

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ASPENDOS 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 100 mg modafinilu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 84,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé kulaté bikonvexní tablety s průměrem 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ASPENDOS je indikován u dospělých k léčbě nadměrné denní spavosti spojené s narkolepsií s nebo bez kataplexie.

Nadměrná spavost je definována jako obtíž udržet se v bdělém stavu a zvýšená pravděpodobnost usnutí v nevhodných situacích.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být započata a kontrolována lékařem s dostatečnou zkušeností s indikovanými poruchami (viz bod 4.1).

Diagnosa narkolepsie má být stanovena na základě kritérií Mezinárodní klasifikace poruch spánku (International Classification of Sleep Disorders, ICSD2).

Sledování pacienta a klinické přehodnocení potřeby léčby má být prováděno v pravidelných intervalech.

Dávkování

Doporučená počáteční denní dávka je 200 mg. Celková denní dávka má být podána jako jedna dávka ráno nebo ve dvou dílčích dávkách ráno a v poledne, podle lékařského zhodnocení stavu pacienta a jeho reakce na léčbu.

Dávku až 400 mg jako jednu nebo dvě rozdělené dávky lze použít u pacientů s nedostatečnou odpovědí na počáteční dávku modafinilu 200 mg.

Dlouhodobé užívání

Lékař předepisující modafinil k dlouhodobému užívání má pravidelně přehodnocovat léčbu pacienta, neboť dlouhodobá účinnost modafinilu (> 9 týdnů) nebyla hodnocena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pro určení bezpečnosti a účinnosti dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater musí být dávka snížena na polovinu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

O používání modafinilu u starších pacientů jsou k dispozici omezené údaje. Vzhledem k možnosti nižší clearance a vyšší systémové expozice se u pacientů starších 65 let doporučuje zahájit léčbu dávkou 100 mg denně.

Pediatrická populace

U dětí do 18 let věku se léčba modafinilem nedoporučuje z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (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

Neléčená středně těžká až těžká hypertenze a u pacientů se srdeční arytmií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnóza poruch spánku

Modafinil má být používán pouze u pacientů, kteří absolvovali kompletní vyšetření jejich nadměrné spavosti, a u nichž diagnóza narkolepsie byla provedena v souladu s diagnostickými kritérii ICSD. Takové hodnocení se obvykle skládá z anamnézy, měření spánku v laboratoři a vyloučení jiných možných příčin pozorované hypersomnie.

Závažná vyrážka včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými příznaky

V souvislosti s použitím modafinilu byly hlášeny závažné vyrážky vyžadující hospitalizaci a ukončení léčby. Vyrážky se vyskytly v rozmezí 1 až 5 týdnů po zahájení léčby. V ojedinělých případech byly hlášeny až po dlouhodobé léčbě (např. 3 měsíce). V klinických studiích s modafinilem u dětských pacientů (ve věku <17 let) byl výskyt vyrážky vedoucí k přerušení léčby přibližně 0,8 % (13 z 1585). Zahrnuty jsou i závažné vyrážky. Žádné závažné kožní vyrážky nebyly hlášeny v klinických studiích s modafinilem u dospělých (0 ze 4264). *Léčba modafinilem má být ukončena při prvních známkách vyrážky a nemá být znovu zahajována* (viz bod 4.8).

V post-marketingových studiích u dospělých a dětí po celém světě byly vzácně hlášeny případy závažné nebo život ohrožující vyrážky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové vyrážky s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS).

Použití u dětí

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost v kontrolovaných studiích u dětí nebyla stanovena, a vzhledem k riziku závažné kožní přecitlivělosti a psychiatrických nežádoucích účinků se použití modafinilu nedoporučuje.

Multiorgánové reakce z přecitlivělosti

V post-marketingovém sledování byly v těsné časové souvislosti se zahájením léčby modafinilem hlášeny multiorgánové reakce z přecitlivělosti, včetně nejméně jednoho úmrtí.

