

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, ZPŮSOBU
PODÁNÍ, DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH ZEMÍCH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tableta	perorální podání
Rakousko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tableta	perorální podání
Belgie	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tableta	perorální podání
Belgie	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tableta	perorální podání
Kypr	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100 mg	tableta	perorální podání
Česká republika	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tableta	perorální podání
Česká republika	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100 mg	tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Dánsko	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tableta	perorální podání
Dánsko	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tableta	perorální podání
Finsko	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tableta	perorální podání
Finsko	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tableta	perorální podání
Francie	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tableta	perorální podání
Francie	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Francie	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tableta	perorální podání
Německo	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	tableta	perorální podání
Řecko	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100 mg	tableta	perorální podání
Maďarsko	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	tableta	perorální podání
Island	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tableta	perorální podání
Irsko	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Irsko	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	100 mg	tableta	perorální podání
Irsko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	tableta	perorální podání
Itálie	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tableta	perorální podání
Itálie	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tableta	perorální podání
Lucembursko	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tableta	perorální podání
Nizozemí	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tableta	perorální podání
Polsko	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Portugalsko	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tableta	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tableta	perorální podání
Slovensko	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tableta	perorální podání
Slovensko	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tableta	perorální podání
Španělsko	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tableta	perorální podání
Švédsko	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název léčivého přípravku</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Švédsko	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100 mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	100 mg	tableta	perorální podání
Velká Británie	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100 mg	tableta	perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU
AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků obsahujících modafinil (viz příloha I)

1. Úvod

Modafinil je látka podporující bdělost. V současné době je schválen v 21 zemích Evropy, přičemž schválené indikace se v jednotlivých členských státech liší. Jedinou indikací schválenou ve všech členských státech, ve kterých je tento přípravek registrován, je spavost spojená s narkolepsií. Dalšími indikacemi pro modafinil jsou nadměrná spavost spojená s:

- idiopatickou hypersomnií, schváleno ve 4 členských státech,
- obstrukční spánkovou apnoe, schváleno v 11 členských státech,
- mírnou až závažnou chronickou poruchou spánku v důsledku práce na směny, schváleno v 10 členských státech;

Modafinil byl v rámci Evropské unie poprvé schválen v červnu 1992 ve Francii. Mechanismus jeho působení není dosud zcela znám, avšak nejkonzistentnější zjištění různých provedených studií poukazují na inhibiční účinek na přenašeče dopaminu a norepinefrinu.

Obavy týkající se vážných psychiatrických poruch (sebevražedných myšlenek/sebevražedného chování, příznaků psychózy a mánie) a závažných poruch kůže a podkoží (zahrnující multiformní erytém a Stevens-Johnsonův syndrom) podnítily v roce 2007 přezkoumání dostupných údajů z klinických studií a ze spontánních hlášení pracovní skupiny pro farmakovigilanci (PhVWP) o nežádoucích účincích. Údaje z klinických studií vyvolaly obavy zejména z rizika závažných poruch kůže vyžadujících hospitalizaci v souvislosti s použitím modafinilu u dětí. Z těchto důvodů byly v Evropě aktualizovány informace o přípravcích obsahujících modafinil tak, aby zahrnovaly důraznější upozornění.

Další přezkoumání, které později provedla agentura MHRA, odhalilo nové obavy týkající se poměru přínosů a rizik u některých indikací, pro které jsou k dispozici pouze velmi omezené údaje o účinnosti. Vzhledem k nově zjištěným rizikům psychiatrických a kožních reakcí ve spojitosti s kardiovaskulárními riziky, ale také s ohledem na důkazy významného použití mimo schválené indikace a na obavy z možného zneužití a nevhodného či nesprávného užití, zahájil výbor CHMP formální přezkum celkového poměru přínosů a rizik modafinilu, a to prostřednictvím postupu přezkoumání podle článku 31.

V rámci tohoto hodnocení poměru přínosů a rizik modafinilu u jeho různých indikací výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje z preklinických a klinických studií, spontánních hlášení a publikované literatury a další relevantní údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci. Zásaditost byla konzultována také s vědeckou poradní skupinou (SAG) výboru CHMP.

2. Účinnost

Narkolepsie

Výsledky dvou předložených randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studií fáze 3 získané za použití obou objektivních měřítek účinnosti byly konzistentní a prokázaly statisticky významný přínos modafinilu v porovnání s placebem. Zlepšení bylo zaznamenáno i při subjektivních měřeních. Celkově tyto studie poskytují důkaz o krátkodobé účinnosti modafinilu při léčbě nadměrné denní spavosti u pacientů s narkolepsií.

Zdá se však, že profil reakce na dávku nemá lineární charakter. Ve skutečnosti nebyl ani v jednom měření pozorován statisticky významný rozdíl mezi dvěma použitými dávkami modafinilu (200 a 400 mg).

Dlouhodobé přetrvávání účinnosti nebylo prokázáno, neboť stávající dlouhodobé údaje nejsou kontrolované.

Obstrukční spánková apnoe

Ve dvou předložených randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích fáze 3 bylo pozorováno mírné zlepšení měřených objektivních parametrů. Ve studii č. 303 vedla 200mg dávka modafinilu ke zvýšení výsledku testu udržení bdělosti z výchozí hodnoty o 1,6 minuty a 400mg dávka modafinilu o 1,4 minuty. Rozdíly mezi modafinilem a placebem byly navíc v případě velkých rozdílů v testu udržení bdělosti velmi malé (6–10 %). Ve studii č. 402 se zvýšil výsledek vícenásobného spánkového latenčního testu z výchozí hodnoty 7,6 minut na 8,6 minut. Přestože jsou tyto rozdíly statisticky významné, jsou velmi malé, a proto je jejich klinický význam sporný. Osoby zařazené do studie č. 402 vykazovaly po čtyřech týdnech léčby stále hodnoty vícenásobného spánkového latenčního testu pod normálem (tj. 10 minut). Navíc mezi placebem a modafinilem nebyl významný rozdíl v procentuálním zastoupení pacientů, u kterých se skóre vícenásobného spánkového latenčního testu normalizovalo, z čehož vyplývá, že klinicky relevantní účinek nebyl stanoven. U subjektivních parametrů (Epworthské škály spavosti a celkového klinického dojmu změny) byly pozorovány statisticky významné rozdíly.

