

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Modafinil Emona 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 200 mg modafinil

Bevat ongeveer 102 mg lactose per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte capsulevormige tablet met inscriptie "M" op de ene zijde en "200 MG" op de andere zijde, met een breuklijn tussen 200 en MG.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Modafinil Emona zijn geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van overmatige slaperigheid geassocieerd met narcolepsie met of zonder kataplexie.

Overmatige slaperigheid wordt gedefinieerd als moeite hebben met waakzaam blijven en een vergrote kans om in slaap te vallen in daarvoor niet passende situaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door of onder begeleiding van een arts met de juiste kennis van de genoemde stoornissen (zie rubriek 4.1). De diagnose narcolepsie moet worden gesteld volgens de International Classification of Sleep Disorders (ICSD2)-richtlijn.

Patiëntbewaking en klinische beoordeling van de behoefte aan behandeling moeten periodiek worden uitgevoerd.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 200 mg per dag. De totale dagelijkse dosis kan worden ingenomen als een enkele dosis 's ochtends of als twee doses, 's ochtends en om 12 uur 's middags, volgens de beoordeling van de patiënt door de arts en de respons van de patiënt.

Bij patiënten met onvoldoende reactie op de eerste dosis 200 mg modafinil kunnen doses tot 400 mg in een of twee gedeelde doses worden gegeven.

Langdurig gebruik

Artsen die modafinil langdurig voorschrijven, moeten het langdurig gebruik bij de individuele patiënten periodiek herbeoordelen omdat de werkzaamheid van modafinil op de lange termijn niet is beoordeeld (> 9 weken).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende informatie om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen van dosering bij patiënten

met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosering van modafinil moet met de helft worden verminderd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van modafinil bij oudere patiënten. Gezien de mogelijkheid van een lagere klaring en een verhoogde systemische blootstelling, wordt aangeraden dat patiënten ouder dan 65 jaar de behandeling beginnen met 100 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Modafinil moet niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege bezorgdheid om veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie of bij patiënten met cardiale aritmieën.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diagnostiek bij slaapstoornissen

Modafinil mag alleen worden gebruikt bij patiënten bij wie hun extreme slaperigheid volledig is onderzocht en bij wie de diagnose narcolepsie is gesteld volgens de ICSD-criteria voor diagnostiek. Meestal omvat een dergelijke beoordeling, naast de voorgeschiedenis van de patiënt, slaapregistraties in een laboratoriumsetting en uitsluiting van andere mogelijke oorzaken van de waargenomen hypersomnie.

Ernstige uitslag, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Ernstige uitslag waarvoor ziekenhuisopname en stopzetting van de behandeling nodig was en die optrad binnen 1 tot 5 weken na de start van de behandeling is gemeld bij het gebruik van modafinil. Geïsoleerde gevallen zijn ook gemeld na langdurige behandeling (bijv. 3 maanden). In klinisch onderzoek met modafinil was de incidentie van uitslag bij pediatrische patiënten (leeftijd < 17 jaar) die leidde tot stopzetting van de behandeling ongeveer 0,8% (13 van de 1585); hierbij is ernstige uitslag inbegrepen. Er is geen ernstige huiduitslag gemeld in klinisch onderzoek bij volwassenen (0 van de 4264) met modafinil. **Modafinil moet worden stopgezet bij het eerste teken van uitslag en niet opnieuw worden gestart** (zie rubriek 4.8).

Zeldzame gevallen van ernstige of levensbedreigende uitslag, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) zijn wereldwijd sinds de introductie van het product gemeld bij volwassenen en kinderen.

Pediatrische toepassing

Omdat de veiligheid en werkzaamheid in gecontroleerd onderzoek bij kinderen niet zijn vastgesteld en gezien het risico op ernstige cutane overgevoeligheid en psychische bijwerkingen wordt gebruik van modafinil niet aanbevolen.

Multi-orgaanovergevoeligheidsreactie

Er zijn multi-orgaanovergevoeligheidsreacties opgetreden, waaronder minstens één met dodelijke afloop sinds de introductie van het product, die qua tijdstip rond de instelling van modafinil optraden.