Počet hlášení je pouze omezený, multiorgánové reakce z přecitlivělosti mohou nicméně vést k hospitalizaci nebo být život ohrožující. Nejsou známy žádné faktory, které by umožnily předpovědět riziko výskytu nebo závažnost multiorgánových reakcí z přecitlivělosti spojených s modafinilem. Příznaky tohoto onemocnění byly různorodé, ale pacienti obvykle, ačkoli ne výhradně, hlásili horečku a vyrážku spolu s poruchami jiných orgánových systémů. Jiné přidružené projevy zahrnovaly

myokarditidu, hepatitidu, abnormality jaterních testů, hematologické abnormality (např. eozinofilie, leukopenie, trombocytopenie), svědění a slabost.

Vzhledem k tomu, že multiorgánové reakce z přecitlivělosti jsou ve svých projevech různorodé, může dojít k příznakům a projevům, které zde nejsou uvedeny.

Pokud je podezření na multiorgánovou reakci z přecitlivělosti má být léčba modafinilem ukončena.

Psychiatrické poruchy

Při každé úpravě dávky a poté pravidelně během léčby má být u pacientů sledován případný rozvoj duševní poruchy *de novo* nebo exacerbace pre-existující duševní poruchy (viz níže a bod 4.8). Pokud se psychiatrické symptomy objevily v souvislosti s léčbou modafinilem, léčba má být ukončena a neměla by se znovu zahajovat. Opatrnosti je třeba při podávání modafinilu pacientům s anamnézou psychiatrických poruch včetně psychózy, deprese, mánie, závažné úzkosti, agitovanosti, nespavosti nebo zneužívání návykových látek (viz níže).

Úzkost

Modafinil je spojován se vznikem nebo zhoršením úzkosti. Pacienti se závažnou úzkostí mají užívat modafinil pouze ve specializovaném zařízení.

Sebevražedné chování

U pacientů léčených modafinilem bylo hlášeno sebevražedné chování (včetně pokusů o sebevraždu a sebevražedných myšlenek). U pacientů léčených modafinilem má být pečlivě sledován výskyt nebo zhoršení sebevražedného chování. Pokud se v souvislosti s modafinilem objeví sebevražedné příznaky, léčbu je nutno ukončit.

Psychotické nebo manické příznaky

Modafinil je spojován s vznikem nebo zhoršením psychotických nebo manických příznaků (včetně halucinace, bludů, agitovanosti nebo mánie). U pacientů léčených modafinilem má být pečlivě sledován výskyt nebo zhoršení psychotických nebo manických příznaků. Objeví-li se psychotické nebo manické příznaky, může být nutné léčbu modafinilem ukončit.

Bipolární poruchy

Opatrnosti je třeba při použití modafinilu u pacientů s komorbidní bipolární poruchou, neboť u takových může dojít k vyvolání smíšené/manické epizody.

Agresivní nebo nepřátelské chování

Léčba modafinilem může vyvolat nebo zhoršit agresivní nebo nepřátelské chování.

U pacientů léčených modafinilem má být pečlivě sledován výskyt nebo zhoršení agresivního nebo nepřátelského chování. Pokud se vyskytnou tyto příznaky, může být nutné léčbu modafinilem ukončit.

Kardiovaskulární rizika

EKG před zahájením léčby modafinilem se doporučuje u všech pacientů. Pacienti s abnormálními nálezy mají před případnou léčbou modafinilem podstoupit další odborné vyšetření a léčbu u specialisty.

U pacientů užívajících modafinil je třeba pravidelně sledovat krevní tlak a srdeční frekvenci. Modafinil má být vysazen u pacientů, u nichž se objevila arytmie nebo středně těžká až těžká hypertenze; léčba by neměla být obnovena, dokud nejsou tyto poruchy řádně vyšetřeny a léčeny.

