

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provigil 100 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg modafinil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 68 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot bijna witte, capsule-vormige tabletten van 13 x 6 mm. Op één zijde staat het cijfer "100".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Provigil is 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, één in de ochtend en één 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).

### *Nierinsufficiëntie*

Er is onvoldoende informatie om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen van dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

### *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 mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege veiligheids- en werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie.

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 patiënten

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 bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).

### 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-orgaanovergevoeligheidsreacties tot ziekenhuisopname leiden of levensbedreigend zijn. Er zijn geen factoren bekend die het risico op het optreden of de ernst van de multi-orgaanovergevoeligheidsreacties 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-orgaanovergevoeligheidsreactie 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. Modafinil is 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.

### Hormonale anticonceptiva

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zouden anticonceptie moeten toepassen voordat zij modafinil gaan gebruiken. Omdat de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva bij gebruik van modafinil verminderd kan zijn (zie rubriek 4.5), moeten alternatieve of gelijktijdige methodes van geboortebeperking worden gebruikt tijdens de behandeling en tot twee maanden na stopzetting van modafinil.

#### 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 langdurig gebruik kan niet geheel worden uitgesloten.

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

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

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 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 fenytoinetoxiciteit en het kan gepast zijn om de plasmaconcentraties van fenytoïne herhaaldelijk te meten na instelling of bij stopzetting van de behandeling met modafinil.

##### Hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan als gevolg van CYP3A4/5-inductie door modafinil verminderd zijn. Andere of gelijktijdige methoden van geboortebeperking moeten worden gebruikt door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die met modafinil worden behandeld, en moeten tot twee maanden na stopzetting van modafinil worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

##### 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 werkzame stoffen 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, hiv-proteaseremmers, 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 ervaringen bij mensen uit epidemiologische studies en van spontane meldingen wordt vermoed dat modafinil aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het middel tijdens de zwangerschap wordt toegediend.

In één post-autorisatie zwangerschapsstudie werd een hogere prevalentie van spontane abortus gerapporteerd bij vrouwen die met modafinil werden behandeld in vergelijking met vrouwen die geen modafinil kregen.

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

Modafinil mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en tot twee maanden na stopzetting van modafinil anticonceptiemiddelen gebruiken. Omdat modafinil de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen, zijn alternatieve of gelijktijdige 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 bij de mens beschikbaar. Bij blootstellingen vergelijkbaar met menselijke niveaus bij de aanbevolen dosis voor mensen verhoogde modafinil lichtjes de paringstijd bij vrouwelijke ratten.

### **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

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken (bij 1561 patiënten die modafinil gebruikten) en/of als post-marketingervaring.

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10000 tot <1/1000)	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Faryngitis Sinusitis		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Eosinofilie Leukopenie		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>			Lichte allergische reactie (bijvoorbeeld verschijnselen van hooikoorts)		Angio-oedeem Urticaria (netelroos) Overgevoelighedsreacties (gekenmerkt door symptomen zoals koorts, uitslag, lymfadenopathie en aangetoonde gelijktijdige aantasting van organen) Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie Hyperglykemie Diabetes mellitus Verhoogde eetlust		
<b>Psychische</b>		Zenuwachtigheid	Slaapstoornis	Hallucinaties	Waanbeelden

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10000 tot <1/1000)	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>stoornissen</b>		d Slapeloosheid Angst Depressie Abnormaal denken Verwarring Prikkelbaarheid	Emotionele labiliteit Verminderde libido Vijandigheid Depersonalisatie Persoonlijkheidsstoornis Abnormaal dromen Agitatie Aggressie Zelfmoordgedachten Psychomotorische hyperactiviteit	Manie Psychose	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Paraesthesie	Dyskinesie Hypertonie Hyperkinesie Amnesie Migraine Tremoren Vertigo CZS-stimulatie Hypoesthesie Incoördinatie Bewegingsstoornis Spraakstoornis Gestoorde smaakgevoelenswaarneming		
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zien	Afwijkingen in gezichtsveld Droog oog		
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie Hartkloppingen	Extrasystoles Aritmie Bradycardie		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Vasodilatatie	Hypertensie Hypotensie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en</b>			Dyspneu Meer hoesten Astma		

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10000 tot <1/1000)	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>mediastinumaandoeningen</b>			Epistaxis Rhinitis		
<b>Maagdarmsel- en seldoeningen</b>		Buikpijn Misselijkheid Droge mond Diarree Dyspepsie Obstipatie	Flatulentie Reflux Braken Dysfagie Glossitis Mondzweertjes		
<b>Huid- en onderhuidsaandoeningen</b>			Zweten Uitslag Acne Pruritus		Ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en seldoeningen</b>			Rugpijn Nekpijn Myalgie Myasthenie Kramp in de benen Arthralgie Spiertrekkingen		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Afwijkende urine Toegenomen frequentie van urineren		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Menstruatiestoornis		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie Pijn op de borst	Perifeer oedeem Dorst		

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10000 tot <1/1000)	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Onderzoeken</b>		Afwijkende uitslagen van leverfunctieonderzoek Dosisgerelateerde verhogingen van alkalische fosfatase en gammaglutamyl transferase	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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie, website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overlijden is voorgekomen bij een overdosis van modafinil alleen, of in combinatie met andere geneesmiddelen. 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, agitatie, angst, opwinding 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: Psychoanaleptica, centraal werkende sympathomimetica, ATC-code: N06BA07

### Werkingsmechanisme

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

## Farmacodynamische effecten

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 geantagoneerd door D1-/D2-receptorantagonisten wat suggereert dat het een indirecte agonistische werking heeft.

Modafinil lijkt geen directe  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonist, prazosine, is modafinil inactief in andere testsystemen (bijv. vas deferens) die gevoelig zijn voor  $\alpha$ -adrenoceptorantagonisten.

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.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

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.

Er zijn drie epidemiologische onderzoeken, alledrie opgezet met een aanvangsgroep voor langetermijnobservatie, uitgevoerd in administratieve databanken waarbij het cardiovasculaire en het 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 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.

### 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 werkzame stoffen.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De uitscheiding van modafinil en zijn metabolieten 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.

### 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.

### 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**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel met enkele en herhaalde dosering. De plasmablootstelling aan modafinil bij dieren was in algemeen echter minder dan of gelijk aan die welke bij mensen wordt verwacht.

Bij blootstellingen vergelijkbaar met menselijke niveaus bij de aanbevolen dosis voor mensen verhoogde modafinil lichtjes de paringstijd bij vrouwelijke ratten, en veroorzaakte embryotoxische, maar geen teratogene effecten bij twee soorten (ratten en konijnen). In het peri-postnatale onderzoek bij ratten was het aantal moederdieren met doodgeboren pups licht verhoogd bij blootstellingen onder menselijke niveaus, maar postnatale ontwikkeling werd anders niet nadelig beïnvloed bij blootstellingen vergelijkbaar met menselijke niveaus. De concentratie modafinil in de moedermelk was ongeveer 11,5 keer hoger dan in het plasma.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Povidon K29/32  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.  
Verpakkingen van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 120 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Provigil-SKPN

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met overeenkomstig lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Spanje

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

BE184746

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 1997  
B. Datum van laatste verlenging: 02 maart 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2025