

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:

ASPENDOS 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg Modafinil

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 84,0 mg lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tablet met een diameter van 9 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische Indicaties

ASPENDOS is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van overmatige slaperigheid die in verband wordt gebracht met narcolepsie, met of zonder kataplexie.

Overmatige slaperigheid wordt gedefinieerd als het met moeite wakker kunnen blijven en een verhoogde kans op het in slaap vallen op ongewenste momenten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart door of onder toezicht van een arts met voldoende kennis van de geïndiceerde aandoeningen (zie rubriek 4.1).

Een diagnose van narcolepsie moet worden gesteld volgens de International Classification of Sleep Disorders (ICSD2) richtlijn.

Patiëntenbewaking en klinische beoordeling van de noodzaak voor behandeling dient op een periodieke basis te worden uitgevoerd.

Dosering

De aanbevolen dagelijkse aanvangsdosis is 200 mg. De totale dagelijkse dosis kan worden genomen als een enkele dosis in de ochtend of als twee gedeelde doses in de ochtend en in de middag, in overeenstemming met de patiëntenbeoordeling van de arts en de reactie van de patiënt.

Doses tot 400 mg in één dosis of verdeeld in twee doses kunnen worden gebruikt bij patiënten met een onvoldoende reactie op de begindosis van 200 mg modafinil.

Langetermijngebruik

Artsen die modafinil voor langere tijd voorschrijven moeten het langdurige gebruik bij individuele patiënten periodiek herevalueren omdat de werkzaamheid van modafinil op lange termijn niet is geëvalueerd (> 9 weken).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om de veiligheid en de werkzaamheid vast te stellen van de toediening bij patiënten met een nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosering van modafinil moet met de helft worden gereduceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Modafinil mag niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 18 jaar vanwege veiligheids- en de werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten moeten heel worden doorgeslikt.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ongecontroleerde, matige tot ernstige, hypertensie en bij patiënten met hartritmestoornissen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruikDiagnose van slaapstoornissen

Modafinil mag alleen worden gebruikt bij patiënten bij wie de overmatige slaperigheid volledig geëvalueerd is en bij wie een diagnose van narcolepsie is gesteld overeenkomstig met de ICSD diagnostische criteria. Een dergelijk evaluatie bestaat meestal uit, in aanvulling op de geschiedenis van de patiënt, slaapmetingtests in een laboratoriumomgeving en uitsluiting van andere mogelijk oorzaken van de waargenomen hypersomnie.

Ernstige huiduitslag, inclusief het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen.

Bij gebruik van modafinil is ernstige huiduitslag leidend tot ziekenhuisopname en het stopzetten van de behandeling gemeld, optredend binnen 1 tot 5 weken na de start van de behandeling. Geïsoleerde gevallen zijn ook gemeld na langdurige behandeling (bijv. 3 maanden). In klinische studies met modafinil was de incidentie van huiduitslag resulterend in het staken van de behandeling bij pediatriese patiënten (leeftijd < 17 jaar) ongeveer 0,8% (13 per 1585); hierbij is ernstige uitslag inbegrepen. In klinische studies met modafinil bij volwassenen zijn geen gevallen van ernstige huiduitslag gemeld (0 van de

4264). *De behandeling met modafinil moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van huiduitslag en mag niet opnieuw gestart worden (zie rubriek 4.8).*

Zeldzame gevallen van ernstige of levensbedreigende huiduitslag, inclusief het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn wereldwijd sinds de introductie van het product gerapporteerd bij volwassenen en kinderen.

Pediatrische patiënten

Omdat in gecontroleerde studies de veiligheid en werkzaamheid van Aspendos bij kinderen niet zijn vastgesteld en vanwege het risico op ernstige overgevoeligheid van de huid en psychiatrische bijwerkingen, wordt het gebruik van modafinil niet aanbevolen bij pediatrisch patiënten.

Overgevoeligheidsreacties van meerdere organen

Overgevoeligheidsreacties van meerdere organen, waaronder ten minste één met dodelijke afloop sinds de introductie van het product, hebben plaatsgevonden in nauw temporeel verband met de start van het gebruik van modafinil.