Tablety modafinilu se nedoporučují u pacientů s anamnézou hypertrofie levé srdeční komory nebo *cor pulmonale* a u pacientů s výhřezem mitrální chlopně, kteří prodělali syndrom prolapsu mitrální chlopně při předchozím užívání stimulancií CNS. Tento syndrom se může projevovat ischemickými změnami na EKG, bolestí na hrudi nebo arytmií.

Nespavost

Vzhledem k tomu, že modafinil podporuje bdělost, je třeba věnovat pozornost příznakům nespavosti.

Udržování spánkové hygieny

Pacienti mají být poučeni, že modafinil nenahrazuje spánek, a že je třeba zachovat kvalitní spánkovou hygienu. Kroky k zajištění správné spánkové hygieny mohou zahrnovat sledování příjmu kofeinu.

Pacienti užívající hormonální antikoncepci

U sexuálně aktivních žen v reprodukčním věku má být před zahájením léčby modafinilem stanoven antikoncepční program. Vzhledem k tomu, že účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání modafinilu snížena, doporučuje se alternativní nebo doprovodná metoda kontracepce, a to ještě 2 měsíce po vysazení modafinilu (viz též bod 4.5 s ohledem na možné interakce s hormonální antikoncepcí).

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.

ASPENDOS obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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 může zvýšit svůj vlastní metabolismus indukcí aktivity enzymu CYP3A4/5, ale tento jeho účinek je slabý a nemá pravděpodobně klinický význam.

Antikonvulziva

Současné podání silných induktorů aktivity CYP, jako je karbamazepin a fenobarbital, může snížit plazmatickou hladinu modafinilu. Díky možné inhibici CYP2C19 modafinilem a supresi CYP2C9 může být při současném podání s modafinilem clearance fenytoinu snížena. Je proto třeba, aby byli pacienti mají být sledováni na případné známky toxicity fenytoinu a po zahájení nebo po přerušení léčby modafinilem je vhodné opakovaně měřit plazmatické hladiny fenytoinu.

Hormonální antikoncepce

Účinnost hormonální antikoncepce může být díky indukci CYP3A4/5 modafinilem snížena. Pacientům, kteří užívají modafinil, se proto doporučuje alternativní nebo doprovodná metoda kontracepce, a to ještě dva měsíce po vysazení modafinilu.

Antidepresiva

Řada tricyklických antidepresiv a selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu je významně metabolizována enzymem CYP2D6. U pacientů s deficitem CYP2D6 (přibližně 10 % bělošské populace) se stane významnější metabolická cesta využívající CYP2C19, která je v ostatních případech pouze vedlejší. Protože modafinil může enzym CYP2C19 inhibovat, může být nutné těmto pacientům podávat nižší dávky antidepresiv.

Antikoagulancia

Je-li současně užíván modafinil a warfarin, může být clearance warfarinu snížena v důsledku suprese cytochromu CYP2C9 modafinilem. V průběhu prvních 2 měsíců užívání modafinilu a po změně jeho dávkování je proto třeba pravidelně monitorovat protrombinový čas.

Ostatní léčiva

Látky, které jsou významně odbourávány cytochromem CYP2C19, jako je diazepam, propranolol a omeprazol, mohou mít při společném podávání s modafinilem sníženou clearance a proto může být nutné snížit jejich dávkování. *In vitro* byla v lidských hepatocytech pozorována indukce aktivity

cytochromů CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5. Pokud k tomuto jevu dochází i *in vivo*, mohlo by to vést k poklesu hladin léčiv, které jsou těmito enzymy odbourávané, a tak dojít ke snížení jejich účinku. Jak prokazují výsledky klinických studií, největší význam to má pro látky, které jsou substrátem enzymu CYP3A4/5 a které mají významný efekt prvního průchodu zvláště díky enzymům CYP3A v gastrointestinálním traktu. Příkladem může být cyklosporin, inhibitory HIV proteázy, buspiron, triazolam, midazolam a většina blokátorů kalciového kanálu a statinů. Byl hlášen případ, kdy zahájením léčby modafinilem došlo k 50% snížení plazmatické koncentrace současně podávaného cyklosporinu.

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).

