

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SÍL LIEKOV, CIEST PODANIA,
DRŽITELOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Rakúsko	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Rakúsko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tableta	na perorálne použitie
Belgicko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Belgicko	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Cyprus	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfípoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tablety	na perorálne použitie
Česká republika	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Česká republika	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100 mg	tablety	na perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Dánsko	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Dánsko	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Fínsko	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Fínsko	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tablety	na perorálne použitie
Francúzsko	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Francúzsko	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tablety	na perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Francúzsko	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Nemecko	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Grécko	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	tablety	na perorálne použitie
Maďarsko	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Island	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Írsko	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	tablety	na perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Írsko	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 mg	tablety	na perorálne použitie
Írsko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Taliansko	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Taliansko	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Luxembursko	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Holandsko	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Poľsko	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tablety	na perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Portugalsko	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edificio 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Slovensko	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Slovensko	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Španielsko	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Španielsko	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tablety	na perorálne použitie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Švédsko	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Švédsko	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100 mg	tablety	na perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200 mg	tablety	na perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100 mg	tablety	na perorálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMA**

VEDECKÉ ZÁVERY

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia produktov obsahujúcich modafinil (pozri prílohu I)

1. Úvod

Modafinil je liek podporujúci bdelosť. V súčasnosti je v Európe povolený v 21 krajinách a schválené indikácie v členských štátoch sú rôzne. Jedinou indikáciou schválenou vo všetkých členských štátoch, kde je produkt povolený, je ospalosť spojená s narkolepsiou. Ďalšou indikáciou pre modafinil je nadmerná ospalosť spojená s:

- idiopatickou hypersomniou (IH), ktorá je schválená v 4 členských štátoch,
- obštrukčným spánkovým apnoe (OSA), ktorá je schválená v 11 členských štátoch,
- stredne závažnou až závažnou chronickou poruchou spánku v dôsledku práce na zmeny (SWSD), ktorá je schválená v 10 členských štátoch.

Modafinil bol v EÚ schválený najprv vo Francúzsku v júni 1992. Mechanizmus účinku nie je úplne pochopený, ale najkonzistentnejšie zistenia rôznych uskutočnených štúdií poukazujú na inhibičný účinok na prenášače dopamínu a norepinefrínu.

Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (PhVWP) uskutočnila v roku 2007 prieskum dostupných údajov z klinických skúšaní a spontánnych hlásení o nežiaducich reakciách v dôsledku výhrad týkajúcich sa závažných psychických porúch (samovražedné myšlienky/správanie, príznaky psychózy a mánie) a závažných porúch kože a podkožného tkaniva (vrátane multiformného erytému a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu). Výhrady týkajúce sa rizika závažných kožných porúch spojených s použitím modafinilu v prípade detí, ktoré si vyžadujú hospitalizáciu, vyvolali najmä údaje z klinických skúšaní. V dôsledku toho sa informácia o produkte pre modafinil aktualizovala v celej Európe tak, aby obsahovala dôraznejšie upozornenia.

V inom prieskume, ktorý uskutočnil úrad MHRA, sa odhalili ďalšie výhrady týkajúce sa pomeru prínosu a rizika pri niektorých indikáciách, pre ktoré existujú len veľmi obmedzené údaje o účinnosti. Výbor CHMP vzhľadom na nové zistené riziká psychických a kožných reakcií v spojitosti s kardiovaskulárnymi rizikami, ale tiež vzhľadom na dôkaz o významnom použití lieku mimo schválených indikácií a vzhľadom na výhrady týkajúce sa potenciálneho zneužitia, nevhodného alebo nesprávneho použitia lieku začal formálny prieskum úplného pomeru prínosu a rizika modafinilu prostredníctvom konania v súlade s postupom odporúčaným v článku 31.

Pri tomto hodnotení profilu prínosu a rizika modafinilu v rôznych indikáciách výbor CHMP preskúmal dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, zo spontánnych hlásení, z publikovanej literatúry, a ďalšie príslušné údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh. Konzultovalo sa tiež s vedeckou poradnou skupinou výboru CHMP.

2. Účinnosť

Narkolepsia

Výsledky získané na základe oboch použitých objektívnych meradiel účinnosti v dvoch predložených randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických štúdiách kontrolovaných placebom vo fáze 3 boli zhodné a preukázali štatisticky významný prínos modafinilu v porovnaní s placebom. Zlepšenia sa pozorovali aj v subjektívnych meraniach. Tieto štúdie celkovo poskytujú dôkaz o krátkodobej účinnosti modafinilu pri liečbe nadmernej ospalosti počas dňa v prípade pacientov s narkolepsiou.

Zistilo sa však, že profil dávky a reakcie zrejme nie je lineárny. Medzi dvomi použitými dávkami modafinilu (200 a 400 mg) sa pri žiadnom meraní v skutočnosti nezistil štatisticky významný rozdiel.

Zachovanie dlhodobej účinnosti sa nedokázalo, pretože existujúce dlhodobé údaje sú nekontrolované.

Obštrukčné spánkové apnoe

V dvoch predložených randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických štúdiách kontrolovaných placebom vo fáze 3 sa v meraných objektívnych parametroch pozorovalo mierne zlepšenie. V štúdií 303, v ktorej sa použila dávka modafinilu 200 mg a 400 mg, sa pozorovalo predĺženie času pri teste udržania bdlosti (Maintenance of Wakefulness Test, ďalej len „MWT“) o 1,6 minúty pri 200 mg a 1,4 minúty pri 400 mg v porovnaní s východiskovou úrovňou. Pokiaľ ide o veľké rozdiely v teste MWT, rozdiel medzi modafinilom a placebom bol veľmi malý (6 – 10 %). V štúdií 402 sa pri teste mnohopočetnej latencie zaspania (Multiple Sleep Latency Test, ďalej len „MSLT“) predĺžil čas zaspania zo 7,6 minúty na začiatku na 8,6 minúty. Hoci tieto rozdiely boli štatisticky významné, sú veľmi malé a ich klinický význam je preto sporný. Po 4 týždňoch liečby mali jedinci v štúdií 402 stále hodnoty MSLT nižšie ako je normál (t. j. 10 minút). Tiež sa nezistil významný rozdiel medzi placebom a modafinilom, pokiaľ ide o percento pacientov, v prípade ktorých sa normalizovali hodnoty v teste MSLT, z čoho vyplýva, že klinicky významný účinok sa nestanovil. V subjektívnych parametroch (ESS a CGI-C) sa pozorovali štatisticky významné rozdiely.

Je potrebné poznamenať, že kritériá pre zaradenie do štúdie v žiadnej štúdií nezahŕňali objektívne meranie ospalosti, v dôsledku čoho vznikajú ďalšie otázky týkajúce sa vhodnosti vybranej skupiny pacientov.

Hoci bolo možné pozorovať malé krátkodobé zlepšenia objektívnych parametrov týkajúcich sa spánku, jasnejšie účinky sa pozorovali v subjektívnych meraniach ospalosti. Účinok modafinilu na subjektívnu ospalosť by sa mal interpretovať opatrne v dôsledku možného odslepenia liečby počas štúdií vzhľadom na neuropsychiatrický profil modafinilu.

Vedecká poradná skupina usúdila, že pokiaľ ide o pacientov s ochorením OSA, ktorí boli úplne optimalizovaní liečbou modifikujúcou ochorenie (ako je napríklad CPAP) a v prípade ktorých boli liečené všetky ďalšie príčiny ospalosti, liečba modafinilom mohla byť potenciálne prínosom len pre malú podskupinu pacientov. Výbor CHMP však po vyhodnotení analýzy podskupiny pacientov s ochorením OSA dospel na základe možných prognostických faktorov k záveru, že analýza neumožnila identifikovať žiadnu špecifickú podskupinu, pre ktorú by modafinil mohol byť najpravdepodobnejšie prínosom. Tiež sa upozornilo na to, že rozdiely v objektívnych meraniach ospalosti medzi modafinilom a placebom, ktoré pravdepodobne môžu byť klinicky významné, boli obmedzené na veľmi malé percento skupiny pacientov v klinických skúškach skúmajúcich modafinil.

Nesporovala sa závislosť reakcie od dávky podobne ako v štúdiách skúmajúcich narkolepsiu. Dávka 400 mg v štúdií 303 nevedla k väčším rozdielom v MWT ani k lepšiemu skóre ESS ako dávka 200 mg.

Tiež sa nedokázala dlhodobá účinnosť, pretože existujúce dlhodobé údaje sú nekontrolované a merali sa len subjektívne parametre.

