je spájaný so vznikom alebo zhoršením úzkosti. Pacienti so závažnou úzkosťou majú užívať modafinil len v špecializovanom zariadení.

Samovražedné správanie

U pacientov liečených modafinilom boli hlásené prípady samovražedného správania (vrátane pokusov o samovraždu a samovražedných myšlienok). U pacientov liečených modafinilom má byť starostlivo sledovaný výskyt alebo zhoršenie samovražedného správania. Pokiaľ sa v súvislosti s modafinilom objavia samovražedné príznaky, liečbu je potrebné ukončiť.

Psychotické alebo manické príznaky

Modafinil je spájaný so vznikom alebo zhoršením psychotických alebo manických príznakov (vrátane halucinácií, bludov, agitovanosti alebo mánie). U pacientov liečených modafinilom má byť starostlivo sledovaný výskyt alebo zhoršenie psychotických alebo manických príznakov. Ak sa vyskytnú psychotické alebo manické príznaky, je nutné liečbu modafinilom ukončiť.

Bipolárna porucha

Opatrnosť je potrebná pri použití modafinilu u pacientov so súbežnou bipolárnou poruchou, lebo môže dôjsť k vyvolaniu zmiešanej/manickej epizódy.

Agresívne alebo nepriateľské správanie

Liečba modafinilom môže vyvolať alebo zhoršiť agresívne alebo nepriateľské správanie. U pacientov liečených modafinilom má byť starostlivo sledovaný výskyt alebo zhoršenie agresívneho alebo nepriateľského správania. Pokiaľ sa vyskytnú tieto príznaky, je potrebné liečbu modafinilom ukončiť.

Kardiovaskulárne riziká

Pred zahájením liečby modafinilom sa odporúča u všetkých pacientov EKG. Pacienti s abnormálnymi nálezmi majú pred prípadnou liečbou modafinilom podstúpiť ďalšie odborné vyšetrenie a liečbu u špecialistu.

U pacientov užívajúcich modafinil je potrebné pravidelne sledovať krvný tlak a srdcovú frekvenciu. Modafinil sa má vysadiť u pacientov, u ktorých sa objavila arytmia alebo stredne závažná až závažná hypertenzia. Liečba sa nesmie znovu zahájiť, pokiaľ nie sú tieto poruchy dostatočne vyšetrené a liečené.

Modafinil tablety sa neodporúčajú u pacientov s anamnézou hypertrofiie ľavej srdcovej komory alebo *cor pulmonale* a u pacientov s prolapsom mitrálnej chlopne, ktorí majú v anamnéze syndróm prolapsu mitrálnej chlopne vyvolaný predchádzajúcim užívaním CNS stimulancií. Tento syndróm sa môže prejavovať ischemickými zmenami na EKG, bolesťou na hrudi alebo arytmiou.

Nespavosť

Vzhľadom k tomu, že modafinil podporuje bdelosť, je potrebné venovať pozornosť príznakom nespavosti.

Udržiavanie spánkovej hygieny

Pacienti majú byť poučení, že modafinil nenahradzuje spánok, a že je treba zachovať kvalitnú hygienu spánku. Kroky k zachovaniu správnej spánkovej hygieny môžu zahŕňať sledovanie príjmu kofeínu.

Pacientky užívajúce hormonálnu antikoncepciu

U sexuálne aktívnych žien v reprodukčnom veku má byť pred začatím liečby modafinilom stanovený antikoncepcný program. Vzhľadom na to, že účinnosť hormonálnej antikoncepcie môže byť pri užívaní modafinilu znížená, odporúča sa alternatívna alebo sprievodná metóda antikoncepcie, a to ešte aj 2 mesiace po vysadení modafinilu (pozri tiež časť 4.5 s ohľadom na možné interakcie s hormonálnou antikoncepciou).

Zneužívanie, nesprávne používanie, diverzia a závislosť

Vykonal sa štúdie s modafinilom, v ktorých sa preukázal potenciál pre vznik závislosti. Možnosť vzniku liekovej závislosti pri jeho dlhodobom užívaní nie je preto možné úplne vylúčiť.

Je potrebné byť opatrný pri podávaní modafinilu pacientom s anamnézou psychických porúch (pozri vyššie), s anamnézou zneužívania alkoholu, drog alebo zakázaných látok.