Je třeba podotknout, že ani jedna ze studií nezahrnovala objektivní měření spavosti jako kritérium zařazení do studie, což vyvolává další otázky týkající se vhodnosti studované populace.

Zatímco u objektivních spánkových parametrů bylo pozorováno malé krátkodobé zlepšení, při subjektivním měření ospalosti byly zaznamenány výraznější účinky. Účinek modafinilu na subjektivní ospalost by se měl interpretovat obezřetně, neboť vzhledem k neuropsychiatrickému profilu modafinilu mohlo během klinických studií dojít k odslepení léčby.

Vědecká poradní skupina usoudila, že mezi pacienty s obstrukční spánkovou apnoe, kteří jsou plně optimalizováni v rámci léčby upravující onemocnění (např. CPAP) a u nichž jsou залечены všechny další příčiny spavosti, by mohla mít eventuelní prospěch z léčby modafinilem pouze malá podskupina pacientů. Výbor CHMP však po vyhodnocení analýzy podskupin pacientů s obstrukční spánkovou apnoe na základě možných prognostických faktorů dospěl k závěru, že není možné určit žádnou specifickou podskupinu, u níž by měla léčba modafinilem největší šanci být přínosná. Výbor dále zaznamenal, že rozdíly v objektivních měřeních spavosti mezi modafinilem a placebem, které by mohly být klinicky významné, se v klinických studiích modafinilu omezily na pouze velmi malé procento populace pacientů.

Podobně jako u studií narkolepsie nebyla pozorována závislost reakce na dávku. Ve studii č. 303 nevedla 400mg dávka v porovnání s 200mg dávkou k větším rozdílům v hodnotě testu udržení bdělosti ani ke zlepšení skóre Epworthské škály spavosti.

Dlouhodobá účinnost také nebyla prokázána, neboť stávající dlouhodobé údaje nejsou kontrolované a měřily se pouze subjektivní parametry.

Porucha spánku v důsledku práce na směny

Ve studii č. 305 (randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3) bylo pozorováno mírné, avšak statisticky významné zlepšení skóre vícenásobného spánkového latenčního testu. Klinický význam tohoto zvýšení je však sporný, neboť na konci studie byli pacienti stále charakterizováni jako závažně nemocní (závažné onemocnění je podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku obvykle spojeno se skóre vícenásobného spánkového latenčního testu nižším než 5). To dále dokresluje fakt, že pacienti byli na konci studie natolik spaví, že stále splňovali kritéria pro zařazení do studie (hodnota vícenásobného spánkového latenčního testu < 6 minut).

Přestože se u osob léčených modafinilem významně zlepšila skóre celkového klinického dojmu změny a testu psychomotorické bdělosti, jedná se o subjektivní parametry a jejich platnost pro zdůvodnění užití přípravku při této specifické poruše spánku není jasná.

Ačkoliv bylo hlášeno zlepšení počtu nehod a případů, kdy málem došlo k nehodě, během dojíždění, nevěnovala se pozornost typu ani době dojíždění a nebyly shromážděny žádné výchozí hodnoty. Tyto informace proto mají pouze omezenou hodnotu.

Dlouhodobá účinnost se také neprokázala. Stávající dlouhodobé údaje nejsou kontrolované, jsou založené na subjektivních parametrech a neprokázaly u modafinilu významný účinek.

Po konzultaci s vědeckou poradní skupinou dospěl výbor CHMP k závěru, že jak subjektivní, tak objektivní parametry neposkytly jasné důkazy o celkově přínosném účinku modafinilu.

Idiopatická hypersomnie

Údaje předložené na podporu této indikace zahrnují celkem 6 pacientů, z nichž alespoň 2 ve skutečnosti trpěli nadměrnou spavostí v důsledku spánkové apnoe. Přestože prevalence idiopatické hypersomnie se považuje za velmi nízkou (1/10 000 až 1/25 000 u idiopatické hypersomnie s dlouhou dobou spánku a 1/11 000 až 1/100 000 u idiopatické hypersomnie bez dlouhé doby spánku) a uznává se, že provedení rozsáhlých studií je obtížné, nelze z takto omezeného souboru údajů vyvodit závěry, které by podpořily účinnost přípravku.

3. Bezpečnost

Kožní a hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno celkem 16 případů Stevens-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy / multiformního erytému. Tři z nich skončily úmrtím pacienta a u většiny nebylo možné vyloučit kauzalitu. V klinických studiích byly zaznamenány další tři případy závažných nežádoucích kožních reakcí, což je velmi znepokojivé vzhledem k velmi vzácnému výskytu takových příhod. Fakt, že všechny tři závažné nežádoucí kožní reakce pozorované v klinických studiích modafinilu se vyskytly u dětí, ukazuje na častější výskyt těchto reakcí v pediatrické populaci.

Kauzální spojitost mezi hypersenzitivními reakcemi a modafinilem podporují jak údaje z období po uvedení přípravku na trh, tak údaje z klinických studií. Všechny záležitosti týkající se hypersenzitivity byly v klinických studiích hlášeny častěji v souvislosti s modafinilem než s placebem. K potvrzení kauzality přispívá také časová souvislost.

Navzdory chybějící jasné definici přecitlivělosti zahrnující více orgánů vzbuzují zprávy o alergických reakcích postihujících více orgánů (včetně podrobně zdokumentovaného případu, který vedl k úmrtí pacienta) zvláštní obavy. Protože se události takového typu považují za vzácné, zaznamenání takových případů v rámci klinické studie je neočekávané a považuje se za známku vyšší incidence, než se původně myslelo.

