

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Österreich	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Belgien	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Zypern	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	Tabletten	Orale Anwendung
Tschechien	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	Tabletten	Orale Anwendung
Tschechien	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	Tabletten	Orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Dänemark	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Dänemark	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Finnland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Finnland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Frankreich	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Frankreich	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Deutschland	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	Tabletten	Orale Anwendung
Griechenland	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	Tabletten	Orale Anwendung
Ungarn	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	Tabletten	Orale Anwendung
Island	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	Tabletten	Orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	Tabletten	Orale Anwendung
Irland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	Tabletten	Orale Anwendung
Italien	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Italien	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Niederlande	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Polen	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Slowakei	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Slowakei	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Spanien	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Schweden	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	Tabletten	Orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	Tabletten	Orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	Tabletten	Orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	Tabletten	Orale Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Modafinil-haltigen Arzneimitteln (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Modafinil ist ein Wirkstoff, der die Wachheit verbessert. Er ist derzeit in 21 Ländern in Europa zugelassen, wobei sich die zugelassenen Indikationen zwischen den Mitgliedstaaten unterscheiden. Schläfrigkeit im Zusammenhang mit Narkolepsie ist die einzige Indikation, die in allen Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel eine Zulassung besitzt, zugelassen ist. Die anderen Indikationen für Modafinil sind exzessive Schläfrigkeit im Zusammenhang mit folgenden Erkrankungen:

- idiopathische Hypersomnie (IH), zugelassen in vier Mitgliedstaaten;
- obstruktive Schlafapnoe (OSA), zugelassen in elf Mitgliedstaaten;
- mittelschweres bis schweres chronisches Schichtarbeitersyndrom (SWSD), zugelassen in zehn Mitgliedstaaten.

Innerhalb der EU wurde Modafinil erstmals im Juni 1992 in Frankreich zugelassen. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt, aber die schlüssigsten Ergebnisse der verschiedenen Studien beziehen sich auf die inhibitorischen Wirkungen auf den Dopamin- und den Norepinephrintransporter.

Im Jahr 2007 führten Bedenken hinsichtlich schwerer psychiatrischer Störungen (Suizidgedanken/suizidales Verhalten, psychotische und manische Symptome) sowie schwere Erkrankungen der Haut und des Subkutangewebes (u. a. *Erythema multiforme* und Stevens-Johnson-Syndrom) zu einer Überprüfung der vorliegenden Daten aus klinischen Studien und spontanen Meldungen über unerwünschte Wirkungen durch die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP). Die Daten aus klinischen Studien warfen insbesondere Bedenken im Hinblick auf das Risiko schwerer Hauterkrankungen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, im Zusammenhang mit der Anwendung von Modafinil bei Kindern auf. Infolge dessen wurde die Produktinformation für Modafinil europaweit durch die Aufnahme verstärkter Warnhinweise aktualisiert.

Eine spätere Überprüfung durch die Arzneimittelaufsichtsbehörde MHRA ergab zusätzliche Bedenken in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einiger Indikationen, für die nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit vorliegen. Aufgrund der neu ermittelten Risiken von psychiatrischen Reaktionen und Hautreaktionen in Verbindung mit kardiovaskulären Risiken, aber auch aufgrund von Belegen für eine erhebliche zulassungsüberschreitende Anwendung (*Off-label*) sowie Bedenken im Hinblick auf die Möglichkeit eines Missbrauch, einer unsachgemäßen Anwendung oder einer Abzweigung leitete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) eine formelle Prüfung des vollständigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Modafinil in Form eines Verfahrens gemäß Artikel 31 ein.

Im Rahmen dieser Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles von Modafinil bei seinen verschiedenen Indikationen überprüfte der CHMP verfügbare Daten aus präklinischen und klinischen Studien, spontane Meldungen, veröffentlichte Literatur sowie andere, von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen als relevant erachtete vorgelegte Daten. Die Wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) des CHMP wurde ebenfalls konsultiert.