ASPENDOS tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Modafinil môže zvýšiť svoj vlastný metabolizmus indukciou CYP3A4/5, ale tento jeho účinok je mierny a nemá pravdepodobne významný klinický význam.

Antikonvulzíva

Súbežné podávanie silných induktorov aktivity CYP, ako je karbamazepín a fenobarbital, môže znížiť plazmatickú hladinu modafinilu. Kvôli možnej inhibícii CYP2C19 modafinilom a supresie CYP2C9 môže byť pri súbežnom podávaní s modafinilom klírens fenytoínu znížený. Pacient má byť monitorovaný pre známky toxicity spôsobenej fenytoínom. Tiež opakované merania plazmatických hladín fenytoínu sa majú uskutočniť po začatí alebo prerušení liečby modafinilom.

Hormonálna antikoncepcia

Účinnosť hormonálnej antikoncepcie môže byť v dôsledku indukcie CYP3A4/5 modafinilom znížená. Pacientkam, ktoré užívajú modafinil sa preto odporúča alternatívna alebo iná súbežná metóda antikoncepcie a to ešte 2 mesiace po ukončení liečby modafinilom.

Antidepresíva

Množstvo tricyklických antidepresív a selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu je významne metabolizované enzýmom CYP2D6. U pacientov s deficitom CYP2D6 (približne u 10 % populácie v kaukazskej oblasti) prebieha metabolizmus cestou CYP2C19, ktorá je v bežných prípadoch iba vedľajšou. Keďže modafinil môže inhibovať CYP2C19, je potrebné týmto pacientom podávať nižšie dávky antidepresív.

Antikoagulancia

Pri súbežnom užívaní modafinilu a warfarínu môže byť klírens warfarínu znížený v dôsledku supresie CYP2C9 modafinilom. Je preto potrebné pravidelne monitorovať protrombínový čas v priebehu prvých 2 mesiacoch užívania modafinilu a po každej úprave dávkovania.

Iné lieky

Liečivá, ktoré sú prevažne eliminované prostredníctvom metabolizmu CYP2C19, ako je diazepam, propranolol a omeprazol, majú pri súbežnom podávaní modafinilu znížený klírens a preto je potrebná redukcia ich dávok. Okrem toho, v ľudských hepatocytoch sa pozorovala *in vitro* indukcia CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 aktivít, ktoré v prípade *in vivo* môžu znižovať krvné hladiny liekov metabolizovaných týmito enzýmami, čo môže viesť k zníženiu ich terapeutickú účinnosti. Podľa výsledkov klinických interakčných štúdií sa predpokladá, že najvýznamnejšie účinky môžu byť na substráty CYP3A4/5, ktoré podliehajú presystémovej eliminácii, zvlášť prostredníctvom CYP3A enzýmov v gastrointestinálnom trakte. Príkladom môže byť cyklosporín, inhibítory HIV proteáz, buspirón, triazolam, midazolam, väčšina blokátorov kalciového kanála a statíny. V jednom prípade sa pozorovala 50 % redukcia koncentrácie cyklosporínu u pacienta, u ktorého sa súbežne začala liečba modafinilom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe obmedzených skúseností u žien z registra gravidít a spontánnych hlásení existuje podozrenie, že modafinil spôsobuje vznik vrodených malformácií, ak sa užíva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liek ASPENDOS sa nemá používať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Keďže modafinil môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, vyžadujú sa ďalšie alternatívne metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie modafinilu/metabolitov do materského mlieka (pozri časť 5.3).

Modafinil sa nesmie užívať počas laktácie.

Fertilita

Údaje týkajúce sa fertility nie sú k dispozícii.