Porucha spánku v dôsledku práce na zmeny

V štúdií 305 (randomizovaná dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom vo fáze 3) sa pozorovalo mierne, ale štatisticky významné zlepšenie hodnôt MSLT. Klinický význam tohto zvýšenia je však sporný, pretože pacienti by na konci štúdie mali byť charakterizovaní ako závažne chorí (závažné ochorenie podľa ICSD-1 je zvyčajne spojené s hodnotou MSLT nižšou ako 5). Je to dokázané aj skutočnosťou, že pacienti boli na konci štúdie dostatočne ospalí, aby splnili kritériá vstupu do štúdie (MSLT < 6 minút).

Hoci sa v prípade jedincov liečených modafinilom pozorovalo významné zlepšenie v skóre CGI-C a PVT, sú to subjektívne merania a ich platnosť pre použitie pri tomto konkrétnom type spánkovej poruchy nie je jasná.

Hoci bolo hlásené zlepšenie v počte nehôd alebo potenciálnych nehôd na cestách, neobjasnili sa typ ani dĺžka cestovania a nezískali sa východiskové hodnoty. Táto informácia má preto obmedzenú hodnotu.

Nedokázala sa ani dlhodobá účinnosť. Existujúce dlhodobé údaje nie sú kontrolované, sú založené na subjektívnom parametri a nepreukázali významný účinok modafinilu.

Výbor CHMP po konzultácii s vedeckou poradnou skupinou dospel k záveru, že vplyv na subjektívne a objektívne merania neposkytol jasný dôkaz o celkovom prínose.

Idiopatická hypersomnia

Údaje predložené na podporu tejto indikácie zahŕňajú celkovo 6 pacientov, z ktorých najmenej dvaja boli skutočne nadmerne ospalí v dôsledku spánkového apnoe. Hoci sa predpokladá, že výskyt idiopatickej hypersomnie je veľmi nízky (IH s dlhým časom spánku: 1/10 000 osôb až 1/25 000 osôb; IH bez dlhého času spánku: 1/11 000 osôb až 1/100 000 osôb) a uznáva sa, že uskutočnenie rozsiahlych skúšaní je spojené s ťažkosťami, nemôžu sa vyvodit' žiadne závery na podporu účinnosti produktu s takýmto obmedzeným súborom údajom.

3. Bezpečnosť

Kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

V období po uvedení lieku na trh bolo hlásených celkovo 16 prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy/multiformného erytému. Tri prípady sa skončili smrťou a vo väčšine prípadov sa nemohla vylúčiť príčina. V klinických skúšaniach sa pozorovali ďalšie 3 prípady závažných kožných nežiaducich reakcií, čo je vzhľadom na zriedkavú mieru výskytu takýchto udalostí veľmi znepokojujúce. Skutočnosť, že všetky 3 závažné kožné nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaniach skúmajúcich modafinil sa vyskytli v prípade detí, svedčí o vyššom výskyte týchto reakcií v pediatickej skupine pacientov.

Príčinnú súvislosť medzi reakciami z precitlivenosti a modafinilom podporujú údaje z obdobia po uvedení lieku na trh a údaje z klinických skúšaní. V klinických skúšaniach boli všetky prípady precitlivenosti hlásené častejšie v súvislosti s modafinilom ako s placebom. Časová súvislosť tiež prispieva k potvrdeniu príčinnej súvislosti.

Hlásenia o alergických reakciách zahŕňajúcich viac orgánov (vrátane náležite zdokumentovaného prípadu, ktorý sa skončil smrťou) sú napriek nedostatku jasnej definície multiorgánovej precitlivenosti mimoriadne znepokojujúce. Keďže tento typ udalostí sa považuje za zriedkavý, pozorovanie takýchto prípadov v podmienkach klinických skúšaní sa neočakáva a považuje sa za náznak vyššieho výskytu ako sa pôvodne predpokladalo.

Poruchy nervového systému

V súvislosti s modafinilom boli spontánne hlásené závažné nežiaduce reakcie postihujúce nervový systém vrátane cerebrovaskulárnych porúch, kŕčov a extrapyramídových symptómov. Tento typ udalostí sa pozoroval aj počas klinických skúšaní a z času do nástupu udalostí v mnohých prípadoch vyplynula časová súvislosť s produktom. V niektorých prípadoch je tiež hlásené pozitívne opakovanie alebo ukončenie problému. V klinických skúšaniach sa okrem bolesti hlavy, závratov a katoplexie vyskytovali všetky ďalšie udalosti spojené s nervovým systémom takmer výlučne v prípade pacientov liečených modafinilom.

Psychiatrické poruchy

Spontánne bol hlásený významný počet nežiaducich reakcií spojených s psychickými poruchami. Vyskytlo sa 517 prípadov nepriateľského správania/agresivity (4 prípady sa skončili smrťou), 331 prípadov psychózy/psychotických porúch (1 prípad sa skončil smrťou), 330 prípadov depresie a 118 prípadov samovraždy/sebapoškodzovania (15 prípadov sa skončilo smrťou). Z väčšiny preskúmaných spontánnych hlásení vyplynulo, že udalosti sa vyskytovali v prvých mesiacoch po začatí liečby modafinilom a bolo tiež hlásené pozitívne ukončenie alebo opakovanie problému.

Percento pacientov, ktorí mali počas klinických skúšok psychické nežiaduce udalosti, je tiež významné, najmä v porovnaní s placebom. V klinických štúdiách k najčastejšie hláseným udalostiam vedúcim k ukončeniu štúdie patrila nespavosť, úzkosť, depresia a agitácia. Boli hlásené aj prípady samovražedných predstáv, nepriateľského správania/agresivity a psychotických epizód.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Pri skúmaní databázy dohľadu nad liekmi držiteľ a povolenia na uvedenie lieku na trh sa zistilo 873 spontánnych hlásení o kardiovaskulárnych poruchách, z ktorých 171 bolo závažných a 17 sa skončilo smrťou. Patrí k nim 69 udalostí torsade de pointes/predĺženia intervalu QT, 405 prípadov srdcovej arytmie, 74 prípadov zlyhávania srdca, 205 prípadov hypertenzie, 462 prípadov kardiomyopatie a 57 prípadov ischemickej choroby srdca. V niektorých prípadoch bolo hlásené pozitívne ukončenie a/alebo opakovanie problému.

V štúdiách kontrolovaných placebom sa rôzne kardiovaskulárne udalosti vyskytovali takmer výlučne v skupine liečenej modafinilom. Patrili k nim závažné prípady stredne závažnej bolesti na hrudníku spojené so symptomatickým prolapsom mitrálnej chlopne, zvýšený srdcový pulz, kongestívne zlyhávanie srdca, kardiomegália, palpitácie, synkopa a bradykardia. Úmrtie bolo hlásené v 3 prípadoch (kardiomyopatia, zlyhanie srdca a synkopa).

Zaznamenalo sa, že v niektorých prípadoch vedúcich k ukončeniu liečby bola veľmi úzka časová súvislosť medzi modafinilom a týmito udalosťami a v mnohých prípadoch boli pacienti mladí a netrpeli žiadnymi známymi rizikovými faktormi. Zdá sa, že veľký počet spontánnych hlásení podporuje túto súvislosť. Napriek skutočnosti, že väčšina spontánnych hlásení zrejme nebola dostatočne zdokumentovaná, mnohé uvedené informácie o ukončení alebo opakovaní problému podporujú príčinnú úlohu modafinilu pri zvýšení kardiovaskulárneho rizika.

Vyššia miera nežiaducich udalostí pozorovaná v skupine liečenej modafinilom počas skúšaní skúmajúcich obštrukčné spánkové apnoe je vzhľadom na známe kardiovaskulárne riziká v tejto skupine pacientov osobitne znepokojujúca. V štúdiách kontrolovaných placebom bolo v tejto indikácii stiahnutých 6 pacientov zo skupiny liečenej modafinilom v dôsledku niektorej kardiovaskulárnej nežiaducej udalosti, zatiaľ čo zo skupiny liečenej placebom bol stiahnutý len jeden pacient. Kardiovaskulárne komorbidity popri obštrukčnom spánkovom apnoe vedú k ťažkostiam pri interpretovaní tohto zistenia. V skúšaniach skúmajúcich modafinil sa však pozoroval vyšší výskyt kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí v porovnaní s placebom a zdá sa, že tento výskyt je zodný vo všetkých indikáciách a nielen v prípade pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe.