Hoewel het aantal meldingen beperkt is, kunnen multi-orgaanovergevoelighedsreacties tot ziekenhuisopname leiden of levensbedreigend zijn. Er zijn geen factoren bekend die het risico op het optreden of de ernst van de multi-orgaanovergevoelighedsreacties in samenhang met modafinil voorspellen. De objectieve en subjectieve verschijnselen van deze aandoening waren divers; de meeste patiënten echter, hoewel niet alle, meldden zich met koorts en uitslag waarbij ook andere organen betrokken waren. Andere bijkomende manifestaties waren myocarditis, hepatitis, afwijkende uitslagen van leverfunctieonderzoek, hematologische afwijkingen (bijvoorbeeld eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie), pruritus en asthenie.

Omdat multi-orgaanovergevoeligheid zich wisselend manifesteert, kunnen andere, hier niet genoemde verschijnselen en symptomen gerelateerd aan andere organen optreden.

Wanneer een multi-orgaanovergevoelighedsreactie wordt vermoed, moet modafinil worden stopgezet.

Psychische stoornissen

Patiënten moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna geregeld tijdens de behandeling worden gecontroleerd op het ontstaan van nieuwe of verergering van eerder bestaande psychische stoornissen (zie hieronder en rubriek 4.8). Als er psychische verschijnselen optreden in samenhang met behandeling met modafinil, moet modafinil worden stopgezet en niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij het geven van modafinil aan patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen waaronder psychose, depressie, manie, hevige angst, agitatie, slapeloosheid of misbruik van middelen (zie hieronder).

Angst

Modafinil gaat gepaard met het optreden of erger worden van angst. Patiënten met hevige angst mogen alleen met modafinil worden behandeld in een specialistische setting.

Zelfmoordgerelateerd gedrag

Zelfmoordgerelateerd gedrag (waaronder zelfmoordpogingen en gedachten aan zelfmoord) zijn gemeld bij patiënten die met modafinil werden behandeld. Met modafinil behandelde patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden of erger worden van zelfmoordgerelateerd gedrag. Als zelfmoordgerelateerde verschijnselen optreden in samenhang met modafinil moet de behandeling worden stopgezet.

Psychotische of manische verschijnselen

Modafinil gaat gepaard met het optreden of verergeren van psychotische of manische verschijnselen (waaronder hallucinaties, waanbeelden, agitatie of manie). Met modafinil behandelde patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden of erger worden van psychotische of manische verschijnselen. Als psychotische of manische verschijnselen optreden, kan het nodig zijn om modafinil stop te zetten.

Bipolaire aandoeningen

Modafinil moet bij patiënten met bipolaire aandoeningen als co-morbiditeit voorzichtig worden toegepast omdat dit bij deze patiënten een gemengde/manische episode kan uitlokken.

Agressief of vijandig gedrag

Door behandeling met modafinil kan agressief of vijandig gedrag optreden of erger worden. Met modafinil behandelde patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden of erger worden van agressief of vijandig gedrag. Als er verschijnselen optreden kan het nodig zijn modafinil stop te zetten.

Cardiovasculaire risico's

Bij alle patiënten wordt een ECG aanbevolen voordat behandeling met modafinil wordt ingesteld. Patiënten met afwijkende bevindingen moeten nader door een specialist worden onderzocht en behandeld voordat behandeling met modafinil wordt overwogen.

Bloeddruk en hartslag moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die modafinil krijgen.

Modafinil moet worden stopgezet bij patiënten die aritmie of matige tot ernstige hypertensie krijgen en mag niet opnieuw gestart worden tot de aandoening afdoende beoordeeld en behandeld is. Tabletten modafinil worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van linkerventrikelhypertrofie of cor pulmonale en bij patiënten met een mitralisklepprolaps die mitralisklepprolapssyndroom hebben gekregen bij eerdere behandeling met CZS-stimulantia. Dit syndroom kan aanwezig zijn bij ischemische veranderingen in het ECG, pijn op de borst of aritmie.

Slapeloosheid

Omdat modafinil de alertheid bevordert, moet men bedacht zijn op verschijnselen van slapeloosheid.