Pri expozíciách porovnateľných s hladinami dosiahnutými pri odporúčanej dávke u ľudí modafinil mierne predĺžil čas párenia u samíc potkanov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti s poruchami spánku užívajúci modafinil majú byť poučení, že ich úroveň bdlosti sa nemusí vrátiť k normálu. U pacientov s nadmernou ospalosťou, vrátane tých, ktorí užívajú modafinil, má byť ich miera ospalosti často prehodnocovaná, a pokiaľ je to vhodné, majú byť poučení vyvarovať sa vedeniu vozidla alebo iným potenciálne nebezpečným aktivitám. Nežiaduce účinky, ako je rozmazané videnie alebo závrate, môžu tiež ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlo (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené z klinických štúdií a/alebo post-marketingových skúseností. Do klinických štúdií bolo zahrnutých 1 561 pacientov užívajúcich modafinil. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov, u ktorých sa predpokladala možná súvislosť s liečbou je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné stanoviť). Najčastejšie hlásený nežiaduci účinok je bolesť hlavy, ktorá postihla približne 21 % pacientov. Bolesť hlavy je zvyčajne mierna alebo stredne závažná, závisí od dávky a ustúpi v priebehu niekoľkých dní.

Infekcie a nákazy

Menej časté: faryngitída, sinusitída

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: eozinofília, leukopénia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: menej závažné alergické reakcie (napr. senná nádcha)

Neznáme: angioedém, urtikária, reakcie z precitlivenosti (charakterizované prejavmi ako horúčka, vyrážka, lymfadenopatia a ďalšie súbežne vyskytujúce sa príznaky), anafylaktická reakcia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla

Menej časté: hypercholesterolémia, hyperglykémia, diabetes mellitus, zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: nervozita, insomnie, úzkosť, depresia, abnormálne myslenie, zmätenosť, podráždenosť

Menej časté: poruchy spánku, citová labilita, znížené libido, hostilita, depersonalizácia, porucha

osobnosti, agitácia, abnormálne sny, agresivita, samovražedné sklony, psychomotorická hyperaktivita

Zriedkavé: halucinácie, mánia, psychóza

Neznáme: falošná predstava

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Časté: závrat, somnolencia, parestézia

Menej časté: dyskinéza, hypertónia, hyperkinéza, amnézia, migréna, tremor, vertigo, stimulácia CNS, hypoestézia, nekoordinovanosť, poruchy pohybu, porucha reči, porucha chuti

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie

Menej časté: abnormálne videnie, suché oči

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: tachykardia, palpitácie

Menej časté: extrasystoly, arytmia, bradykardia

Poruchy ciev

Časté: vazodilatácia

Menej časté: hypertenzia, hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, zintenzívnený kašeľ, astma, epistaxa, rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: abdominálna bolesť, nauzea, suchosť v ústach, hnačka, dyspepsia, zápcha

Menej časté: plynatosť, reflux, vracanie, dysfágia, glositída, vredy v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: potenie, vyrážka, akné, pruritus

Neznáme: závažné kožné reakcie vrátane multiformného erytému a Stevensonovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a liekovej vyrážky s eozinofiliou a celkovými príznakmi (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesť chrbta, bolesť krku, myalgia, myasténia, kŕče v nohách, artralgia, záškľby

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: abnormálny moč, abnormálna frekvencia močenia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: porucha menštruácie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesť v hrudníku

Menej časté: periférny edém, pocit smädu

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne testy pečeneových funkcií, bolo pozorované zvýšenie hladín alkalickej fosfatázy a gamaglutamyltransferázy v závislosti na dávke.

Menej časté: abnormálne EKG, nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Po predávkovaní samotným modafinilom alebo v kombinácii s inými liekmi nastalo úmrtie.

Príznaky, ktoré najčastejšie sprevádzajú predávkovanie modafinilom podávaným samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi, sú tieto: nespavosť, príznaky centrálného nervového systému ako je nepokoj, dezorientácia, zmätenosť, agitácia, úzkosť, excitácia a halucinácie, zmeny trávenia ako je nauzea a hnačka a kardiovaskulárne zmeny, ako je tachykardia, bradykardia, hypertenzia a bolesti na hrudi.

Liečba

Je nutné zvážiť indukované vracanie alebo výplach žalúdka. Odporúča sa hospitalizácia a sledovanie psychomotorického stavu, monitorovanie kardiovaskulárneho systému a lekárske dohľad, pokiaľ príznaky u pacienta nevymiznú.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, Centrálne pôsobiace sympatomimetiká

ATC kód: N06BA07

Mechanizmus účinku

Modafinil podporuje bdelosť u rôznych živočíšnych druhov, vrátane ľudí. Presný mechanizmus či mechanizmy, ktorými modafinil podporuje bdelosť, nie sú známe.