Hoewel het aantal meldingen beperkt is, kunnen overgevoeligheidsreacties van meerdere organen leiden tot ziekenhuisopname of levensbedreigend zijn. Er zijn geen factoren bekend die het risico van een voorval of de ernst van overgevoeligheidsreacties van meerdere organen, welke geassocieerd worden met het gebruik van modafinil, voorspellen. Verschijnselen en symptomen van deze aandoening zijn divers; de meeste patiënten echter, hoewel niet alle, melden zich met koorts en huiduitslag waarbij ook andere organen betrokken waren. Andere hiermee geassocieerde verschijnselen waren o.a. myocarditis, hepatitis, afwijkende uitslagen bij leverfunctieonderzoeken, hematologische afwijkingen (bijv. eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie), pruritus en asthenie.

Omdat een overgevoeligheidsreactie van meerdere organen wisselend is in haar uitingsvorm, kunnen andere symptomen en verschijnselen in het orgaansysteem, dan hier vermeld, zich voordoen.

Als een overgevoeligheidsreactie van meerdere organen wordt vermoed, moet de behandeling met modafinil worden gestaakt.

Psychische stoornissen

Bij elke aanpassing van de dosis en daarna regelmatig tijdens de behandeling moeten patiënten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van *de novo* of op verergering van reeds bestaande psychische stoornissen (zie hieronder en rubriek 4.8). Wanneer er zich psychiatrische symptomen voordoen die verband houden met de behandeling met modafinil, moet de behandeling met modafinil gestopt worden en mag niet weer opnieuw gestart worden.

Voorzichtigheid is gebodne bij het geven van modafinil aan patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen, inclusief psychose, depressie, manie, grote angst, agitatie, slapeloosheid of middelenmisbruik (zie hieronder).

Angst

Het gebruik van modafinil wordt geassocieerd met het ontstaan of verergeren van angst. Patiënten met grote angst dienen uitsluitend onder gespecialiseerd medisch toezicht modafinil te gebruiken.

Suicidegerelateerd gedrag

Suicidegerelateerd gedrag (waaronder zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) is gemeld bij patiënten die behandeld werden met modafinil. Patiënten die behandeld worden met modafinil dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van suicidegerelateerd gedrag. Als suicidegerelateerde symptomen zich ontwikkelen, in samenhang met het gebruik van modafinil, moet de behandeling worden gestaakt.

Psychotische of manische symptomen

Modafinil wordt geassocieerd met het ontstaan of verergeren van psychotische symptomen of manische symptomen (waaronder hallucinaties, waanideeën, agitatie of manie). Patiënten die behandeld worden met modafinil moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op het optreden of verergeren van psychotische of manische symptomen. Wanneer zich psychotische of manische symptomen voordoen, kan het nodig zijn het gebruik van modafinil te staken.

Bipolaire stoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van modafinil door patiënten met een comorbide, bipolaire stoornis uit voorzorg voor een mogelijke, onverwachte gemengde/manische episode bij zulke patiënten.

Agressief of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressief of vijandig gedrag kan worden veroorzaakt door behandeling met modafinil.

Patiënten die behandeld worden met modafinil dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden of op verergering van agressief of vijandig gedrag. Als er zich symptomen voordoen, kan het nodig zijn om het gebruik van modafinil te staken.

Cardiovasculaire risico's

Bij alle patiënten wordt een ECG aanbevolen voordat behandeling met modafinil wordt gestart. Patiënten met abnormale uitslagen dienen verder specialistisch te worden onderzocht en dienen een behandeling te ontvangen voordat een behandeling met modafinil wordt overwogen.

Bij patiënten die modafinil gebruiken, dienen de bloeddruk en hartslag regelmatig te worden gecontroleerd. De behandeling met modafinil dient te worden gestaakt bij patiënten die een aritmie of matige tot ernstige hypertensie ontwikkelen en niet opnieuw te worden gestart tot de aandoening voldoende is onderzocht en behandeld.

Het gebruik van modafiniltabletten wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van linkerventrikelhypertrofie of cor pulmonale en bij patiënten met mitralisklepprolaps die eerder het mitralisklepprolaps-syndroom hebben ervaren bij gebruik van stimulantia van het CZS. Dit syndroom kan

gepaard gaan met ischemische ECG-veranderingen, pijn op de borst of aritmie.

Slapeloosheid

Omdat modafinil de waakzaamheid bevordert, moet er worden gelet op verschijnselen van slapeloosheid.