Poruchy nervového systému

V souvislosti s užitím modafinilu byly spontánně hlášeny závažné nežádoucí účinky postihující nervový systém, včetně cerebrovaskulárních poruch, křečí a extrapyramidových příznaků. Tyto případy byly pozorovány také v klinických studiích a jejich nástup často naznačoval časovou souvislost s užitím přípravku. V řadě případů byly hlášeny nežádoucí účinky také při vysazení a opakovaném užití léčiva. Během klinických studií se všechny nežádoucí účinky týkající se nervového systému, s výjimkou bolesti hlavy, závratě a kataplexie, vyskytly téměř výhradně u pacientů léčených modafinilem.

Psychiatrické poruchy

Spontánně byl hlášen významný počet nežádoucích účinků týkajících se psychiatrických poruch. Jedná se o 517 případů nepřátelského chování / agrese (z nichž čtyři skončily úmrtím), 331 případů psychózy / psychotické poruchy (z nichž jeden skončil úmrtím), 330 případů deprese a 118 případů sebevraždy/sebezraňování (15 skončilo úmrtím). Většina zkoumaných spontánních hlášení ukazuje, že k těmto příhodám došlo během prvních pár měsíců po zahájení léčby modafinilem, a nežádoucí účinky byly hlášeny také při vysazení a opakovaném užití léčiva.

Také procento pacientů, kteří v klinických studiích zaznamenali nežádoucí psychiatrické účinky, je významné, obzvláště v porovnání s placebem. Mezi nejčastěji hlášené příhody v klinických studiích, které vedly k přerušení účasti ve studii, patří nespavost, úzkost, deprese a rozrušení. Dále byly hlášeny sebevražedné myšlenky, nepřátelské chování / agrese a psychotické epizody.

Kardiovaskulární poruchy

Přezkoumání databáze farmakovigilance držitele rozhodnutí o registraci odhalilo 873 spontánních hlášení kardiovaskulárních poruch, z nichž 171 bylo závažných a 17 skončilo úmrtím pacienta. Patří sem 69 případů arytmie torsades de pointes/prodloužení intervalu QT, 405 případů srdeční arytmie, 74 případů srdečního selhání, 205 případů hypertenze, 462 případů kardiomyopatie a 57 případů ischemické choroby srdeční. V některých případech byly nežádoucí účinky hlášeny také při vysazení a opakovaném užití léčiva.

Ve studiích kontrolovaných placebem se různé kardiovaskulární příhody vyskytovaly téměř výhradně ve skupině léčené modafinilem. Tyto příhody zahrnovaly závažné případy středně silné bolesti na hrudi spojené se symptomatickým prolapsem mitrální chlopně, zvýšené srdeční frekvence, městnavého srdečního selhání, kardiomegalie, palpitace, synkopy a bradykardie. Ve třech případech bylo hlášeno úmrtí (v případě kardiomyopatie, srdečního selhání a synkopy).

Bylo zaznamenáno, že v řadě případů, které vedly k přerušení léčby, existovala mezi léčbou modafinilem a příslušnou příhodou velmi úzká časová souvislost a v mnoha případech se jednalo o mladé pacienty bez jakýchkoli známých rizikových faktorů. Zdá se, že velké množství spontánních hlášení tuto souvislost podporuje. Přestože většina spontánních hlášení není zřejmě dostatečně zdokumentována, mnoho z nich obsahuje informace týkající se vysazení a opakovaného podání léčiva, které dále podporují kauzální roli modafinilu při zvyšování kardiovaskulárního rizika.

Vyšší míra nežádoucích účinků pozorovaná ve studiích obstrukční spánkové apnoe ve skupině léčené modafinilem vyvolává vzhledem ke známým kardiovaskulárním rizikům v této populaci obzvláštní obavy. V placebem kontrolovaných studiích této indikace odstoupilo ze studie kvůli nežádoucím kardiovaskulárním účinkům šest pacientů patřících do skupiny léčené modafinilem, zatímco ze skupiny léčené placebem odstoupil pouze jeden. Přidružená kardiovaskulární onemocnění u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe znesnadňují interpretaci těchto pozorování. V klinických studiích byl nicméně u modafinilu zaznamenán vyšší počet nežádoucích kardiovaskulárních příhod než u placeba. Zdá se, že tento vyšší počet kardiovaskulárních příhod se vyskytuje u všech indikací a lze jej pozorovat nejen u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe.

Použití u dětí

Ačkoli v současné době není modafinil schválen k použití u dětí, byla u nich hlášena řada závažných nežádoucích účinků. Obzvláště údaje týkající se závažných poruch kůže ukazují na vyšší incidenci v pediatrické populaci.

Těhotenství a kojení

Ačkoli některé preklinické studie prokázaly reprodukční toxicitu, dostupné údaje týkající se lidské populace nestačí k určení, zda přípravek působí u lidí toxicky během těhotenství a laktace.

Možné riziko zneužití, nesprávného a nevhodného použití

Průzkum databáze farmakovigilance držitele rozhodnutí o registraci odhalil celkem 485 případů týkajících se zneužití, nesprávného použití, závislosti a tolerance spojených s užíváním modafinilu. V letech 1999 až 2007 byl proveden monitorovací program za účelem zhodnocení možností zneužití a nesprávného použití modafinilu, který se skládal z online sledování odkazů a zpráv týkajících se modafinilu. Méně než tři procenta zpráv zveřejněných online se týkala nesprávného a nezákonného použití. Existují nicméně hlášení, která tvrdí, že modafinil se užívá ke zlepšování výkonnosti.

Ačkoli údaje týkající se zneužití a nesprávného nebo nevhodného použití, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, neumožňují vyvodit závěr ohledně možnosti zneužití/nesprávného použití přípravku, tyto výsledky mohly být ovlivněny skutečností, že nezahrnují relevantní populace (například studenty).