Farmakodynamické účinky

Podľa predklinických modelov má modafinil slabé až zanedbateľné interakcie s receptormi podieľajúcimi sa na regulácii spánku a bdelosti (napr. adenosín, benzodiazepín, dopamín, GABA, histamín, melatonín, norepinefrín, orexín a sérotonín). Modafinil tiež neinhibuje aktivitu adenylyl cyklázy, katechol-O-methyltransferázy, dekarboxylázy kyseliny glutamovej, MAO-A alebo B, syntetázy oxidu dusnatého, fosfodiesterázy II-VI alebo tyrozín hydroxylázy. Aj keď modafinil nie je priamo pôsobiaci agonista dopamínových receptorov, *in vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že sa modafinil viaže na dopamínové transportéry a inhibuje spätné vychytávanie dopamínu. Bdelosť podporujúce účinky modafinilu sú antagonizované antagonistami D1/D2 receptorov, čo naznačuje nepriamu agonistickú aktivitu.

Modafinil zrejme nie je priamym agonistom α 1-adrenergných receptorov. Modafinil sa síce viaže k transportéru norepinefrínu a inhibuje vychytávanie norepinefrínu, ale tieto interakcie sú slabšie ako tie, ktoré boli pozorované u transportéru dopamínu. Napriek tomu, že modafinilom indukovaných

bdelosť je možné utlmiť podaním α 1-adrenergného antagonistu prazosínu, v iných testovacích systémoch (napr. *vas deferens*) reagujúcich na agonistov α 1-adrenergných receptorov, je modafinil neaktívny.

V predklinických modeloch rovnaké, bdelosť spôsobujúce dávky metylfenidátu a amfetamínu zvyšujú neuronálnu aktiváciu v celom mozgu, zatiaľ čo modafinil, na rozdiel od klasických psychomotorických stimulancií, prevažne ovplyvňuje mozgové oblasti zodpovedné za reguláciu vzrušenia, spánku, prebudenia a ostražitosti.

U ľudí modafinil obnovuje a/alebo zlepšuje úroveň a trvanie bdelosti a schopnosť koncentrácie cez deň v závislosti na dávke. Podanie modafinilu má za následok elektrofyziologické zmeny, ktoré spôsobujú zvýšenie pozornosti a zlepšenie objektívnych kritérií schopnosti udržať bdelosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť modafinilu u pacientov s obštrukčnou spánkovou apnoe (OSA), ktorí trpia nadmernou dennou spavosťou napriek liečbe ventilačným režimom CPAP (continuous positive airway pressure), bola skúmaná v krátkodobých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách. Aj keď bolo zaznamenané štatisticky významné zlepšenie ospalosti, miera účinku modafinilu a rýchlosť odpovede na modafinil, posudzované na základe objektívnych meraní, boli malé a obmedzené na malú časť populácie liečených pacientov. S ohľadom na tieto skutočnosti a známy bezpečnostný profil modafinilu, riziká prevažujú nad preukázaným prospechom.

Na administratívnych databázach boli vykonané tri epidemiologické štúdie, ktoré všetky používali pre vyhodnotenie kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho rizika modafinilu dizajn dlhodobej observačnej inceptnej kohorty. Jedna z troch štúdií naznačila zvýšenie incidencie mozgovej príhody u pacientov liečených modafinilom v porovnaní s pacientmi, ktorí liečení modafinilom neboli, avšak výsledky z týchto troch štúdií neboli konzistentné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Modafinil je racemická zlúčenina, ktorej enantioméry majú rôznu farmakokinetiku. Eliminačný polčas R-izoméru je u dospelých ľudí približne trikrát dlhší ako polčas S-izoméru.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti modafinilu sú lineárne a časovo nezávislé. Systémová expozícia sa proporcionálne zvyšuje podľa dávky v rozmedzí 200-600 mg.

Absorpcia

Modafinil sa ľahko absorbuje. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje za 2 až 4 hodiny po podaní.

Potrava nemá vplyv na celkovú biologickú dostupnosť modafinilu, pri podávaní s potravou však môže byť absorpcia (t_{max}) približne o hodinu oneskorená.

Distribúcia

Modafinil sa mierne viaže na plazmatické bielkoviny (približne 60 %), predovšetkým albumín. Riziko interakcií s liečivom so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny je preto malé.