Behouden van slaapgewoonten

Aan patiënten dient te worden geadviseerd dat modafinil geen vervanging is voor slaap en dat goede slaapgewoonten behouden moeten worden. Stappen om goede slaapgewoonten te behouden kan een beoordeling van de cafeïne-inname inhouden.

Patiënten die steroïde anticonceptiva gebruiken

Seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen met het gebruik van een anticonceptivum te zijn gestart voordat ze modafinil gaan gebruiken. Aangezien de effectiviteit van steroïde anticonceptiva bij gebruik van modafinil verminderd kan zijn, worden alternatieve of het gelijktijdig gebruik met andere anticonceptiemethoden aanbevolen. Na het staken van de behandeling met modafinil is het noodzakelijk hier nog gedurende twee maanden mee door te gaan (zie ook 4.5 ‘Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie’ voor potentiële interacties met steroïde anticonceptiva).

Misbruik, verkeerd gebruik, recreatief gebruik en afhankelijkheid

Er heeft onderzoek met modafinil plaatsgevonden waaruit blijkt dat het middel kan leiden tot afhankelijkheid. De mogelijkheid van afhankelijkheid bij landurig gebruik kan niet geheel worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van modafinil aan patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen (zie boven), een voorgeschiedenis van verslaving aan alcohol, geneesmiddelen of drugs.

ASPENDOS tabletten bevatten lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Modafinil kan zijn eigen metabolisme verhogen door inductie van CYP3A4/5-activiteit maar het effect is bescheiden en het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significante gevolgen heeft.

Anticonvulsiva: Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van de activiteit van CYP-enzymen, zoals carbamazepine en fenobarbital, kunnen de plasmaspiegels van modafinil verlagen. De klaring van fenytoïde kan verminderd zijn bij gelijktijdig gebruik met modafinil, als gevolg van een

mogelijke remming van de activiteit van het CYP2C19-enzym door modafinil en onderdrukking van het CYP2C9-enzym. Patiënten dienen op verschijnselen van fenytoïnetoxiciteit gecontroleerd te worden, en het kan gepast zijn om de plasmaconcentraties van fenytoïne herhaaldelijk te meten, na de start of bij stopzetting van de behandeling met modafinil.

Steroïde anticonceptiva: De effectiviteit van steroïde anticonceptiva kan worden verminderd als gevolg van inductie van CYP3A4/5-enzym door modafinil. Het gebruik van alternatieve of aanvullende anticonceptiemethoden wordt aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met modafinil. Voor een adequate anticonceptie moet het gebruik van deze methoden tot twee maanden na stopzetting van de behandeling met modafinil, worden voortgezet.

Antidepressiva: Een aantal tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers worden in grote mate door CYP2D6-enzym gemetaboliseerd. Van patiënten met een CYP2D6-deficiënte (ongeveer 10% van de blanke populatie) wordt de normaliter, ondergeschikte, metabolische route met betrekking tot het CYP2C19-enzym route belangrijker. Omdat modafinil de activiteit van het CYP2C19-enzym kan remmen, kan bij deze patiënten het gebruik van lagere doses antidepressiva nodig zijn.

Anticoagulantia: De klaring van warfarine kan verminderd worden bij het gelijktijdig gebruik met modafinil, als gevolg van een mogelijke onderdrukking van de activiteit van het CYP2C9-enzym. De protrombinetijd dient regelmatig gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee maanden van het gebruik van modafinil en na aanpassingen van de modafinil-dosis.

Andere geneesmiddelen: Geneesmiddelen die voornamelijk via het CYP2C19-metabolisme worden geëlimineerd, zoals diazepam, propranolol en omeprazol, hebben bij een gelijktijdige toediening met modafinil mogelijk een verminderde klaring, waardoor dosisvermindering van die middelen nodig kan zijn. Bovendien werd in humane hepatocyten, *in vitro*, inductie van de activiteit van CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4/5-enzymen waargenomen. Wanneer dit zich *in vivo* voordoet, kan het leiden tot daling van de bloedspiegels van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, waardoor mogelijk het therapeutisch effect van deze geneesmiddelen afneemt. Resultaten van klinische interactiestudies suggereren dat de grootste effecten kunnen optreden op substraten van CYP3A4/5-enzymen die significante presystemische eliminatie ondergaan, met name via CYP3A-enzymen in het maagdarmkanaal. Voorbeelden hiervan zijn ciclosporine, HIV-proteaseremmers, buspiron, triazolam, midazolam en de meeste calciumkanaalblockers en statines. In één geval werd een vermindering van 50% in de ciclosporineconcentratie waargenomen bij een patiënt die ciclosporine kreeg en bij wie gelijktijdige behandeling met modafinil werd gestart.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Op basis van beperkte ervaringen uit een zwangerschapregister en van spontane meldingen wordt vermoed dat modafinil aangeboren afwijkingen

veroorzaakt wanneer het middel tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Aspendos mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptiemiddelen gebruiken.