Pediatrické použitie

Hoci modafinil v súčasnosti nie je schválený na pediatrické použitie, v prípade detí bolo hlásených niekoľko závažných nežiaducich reakcií. Najmä v prípade závažných kožných porúch z údajov vyplýva vyšší výskyt reakcií v pediatrickej skupine pacientov.

Gravidita a laktácia

Hoci niektoré predklinické štúdie dokázali reprodukčnú toxicitu, dostupné údaje od ľudí nie sú dostatočné na stanovenie, či sa toxicita u človeka vyskytuje počas gravidity a laktácie.

Potenciálne riziko zneužitia, nesprávneho alebo nevhodného použitia

V prieskume databázy dohľadu nad liekmi držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa odhalilo celkovo 485 hlásení o nesprávnom použití, zneužití, závislosti a tolerancii spojených s použitím modafinilu. V rokoch 1999 až 2007 sa uskutočnil monitorovací program na stanovenie možného nesprávneho použitia alebo zneužitia modafinilu, ktorý pozostával z online sledovania odkazov a hlásení o modafinile. Nesprávne a nezákonné použitie tvorilo menej ako 3 % odoslaných online hlásení. Bolo tiež hlásené použitie modafinilu na zlepšenie výkonnosti.

Hoci údaje, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil o nesprávnom použití a zneužití neumožňujú vyvodit' záver o potenciálnom nesprávnom použití/zneužití produktu, tieto výsledky boli možno ovplyvnené skutočnosťou, že do výskumu neboli zaradené príslušné skupiny pacientov (napríklad študenti).

Použitie mimo schválených indikácií

Zdá sa, že takmer polovica všetkých hlásených nežiaducich udalostí spojených s modafinilom sa vyskytla pri použití lieku mimo schválených indikácií.

4. Celkové posúdenie prínosu a rizika

Výbor je po zvážení predložených údajov toho názoru, že modafinil je spojený so zriedkavým rizikom závažných kožných reakcií ohrozujúcich život. Zdá sa, že toto riziko je vyššie v prípade detí.

V súvislosti s modafinilom sa tiež zistili závažné udalosti spojené s nervovým systémom a psychické udalosti, napríklad samovražedné predstavy, psychotické epizódy a depresia.

V súvislosti s modafinilom sú dokumentované kardiovaskulárne nežiaduce udalosti, napríklad hypertenzia a arytmie. Kardiovaskulárny profil modafinilu je v skupine pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe vzhľadom na to, že základné riziko je už zvýšené, osobitne znepokojujúce.

Výbor usúdil, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti produktov obsahujúcich modafinil pri nadmernej ospalosti spojenej s obštrukčnou spánkovou poruchou, s poruchou spánku v dôsledku práce na zmeny a s idiopatickou hypersomniou sú veľmi obmedzené, a akýkoľvek potenciálny prínos pre pacientov prevyšujú zistené riziká.

Pri narkolepsii sa však prínos modafinilu jasne a významne preukázal v dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaníach v objektívnych aj subjektívnych meraniach. Pomer prínosu a rizika v tejto indikácii sa preto považuje za pozitívny za normálnych podmienok použitia.

Vzhľadom na obavy týkajúce sa bezpečnosti zistené počas tohto prieskumu sa však považujú za potrebné opatrenia na minimalizáciu rizika na zaistenie bezpečného a účinného použitia produktu. Preto sa odporúča, aby bol súhrn charakteristických vlastností lieku aktualizovaný tak, aby odzrkadľoval pozorované kožné reakcie, reakcie z precitlivenosti, neuropsychické a kardiovaskulárne nežiaduce reakcie. Kontraindikácia v prípade pacientov s nekontrolovanou hypertenziou alebo so srdcovou arytmiou sa tiež považuje za potrebnú na prevenciu závažných komplikácií v prípade pacientov s takýmito komorbiditami.

Zdá sa, že vznik kožných reakcií a reakcií z precitlivenosti a tiež neuropsychických reakcií úzko koreluje s dávkou modafinilu. Preto je vhodné, aby sa liečba modafinilom vždy začala najnižšou odporúčanou dávkou (200 mg) a aby sa zvýšila na 400 mg len v prípade pacientov s nedostatočnou reakciou.

V súhrne charakteristických vlastností lieku má byť tiež jasne uvedené, že modafinil sa neodporúča používať v prípade detí a počas gravidity a laktácie.

Významné problémy týkajúce sa bezpečnosti zistené počas tohto skúmania (kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti, kardiovaskulárne udalosti) vyžadujú ďalšie skúmanie. Mali by sa tiež zhromaždiť ďalšie informácie o použití počas gravidity a laktácie, o možnom nesprávnom použití/zneužití a o použití mimo schválených indikácií.

5. Postup opätovného preskúmania

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil na základe záveru a odporúčaní výboru CHMP podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania stanoviska výboru CHMP v súvislosti s liekmi obsahujúcimi modafinil.

Podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vyjadril nesúhlas so stanoviskom výboru CHMP a vo svojom odôvodnení opätovného preskúmania sa zameril na tieto body:

- stanovisko presne neodzrkadľuje údaje podporujúce účinnosť modafinilu v indikácii týkajúcej sa nadmernej ospalosti spojenej s obštrukčným spánkovým apnoe; držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh diskutoval vo svojom podrobnom odôvodnení najmä:
 - o klinickom význame rozdielov pozorovaných v objektívnych mierach bdlosti,
 - o tom, či sú kritériá vstupu do štúdie vhodné,
 - o neprítomnosti podporného dôkazu o možnom zrušení zaslepenia,
 - o prínose pre špecifickú podskupinu pacientov,
- nesprávna interpretácia rizík spojených s modafinilom,
- v stanovisku bola prijatá informácia o produkte, ktorá úplne neodzrkadľuje informácie o bezpečnosti modafinilu.

Výbor CHMP na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh zvolal počas postupu opätovného preskúmania vedeckú poradnú skupinu pre CNS.

Výbor CHMP po zvážení predložených údajov uznáva zhodný krátkodobý účinok modafinilu vo všetkých meraných premenných. Tento účinok je však slabý a nevyhnutne neodzrkadľuje klinicky významný prínos. Modafinil tiež nerieši základnú príčinu obštrukcie a nedostatok kontrolovaných údajov o dlhodobej účinnosti v klinických podmienkach, v ktorých sa predpokladá, že liečba bude dlhodobá, je príčinou znepokojenia.

Kardiovaskulárny profil modafinilu je vzhľadom na to, že základné riziko v skupine pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe je už zvýšené, stále najväčším dôvodom pre znepokojenie. Pri posudzovaní dôležitosti tejto výhrady sa považuje naďalej za potrebné brať do úvahy príslušné údaje o kardiovaskulárnej bezpečnosti modafinilu v prípade pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe. Počas diskusie s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh sa zistilo, že pokiaľ ide o klinické skúšania, počas dlhodobých kľúčových štúdií bolo priemerné zvýšenie systolického krvného tlaku o 2 – 3 mmHg. Môže sa to zdať ako malé absolútne zvýšenie, ale vzhľadom na kardiovaskulárne riziko spojené s touto skupinou pacientov a vzhľadom na skutočnosť, že je to asymptomatický dôsledok liečby, to nemožno podceňovať. Výbor usúdil, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika by nevyriešili tieto obavy adekvátnym spôsobom, pretože rozsah tohto rizika nie je úplne stanovený. Keďže hodnotenie informácií o bezpečnosti výborom sa po opätovnom preskúmaní nezmenilo, informácia o produkte ostáva nezmenená.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce modafinil,
- výbor vzal do úvahy všetky predložené dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti produktov obsahujúcich modafinil,
- výbor usúdil, že s použitím modafinilu sa spájajú významné riziká vrátane rizika závažných kardiovaskulárnych porúch, neuropsychiatrických porúch, kožných reakcií a reakcií z precitlivenosti,
- výbor usúdil, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti produktov obsahujúcich modafinil pri nadmernej ospalosti spojenej s obštrukčnou poruchou spánku, s poruchou spánku v dôsledku práce na zmeny a s idiopatickou hypersomniou sú veľmi obmedzené a zistené riziká prevyšujú akýkoľvek potenciálny prínos pre pacientov,
- výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika:
 - je pozitívny za normálnych podmienok použitia pri nadmernej ospalosti spojenej s narkolepsiou,
 - nie je pozitívny za normálnych podmienok použitia pri nadmernej ospalosti spojenej s obštrukčným spánkovým apnoe,
 - nie je pozitívny za normálnych podmienok použitia pri nadmernej ospalosti spojenej s poruchou spánku v dôsledku práce na zmeny,
 - nie je pozitívny za normálnych podmienok použitia pri nadmernej ospalosti spojenej s idiopatickou hypersomniou,

výbor CHMP teda odporučil zachovať povolenia na uvedenie lieku na trh podliehajúce podmienkam uvedeným v prílohe IV, na ktorých základe sa vypracované zmeny a doplnenia v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov uvádzajú v prílohe III pre produkty obsahujúce modafinil (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka: Toto SPC a písomná informácia pre používateľov v tejto verzii je platná v čase rozhodnutia komisie.