Použití mimo schválené indikace

Téměř polovina případů nežádoucích účinků hlášených u modafinilu se zdá být spojena s použitím přípravku mimo schválené indikace.

4. Celkové zhodnocení poměru přínosů a rizik

Poté, co zvážil předložené údaje, je výbor CHMP toho názoru, že modafinil je spojen s vzácným rizikem závažných, život ohrožujících kožních reakcí. Toto riziko se zdá být vyšší u dětí.

V souvislosti s modafinilem byly také zjištěny závažné příhody týkající se nervového systému a duševního zdraví, například sebevražedné myšlenky, psychotické epizody a deprese.

V souvislosti s modafinilem jsou popsány případy nežádoucích kardiovaskulárních účinků, například hypertenze a arytmie. Kardiovaskulární profil modafinilu vyvolává obavy obzvláště u populace trpící obstrukční spánkovou apnoe, u níž je zvýšené již základní riziko.

Výbor usoudil, že důkazy o klinicky významné účinnosti přípravků obsahujících modafinil při léčbě nadměrné spavosti spojené s obstrukční spánkovou poruchou, spánkové poruchy v důsledku práce na směny a idiopatické hypersomnie jsou velmi omezené, a zjištěná rizika těchto přípravků proto převažují nad veškerými jejich potenciálními přínosy.

Dvojitě zaslepené kontrolované klinické studie však jasně prokázaly významný přínos modafinilu u narkolepsie, jak u objektivních, tak subjektivních parametrů. Poměr přínosů a rizik je proto u této indikace za běžných podmínek použití považován za příznivý.

S ohledem na obavy spojené s bezpečností přípravku, které se objevily během tohoto přezkumu, je však třeba přijmout opatření k minimalizaci rizik a zajistit tak bezpečné a účinné používání přípravku. Výbor proto doporučuje aktualizovat souhrn údajů o přípravku tak, aby zohledňoval pozorované kožní, hypersenzitivní, neuropsychiatrické a kardiovaskulární nežádoucí účinky. Dále se považuje za nezbytné přijetí kontraindikace u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí nebo srdeční arytmií, aby se u pacientů s těmito přidruženými chorobami předešlo závažným komplikacím.

Zdá se, že vznik kožních, hypersenzitivních a také neuropsychiatrických reakcí úzce souvisí s dávkou modafinilu. Proto je vhodné zahájit léčbu modafinilem vždy na nejnižší doporučené dávce (200 mg) a tu zvýšit až na 400 mg pouze u pacientů s nedostatečnou reakcí na léčbu.

V souhrnu údajů o přípravku by také mělo být jasně uvedeno, že modafinil se nedoporučuje používat u dětí a během těhotenství a kojení.

Významné otázky bezpečnosti zjištěné během tohoto přezkumu (kožní a hypersenzitivní reakce, kardiovaskulární příhody) si vyžadují další studii. Mělo by se rovněž shromáždit více informací o použití přípravku během těhotenství a kojení a o možnostech zneužití, nesprávného nebo nevhodného užití a použití přípravku mimo schválené indikace.

5. Postup přezkoumání stanoviska

Poté, co výbor CHMP vyslovil závěr a doporučení týkající se léčivých přípravků obsahujících modafinil, předložil jeden držitel rozhodnutí o registraci podrobné argumenty pro přezkoumání stanoviska výboru.

Podrobné důvody pro přezkoumání stanoviska předložené držitelem rozhodnutí o registraci

Jeden držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil svůj nesouhlas se stanoviskem výboru CHMP a v důvodech pro přezkoumání tohoto stanoviska se zaměřil na tyto body:

- Stanovisko výboru neodráželo přesně údaje podporující účinnost modafinilu u indikace nadměrné spavosti spojené s obstrukční spánkovou apnoe. Držitel rozhodnutí o registraci se ve svých podrobných argumentech zabýval zejména:
 - klinickým významem pozorovaných rozdílů u objektivních parametrů bdělosti,
 - vhodností kritérií pro zařazení do studií,
 - nedostatkem důkazů podporujících možné odslepení léčby,
 - přínosem pro specifické podskupiny pacientů.
- Nesprávný výklad rizik spojených s modafinilem
- V rámci stanoviska byly přijaty informace o přípravku, které plně neodrážejí informace o bezpečnosti modafinilu.

Výbor CHMP svolal během přezkoumání stanoviska na žádost držitele rozhodnutí o registraci vědeckou poradní skupinu pro klinické neurovědy (SAG CNS).

Po posouzení všech předložených údajů výbor CHMP uznává, že modafinil má shodný krátkodobý účinek ve všech měřených proměnných. Tento účinek je však malého rozsahu a nemusí nutně odrážet klinicky významný přínos. Modafinil navíc nepůsobí na základní příčinu obstrukce a nedostatek kontrolovaných údajů o dlouhodobé účinnosti vyvolává v klinickém prostředí, kde se předpokládá dlouhodobá léčba, obavy.