Aangezien modafinil de effectiviteit kan verminderen van hormonale anticonceptie, zijn alternatieve aanvullende anticonceptiemethoden vereist (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Borstvoeding

De beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben laten zien dat modafinil/modafinilmetabolieten in moedermelk worden uitgescheiden (voor details, zie rubriek 5.3).

Modafinil mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar. Bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met humane niveaus met de aanbevolen humane dosis, zorgde modafinil voor een lichte toename in paringstijd bij vrouwelijke ratten.

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

Patiënten met abnormaal niveau's van slaperigheid die modafinil gebruiken, moeten worden geïnformeerd dat het normale niveau van waakzaamheid mogelijk niet terugkeert. Patiënten met overmatige slaperigheid, met inbegrip van diegenen die modafinil innemen, moeten regelmatig gecontroleerd worden op hun niveau van slaperigheid, en indien nodig, worden geadviseerd om rijden en andere mogelijke gevaarlijke activiteiten te vermijden. Bijwerkingen zoals 'wazig zien' of duizeligheid kunnen ook van invloed zijn op de rijvaardigheid (zie rubriek 4.8).

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken en/of sinds de introductie van het product. De frequenties van bijwerkingen die op zijn minst een mogelijk verband houdt met de behandeling, zoals gemeld in klinische studies met 1.561 patiënten die modafinil gebruiken, was als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $\leq 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: faryngitis, sinusitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: eosinofilie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: milde allergische reactie (bijv. hooikoortssymptomen)
Niet bekend: Angio-oedeem, urticaria (galbulten). Overgevoeligheidsreacties (gekaracteriseerd door symptomen zoals koorts, huiduitslag, lymfadenopathie en tekenen dat er andere organen betrokken zijn), anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Soms: hypercholesterolemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: nervositeit, slapeloosheid, angst, depressie, abnormaal denken, verwarring, prikkelbaarheid

Soms: slaapstoornis, emotionele labiliteit, verminderd libido, vijandigheid, depersonalisatie, persoonlijkheidsstoornis, abnormale dromen, agitatie, agressie, zelfmoordgedachten, psychomotorische hyperactiviteit

Zelden: hallucinaties, manie, psychose

Niet bekend: waanbeelden

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesieën

Soms: dyskinesie, hypertonie, hyperkinesie, amnesie, migraine, tremor, vertigo, stimulatie van het CZS, hypesthesie, coördinatioestoornissen, bewegingsstoornissen, spraakstoornis, smaakverandering

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien

Soms: afwijkingen in het gezichtsveld, droge ogen

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Soms: extrasystolen, aritmieën, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie

Soms: hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe, toename van hoesten, astma, epistaxis, rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: zweten, uitslag, acné, jeuk

Niet bekend: ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: rugpijn, nekpijn, spierpijn, spierzwakte, kramp in de benen, gewrichtspijn, spiertrekkingen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: afwijkende urine, abnormale frequentie van urineren

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: menstruatiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, pijn op de borst

Soms: perifeer oedeem, dorst

Onderzoeken

Vaak: afwijkende uitslagen van leverfunctieonderzoeken, dosisgerelateerde stijgingen van alkalische fosfatase en gamma-glutamyltransferase zijn waargenomen

Soms: abnormaal 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen

Er waren sterfgevallen door een overdosis van modafinil alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen.

Een overdosering met modafinil, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, ging meestal gepaard met onder meer de volgende symptomen: slapeloosheid; symptomen die betrekking hebben op het centraal zenuwstelsel zoals rusteloosheid, desoriëntatie, verwardheid, angst, opwinding en hallucinatie; veranderingen in de spijsvertering zoals misselijkheid en diarree; en cardiovasculaire veranderingen zoals tachycardie, bradycardie, hypertensie en pijn op de borst.