Po rozhodnutí komisie budú kompetentné authority členských štátov v spolupráci s referenčným členským štátom aktualizovať informáciu o lieku tak, ako to bude potrebné. Preto toto SPC a písomná informácia pre používateľov nepredstavuje súčasný text.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lieky obsahujúce Modafinil (pozri prílohu I) 100 mg tablety
Lieky obsahujúce Modafinil (pozri prílohu I) 200 mg tablety
Pozri prílohu I - bude doplnené v jednotlivých krajinách.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lieky obsahujúce Modafinil sú indikované pre dospelé osoby na liečbu nadmernej ospalosti spojenej s narkolepsiou s kataplexiou alebo bez nej.

Nadmerná ospalosť je definovaná ako ťažkosti s udržiavaním bdlosti a zvýšená pravdepodobnosť zaspávania v nevhodných situáciách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí predpisovať priamo lekár s primeranými vedomosťami o indikovaných poruchách, alebo pod jeho dohľadom (pozri časť 4.1).

Diagnostika narkolepsie má byť uskutočnená podľa smerníc Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (ICSD2).

Musí byť zabezpečené pravidelné monitorovanie pacienta a klinické hodnotenie potreby liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková denná dávka je 200 mg. Celková denná dávka môže byť užívaná v jednej dávke ráno alebo v dvoch dávkach ráno a na poludnie, podľa hodnotenia pacienta lekárom a podľa odpovede pacienta na liečbu.

Dávky až 400 mg v jednej alebo v dvoch rozdelených dávkach môžu byť použité u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na počiatočnú dávku 200 mg modafinilu.

Dlhodobé používanie

Lekári predpisujúci modafinil na dlhšiu dobu majú pravidelne prehodnocovať dlhodobé používanie u jednotlivých pacientov, pretože dlhodobá účinnosť modafinilu nebola hodnotená (> 9 týždňov).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Na určenie bezpečnosti a účinnosti dávkovania u pacientov s poškodením obličiek nie sú k dispozícii adekvátne informácie (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné znížiť dávku modafinilu na polovicu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Údaje o používaní modafinilu u pacientov vo vyššom veku sú len obmedzené. S ohľadom na potenciálne zníženie klírensu a zvýšenie systémovej expozície sa odporúča, aby pacienti vo veku nad 65 rokov začínali liečbu dávkou 100 mg za deň.

Deti a dospelí

Modafinil sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tablety sa musia prehĺtať vcelku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Nekontrovaná stredne ťažká až ťažká hypertenzia a u pacientov so srdcovými arytmiami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diagnóza porúch spánku

Modafinil sa má používať len u pacientov, u ktorých sa uskutočnilo úplné hodnotenie ich nadmernej spavosti a u ktorých bola diagnóza narkolepsie vykonaná v súlade s diagnostickými kritériami ICSD. Takéto hodnotenie obvykle zahŕňa, okrem anamnézy, aj testovacie spánkové merania v laboratórnych podmienkach a vylúčenie ostatných možných príčin pozorovanej hypersomnie.

Závažný exantém, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi

Pri použití modafinilu bol hlásený závažný exantém vyžadujúci si hospitalizáciu a prerušenie liečby, ktorý sa vyskytol počas 1 až 5 týždňa od začiatku liečby. Ojedinelé prípady boli hlásené aj po dlhšej liečbe (napr. po 3 mesiacoch). V klinických skúšaní modafinilu bol výskyt exantému spôsobujúceho prerušenie liečby približne 0,8 % (13 z 1585) u detských pacientov (vo veku <17 rokov); tento údaj zahŕňa závažný exantém. Žiadny závažný kožný exantém nebol hlásený v klinických skúšaní modafinilu u dospelých pacientov (0 zo 4264). **Liečbu modafinilom treba predčasne ukončiť už pri prvých príznakoch exantému a nezačínať opätovnú liečbu** (pozri časť 4.8).

Po celosvetovom uvedení lieku na trh boli u dospelých a u detí hlásené zriedkavé prípady závažného alebo život ohrozujúceho exantému, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Deti a dospelí

Pretože v kontrolovaných skúšaní nebola zisťovaná bezpečnosť ani účinnosť u detí a kvôli riziku závažnej kožnej precitlivosti a psychiatrických nežiaducich účinkov sa použitie modafinilu neodporúča.

Multiorgánová reakcia precitlivosti

Po uvedení lieku na trh sa v úzkej časovej súvislosti so začatím užívania modafinilu vyskytli reakcie multiorgánovej precitlivosti, vrátane najmenej jedného úmrtia .

Hoci počet týchto hlásení je obmedzený, reakcie multiorgánovej precitlivosti môžu mať za následok hospitalizáciu alebo môžu byť život ohrozujúce. Nie sú známe žiadne faktory predpovedajúce riziko výskytu alebo závažnosti reakcií multiorgánovej precitlivosti na modafinil. Príznaky a symptómy tohto ochorenia boli rôznorodé, avšak pacienti mali spravidla, hoci nie výhradne, horúčku a exantém

s postihnutím ďalšieho orgánového systému. Ďalšie pridružené prejavy boli myokarditída, hepatitída, abnormality funkčných pečenevých testov, hematologické abnormality (napr. eozinofília, leukopénia, trombocytopenia), svrbenie a asténia.

Pretože multiorgánová precitlivosť je svojimi prejavmi variabilná, môžu sa vyskytnúť aj príznaky a symptómy na ďalších orgánových systémoch, ktoré tu nie sú spomenuté.

Pri podozrení na multiorgánovú reakciu precitlivosti je potrebné liečbu modafinilom predčasne ukončiť.

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Pri každej úprave dávky a potom pravidelne počas liečby majú byť pacienti sledovaní z hľadiska rozvoja *de novo* psychiatrických porúch alebo exacerbácie už existujúcich psychiatrických porúch (pozri nižšie a časť 4.8). Ak sa v súvislosti s modafinilom vyvinú psychiatrické symptómy, liečbu modafinilom je potrebné predčasne ukončiť a nezačínať opätovne liečbu. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri podávaní modafinilu pacientom s anamnézou psychiatrických porúch vrátane psychózy, depresie, mánie, veľkej úzkosti, nepokoja, nespavosti alebo abúzu návykových látok (pozri nižšie).

Úzkosť

Modafinil je spájaný so vznikom alebo zhoršovaním stavov úzkosti. Pacienti trpiaci veľkou úzkosťou majú dostávať liečbu modafinilom iba v špecializovanom zariadení.

Suicidálne správanie

U pacientov liečených modafinilom bolo hlásené suicidálne správanie (vrátane pokusov o samovraždu a suicidálnych myšlienok). Pacienti liečení modafinilom majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska výskytu alebo zhoršenia suicidálneho správania. Ak sa v súvislosti s liečbou modafinilom vyvinú suicidálne symptómy, liečbu je potrebné predčasne ukončiť.

Psychotické alebo manické príznaky

Modafinil je spájaný so vznikom alebo zhoršovaním psychotických alebo manických príznakov (vrátane halucinácií, preludov, nepokoja alebo mánie). Pacienti liečení modafinilom majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska výskytu alebo zhoršenia psychotických alebo manických príznakov. Pri výskyte psychotických alebo manických príznakov môže byť potrebné predčasné ukončenie podávania modafinilu.

Bipolárne poruchy

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri použití modafinilu u pacientov s komorbídnou bipolárnou poruchou kvôli prípadnej precipitácii zmiešanej/manickej epizódy u týchto pacientov.

Agresívne alebo nepriateľské správanie

Vznik alebo zhoršenie agresívneho alebo nepriateľského správania môže byť spôsobené liečbou modafinilom. Pacienti liečení modafinilom majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska výskytu alebo zhoršenia agresívneho alebo nepriateľského správania. Pri výskyte týchto príznakov môže byť potrebné predčasné ukončenie podávania modafinilu.