U populace trpící obstrukční spánkovou apnoe, která už má zvýšené základní riziko, zůstává hlavní obavou kardiovaskulární profil modafinilu. Aby bylo možné zhodnotit závažnost této obavy, je i nadále třeba mít k dispozici příslušné údaje týkající se kardiovaskulární bezpečnosti modafinilu u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Během diskuse s držitelem rozhodnutí o registraci se zaznamenalo, že v klinických studiích se objevilo průměrné zvýšení hodnoty systolického krevního tlaku o 2–3 mm Hg během dlouhodobého prodloužení pivotních studií. Toto zvýšení se může jevit jako celkově poměrně malé, avšak vezme-li se v úvahu kardiovaskulární riziko spojené s touto populací a skutečnost, že se jedná o asymptomatický následek léčby, nelze ho opomenout. Výbor usoudil, že další opatření k minimalizaci rizik by tuto obavu dostatečně nevyřešila, neboť dosud není úplně stanovena závažnost tohoto rizika. Protože výbor po přezkoumání nezměnil svoje hodnocení informací o bezpečnosti, informace o přípravku zůstaly beze změn.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících modafinil,
- výbor posoudil všechny dostupné předložené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravků, které obsahují modafinil,
- výbor usoudil, že používání modafinilu je spojeno s významnými riziky, včetně rizika závažných kardiovaskulárních poruch, neuropsychiatrických poruch a kožních a hypersenzitivních poruch,
- výbor usoudil, že důkazy o klinicky významné účinnosti přípravků obsahujících modafinil při léčbě nadměrné spavosti spojené s obstrukční spánkovou poruchou, spánkové poruchy v důsledku práce na směny a idiopatické hypersomnie jsou velmi omezené, a zjištěná rizika těchto přípravků proto převyšují jejich potenciální přínos,
- výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik,
 - je příznivý za běžných podmínek použití u nadměrné spavosti spojené s narkolepsií,
 - není příznivý za běžných podmínek použití u nadměrné spavosti spojené s obstrukční spánkovou apnoe,
 - není příznivý za běžných podmínek použití u nadměrné spavosti spojené s poruchou spánku v důsledku práce na směny,
 - není příznivý za běžných podmínek použití u nadměrné spavosti spojené s idiopatickou hypersomnií.

Výbor CHMP v důsledku toho doporučil, v souladu s podmínkami uvedenými v příloze IV, zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující modafinil (viz příloha I). Příslušné změny v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích těchto přípravků jsou uvedeny

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Poznámka: Toto SPC a příbalová informace je verze platná v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise kompetentní autority členského státu ve spojení s referenčním členským státem zaktualizují informace přípravku, jak je požadováno. Proto toto SPC a příbalová informace nemusí nutně představovat aktuální text.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Léčivé přípravky obsahující modafinil (viz Příloha I) 100 mg tablety
Léčivé přípravky obsahující modafinil (viz Příloha I) 200 mg tablety
Viz Příloha I – doplň se národní údaje

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[doplň se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

[doplň se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčivé přípravky obsahující modafinil jsou určeny 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 by měla být zahájena lékařem s odpovídající znalostí indikovaných onemocnění nebo pod jeho/jejím odborným vedením (viz bod 4.1).

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

Sledování pacientů a klinické hodnocení potřeby pokračovat v léčbě by mělo 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 modafinilu 200 mg mohou být podány dávky až 400 mg v jedné dávce nebo rozdělené do dvou dílčích dávek.

Dlouhodobá léčba

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Osoby pokročilejšího věku

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

Způsob podání

K perorálnímu podání. Tablety by měly být spolknuty celé.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Středně těžká až těžká hypertenze, která není dostatečně upravena léčbou, a u pacientů se srdečními arytmiemi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnóza poruchy spánku

Modafinil by měl 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 Stevens-Johnsonova syndromu, toxická epidermální nekrolýza 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 dětských 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 by měl být vysazen při prvním příznaku vyrážky a léčba by neměla být znovu zahájena** (viz bod 4.8).

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

Použití u dětských pacientů

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost nebyly v kontrolovaných studiích u dětí stanoveny, a vzhledem k riziku závažných kožních reakcí z přecitlivělosti a psychiatrických nežádoucích účinků se podávání modafinilu nedoporučuje.

Multiorgánová reakce z přecitlivělosti

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 by při každé úpravě dávky a dále v pravidelných intervalech během léčby měli být 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, měl by 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 by léčba modafinilem měla být 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 by měli 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 by měla 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 by měli 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 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 by měli 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 залéčeni. U pacientů léčených modafinilem by měl 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.

Nespavost

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

Dodržování spánkové hygieny

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

Pacienti užívající steroidní antikoncepci

Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku by před zahájením léčby modafinilem měly mít 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, převod na jinou léčbu

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.

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 by měli 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 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.

Anticoagulancia: 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 by měl být pravidelně měřen protrombinový čas.

Jiné léčivé přípravky U látek, které jsou významně eliminovány metabolismem využívajícím CYP2C19, jako je diazepam, propranolol a omeprazole, 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. Kasuisticky bylo pozorováno 50 % snížení koncentrace cyklosporinu u pacienta, kterému byl podáván cyclosporin a u kterého byla zahájena souběžná léčba modafinilem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání modafinilu těhotným ženám jsou omezené.

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

Použití modafinilu se v průběhu těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, pokud neužívají účinnou formu antikoncepce, nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že modafinil může snížit účinnost perorální antikoncepce, je nutné, aby byly používány náhradní nebo doplňkové formy antikoncepce (viz bod 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, by měli být poučeni, že míra bdění se nemusí vrátit do normálu. U pacientů s nadměrnou spavostí, včetně těch, kterým je podáván modafinil, by měla být pravidelně přehodnocena míra spavosti a, pokud to bude nutné, měli by být pacienti vyzváni, aby neřídili a vyhnuli se jakýmkoli dalším potenciálně nebezpečným činnostem. Nežádoucí účinky jako je rozostřené vidění může 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 možná 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 $\leq 1/100$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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), reakce z přecitlivělosti (vyznačující se příznaky jako jsou horečka, vyrážka, lymfadenopatie a nález současného postižení jiných orgánů)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: snížená chuť k jídlu

Méně časté: hypercholesterolémie, hyperglykémie, diabetes mellitus, zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: nervozita, insomnie, úzkost, deprese, abnormální myšlení, zmatenost

Méně časté: poruchy spánku, emoční labilita, snížené libido, hostilita, depersonalizace, porucha osobnosti, abnormální sny, agitovanost, agrese, sebevražedné myšlenky

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: rozostřené vidění

Méně časté: poruchy vidění, suché oči

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie, palpitate

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: plynatost, reflux, zvracení, dysfagie, glositida, afty

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: pocení, vyrážka, akné, pruritus

Není známo: závažné kožní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a vyrážky po podání léčiva eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: bolest zad, bolest šíje, myalgie, myastenien, křeče v dolních končetinách, artralgie, záškuby

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: abnormální moč, frekvence 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 gama-glutamyltransferázy

Méně časté: abnormální EKG, nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti

4.9 Předávkování

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, excitace a halucinace; poruchy zažívání, například nauzea a průjem; a poruchy kardiovaskulárního systému, například tachykardie, bradykardie, hypertenze a bolest na hrudi.