Behandeling

Men dient het opwekken van braken of een maagspoeling te overwegen. Het wordt aanbevolen de patiënt in het ziekenhuis op te nemen, de psychomotorische status te bewaken en het cardiovasculaire systeem te monitoren totdat de symptomen bij de patiënt zijn verdwenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, centraal werkend sympathicomimeticum, ATC-code: N06BA07

Werkingsmechanismen

Modafinil bevordert het wakker zijn bij een verscheidenheid aan soorten, inclusief de mens. Het/de exacte werkingsmechanisme(n) waardoor modafinil de waakzaamheid stimuleert is nog niet bekend.

Farmacodynamische effecten

In niet-klinische modellen heeft modafinil zwakke tot verwaarloosbare interacties met receptoren die betrokken zijn bij de regulering van slaap-waaktoestand (bijvoorbeeld adenosine, benzodiazepine, dopamine, GABA, histamine, melatonine, noradrenaline, orexine en serotonine). Modafinil remt ook niet de werking van adenylylcyclase, catechol-O-methyltransferase, glutaminezuurdecarboxylase, MAO-A of MAO-B, stikstofoxidesynthase, fosfodi-esterases II-VI of tyrosinehydroxylase. Hoewel modafinil geen dopaminereceptoragonist met een directe werking is, duiden gegevens *in vitro* en *in vivo* erop dat modafinil zich aan de dopaminetransporteur bindt en de heropname van dopamine remt. De waakzaamheid-stimulerende effecten van modafinil worden geantagoneerd door D1/D2-receptorantagonisten, wat suggereert dat het een indirecte, agonistische werking heeft.

Modafinil lijkt geen directe α 1-adrenoceptoragonist te zijn. Modafinil bindt zich echter aan de noradrenalinetransporteur en remt de heropname van norepinefrine, maar deze interacties zijn zwakker dan die zijn waargenomen met de dopaminetransporteur. Hoewel de door modafinil geïnduceerde waakzaamheid kan worden verzwakt door de α 1-adrenoceptorantagonist, prazosine, in modafinil inactief in andere testsystemen (bijvoorbeeld 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 klassieke psychomotorische stimulantia vooral effect heeft op hersenregio's die betrokken zijn bij het reguleren van opwinding, slaap, waken en alertheid.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van modafinil bij patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) die ondanks behandeling met continue positieve luchtdruk (CPAP) toch overdag extreem slaperig blijven, is in kortdurende gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies onderzocht. Hoewel statistisch significante

verbeteringen van de slaperigheid werden geconstateerd, waren de omvang van het effect en het ‘response rate’ op modafinil naar objectieve maatstaven gering, en beperkt tot een kleine subgroep van de behandelde patiënten. In dat licht en vanwege het bekende veiligheidsprofiel van modafinil, weegt het aangetoonde voordeel niet op tegen de risico’s.

Er zijn drie epidemiologische onderzoeken, alle drie opgezet met een aanvangsgroep voor lange termijnobservatie, uitgevoerd in administratieve databanken waarbij het cardiovasculaire en cerebrovasculaire risico van modafinil werd beoordeeld. Een van de drie onderzoeken wees op een verhoogde incidentie van CVA bij patiënten die werden behandeld met modafinil ten opzichte van patiënten die niet met modafinil werden behandeld, maar de resultaten over de drie onderzoeken samen waren niet consistent.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Modafinil is een racemische verbinding en de enantiomeren hebben een verschillende farmacokinetiek waar de eliminatiehalfwaardetijd van de R-isomeer, in de volwassen mens, driemaal de halfwaardetijd is van die van de S-isomeer is.

Absorptie

Modafinil wordt goed geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentratie ongeveer twee tot vier uur na toediening wordt bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de algehele biologische beschikbaarheid van modafinil; de absorptie (t_{max}) kan echter worden vertraagd met ongeveer één uur indien modafinil wordt ingenomen met voedsel.

Distributie

Modafinil wordt matig gebonden aan plasma-eiwit (ongeveer 60%), voornamelijk aan albumine, wat laat zien dat een klein risico bestaat op een interactie met sterk eiwitgebonden geneesmiddelen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De uitscheiding van modafinil en zijn metabolieten gebeurt hoofdzakelijk via de nieren, een klein deel wordt onveranderd uitgescheiden (< 10% van de dosis). De effectieve eliminatiehalfwaardetijd van modafinil na meerdere doses is ongeveer 15 uur.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van modafinil zijn lineair en tijdsonafhankelijk. Over het bereik van 200-600 mg neemt de systemische blootstelling op dosisproportionele wijze toe.