Kardiovaskulárne riziká

U všetkých pacientov sa pred začatím liečby Modafinilom odporúča EKG. Pacienti s abnormálnymi nálezmi majú absolvovať ďalšie odborné vyšetrenia a liečbu pred zvážením liečby Modafinilom.

U pacientov užívajúcich modafinil sa má pravidelne sledovať krvný tlak a srdcová frekvencia. Pri výskyte arytmií alebo stredne ťažkej až ťažkej hypertenzie má byť liečba Modafinilom predčasne ukončená a nemá znova začať, kým nebude tento stav adekvátne vyšetrený a liečený.

Tablety Modafinilu sa neodporúčajú u pacientov s anamnézou hypertrofie ľavej srdcovej komory alebo cor pulmonale a u pacientov so syndrómom prolapsu mitrálnej chlopne, ktorí predtým dostávali stimuláciu CNS. Tento syndróm sa môže prejavovať ischemickými zmenami na EKG, bolesťou na hrudníku alebo arytmiami.

Nespavosť

Vzhľadom k tomu, že modafinil podporuje bdelosť, pri príznakoch nespavosti je potrebná zvýšená opatrnosť.

Udržiavanie spánkovej hygieny

Pacienti musia byť poučení, že modafinil nie je náhradou spánku, a že je potrebné udržiavať dobrú spánkovú hygienu. Medzi kroky na zabezpečenie správnej spánkovej hygieny môže byť zaradená kontrola príjmu kofeínu.

Pacienti užívajúci hormonálne antikoncepčné prípravky

Sexuálne aktívne ženy vo fertilnom veku majú byť pred začatím užívania modafinilu nastavené na antikoncepciu. Keďže pri užívaní modafinilu môže byť účinnosť hormonálnej antikoncepcie znížená, odporúča sa použitie alternatívnych alebo súbežných metód antikoncepcie, a rovnako tak aj dva mesiace po ukončení liečby modafinilom (pozri tiež časť 4.5 v súvislosti s možnými interakciami s hormonálnou antikoncepciou).

Abúzus, nesprávne užívanie a zneužívanie

Hoci štúdie s modafinilom preukázali potenciál závislosti, možnú závislosť pri dlhodobom používaní nemožno úplne vylúčiť.

Pri podávaní modafinilu pacientom s anamnézou abúzusu alkoholu, liekov alebo nezákonných látok je potrebné postupovať obozretne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Modafinil môže zvyšovať svoj vlastný metabolizmus indukciou aktivity CYP3A4/5, tento účinok je však mierny a nie je pravdepodobné, že by mal významnejšie klinické dôsledky.

Antikonvulzíva: Súbežné podávanie silných induktorov aktivity CYP, ako je karbamazepín a fenobarbital, môže znižovať hladinu modafinilu v plazme. Vzhľadom k možnej inhibícii CYP2C19 modafinilom a potlačeniu CYP2C9 môže byť znížený klírens fenytoínu, ak sa súbežne podáva aj modafinil. Pacienti majú byť sledovaní na známky toxicity fenytoínu a po začatí alebo ukončení liečby modafinilom môžu byť vhodné opakované merania hladiny fenytoínu v plazme.

Hormonálne antikoncepčné prípravky: Účinnosť hormonálnej antikoncepcie môže byť znížená v dôsledku indukcie CYP3A4/5 modafinilom. Pacientom liečeným modafinilom sa odporúča používať alternatívne alebo súbežné metódy antikoncepcie. Pre adekvátnu antikoncepciu je potrebné pokračovať v používaní týchto metód dva mesiace po ukončení liečby modafinilom.

Antidepresíva: Niektoré tricyklické antidepresíva a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu sú významne metabolizované enzýmom CYP2D6. U pacientov s deficitom CYP2D6 (približne 10 % belošskej populácie) nadobúda zvyčajne vedľajšia metabolická dráha zahŕňajúca CYP2C19 zvýšený význam. Keďže modafinil môže inhibovať CYP2C19, u týchto pacientov. môžu byť potrebné znížené dávky antidepresív.

Antikoagulancia: Vzhľadom na možnú supresiu CYP2C9 modafinilom môže byť klírens warfarínu znížený, ak je súbežne podávaný aj modafinil. Počas prvých 2 mesiacov užívania modafinilu a po zmenách dávkovania modafinilu má byť pravidelne sledovaný protrombínový čas.

Iné lieky: Látky, ktoré sú významne eliminované metabolizmom CYP2C19, napr. diazepam, propranolol a omeprazol, môžu mať znížený klírens pri súbežnom podávaní modafinilu a preto si môžu vyžadovať zníženie dávky. Okrem toho, v ľudských hepatocytoch bola pozorovaná indukcia aktivít CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 *in vitro*, ktorá, ak by sa vyskytovala *in vivo*, by mohla znížiť hladiny liekov metabolizovaných týmito enzýmami, čo by mohlo znížiť ich terapeutickú účinnosť. Výsledky klinických interakčných skúšaní naznačujú, že najväčšie účinky môžu byť na substráty CYP3A4/5, vystavené významnej presystémovej eliminácii, a to najmä enzýmami CYP3A v tráviacom trakte. Medzi príklady patrí cyklosporín, inhibítory HIV-proteázy, buspiron, triazolam,

midazolam a väčšina blokátorov kalciového kanálu a statíny. V jednej prípadovej štúdií bolo pozorované 50 % zníženie koncentrácie cyklosporínu u pacienta užívajúceho cyklosporín, u ktorého bola začatá súbežná liečba modafinilom.

4.6 Gravidita, fertilita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití modafinil u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách ukázali na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Použitie modafinilu počas tehotenstva alebo u žien vo fertilnom veku sa neodporúča, ak nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Keďže modafinil môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie, potrebné sú ďalšie alternatívne metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Laktácia

Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje zo skúšok na zvieratách ukázali na vylučovanie modafinilu a jeho metabolitov do mlieka (pre podrobnosti pozri časť 5.3).

Modafinil sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti s abnormálnou mierou ospalosti, ktorí užívajú modafinil, majú byť poučení, že ich úroveň bdlosti sa nemusí vrátiť k normálu. Pacienti trpiaci s nadmernou ospalosťou, vrátane tých, ktorí užívajú modafinil, majú byť často opätovne vyšetrovaní s ohľadom na mieru ospalosti a, ak je to vhodné, majú byť poučení, že sa majú vyhýbať vedeniu motorových vozidiel alebo iným potenciálne nebezpečným činnostiam. Schopnosť viesť motorové vozidlá môžu ovplyvniť aj nežiaduce účinky, ako je rozmazané videnie alebo závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických skúšok alebo po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. Frekvencie nežiaducich účinkov považovaných za aspoň potenciálne súvisiace s liečbou pri klinických skúšaníach s 1561 pacientmi užívajúcimi modafinil boli nasledovné: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom lieku boli bolesti hlavy, ktoré sa vyskytli približne u 21 % pacientov. Spravidla sú slabé až stredne závažné, závislé od dávky a do niekoľkých dní zmiznú.

Infekcie a nákazy

Menej časté: faryngitída, sinusitída

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: eozinofília, leukopénia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: slabé alergické reakcie (napr. príznaky sennej nádchy)

Neznáme z dostupných údajov: Angioedém, urtikária (žihľavka). Boli hlásené hypersenzitívne reakcie (charakterizované horúčkami, exantémom, lymfadenopatiou a dôkazmi súbežnej angažovanosti iných orgánov)

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla

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

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: nervozita, nespavosť, pocit úzkosti, depresia, poruchy myslenia, zmätenosť.

Menej časté: poruchy spánku, emočná labilita, znížené libido, nepriateľstvo, depersonalizácia, poruchy osobnosti, abnormálne sny, nepokoj, agresivita, suicidálne myšlienky.

Zriedkavé: halucinácie, mánia, psychóza.

Neznáme z dostupných údajov: preludy

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesti hlavy

Časté: závraty, ospalosť, parestézia

Menej časté: dyskinéza, hypertónia, hyperkinéza, amnézia, migréna, tras, závraty, stimulácia CNS, hypestézia, porucha koordinácie, porucha pohybov, porucha reči, porucha chuti

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie

Menej časté: abnormálne videnie, suchosť oka

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: tachykardia, palpitácie

Menej časté: extrasystoly, arytmia, bradykardia

Poruchy ciev

Časté: vazodilatácia

Menej časté: hypertenzia, hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, zhoršenie kašľa, astma, epistaxia, rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesti brucha, nauzea, sucho v ústach, hnačka, dyspepsia, zápcha

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: potenie, exantém, akné, pruritus

Neznáme z dostupných údajov: závažné kožné reakcie, vrátane erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: abnormálne močenie, časté močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: menštruačné poruchy

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, bolesti na hrudníku

Menej časté: periférny edém, smäd

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne testy pečeneových funkcií, bolo pozorované zvýšenie alkalického fosfatázy a gamaglutamyltransferázy závislé od dávky.