Léčba

Zváženo by mělo být 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: N06BA

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

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 antagonizovány 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 testovaných systémech (např. vas deferens) odpovídajících na agonisty alfa-1 adrenergního receptoru je modafinil neúčinný.

V neklinických modelech zvyšují stejné bdělost-podporující dávky metylfenidátu a amfetaminu aktivitu neuronů celého mozku, avšak modafinil, narozdíl 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.

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 prokázané přínosy převáženy riziky.

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.

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.

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.

Porucha funkce ledvin

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu do 20 ml/min) neovlivnilo 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 by mělo být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater sníženo o polovinu.

Osoby pokročilejšího věku

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

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

Modafinil není považován za mutagen ani kancerogen.

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), embryo-fetální úmrtnosti (ztráta nebo vstřebání 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 lidí.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný účinek na plodnost, 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 období těsně po porodu provedené na potkanech byla koncentrace modafinilu v mléce přibližně 11,5krát vyšší než v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[doplň se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

[doplň se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[doplň se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

{Jméno a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Léčivé přípravky obsahující modafinil 100 mg tablety Léčivé přípravky obsahující modafinil 200 mg tablety

Modafinilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky, kterých se budete obávat, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co jsou léčivé přípravky obsahující modafinil a k čemu se používají
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete léčivé přípravky obsahující modafinil užívat
3. Jak se léčivé přípravky obsahující modafinil užívají
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek léčivé přípravky obsahující modafinil uchovávat
6. Další informace

1. CO JSOU LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ MODAFINIL A K ČEMU SE POUŽÍVAJÍ

Účinnou látkou v tabletách je modafinil.

Modafinil je určen k podávání dospělým. Pomáhá udržet bdělost u pacientů, kteří trpí narkolepsií. Narkolepsie je onemocnění, které způsobuje nadměrnou spavost během dne a sklon k náhlému usnutí v nevhodných situacích (záchvaty spánku). Modafinil může Vaši narkolepsii zlepšit a snížit pravděpodobnost, že u Vás bude docházet k záchvatům spánku, ale existují i další možnosti, jak můžete svůj stav zlepšit, o kterých Vás bude informovat lékař.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ MODAFINIL UŽÍVAT

Neužívejte léčivé přípravky obsahující modafinil jestliže

- Jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na modafinil nebo kteroukoli další složku těchto tablet (viz bod 6 „Co léčivé přípravky obsahující modafinil obsahují“).
- Máte **nepravidelný srdeční rytmus**.
- Máte **středně až velmi vysoký krevní tlak** (hypertenze), který není léčbou dostatečně upraven.

Zvláštní opatření při použití léčivých přípravků obsahujících modafinil je zapotřebí

- Jestliže máte jakékoli **potíže se srdcem** nebo **vysoký krevní tlak**. Váš lékař bude potřebovat v průběhu léčby léčivými přípravky obsahujícími modafinil tato onemocnění pravidelně kontrolovat.
- Jestliže jste někdy trpěl/a **depresí, špatnou náladou, úzkostí, psychózou** (ztráta kontaktu s realitou) nebo **mánií** (nadměrné nadšení nebo pocit extrémního štěstí) nebo **bipolární poruchou**, neboť léčivé přípravky obsahující modafinil mohou Vaše onemocnění zhoršit.
- Jestliže máte **potíže s ledvinami** nebo **játry** (neboť budete muset užívat nižší dávku).
- Jste někdy měl/a **problémy s alkoholem** nebo **drogami**.

Tento léčivý přípravek není určen pro děti mladší 18 let.

Další okolnosti, o kterých byste si měl/a promluvit se svým lékařem nebo lékárníkem

- Někteří lidé, kteří užívali tento léčivý přípravek, hlásili výskyt **sebevražedných** nebo **agresivních myšlenek** či **sebevražedného chování**. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete, že upadáte do **deprese**, **cítíte v sobě agresivitu nebo nesnášenlivost k jiným lidem** nebo že se u Vás objevily **sebevražedné myšlenky** nebo pozorujete jiné změny ve svém chování (viz bod 4). Zkuste zvážit, zda byste nemohl/a požádat člena rodiny nebo blízkého přítele(přítelkyni), aby Vám pomohli všimnout si příznaků deprese nebo změn ve Vašem chování.
- Tento léčivý přípravek může po dlouhodobém užívání vést k rozvoji závislosti na něm. Pokud jej musíte užívat dlouhodobě, bude Váš lékař pravidelně kontrolovat, že je pro Vás i nadále tím nejlepším léčivým přípravkem.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Léčivé přípravky obsahující modafinil a některé další léčivé přípravky se mohou navzájem ovlivňovat a může být třeba, aby Váš lékař upravil dávky, které užíváte. Je to zvláště důležité, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků současně s léčivými přípravky obsahujícími modafinil:

- Hormonální **antikoncepci** (včetně antikoncepčních tablet, implantátů, nitroděložních tělísek (IUD) a náplastí). Bude třeba, abyste po dobu užívání léčivých přípravků obsahujících modafinil a dva měsíce po jejich vysazení zvážila použití jiné metody antikoncepce, neboť léčivé přípravky obsahující modafinil snižují účinnost hormonální antikoncepce.
- **Omeprazol** [k léčbě pálení žáhy (refluxu/zpětného toku části žaludečního obsahu do jícnu), zažívacích potíží nebo vředů]
- Antivirotika k léčbě infekce HIV (inhibitory proteázy, např. indinavir nebo ritonavir).
- **Cyclosporin** (používá se k prevenci odmítnutí orgánového transplantátu nebo k léčbě artritidy nebo lupénky)
- Léčivé přípravky používané k léčbě **epilepsie** (např. karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin).
- Léčivé přípravky používané k léčbě **deprese** (např. amitriptylin, citalopram nebo fluoxetin) nebo **úzkosti** (např. diazepam).
- Léčivé přípravky používané k ředění krve (např. **warfarin**). V průběhu léčby Vám bude lékař kontrolovat dobu srážení krve (srážlivost).
- Blokátory kalciových kanálů nebo betablokátoři k léčbě **vysokého krevního tlaku** nebo potíží se srdcem (např. amlodipin, verapamil nebo propranolol).
- Léčivé přípravky nazývané statiny, užívané ke snížení hladiny **cholesterolu** (např. atorvastatin nebo simvastatin).