Goede slaapgewoonten

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van het feit dat modafinil geen vervanging is voor slapen en dat goede slaapgewoonten moeten worden gehandhaafd. Bij het toezien op goede slaapgewoonten kan een beoordeling van het cafeïnegebruik horen.

Patiënten die steroïde anticonceptiva gebruiken

Seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie toepassen voordat zij modafinil gaan gebruiken. Omdat de werkzaamheid van steroïde anticonceptiva bij gebruik van modafinil verminderd kan zijn, worden alternatieve of gelijktijdige methodes van geboortebeperving aanbevolen tot twee maanden na stopzetting van modafinil (zie ook rubriek 4.5 voor mogelijke interactie met steroïde anticonceptiva).

Misbruik, verkeerd gebruik, recreatief gebruik

Omdat uit onderzoek met modafinil blijkt dat het middel kan leiden tot afhankelijkheid, kan de mogelijkheid van afhankelijkheid bij langdurig gebruik niet geheel worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van modafinil aan patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving aan alcohol, geneesmiddelen of drugs.

Modafinil Emona 200 mg bevat lactose en mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Modafinil kan het eigen metabolisme verhogen door inductie van CYP3A4/5-activiteit, maar het effect is bescheiden en heeft waarschijnlijk geen klinische consequenties van belang.

Anticonvulsiva: Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van de CYP-activiteit, zoals carbamazepine en fenobarbital, kunnen de plasmaconcentraties van modafinil verminderen. Gezien een mogelijke remming van CYP2C19 door modafinil en onderdrukking van CYP2C9 kan de klaring van fenytoïne verminderd zijn bij gelijktijdige toediening met modafinil. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van fenytoïnetoxiciteit en het kan gepast zijn om de plasmaconcentraties van fenytoïne herhaaldelijk te meten na instelling of bij stopzetting van de behandeling met modafinil.

Steroïde anticonceptiva: De werkzaamheid van steroïde anticonceptiva kan als gevolg van CYP3A4/5-inductie door modafinil verminderd zijn. Andere of gelijktijdige methoden van geboortebeperving worden aanbevolen voor patiënten die met modafinil worden behandeld. Voor een adequate anticonceptie moet het gebruik van deze methoden tot twee maanden na stopzetting van modafinil worden voortgezet.

Antidepressiva: Enkele tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers worden grotendeels gemetaboliseerd door CYP2D6. Bij CYP2D6-deficiënte patiënten (ongeveer 10% van een blanke populatie) wordt een normaal gesproken aanvullende metabole pathway met CYP2C19 belangrijker. Omdat modafinil CYP2C19 kan remmen, kan het nodig zijn de doses van de antidepressiva bij zulke patiënten te verlagen.

Anticoagulantia: Gezien de mogelijke onderdrukking van CYP2C9 door modafinil kan de klaring van warfarine verminderd zijn als modafinil gelijktijdig wordt toegediend. De protrombinetijd moet gedurende de eerste 2 maanden van gebruik van modafinil en na verandering van de dosering van modafinil regelmatig worden gecontroleerd.

Andere geneesmiddelen: Stoffen die grotendeels via het CYP2C19-metabolisme worden geëlimineerd, zoals diazepam, propranolol en omeprazol hebben bij gelijktijdige toediening van modafinil mogelijk een verminderde klaring, het kan daarom nodig zijn de dosis te verlagen. Daarnaast is *in-vitro*-inductie van CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4/5-activiteit waargenomen in humane hepatocyten; als dit *in vivo* optreedt, kan dit de concentraties in het bloed van door deze enzymen gemetaboliseerde geneesmiddelen verminderen, waarmee mogelijk ook de therapeutische werkzaamheid afneemt. Resultaten uit klinisch interactieonderzoek maken aannemelijk dat het effect mogelijk het grootst is op substraten van CYP3A4/5 die aanzienlijke presystemische eliminatie ondergaan, met name via CYP3A-enzymen in het spijsverteringskanaal. Voorbeelden daarvan zijn ciclosporine, hivproteaseremmers, buspiron, triazolam, midazolam en de meeste calciumantagonisten en statinen. Bij één melding werd een verlaging van de ciclosporineconcentratie met 50% waargenomen bij een patiënt die ciclosporine kreeg en bij wie gelijktijdige behandeling met modafinil werd ingesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Op basis van beperkte ervaring bij mensen uit een zwangerschapsregister en spontane melding wordt vermoed dat modafinil congenitale misvormingen veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap.