Menej časté: abnormality EKG, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

4.9 Predávkovanie

Príznaky najčastejšie sprevádzajúce predávkovanie modafinilom, samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi zahŕňali: nespavosť, príznaky centrálného nervového systému ako je nepokoj, dezorientácia, zmätenosť, excitácia a halucinácie, zmeny zažívania ako je nauzea a hnačka, a kardiovaskulárne zmeny, ako je tachykardia, bradykardia, hypertenzia a bolesti na hrudníku.

Liečba

Treba zvážiť možnosť vyvolania vracania alebo výplachu žalúdka. Odporúča sa hospitalizácia a sledovanie psychomotorického stavu; monitorovanie kardiovaskulárneho systému alebo dohľad, kým príznaky pacienta neustúpia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, centrálné pôsobiace sympatomimetiká, kód ATC: N06BA

Modafinil podporuje bdelosť u rôznych druhov, vrátane človeka. Presný mechanizmus (resp. mechanizmy), ktorým modafinil podporuje bdelosť, nie je známy.

V neklinických modeloch mal modafinil slabé až zanedbateľné interakcie s receptormi, ktoré sa podieľajú na regulácii stavov spánku a bdelosti (napr. adenosín, benzodiazepín, dopamín, GABA, histamín, melatonín, norepinefrín, orexín a serotonín). Modafinil neinhibuje ani aktivity adenyllycyklázy, katechol-O-metyltransferázy, dekarboxylázy kyseliny glutámovej MAO-A alebo B, syntetázy oxidu dusíka, fosfodiesteráz II-VI ani tyrozín hydroxylázy. Hoci modafinil nie je priamo pôsobiacim agonistom receptorov dopamínu, údaje získané *in vitro* i *in vivo* naznačujú, že modafinil sa viaže na dopamínový transportér a inhibuje spätnú absorpciu dopamínu. Účinky modafinilu podporujúce bdelosť sú antagonizované antagonistami receptorov D1/D2, čo naznačuje, že agonistická aktivita modafinilu nie je priama.

Modafinil sa nejaví ako priamy agonista α_1 -adrenoceptora. Modafinil sa však viaže na norepinefrínový transportér a inhibuje absorpciu norepinefrínu. Tieto interakcie sú však slabšie ako tie, ktoré boli pozorované s dopamínovým transportérom. Hoci bdelosť vyvolanú modafinilom možno stlmiť antagonistom α_1 -adrenoceptora prazosínom, v iných analyzovaných systémoch (napr. semenovod) citlivých na agonistov α -adrenoceptora modafinil nie je aktívny.

V neklinických modeloch zvyšovali rovnaké dávky metylfenidátu a amfetamínu podporujúce bdelosť aktiváciu neurónov v celom mozgu, zatiaľ čo modafinil, na rozdiel od klasických psychomotorických stimulantov, ovplyvňuje prevažne regióny mozgu zodpovedné za regulovanie prebudenia, spánku, bdelosti a ostražitosti.

U ľudí modafinil obnovuje alebo zlepšuje úroveň a dobu trvania bdelosti a dennú ostražitosť úmerne dávke. Podávanie modafinilu spôsobuje elektrofyziologické zmeny príznačné pre zvýšenú ostražitosť a zlepšenie objektívnych ukazovateľov schopnosti zachovania bdelosti.

Účinnosť modafinilu u pacientov s obštruktívnym spánkovým apnoe (OSA), trpiacich nadmernou dennou ospalosťou napriek ventilačnej podpornej liečbe formou kontinuálneho pozitívneho tlaku dýchacích ciest (CPAP), bola študovaná v krátkodobých randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní. Hoci bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie ospalosti, pri objektívnom hodnotení boli dosiahnuté nízky rozsah účinku a miera odpovede na modafinil a boli obmedzené na malú podskupinu liečených pacientov. Vo svetle týchto zistení a s ohľadom na známy profil bezpečnosti modafinilu riziká prevažujú nad preukázaným prínosom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Modafinil je racemická zmes a enantioméry majú rôznu farmakokinetiku, pričom polčas vylučovania R-izoméru predstavuje u niektorých dospelých ľudí trojnásobok polčasu vylučovania S-izoméru.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti modafinilu sú lineárne a nezávislé od času. Systémová expozícia sa zvyšuje úmerne dávke v rozsahu 200-600 mg.

Absorpcia

Modafinil sa dobre absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne dve až štyri hodiny po podaní.

Potraviny nemajú žiadny účinok na biologickú dostupnosť modafinilu; avšak absorpcia (T_{max}) sa môže spomaliť približne o jednu hodinu, ak sa užije s jedlom.

Distribúcia

Modafinil sa viaže na plazmatické proteíny strednou mierou (približne 60 %), predovšetkým na albumín, čo naznačuje, že riziko interakcie s liekmi, ktoré sa viažu s veľkou mierou je malé.

Biotransformácia

Modafinil je metabolizovaný pečeňou. Najdôležitejší metabolit (40 – 50 % dávky), kyselina modafinilu, nemá žiadnu farmakologickú aktivitu.

Vylučovanie

Vylučovanie modafinilu a jeho metabolitov je hlavne renálne, s malým množstvom eliminujúcim sa v nezmenenej forme (< 10 % dávky).

Efektívny polčas vylučovania modafinilu po viacerých dávkach je približne 15 hodín.

Poškodenie funkcie obličiek

Závažné chronické zlyhanie obličiek (klírens kreatinínu do 20 ml/min) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku modafinilu podávaného v dávke 200 mg, avšak expozícia kyseline modafinilu sa zvýšila na 9-násobok. Na určenie bezpečnosti a účinnosti dávkovania u pacientov s poškodením obličiek nie sú k dispozícii adekvátne informácie.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s cirhózou sa perorálny klírens modafinilu znížil približne o 60 %, a koncentrácia v rovnovážnom stave bola dvojnásobná v porovnaní s hodnotami u zdravých jedincov. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné znížiť dávkovanie modafinilu na polovicu.

Starší pacienti

Údaje o užívaní modafinilu u pacientov vo vyššom veku sú len obmedzené. S ohľadom na potenciálne zníženie klírnsu a zvýšenie systémovej expozície sa odporúča, aby pacienti vo veku nad 65 rokov začínali liečbu dávkou 100 mg za deň.

Deti a dospievajúci

U pacientov vo veku 6 až 7 rokov je odhadovaný biologický polčas približne 7 hodín a zvyšuje sa so zvyšujúcim sa vekom, až kým hodnoty biologického polčasu nedosiahnu hodnoty dospelých osôb (približne 15 hodín). Tento rozdiel v klírnsu je čiastočne vykompenzovaný menšou výškou a menšou hmotnosťou mladších pacientov, čo má za následok porovnateľnú expozíciu po podaní porovnateľných dávok. V porovnaní s dospelými osobami majú deti a adolescenti zvýšené koncentrácie jedného z cirkulujúcich metabolitov - modafinil sulfónu.

Okrem toho sa po opakovanom podaní dávky modafinilu deťom a adolescentom pozoruje časovo závislé zníženie systémovej expozície, ktoré dosiahne konštantnú úroveň približne do 6. týždňa. Po dosiahnutí rovnovážneho stavu sa zdá, že farmakokinetické vlastnosti modafinilu sa nemenia pri nepretržitom podávaní v priebehu až jedného roka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické skúšania s jednorazovým a opakovaným podaním neodhalili žiadne osobitné toxické účinky u zvierat.

Modafinil nie je považovaný za mutagénny ani karcinogénny.

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov preukázali zvýšený výskyt skeletárnych zmien (zmeny v počte rebier a spomalenie osifikácie), embryofetálnej úmrtnosti (periimplantačné straty a resorpcie) a určité dôkazy zvýšenia mŕtvo narodených potomkov (iba u potkanov) bez toxicity pre matku a pri klinicky významných expozíciách. Nezistil sa žiadny vplyv na plodnosť ani žiadne dôkazy o teratogénnom potenciále pri systémovej expozícii ekvivalentnej maximálnej odporúčanej dávke u ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadny účinok na plodnosť, ani žiadne teratogénne účinky, ani žiadny účinok na životaschopnosť, rast alebo na vývin potomstva.