Nierinsufficiëntie

Ernstig, chronisch nierfalen (creatinineklaring maximaal 20 ml/min) beïnvloedde de farmacokinetiek van een inname van 200 mg modafinil niet

significant, maar de blootstelling aan modafinilzuur was negenmaal hoger. Er is onvoldoende informatie beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid vast te stellen van de toediening van modafinil aan patiënten met een nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose daalde de orale klaring van modafinil met ongeveer 60% en verdubbelde de steady-stateconcentratie, vergeleken met de waarden van gezonde proefpersonen. De dosering van modafinil moet met de helft worden verminderd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van modafinil bij ouderen. Gezien de potentieel lagere klaring en verhoogde systemische blootstelling wordt aanbevolen dat patiënten ouder dan 65 jaar de behandeling starten met een dosering van 100 mg per dag.

Pediatrische patiënten

Bij patiënten van 6 tot en met 7 jaar is de geschatte halfwaardetijd ongeveer 7 uur, deze neemt toe met de toename van de leeftijd, tot de halfwaardetijden die van volwassenen benaderen (ongeveer 15 uur). Dit verschil in klaring wordt gedeeltelijk gecompenseerd door de kleinere afmetingen en het lagere gewicht van jongere patiënten, wat resulteert in een vergelijkbare blootstelling na toediening van vergelijkbare doses. Er zijn hogere concentraties van één van de circulerende metabolieten (modafinilsulfon) aanwezig bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen.

Daarnaast is er, na toediening van herhaalde doses modafinil, bij kinderen en adolescenten een tijdsafhankelijke vermindering in de systemische blootstelling waargenomen, die ongeveer in week 6 constant werd. Wanneer de steady-state is bereikt, lijken de farmacokinetische eigenschappen van modafinil niet te veranderen tijdens doorlopende toediening gedurende maximaal 1 jaar.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde doses hebben geen bijzonder toxisch effect bij dieren aangetoond.

Modafinil wordt niet als mutageen of carcinogeen beschouwd.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit lieten bij ratten en konijnen een verhoogde incidentie zien van skeletveranderingen (veranderingen in het aantal ribben en vertraagde ossificatie), embryofetale letaliteit (peri-implantatie verlies en resorpties) en enkele aanwijzingen voor een toename van doodgeboorten (alleen ratten), bij afwezigheid van toxiciteit bij de moeder, bij klinisch relevante blootstelling. Er was geen effect op vruchtbaarheid en geen bewijs van teratogeen potentieel, bij systemische blootstellingen die overeenkomstig zijn aan de maximale aanbevolen humane dosis.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit hebben geen effecten op de vruchtbaarheid, noch enige teratogeen effect, noch enig effect op de levensvatbaarheid, groei of ontwikkeling van de nakomelingen aangetoond.

De mate van blootstelling van dieren aan modafinil, gebaseerd op werkelijke plasmaspiegels in de algemene toxicologische, voortplantings- en carcinogeniteitsonderzoeken, was minder dan of gelijk aan de mate van blootstelling die bij mensen wordt verwacht. Dit feit is het resultaat van metabole auto-inductie die is waargenomen in de preklinische studies. De mate van blootstelling van dieren aan modafinil, op basis van een hoeveelheid mg/kg per dosis, was in de algemene toxicologische, reproductie- en carcinogeniciteitsstudies groter dan de verwachte blootstelling bij de mens, berekend op een vergelijkbare basis.

In peri- en postnatale studies bij de ratten was de concentratie modafinil in de moedermelk ongeveer 11,5 keer zo hoog als in het plasma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat,
maïszetmeel,
croscarmellosenatrium (E468),
aluminiummagnesiumsilicaat,
povidon K 90 (E1201),
talk (E553b),
magnesiumstearaat (E572).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/Aluminium blisterverpakkingen; doosjes zijn verkrijgbaar met 20, 30, 60 en 90 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupolisstraat, 3011 Limassol, Cyprus

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

RVG 105888

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 14 oktober 2022