ASPENDOS se nemá v průběhu těhotenství užívat.

Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že modafinil může snížit účinnost hormonální antikoncepce, je nutné, aby byly používány alternativní další formy antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že modafinil a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka (detaily viz bod 5.3). Modafinil by neměl být při kojení užíván.

Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

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 ospalostí užívající modafinil mají být poučeni, že jejich úroveň bdělosti se nemusí vrátit k normálu. U pacientů s nadměrnou ospalostí, včetně těch, kteří užívají modafinil, má být jejich míra ospalosti často přehodnocována a pokud je to vhodné, mají být poučeni vyvarovat se řízení nebo jiných potenciálně nebezpečných aktivit. Také nežádoucí účinky, jako je rozmazané vidění nebo závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích a/nebo v poregistračním období byly hlášeny dále uvedené nežádoucí účinky. Do studií bylo zahrnuto 1561 pacientů užívajících modafinil. Nežádoucí účinky, u kterých byla vyhodnocena alespoň možná souvislost s léčbou, měly následující frekvenci: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze stanovit).

Nejčastější hlášený nežádoucí účinek je bolest hlavy, která postihuje přibližně 21 % pacientů. Bolest hlavy je obvykle mírná nebo středně silná, závislá na dávce a ustoupí v průběhu několika dní.

Infekce a infestace

méně časté: pharyngitida, sinusitida

Poruchy krve a lymfatického systému

méně časté: eozinofilie, leukopénie

Poruchy imunitního systému

méně časté: méně závažná alergická reakce (např. příznaky senné rýmy)

není známo: angioedém, urtikarie (kopřivka), reakce z přecitlivělosti (charakterizované projevy jako horečka, vyrážka, lymfadenopatie a známky postižení souvisejících orgánů), anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

časté: snížená chuť k jídlu

méně časté: hypercholesterolemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

časté: nervozita, insomnie, úzkost, deprese, poruchy myšlení, zmatenost, podrážděnost

méně časté: porucha spánku, emoční labilita, snížené libido, hostilita, depersonalizace, porucha osobnosti, abnormální sny, agitovanost, agrese, sebevražedné myšlenky, psychomotorická hyperaktivita

vzácné: halucinace, mánie, psychóza

není známo: bludy

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolesti hlavy

časté: závratě, somnolence, parestázie

méně časté: dyskineze, hypertonie, hyperkineze, amnézie, migréna, tremor, vertigo, stimulace CNS, hypoestézie, nekoordinovanost, poruchy hybnosti, poruchy řeči, poruchy chuti

Poruchy oka

časté: rozmazané vidění

méně časté: abnormální vidění, suché oko

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, rhinitida

Gastrointestinální poruchy

časté: bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, průjem, dyspepsie, zácpa

méně časté: flatulence, reflux, zvracení, dysfagie, glositida, vředy v dutině ústní

Poruchy kůže a podkožní tkáně

méně časté: pocení, vyrážka, akné, pruritus

není známo: závažné kožní reakce včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a kožní vyrážky s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

méně časté: bolesti zad, bolesti krku, myalgie, myastenické křeče končetin, artralgie, záškuby

Poruchy ledvin a močových cest

méně časté: abnormální moč, časté močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: porucha menstruace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: astenie, bolest na hrudi

méně časté: periferní edém, žízeň

Vyšetření

časté: abnormální jaterní testy, na dávce závislé zvýšení alkalické fosfatázy a gammaglutamyltransferázy

méně časté: abnormální ECG, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování samotným modafinilem nebo v kombinaci s jinými přípravky se vyskytla úmrtí.

Příznaky, které nejčastěji doprovázely předávkování modafinilem podávaným samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky, jsou tyto: nespavost, příznaky centrálního nervového systému jako je neklid, dezorientace, zmatenost, agitovanost, úzkost, excitace a halucinace; změny v zažívání jako je nevolnost a průjem; změny srdeční a cévní soustavy, jako je tachykardie, bradykardie, hypertenze a bolesti na hrudi.