Expozícia modafinilu u zvierat, na základe skutočných hladín v plazme pri všeobecných toxikologických, reprodukčných štúdiách a štúdiách karcinogenicity bola nižšia alebo podobná ako koncentrácie očakávané u ľudí. Táto skutočnosť je zapríčinená metabolickou autoindukciou pozorovanou pri predklinických štúdiách. Expozícia u zvierat na základe dávkovania mg/kg však bola pri všeobecných toxikologických, reprodukčných štúdiách a štúdiách karcinogenicity vyššia ako je očakávaná expozícia u ľudí, vypočítaná na podobnom základe.

Koncentrácia modafinilu v mlieku bola pri perinatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov asi 11,5-násobne vyššia ako v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

6.2 Inkompatibility

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

6.3 Čas použiteľnosti

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Príloha I - bude doplnené v jednotlivých krajinách]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Lieky obsahujúce Modafinil 100 mg tablety Lieky obsahujúce Modafinil 200 mg tablety Modafinil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak máte niektoré nežiaduce účinky, ktoré vás znepokojujú, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo sú lieky obsahujúce Modafinil a na čo sa používajú
2. Skôr ako začnete užívať lieky obsahujúce Modafinil
3. Ako užívať lieky obsahujúce Modafinil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať lieky obsahujúce Modafinil
6. Ďalšie informácie

1. ČO SÚ LIEKY OBSAHUJÚCE MODAFINIL A NA ČO SA POUŽÍVAJÚ

Účinná látka v tabletkách je modafinil.

Modafinil môžu užívať dospelí, ktorí trpia narkolepsiou, pomôže im zachovať si bdelosť. Narkolepsia je ochorenie, ktoré spôsobuje nadmernú spavosť cez deň a náhle zaspávanie v nevhodných situáciách (záchvaty ospalosti). Modafinil môže zlepšiť Váš stav pri narkolepsii a znížiť pravdepodobnosť, že budete mať záchvaty ospalosti, napriek tomu však môžu existovať aj ďalšie spôsoby, ako by ste mohli zlepšiť svoj zdravotný stav a Váš lekár Vám o nich povie.

2. SKÔR AKO ZAČNETE UŽÍVAŤ LIEKY OBSAHUJÚCE MODAFINIL

Neužívajte lieky obsahujúce Modafinil, ak:

Ste alergický (precitlivený) na modafinil alebo na niektorú z ďalších zložiek týchto tabliet (pozri časť 6 „Čo lieky obsahujúce Modafinil obsahujú“).

- **Máte nepravidelný srdcový tep.**
- **Máte nekontrolovaný, mierne až závažne vysoký krvný tlak (hypertenzia).**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní liekov obsahujúcich Modafinil:

- Ak máte **akékoľvek problémy so srdcom alebo vysoký krvný tlak**. Bude potrebné, aby ich Váš lekár pravidelne kontroloval, kým užívate lieky obsahujúce Modafinil.
- Ak ste už niekedy mali **depresiu, zlú náladu, úzkosť, psychózu** (strata kontaktu s realitou) alebo **mániu** (nadmerné vzrušenie alebo pocit nadmernej radosti) alebo **bipolárnu poruchu**, pretože lieky obsahujúce Modafinil môžu Váš stav zhoršiť.
- Ak máte problémy s **obličkami** alebo **pečeňou** (pretože budete musieť užívať nižšiu dávku).
- Ak ste mali problémy s **alkoholom** alebo **drogami** v minulosti.

Deti vo veku menej ako 18 rokov nemajú užívať tento liek.

Iné veci, o ktorých sa treba poradiť s lekárom alebo lekárnikom

- Niektorí ľudia zaznamenali **samovražedné alebo agresívne myšlienky alebo správanie** pri užívaní tohto lieku. **Bezodkladne informujte svojho lekára**, ak si všimnete, že začnete byť **depresívny, agresívny alebo nepriateľsky** voči iným ľuďom, alebo máte **samovražedné myšlienky** alebo iné zmeny v správaní (pozri časť 4). Môžete zvážiť možnosť požiadať rodinného príslušníka alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol sledovať príznaky depresie alebo iné zmeny Vášho správania.
- Tento liek môže potenciálne po dlhodobom užívaní vyvolávať závislosť. Ak ho potrebujete užívať po dlhú dobu, Váš lekár bude pravidelne kontrolovať, či je to stále ten najlepší liek pre Vás.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lieky obsahujúce Modafinil a niektoré iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať a Váš lekár možno bude musieť upraviť dávky, ktoré užívate. Je to mimoriadne dôležité, ak súbežne užívate niektorý z nasledujúcich liekov a tiež aj lieky obsahujúce Modafinil:

- Hormonálne **antikoncepčné prípravky** (vrátane antikoncepčných tabliet, implantátov, vnútromaternicových teliesok (IUD) a náplastí). Pri užívaní liekov obsahujúcich Modafinil a dva mesiace po ukončení liečby budete musieť zvážiť aj iné metódy antikoncepcie, pretože lieky obsahujúce Modafinil znižujú ich účinnosť.
- **Omeprazol** (pre kyslý reflux, poruchy trávenia alebo vredy).
- Antivírusové lieky na liečbu infekcie HIV (inhibítory proteázy, napr. indinavir, alebo ritonavir).
- **Cyklosporín** (používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaných orgánov, alebo na artritídu alebo psoriázu).
- Lieky proti **epilepsii** (napr. karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín).
- Lieky na **depresie** (napr. amitriptylín, citalopram alebo fluoxetín) alebo na **úzkosť** (napr. diazepam).
- Lieky na riedenie krvi (napr. **warfarín**). Váš lekár Vám bude v priebehu liečby sledovať zrážanlivosť krvi .
- Blokátory kalciových kanálov alebo beta-blokátory na liečbu **vysokého krvného tlaku** alebo srdcových ťažkostí (napr. amlodipín, verapamil alebo propranolol).
- Statínové lieky znižujúce **hladinu cholesterolu** (napr. atorvastatín alebo simvastatín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná (alebo si myslíte, že by ste mohli byť), ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte, neužívajte lieky obsahujúce Modafinil. Nie je známe, či Váš liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o metódach antikoncepcie , ktoré budú správne pre Vás počas užívania liekov obsahujúcich Modafinil (a dva mesiace po skončení užívania), alebo ak máte akékoľvek iné obavy.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Lieky obsahujúce Modafinil môžu spôsobiť rozmazané videnie alebo závraty až u 1 z 10 ľudí. Ak ste tým postihnutý alebo ak zistíte, že pri používaní tohto lieku sa stále cítite veľmi ospalý, nepokúšajte sa viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách liekov obsahujúcich Modafinil

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách].

3. AKO UŽÍVAŤ LIEKY OBSAHUJÚCE MODAFINIL

Lieky obsahujúce Modafinil vždy užívajte presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety sa musia prehĺtať vcelku s vodou.

Dospelí

Bežná dávka je 200 mg denne. Môže sa užívať raz denne (ráno) alebo sa môže rozdeliť do dvoch dávok za deň (100 mg ráno a 100 mg na poludnie).

Váš lekár môže v určitých prípadoch rozhodnúť o zvýšení dennej dávky na 400 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Bežná dávka je 100 mg denne. Môže sa užívať raz denne (ráno) alebo sa môže rozdeliť do dvoch dávok za deň (50 mg ráno a 50 mg na poludnie).

Váš lekár bude dávky zvyšovať (až do maximálne 400 mg denne) len za predpokladu, že nemáte žiadne problémy s pečeňou ani obličkami.

Dospelé osoby so závažnými problémami s obličkami a pečeňou

Bežná dávka je 100 mg denne.

Váš lekár bude Vašu liečbu pravidelne prehodnocovať, aby skontroloval, či je pre Vás správna..

Ak užijete viac liekov obsahujúcich Modafinil ako máte

Ak ste užili príliš veľa tabliet, môžete pociťovať nevoľnosť, nepokoj, dezorientovanosť, zmätenosť alebo vzrušenie. Môžete mať aj problémy so spánkom, hnačku, halucinácie (vnímate veci, ktoré nie sú skutočné), bolesti na hrudníku, zmeny Vášho srdcového tepu alebo zvýšenie krvného tlaku.