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná (nebo se domníváte, že byste mohla být), plánujete otěhotnět nebo kojíte, neužívejte léčivé přípravky obsahující modafinil. Není známo, zda tento léčivý přípravek nemůže poškodit Vaše nenarozené dítě.

Poradte se se svým lékařem o antikoncepčních metodách, které pro Vás budou po dobu užívání léčivých přípravků obsahujících modafinil (a dva měsíce po jejich vysazení) vhodné, nebo pokud máte jakékoli jiné obavy.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčivé přípravky obsahující modafinil mohou způsobovat rozostřené vidění nebo závratě až u 1 z 10 lidí. Pokud se u Vás tyto účinky projeví, nebo pokud zjistíte, že při užívání tohoto léčivého přípravku se stále cítíte velmi ospalý/á, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách léčivých přípravků obsahujících modafinil

[doplň se národní údaje].

3. JAK SE LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ MODAFINIL UŽÍVAJÍ

Vždy užívejte léčivé přípravky obsahující modafinil přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

Dospělí

Obvyklá dávka je 200 mg denně. Tato dávka může být užitá jednou denně (ráno) nebo rozdělena do dvou dávek denně (100 mg ráno a 100 mg v poledne).

V některých případech se Váš lékař může rozhodnout zvýšit Vaši denní dávku až na 400 mg.

Starší pacienti (nad 65 let)

Obvyklá dávka je 100 mg denně. Tato dávka může být užitá jednou denně (ráno) nebo rozdělena do dvou dávek denně (50 mg ráno a 50 mg v poledne).

Lékař tuto dávku zvýší (až do maximální dávky 400 mg denně) pouze v případě, že nemáte žádné potíže s játry nebo ledvinami.

Dospělí se závažnými poruchami funkce ledvin nebo jater

Obvyklá dávka je 100 mg denně.

Lékař bude Vaši léčbu pravidelně přehodnocovat, aby se ujistil/a, že je pro Vás vhodná.

Jestliže jste užil(a) více léčivých přípravků obsahujících modafinil než jste měl(a)

Pokud jste užil/a příliš mnoho tablet, můžete pociťovat nevolnost, cítit se neklidný/á, dezorientovaný/á, zmatený/á nebo pozitivně rozrušený/á (nadšený/á). Rovněž můžete mít problémy se spaním, průjem, halucinace (pociťovat věci, které nejsou skutečné), bolest na hrudi, změnu v rychlosti tlukotu Vašeho srdce (tepové frekvence) nebo u Vás může dojít ke zvýšení krevního tlaku.

Kontaktujte nejbližší nemocniční pohotovost nebo okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka. Tuto příbalovou informaci a všechny zbývající tablety vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít léčivé přípravky obsahující modafinil

Pokud zapomenete léčivý přípravek užít, užijte další dávku v obvyklou dobu, nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, mohou mít i léčivé přípravky obsahující modafinil nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tento léčivý přípravek **přestaňte užívat a okamžitě informujte svého lékaře** pokud:

- Náhle se u Vás objeví dušnost nebo sípavé dýchání nebo Vám začne otékat obličej, ústa nebo hrdlo.
- Všimnete si kožní vyrážky nebo svědění, obzvláště pokud je postiženo celé Vaše tělo. Závažné vyrážky mohou způsobit vznik puchýřů nebo odlupování kůže, afty v ústech, vřidky v očích, nose nebo na genitáliích. Můžete mít také vysokou teplotu (horečku) nebo změněné výsledky krevních testů.

- Pociťujete jakoukoli změnu svého psychického zdraví nebo celkového stavu. Tyto příznaky mohou zahrnovat:
 - o změny nálady nebo změny myšlení,
 - o agresivitu nebo nesnášenlivost,
 - o zapomnětlivost nebo zmatenost,
 - o pocit extrémního štěstí,
 - o nadměrné vzrušení nebo hyperaktivitu,
 - o úzkost nebo nervozitu,
 - o depresi, myšlenky na sebevraždu nebo sebevražedné chování,
 - o neklid nebo psychózu (ztráta kontaktu s realitou, která může zahrnovat halucinace nebo pociťování věcí, které nejsou skutečné), pocit, že jste mimo realitu nebo pocit otupělosti, nebo poruchy osobnosti.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihující více než 1 pacienta z 10):

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (postihující méně než 1 z 10 lidí):

- Závrať
- Ospalost, extrémní únava nebo potíže se spaním (nespavost)
- Uvědomění si tlukotu vlastního srdce (pocit bušení srdce), který může být rychlejší než obvykle.
- Bolest na hrudi
- Návaly horka.
- Sucho v ústech.
- Ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, bolesti břicha, zažívací potíže, průjem nebo zácpa.
- Slabost.
- Znecitlivění nebo brnění rukou a chodidel („mravenčení“).
- Rozostřené vidění.
- Změněné výsledky vyšetření krve, které ukazuje, jak pracují Vaše játra (zvýšené hladiny jaterních enzymů).