Léčba

Je nutno zvážit indukované zvracení nebo výplach žaludku. Doporučuje se hospitalizace a sledování psychomotorického stavu, monitorování kardiovaskulárního systému a lékařský dohled, dokud příznaky u pacienta nevymizí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, centrálně působící sympatomimetika

ATC kód: N06BA07

Mechanismus účinku

Modafinil podporuje bdělost u různých živočišných druhů, včetně lidí. Přesný mechanismus či mechanismy, kterými modafinil posiluje bdělost, nejsou známy.

Farmakodynamické účinky

Podle neklinických modelů má modafinil slabé až zanedbatelné interakce s receptory podílejícími se na regulaci spánku a bdění (např. adenosin, benzodiazepin, dopamin, GABA, histamin, melatonin, norepinefrin, orexin a serotonin). Modafinil také neinhibuje aktivitu adenylyl cyklázy, katechol-O-methyltransferázy, dekarboxylázy kyseliny glutamové, MAO-A nebo B, syntetázy oxidu dusnatého, fosfodiesterázy II-VI nebo tyrosin hydroxylázy. I když modafinil není přímo působící agonista dopaminových receptorů, *in vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že se modafinil váže na dopaminový

transportér a inhibuje vychytávání dopaminu. Bdělost podporující účinky modafinilu jsou antagonistovány D_1/D_2 receptory, což naznačuje nepřímou agonistickou aktivitu.

Modafinil zřejmě není přímým agonistou α_1 -adrenergických receptorů. Modafinil se sice váže k transportéru norepinefrinu a inhibuje vychytávání norepinefrinu, ale tyto interakce jsou slabší než ty, které byly pozorovány u transportéru dopaminu. I když lze modafinilem indukovanou bdělost ztlumit podáním α_1 -adrenergního antagonisty prazosinu, v jiných testovacích systémech (např. *vas deferens*) reagujících na agonisty α -adrenergických receptorů je modafinil neaktivní.

V neklinických modelech shodně bdělost působící dávky methylfenidátu a amfetaminu zvyšují neuronální aktivaci po celém mozku, zatímco modafinil, na rozdíl od klasických psychomotorických stimulantů, převážně ovlivňuje mozkové oblasti zodpovědné za regulaci vzrušení, spánku, probuzení a ostražitosti.

U lidí modafinil obnovuje a/nebo zlepšuje úroveň a trvání bdělosti a schopnost koncentrace přes den v závislosti na dávce. Podání modafinilu má za následek elektrofyziologické změny, které způsobují zvýšení pozornosti a zlepšení objektivních kritérií schopnosti udržet bdělost.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost modafinilu u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (OSA), kteří trpí nadměrnou denní spavostí navzdory léčbě ventilačním režimem CPAP (continuous positive airway pressure), byla zkoumána v krátkodobých randomizovaných kontrolovaných klinických studiích. I když bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení ospalosti, rozsah účinku modafinilu a rychlost odpovědi na modafinil byly, posuzováno na základě objektivních měření, malé, a navíc omezené na malý výsek populace léčených pacientů. S ohledem na tyto skutečnosti a známý bezpečnostní profil modafinilu rizika převažují nad prokázaným prospěchem.

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 racemická sloučenina, jejíž enantiomery mají různou farmakokinetiku. Eliminační poločas R-isomeru je u dospělých lidí přibližně třikrát delší než poločas S-isomeru.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti modafinilu jsou lineární a na čase nezávislé. Systémová expozice se proporcionálně zvyšuje v rostoucí dávce v rozmezí od 200 do 600 mg.

Absorpce

Modafinil se snadno absorbuje. Maximální plazmatické koncentrace se dosahuje za 2 až 4 hodiny po podání.

Potrava nemá vliv na celkovou biologickou dostupnost modafinilu, při podávání s potravou však může být absorpce (t_{max}) přibližně o hodinu opožděna.