Okamžite navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici alebo svojho lekára alebo lekárnika. Túto písomnú informáciu pre používateľov a všetky zvyšné tablety si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť lieky obsahujúce Modafinil

Ak zabudnete užiť svoj liek, užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj lieky obsahujúce Modafinil môžu spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Prestaňte užívať tento liek a okamžite informujte svojho lekára

- Ak máte náhle ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť alebo Vám začnú opúchať tvár, ústa alebo hrdlo.
- Ak spozorujete kožné vyrážky alebo svrbenie (najmä ak postihujú celé telo). Závažné vyrážky môžu spôsobovať tvorbu pľuzgierov alebo odlupovanie kože, vredy v ústach, na očiach, nose alebo na genitáliách. Môžete mať aj vysokú teplotu (horúčku) a abnormálne výsledky krvných testov.
- Ak pocítite akékoľvek zmeny svojho duševného zdravia a pohody. Možné príznaky sú:
 - o zmeny nálady alebo poruchy myslenia,
 - o agresivita alebo nepriateľstvo,

- o zábudlivosť alebo zmätenosť,
- o pocit extrémnej radosti,
- o nadmerné vzrušenie alebo hyperaktivita,
- o úzkosť alebo nervozita,
- o depresia, samovražedné myšlienky alebo správanie,
- o rozrušenie alebo psychóza (strata kontaktu so skutočnosťou, môže zahŕňať sebaklam alebo vnímanie vecí, ktoré nie sú skutočné), pocit odcudzenia alebo znecitlivenie, alebo porucha osobnosti.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

Veľmi časté vedľajšie príznaky (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesti hlavy

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- Závraty
- Ospalosť, nadmerná únava a ťažkosti so spánkom (nespavosť)
- Uvedomovanie si búšenia svojho srdca, ktoré môže byť rýchlejšie než je obvyklé.
- Bolesti na hrudníku
- Návaly horúčavy.
- Sucho v ústach.
- Strata chuti do jedla, pocit nevoľnosti, bolesti žalúdka, zažívacie ťažkosti, hnačka alebo zápcha.
- Slabosť.
- Necitlivosť alebo brnenie rúk alebo nôh („mravčenie“).
- Rozmazané videnie.
- Neobvyklé výsledky krvných testov, ktoré ukazujú ako pracuje Vaša pečeň (zvýšenie pečeňových enzýmov).

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 100 ľudí):

- Bolesti chrbta, bolesti krku, bolesti svalov, svalová slabosť, kŕče v nohách, bolesti kĺbov, zášklby alebo tras.
- Závrat (pocit, že sa okolie krúti)
- Problémy s hladkými pohybmi svalov alebo iné pohybové problémy, svalové napätie, problémy so zosúladením pohybov.
- Príznaky sennej nádchy vrátane svrbenia, nádchy alebo slzenie očí.
- Zhoršenie kašľa, astma alebo dýchavičnosť.
- Kožná vyrážka, akné alebo svrbenie kože.
- Potenie.
- Zmeny krvného tlaku (zvýšený alebo znížený), neobvyklý srdcový záznam (EKG), a nepravidelný alebo nezvyčajne pomalý srdcový rytmus.
- Ťažkosti pri prehĺtaní, opuch jazyka alebo vredy v ústach.
- Nadmerná plynatosť, reflux (návrat tekutiny zo žalúdka), zvýšená chuť do jedla, zmeny hmotnosti, smäd alebo zmena chuti.
- Napínanie na vracanie (vracanie)
- Migréna.
- Rečové problémy.
- Cukrovka so zvýšenou hladinou cukru v krvi.
- Vysoká hladina cholesterolu v krvi.
- Opuchnutie rúk a nôh.
- Narušený spánok alebo neobvyklé sny,
- Strata sexuálnej túžby.
- Krvácanie z nosa, bolesť v krku alebo zápal nosových ciest (sinusitída).
- Poruchy zraku alebo suché oči.
- Neobvyklý moč alebo častejšie močenie.

- Poruchy menštruácie.
- Neobvyklé výsledky krvných testov ukazujúce, že sa zmenil počet bielych krviniek.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

5. AKO UCHOVÁVAŤ LIEKY OBSAHUJÚCE MODAFINIL

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie uvedenom na blistri a na vonkajšom obale po „Exp“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahujú lieky obsahujúce Modafinil

Každá tableta obsahuje modafinil (buď 100 mg alebo 200 mg) ako účinnú látku. Tablety obsahujú aj [bude doplnené v jednotlivých štátoch] ako pomocné látky.

Ako vyzerajú lieky obsahujúce Modafinil a obsah balenia

[Bude doplnené v jednotlivých štátoch]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Príloha I - bude doplnené v jednotlivých krajinách]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledujúcimi názvami:

[Pozri Príloha I - bude doplnené v jednotlivých krajinách]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

PRÍLOHA IV

PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh splnili tieto podmienky:

Komunikácia

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh by mali informovať zdravotníckych odborníkov o výsledku tohto skúmania modafinilu prostredníctvom priamej komunikácie so zdravotníckymi odborníkmi (DHPC), ktorá sa má distribuovať v pondelok, 5 dní po prijatí rozhodnutia Európskej komisie. Spolu s výborom CHMP boli schválené kľúčové informácie a každý členský štát zabezpečí, aby boli príslušné informácie uvedené v preklade v ich štátnom jazyku.

Kardiovaskulárne účinky

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh predložia do 3 mesiacov od rozhodnutia komisie analýzu realizovateľnosti epidemiologickej štúdie skúmajúcej kardiovaskulárnu bezpečnosť. Výsledkom tejto štúdie by mal byť: prvý výskyt infarktu myokardu, smrť v dôsledku kardiovaskulárnej udalosti, hospitalizácia v dôsledku kardiovaskulárnej udalosti a mortalita z akejkoľvek príčiny. Keď analýza realizovateľnosti preukáže, že je realizovateľná vedecky platná a vhodná štúdia s náležitým rozvrhom, držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzujú, že do 2 mesiacov predložia podrobný protokol a do 6 mesiacov po ukončení štúdie predložia záverečnú správu o štúdiu.

Použitie mimo schválených indikácií

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočnia retrospektívnu štúdiu skúmajúcu použitie modafinilu v podmienkach primárnej starostlivosti, pričom použijú prinajmenšom analyzované údaje z databázy výskumu lekárskej praxe v Spojenom kráľovstve (GPRD). Zváži sa tiež použitie databáz v iných krajinách EÚ, napríklad z Inštitútu pre výskum výsledkov týkajúcich sa liekov (PHARMO) v Holandsku a od spoločnosti CegeDim vo Francúzsku. Štúdia by sa mala začať do 2 mesiacov od rozhodnutia komisie a záverečná správa by sa mala predložiť do 6 mesiacov od začatia štúdie.

Kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočnia farmakoepidemiologickú štúdiu, v ktorej použijú prepojené databázy nárokov v Spojených štátoch s cieľom podrobnejšie vyhodnotiť výskyt Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Začiatok tejto štúdie sa plánuje na september 2010 a záverečná správa bude predložená v 4. štvrtroku 2011.

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh budú pokračovať v sledovaní závažných kožných reakcií registrovaných v nemeckom registri závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR). Údaje budú predložené v budúcich správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku modafinil.

Zneužitie, nesprávne a nevhodné použitie

Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh sprístupnia a predložia údaje zo štúdie o rekreačnom používaní a zneužívaní lieku medzi univerzitnými študentmi v Spojenom kráľovstve, ktoré vyvinulo Centrum verejného zdravia Školy farmácie a biomolekulárnych vied na Liverpoolskej univerzite Johna Mooresa (Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences – Liverpool John Moores University). Údaje by sa mali predložiť bezprostredne po ich sprístupnení výskumníkmi. Aktualizácie údajov zo štúdie sa majú predložiť v budúcich správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku modafinil.

Gravidita a laktácia

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zaviedol register gravidity v Spojených štátoch s cieľom systematicky zbierať údaje o vplyve vystavenia sa modafinilu v prípade žien v plodnom veku počas gravidity a pôrodu. Aktualizácie údajov z tohto registra budú predložené v budúcich správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku modafinil.

Hneď po vydaní rozhodnutia Komisie musia držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh predložiť aktualizovanú verziu plánu riadenia rizík príslušným vnútroštátnym úradom, v ktorom zohľadnia všetky odporúčania výboru CHMP počas konania a zahrnú všetky štúdie stanovené ako podmienky pre povolenie na uvedenie lieku na trh.