Méně časté nežádoucí účinky (postihující méně než 1 ze 100 lidí):

- Bolest zad, bolest šíje, bolest svalů, svalová slabost, křeče dolních končetin, bolesti kloubů, záškuby nebo třes.
- Závrať (pocit otáčení).
- Problémy s plynulým pohybem svalů nebo jiné pohybové problémy, svalové napětí, problémy s koordinací.
- Příznaky senné rýmy včetně svědění/řidkého výtoku z nosu nebo slzení očí.
- Zhoršení kašle, astma nebo dušnost
- Kožní vyrážka, akné nebo svědění kůže.
- Pocení
- Změny krevního tlaku (vysoký nebo nízký), abnormální křivka srdeční funkce (EKG) a nepravidelný nebo neobvykle pomalý tep.
- Problémy s polykáním, otok jazyka nebo afty.
- Nadměrná plynatost, pálení žáhy (reflux-zpětný tok žaludečních šťáv do jícnu), zvýšená chuť k jídlu, změny hmotnosti, žízeň nebo změny chuti.
- Zvracení
- Migréna.
- Problémy s řečí.
- Diabetes(cukrovka) se zvýšenými hladinami cukru v krvi.
- Vysoké hladiny cholesterolu v krvi.
- Otok rukou a chodidel.
- Poruchy spánku a abnormální sny.
- Ztráta chuti na sex.

- Krvácení z nosu, bolest v krku nebo zanícené nosní cesty (sinusitida).
- Poruchy vidění nebo suché oči.
- Změny moči nebo častější močení.
- Poruchy menstruace.
- Změny ve výsledcích vyšetření krve, prokazující změnu počtu bílých krvinek.

Pokud Vás kterýkoli z nežádoucích účinků začne obtěžovat, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které zde nejsou uvedeny, prosím, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

5. JAK LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ MODAFINIL UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a vnějším obalu za „EXP“ nebo „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co léčivé přípravky obsahující modafinil obsahují

Léčivou látkou je modafinil. Jedna tableta obsahuje buď 100 mg (přípravek [doplní se národní údaje].100mg tablety), nebo 200 mg (přípravek [doplní se národní údaje] 200mg tablety) . Pomocnými látkami jsou: [doplní se národní údaje].

Jak léčivé přípravky obsahující modafinil vypadají a co obsahuje toto balení

[doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobci

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

PŘÍLOHA IV

PODMÍNKY REGISTRACE

Příslušné vnitrostátní orgány podle potřeby koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

Sdělování informací

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli o výsledku tohoto přezkumu modafinilu informovat zdravotnické pracovníky přímým sdělením pracovníkům ve zdravotnictví, které bude rozesláno v pondělí poté, co uplyne 5 dnů od přijetí tohoto rozhodnutí Evropské komise. Výbor CHMP schválil znění klíčových sdělení a každý členský stát zajistí, aby relevantní informace byly podle potřeby přeloženy do jeho úředního jazyka.

Kardiovaskulární účinky

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytnou do tří měsíců po přijetí rozhodnutí Komise analýzu proveditelnosti epidemiologické studie kardiovaskulární bezpečnosti. Výsledky studie by měly obsahovat: první výskyt infarktu myokardu, kardiovaskulární úmrtí, hospitalizaci v důsledku kardiovaskulární příhody a mortalitu z jakýchkoli příčin. Pokud analýza proveditelnosti ukáže, že je možné provést vědecky platnou, dobře navrženou a vhodně řízenou studii, zavazují se držitelé rozhodnutí o registraci předložit do dvou měsíců její podrobný protokol a do šesti měsíců po skončení studie předložit výslednou zprávu o studii.

Použití mimo schválené indikace

Držitelé rozhodnutí o registraci provedou retrospektivní studii používání modafinilu v rámci primární péče, při které použijí a zanalyzují přinejmenším údaje z databáze GPRD (*General Practice Research Database*) Spojeného království. Také se zváží, zda je možné použít databáze dalších zemí Evropské unie, například databázi nizozemského Institutu pro výzkum výsledků týkajících se léků (PHARMO) a francouzskou databázi Cegedim. Studie by měla být zahájena do dvou měsíců po přijetí rozhodnutí Komise a výsledná zpráva o studii by se měla předložit do 6 měsíců od zahájení studie.

Kožní a hypersenzitivní reakce

Držitelé rozhodnutí o registraci provedou farmakoepidemiologickou studii za použití vysoce propojených databází stížností ve Spojených státech s cílem dalšího zhodnocení výskytu Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Studie by měla být zahájena v září 2010 a výsledná zpráva by se měla předložit v posledním čtvrtletí roku 2011.

Držitelé rozhodnutí o registraci budou pokračovat v dohledu nad závažnými kožními reakcemi v německém registru závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR). Údaje předloží v budoucích pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSURs) modafinilu.

Zneužívání, nesprávné a nevhodné používání

Držitelé rozhodnutí o registraci získají přístup k údajům a předloží údaje ze studie o rekreačním a nevhodném užívání přípravku mezi studenty ve Spojeném království, kterou vyvinulo Středisko pro veřejné zdraví při Škole farmacie a biomolekulárních věd Liverpoolské univerzity Johna Moorese. Údaje by se měly předložit hned po jejich zpřístupnění výzkumníky. Nové údaje z této studie by měly být do budoucna předkládány v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSURs) modafinilu.

Těhotenství a kojení

Jeden držitel rozhodnutí o registraci zavedl ve Spojených státech registr těhotenství, aby shromáždil údaje o tom, jak modafinil působí na ženy v reprodukčním věku během těhotenství a porodu. Nové údaje z tohoto registru budou předkládány v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSURs) modafinilu.

Jakmile Komise vydá rozhodnutí, musí držitelé rozhodnutí o registraci předložit příslušným vnitrostátním orgánům aktualizovanou verzi plánu řízení rizik zohledňující všechna doporučení, která výbor CHMP vyslovil během postupu přezkumu, a zahrnující všechny studie popsané jako podmínky registrace.