Bij dieronderzoek zijn toxische effecten op de voortplanting waargenomen (zie rubriek 5.3).

Modafinil mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Omdat modafinil de werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderen, zijn andere aanvullende methodes van geboortebeperving vereist (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat modafinil/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden (voor details zie rubriek 5.3).

Modafinil mag niet worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die modafinil gebruiken en abnormaal slaperig zijn, moet worden verteld dat hun mate van alertheid mogelijk niet naar normaal terugkeert. Patiënten met extreme slaperigheid, waaronder gebruikers van modafinil, moeten frequent worden herbeoordeeld op hun mate van slaperigheid; waar gepast moet hun geadviseerd worden om niet te rijden en om andere mogelijk gevaarlijke activiteiten te vermijden. Ongewenste effecten zoals wazig zien of duizeligheid kunnen ook de rijvaardigheid beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken en/of als post-marketingervaring. De

frequentie van bijwerkingen die ten minste beschouwd werden als mogelijk behandelingsgerelateerd in klinische onderzoeken bij 1561 patiënten die modafinil gebruikten, was als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $\leq 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest gemelde bijwerking is hoofdpijn, waarvan ongeveer 21% van de patiënten last heeft. Deze is meestal licht of matig, dosisafhankelijk en verdwijnt binnen een paar dagen.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: faryngitis, sinusitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: eosinofilie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: lichte allergische reactie (bijvoorbeeld verschijnselen van hooikoorts)

Niet bekend: angio-oedeem, urticaria (netelroos). Overgevoelighedsreacties (gekenmerkt door symptomen zoals koorts, uitslag, lymfadenopathie en aangetoonde gelijktijdige aantasting van organen)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Soms: hypercholesterolemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, verhoogde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, depressie, abnormaal denken, verwarring

Soms: slaapstoornis, emotionele labiliteit, verminderde libido, vijandigheid, depersonalisatie, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal dromen, agitatie, agressie, zelfmoordgedachten

Zelden: hallucinaties, manie, psychose

Niet bekend: waanbeelden

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie

Soms: dyskinesie, hypertonie, hyperkinesie, amnesie, migraine, tremoren, vertigo, CZS-stimulatie, hypesthesie, incoördinatie, bewegingsstoornis, spraakstoornis, gestoorde smaakgevoelings

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien

Soms: afwijkingen in gezichtsveld, droog oog

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Soms: extrasystoles, aritmie, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie

Soms: hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu, meer hoesten, astma, epistaxis, rhinitis

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, droge mond, diarree, dyspepsie, obstipatie

Soms: flatulentie, reflux, braken, dysfagie, glossitis, mondzweertjes

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: zweten, uitslag, acné, pruritus

Niet bekend: ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: rugpijn, nekpijn, myalgie, myasthenie, kramp in de benen, artralgie, spiertrekkingen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: afwijkende urine, toegenomen frequentie van urineren

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: menstruatiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, pijn op de borst

Soms: perifere oedeem, dorst

Onderzoeken

Vaak: afwijkende uitslagen van leverfunctieonderzoek, dosisgerelateerde verhogingen van alkalische fosfatase en gammaglutamyltransferase zijn waargenomen

Soms: afwijkend ECG, gewichtstoename, gewichtsafname

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen die vaak gepaard gaan met een overdosis modafinil, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, waren onder meer: slapeloosheid; symptomen aan het centraal zenuwstelsel zoals rusteloosheid, desoriëntatie, verwarring, opwindend en hallucinaties; veranderingen in de spijsvertering zoals misselijkheid en diarree; en cardiovasculaire veranderingen zoals tachycardie, bradycardie, hypertensie en pijn op de borst.