Distribuce

Modafinil se mírně váže na plazmatické bílkoviny (přibližně z 60 %), především na albumin. Riziko interakcí s léčivými látkami se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny je proto malé.

Biotransformace

Modafinil se metabolizuje v játrech. Hlavním metabolitem (40–50 % dávky) je modafinilová kyselina, která nemá farmakologickou aktivitu.

Eliminace

Vylučování modafinilu a jeho metabolitů se děje převážně ledvinami. Malá část (< 10 % dávky) se vylučuje nezměněna. Poločas eliminace modafinilu po více dávkách je 15 hodin.

Porucha funkce ledvin

Závažné chronické selhání ledvin (clearance kreatininu do 20 ml/min) významně neovlivnilo farmakokinetiku modafinilu podávaného v dávce 200 mg, ale expozice kyselině modafinilové se zvýšila 9násobně. O bezpečnosti a účinnosti dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou poklesla orální clearance modafinilu o cca 60 % a koncentrace při ustáleném stavu se zdvojnásobily ve srovnání s hodnotami u zdravých osob. Proto je při závažné poruše funkce jater třeba snížit dávku modafinilu na polovinu.

Starší pacienti

Údaje o použití modafinilu u starších pacientů jsou omezené. Vzhledem k možnosti nižší clearance a vyšší systémové expozici se u pacientů starších 65 let doporučuje zahájit léčbu dávkou 100 mg denně.

Pediatrická populace

U pacientů od 6 do 7 let se předpokládá poločas přibližně 7 hodin a postupně se s věkem zvyšuje až na hodnotu u dospělých (přibližně 15 hodin). Tento rozdíl v clearance je u mladších pacientů částečně kompenzován menší velikostí a nižší tělesnou hmotností, což vede ke srovnatelné expozici po podání srovnatelných dávek. Ve srovnání s dospělými jsou u dětí a dospívajících přítomny vyšší koncentrace jednoho z cirkulujících metabolitů - modafinil sulfonu.

Kromě toho bylo po opakovaném podávání modafinilu u dětí a dospívajících pozorováno časově závislé snižování systémové expozice s ustálením přibližně po šesti týdnech.

Jakmile se dosáhne ustáleného stavu, farmakokinetické vlastnosti modafinilu se během pokračujícího podávání po dobu až 1 roku již nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na zvířatech s jednorázovou nebo opakovanou aplikací nebyly zjištěny žádné zvláštní toxické účinky.

Modafinil nemá mutagenní ani karcinogenní účinky.

Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících ukázaly zvýšený výskyt kosterních změn (změny v počtu žeber a opožděná osifikace), embryo-fetální úmrtnost (peri-implantační ztráty a resorpce) a zvýšení počtu mrtvě narozených (pouze u potkanů). Toxicita pro matku nebyla pozorována a studie proběhly při klinicky relevantních expozicích. Nebyl pozorován účinek na fertilitu ani teratogenní potenciál při systémové expozici ekvivalentu maximální doporučené lidské dávky.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádné toxické působení modafinilu na fertilitu, teratogenní potenciál a ani účinek na životaschopnost, růst a vývoj mláďat.

Expozice modafinilu u zvířat založená na skutečných plazmatických hladinách v reprodukčních studiích a studiích karcinogenity byla nižší nebo podobná jako se předpokládá u lidí. Tato okolnost je výsledkem metabolické autoindukce zaznamenané v pre-klinických studiích. Nicméně expozice modafinilu u zvířat vyjádřená jako dávka v mg/kg v reprodukčních studiích a studiích karcinogenity byla vyšší než očekávaná expozice vypočítaná na podobném základě u lidí.

U potkanů v peri-post natální studii byla koncentrace v mléce 11,5krát vyšší než v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohdrát laktosy

Kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Křemičitan hořečnato-hlinitý

Povidon K 90 (E1201)

Mastek (E553b)

Magnesium-stearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry, krabičky, balení po 20, 30, 60 nebo 90 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

06/850/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 5. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2022