Biotransformácia

Modafinil sa metabolizuje v pečeni. Hlavným metabolitom (40 – 50 % dávky) je modafinilová kyselina, ktorá nemá farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Vylučovanie modafinilu a jeho metabolitov je predovšetkým renálne, pričom malá časť (<10 % dávky) sa vylučuje nezmenená.

Polčas eliminácie modafinilu po viacerých dávkach je 15 hodín.

Porucha funkcie obličiek

Závažné chronické zlyhanie obličiek (klírens kreatinínu do 20 ml/min) významne neovplyvnilo farmakokinetiku modafinilu podávaného v dávke 200 mg, ale hladiny kyseliny modafinilovej sa

zvýšili deväťnásobne. O bezpečnosti a účinnosti dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je k dispozícii dostatok údajov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou pečene poklesol orálny klírens modafinilu približne o 60 % a koncentrácia pri ustálenom stave sa znásobila. Preto je potrebné pri závažnej poruche funkcie pečene znížiť dávku modafinilu na polovicu.

Starší pacienti

Údaje o použití modafinilu u starších pacientov sú obmedzené. Vzhľadom na možnosť nižšieho klírrensu a vyššej systémovej expozície sa u pacientov starších ako 65 rokov odporúča začať liečbu dávkou 100 mg denne.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku od 6 do 7 rokov sa predpokladá počas vylučovania približne 7 hodín a postupne sa s vekom zvyšuje až na hodnotu u dospelých (približne 15 hodín). Tento rozdiel v klírense je u mladších pacientov čiastočne kompenzovaný menšou veľkosťou a nižšou hmotnosťou, čo vedie ku porovnateľnej expozícii po podaní porovnateľných dávok. V porovnaní s dospelými sú u detí a dospievajúcich prítomné vyššie koncentrácie jedného z cirkulujúcich metabolitov - modafinil sulfónu.

Okrem toho, pri opakovanom podaní modafinilu bolo u detí a dospievajúcich pozorované časovo závislé znižovanie systémovej expozície s ustálením približne po šiestich týždňoch.

Akonáhle sa dosiahne ustálený stav, farmakokinetické vlastnosti modafinilu sa počas pokračujúceho podávania po dobu až 1 roku už nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe toxikologických štúdií po jednorazovom alebo opakovanom podávaní neboli zistené žiadne zvláštne toxické účinky na zvieratách.

Modafinil nemá mutagénne a karcinogénne účinky.

Štúdia reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch ukázala zvýšený výskyt zmien na kostre (zmeny v počte rebier a oneskorená osifikácia), embryo-fetálnu úmrtnosť (peri-implantačné straty a resorpcie) a zvýšenie počtu mŕtvo narodených (len u potkanov). Toxicita pre matku nebola pozorovaná a štúdie prebehli pri klinicky relevantných expozíciách. Neboli pozorované účinky na fertilitu ani teratogénny potenciál pri systémovej expozícii ekvivalentom maximálnej odporúčanej ľudskej dávky.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadne toxické vplyvy modafinilu na fertilitu, teratogénny potenciál a ani účinok na životaschopnosť, rast a vývoj mláďat.

Expozícia modafinilu u zvierat založená na skutočných plazmatických hladinách vo všeobecných toxikologických štúdiách, v reprodukčných štúdiách a štúdiách karcinogenity bola nižšia alebo podobná ako sa predpokladá u ľudí. Táto okolnosť je výsledkom metabolickej auto-indukcie zaznamenatej v pre-klinických štúdiách. Napriek tomu, expozícia modafinilu u zvierat vyjadrená ako dávka v mg/kg v reprodukčných štúdiách a v štúdiách karcinogenity bola vyššia ako očakávaná expozícia vypočítaná na podobnom základe u ľudí.

U potkanov v peri-postnatálnej štúdii bola koncentrácia v mlieku 11,5-krát vyššia ako v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

sodná soľ kroskarmelózy (E 468)

kreičitan horečnato-hlinitý

povidón K 90 (E 1 201)

mastenec (E 553b)

stearát horečnatý (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blistre, škatuľky po 20, 30, 60 alebo 90 tabletoch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

06/0798/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. novembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022