Behandeling:

Opwekken van braken of maagspoeling moet worden overwogen. Ziekenhuisopname en observatie van psychomotorische status; cardiovasculaire monitoring of observatie tot de symptomen bij de patiënt zijn verdwenen, worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanalepticum, centraal werkend sympathomimeticum, ATC-code: N06BA

Modafinil stimuleert waakzaamheid in een groot aantal soorten, waaronder de mens. Het/de precieze werkingsmechanisme (n) waarmee modafinil waakzaamheid stimuleert is/zijn onbekend.

In niet-klinische modellen heeft modafinil zwakke tot verwaarloosbare interacties met receptoren die zijn betrokken bij de regulering van de slaap-waaktoestand (bijv. adenosine, benzodiazepine, dopamine, GABA, histamine, melatonine, norepinefrine, orexine en serotonine). Modafinil remt ook niet de werking van adenylylcyclase, catechol-O-methyltransferase, glutaminezuurdecarboxylase

MAO-A of -B, stikstofoxidesynthase, fosfodi-esterases II-VI of tyrosinehydroxylase. Hoewel modafinil geen dopaminereceptoragonist met directe werking is, wijzen *in-vitro*-en *in-vivo*gegevens erop dat modafinil zich bindt aan de dopaminetransporteur en dopamineheropname remt. De waakzaamheid-stimulerende effecten van modafinil worden geantagoniseerd door D1-/D2-receptorantagonisten wat suggereert dat het een indirecte agonistische werking heeft.

Modafinil lijkt geen directe α_1 -adrenoceptoragonist te zijn. Modafinil bindt echter aan de norepinefrinetransporteur en remt de opname van norepinefrine, maar deze interacties zijn zwakker dan interacties die werden waargenomen met de dopaminetransporteur. Hoewel door modafinil geïnduceerde waakzaamheid kan worden verzwakt door de α_1 -adrenoceptorantagonist, prazosine, is modafinil inactief in andere testsystemen (bijv. vas deferens) die gevoelig zijn voor α -adrenoceptoragonisten.

In niet-klinische modellen verhogen gelijke waakzaamheid-stimulerende doses methylfenidaat en amfetamine de neuronale activiteit in de hersenen, terwijl modafinil, in tegenstelling tot de klassieke psychomotorische stimulantia, vooral effect heeft op hersenregio's die zijn betrokken bij het reguleren van opwinding, slaap, waken en alertheid.

Bij mensen herstelt en/of verbetert modafinil het niveau en de duur van waakzaamheid en alertheid overdag op een dosisgerelateerde manier. De toediening van modafinil leidt tot elektrofysiologische veranderingen die wijzen op een verhoogde alertheid en verbeteringen in objectieve metingen van het vermogen om aanhoudend waakzaam te blijven.

De werkzaamheid van modafinil bij patiënten met obstructieve slaapapneu (OSAS) die ondanks behandeling met continue positieve luchtdruk toch overdag extreem slaperig blijven, is in kortdurende gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies onderzocht. Hoewel er statistisch significante verbeteringen in de slaperigheid werden opgemerkt, waren de omvang van het effect en de response rate op modafinil naar objectieve maatstaven gering en beperkt tot een kleine subgroep van de behandelde patiënten. In dat licht, en gezien het bekende veiligheidsprofiel, weegt het aangetoonde effect niet op tegen de risico's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Modafinil is een racemisch middel en de enantiomeren hebben verschillende farmacokinetica waar de eliminatiehalfwaardetijd van de R-isomeer driemaal de halfwaardetijd is van de S-isomeer bij volwassenen.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van modafinil zijn lineair en tijdsafhankelijk. De systemische blootstelling neemt toe op een dosisproportionele manier over het bereik van 200-600 mg.

Absorptie

Modafinil wordt goed geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentratie ongeveer twee tot vier uur na toediening wordt bereikt.

Voedsel heeft geen effect op de algehele biologische beschikbaarheid van modafinil; de absorptie (t_{max}) kan echter met ongeveer één uur vertraagd zijn als het ingenomen wordt met voedsel.

Distributie

Modafinil wordt matig gebonden aan plasmaproteïne (ongeveer 60%), vooral aan albumine, wat erop wijst dat er een laag risico is van interactie met sterk gebonden geneesmiddelen.

Biotransformatie

Modafinil wordt door de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabooliet (40-50% van de dosis), modafinilzuur, heeft geen farmacologische activiteit.

Eliminatie

De uitscheiding van modafinil en zijn metaboolieten is vooral renaal, met een klein percentage dat

onveranderd wordt uitgescheiden (< 10% van de dosis).

De effectieve eliminatiehalfwaardetijd van modafinil na meerdere doses is ongeveer 15 uur.

Nierinsufficiëntie

Ernstig chronisch nierfalen (creatinineklaring tot maximaal 20 ml/min) beïnvloedde niet significant de farmacokinetica van modafinil, dat werd toegediend in 200 mg, maar blootstelling aan modafinilzuur was negenmaal verhoogd. Er is onvoldoende informatie om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen van dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met cirrose werd de orale klaring van modafinil verminderd met ongeveer 60% en de steady-stateconcentratie verdubbeld, in vergelijking met waarden bij gezonde proefpersonen. De dosering van modafinil moet met de helft worden verminderd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van modafinil bij oudere patiënten. Gezien de mogelijkheid van een lagere klaring en een verhoogde systemische blootstelling, wordt het aangeraden dat patiënten ouder dan 65 jaar de behandeling beginnen met 100 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Voor patiënten van 6 tot 7 jaar is de geschatte halfwaardetijd ongeveer 7 uur en verhoogt met de leeftijdsverhoging tot de halfwaardetijden die van volwassenen (ongeveer 15 uur) naderen. Dit verschil in klaring wordt gedeeltelijk geneutraliseerd doordat jongere patiënten kleiner en lichter zijn, wat resulteert in een vergelijkbare blootstelling na toediening van vergelijkbare doses. Er zijn hogere concentraties van een van de circulerende metabolieten, modafinilsulfoon, aanwezig bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen.

Daarnaast is na een herhaalde dosistoediening van modafinil aan kinderen en adolescenten een tijdsafhankelijke reductie in de systemische blootstelling waargenomen, die ongeveer in week 6 constant wordt. Wanneer de steady-state is bereikt, lijken de farmacokinetische eigenschappen van modafinil niet te veranderen bij voortgezette toediening gedurende maximaal 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken met enkele en herhaalde dosering hebben geen toxisch effect bij dieren aangetoond.

Modafinil wordt niet beschouwd als mutageen of carcinogeen.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen gaf een verhoogde incidentie te zien in afwijkingen aan het skelet (verandering in het aantal ribben en vertraagde ossificatie), embryofoetale lethaliteit (peri-implantatieverlies en resorptie) en enige aanwijzingen voor een toename in doodgeboortes (alleen ratten), zonder toxiciteit bij de moeder, bij klinisch relevante concentraties. Er was geen effect op de fertiliteit en geen aanwijzing voor teratogeen potentieel bij systemische blootstellingen die equivalent zijn aan de maximale bij mensen aanbevolen dosis.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit gaf geen effect te zien op de fertiliteit, noch enig teratogeen effect, noch enig effect op de levensvatbaarheid, groei of ontwikkeling van de nakomelingen.

Blootstelling van dieren aan modafinil, gebaseerd op werkelijke plasmaconcentraties in algemeen toxicologische, voortplantings- en carcinogeniciteitsonderzoeken was minder dan of gelijk aan die welke bij mensen wordt verwacht. Dit feit is het resultaat van een metabolische auto-inductie die in preklinische onderzoeken is opgemerkt. De blootstelling van dieren aan modafinil met een dosis op basis van mg/kg was in de algemene toxicologische, voortplantings- en carcinogeniciteitsonderzoeken echter groter dan de verwachte blootstelling, die berekend is op een vergelijkbare basis bij mensen.

Bij een peri-postnataal onderzoek bij ratten was de concentratie modafinil in de moedermelk ongeveer 11,5 keer hoger dan in het plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crospovidon (Type A)
Crospovidon (Type B)
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Povidon K-90
Povidon K-30
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silicium
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar blisterverpakking
Alu/Alu blisterverpakking
Verpakkingsgrootte 10 of 30 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Emona Biopharma d.o.o.,
Dunajska cesta 177,
1000 Ljubljana, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102360

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10/05/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 10 april 2021.