2. Wirksamkeit

Narkolepsie

In den zwei vorgelegten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien waren die Ergebnisse, die mit beiden objektiven Messparametern für die Wirksamkeit erzielt wurden, konsistent und belegten einen statistisch signifikanten Nutzen von Modafinil im Vergleich zu Placebo. Verbesserungen wurden ebenfalls in Bezug auf die subjektiven Messparameter festgestellt. Insgesamt liefern diese Studien einen Nachweis für die Kurzzeit-Wirksamkeit von Modafinil bei der Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Narkolepsie.

Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das Dosis-Wirkungs-Profil nicht linear zu sein scheint. Tatsächlich wurde bei keiner der Messungen zwischen den beiden angewendeten Modafinil-Dosierungen (200 und 400 mg) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Inwieweit die Wirksamkeit langfristig aufrechterhalten werden kann, wurde bislang nicht nachgewiesen, da die vorliegenden Langzeitdaten aus unkontrollierten Untersuchungen stammen.

Obstruktive Schlafapnoe

In den zwei vorgelegten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien zeigte sich bei den objektiven Messparametern eine mäßige Verbesserung. In Studie 303 führten 200 mg und 400 mg Modafinil zu einem Anstieg des MWT-Ergebnisses von 1,6 bzw. 1,4 Minuten im Vergleich zur Baseline. Darüber hinaus war der Unterschied zwischen Modafinil und Placebo in Bezug auf aussagekräftige Unterschiede im MWT äußerst gering (6 – 10 %). In Studie 402 erhöhte sich das MSLT-Ergebnis von 7,6 Minuten zur Baseline auf 8,6 Minuten. Diese Unterschiede sind – obgleich statistisch signifikant – äußerst klein, und ihre klinische Bedeutung ist daher fraglich. Nach vierwöchiger Behandlung zeigten Patienten in Studie 402 noch immer MSLT-Werte unterhalb des Normalwertes (d. h. 10 Minuten). Weiterhin zeigte sich zwischen Placebo und Modafinil kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil der Patienten, deren MSLT-Werte sich normalisierten, was darauf schließen lässt, dass keine klinisch bedeutsame Wirkung nachgewiesen werden konnte. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei den subjektiven Parametern (ESS und CGI-C) beobachtet.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Einschlusskriterien keiner der Studien eine objektive Messung der Schläfrigkeit beinhalteten, was zusätzliche Fragen im Hinblick auf die Eignung der rekrutierten Patientenpopulation aufwirft.

Bei den objektiven Schlaf-Messparametern konnten geringfügige kurzfristige Verbesserungen beobachtet werden, während sich bei den subjektiven Messungen der Schläfrigkeit deutlichere Wirkungen zeigten. Die Wirkungen von Modafinil auf die subjektive Schläfrigkeit sind mit Vorsicht zu interpretieren, da in den Studien aufgrund des neuropsychiatrischen Profils von Modafinil die Möglichkeit einer Aufhebung der Verblindung bestand.

Nach Ansicht der SAG ergibt sich bei OSA-Patienten, die unter einer krankheitsmodifizierenden Behandlung (wie etwa der CPAP-Therapie) optimal eingestellt sind und bei denen sämtliche anderweitigen Gründe für die Schläfrigkeit behandelt wurden, lediglich bei einer kleinen Subpopulation von Patienten ein möglicher Nutzen durch Modafinil. Nach Beurteilung einer Subgruppenanalyse von OSA-Patienten auf der Basis möglicher prognostischer Faktoren gelangte der CHMP allerdings zu dem Schluss, dass sich hierdurch keine spezifische Subgruppe ermitteln lässt, in der die Chancen für einen Nutzen von Modafinil am größten sind. Des Weiteren stellte der Ausschuss fest, dass Unterschiede zwischen Modafinil und Placebo bezüglich der objektiven Messparameter für die Schläfrigkeit, die wahrscheinlich klinisch von Bedeutung sind, auf einen äußerst geringen Anteil der Patientenpopulation in den klinischen Studien mit Modafinil beschränkt sind.

Ebenso wie in den Narkolepsie-Studien wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Die 400-mg-Dosis in Studie 303 führte weder zu deutlicheren MWT-Unterschieden noch zu besseren ESS-Werten als die 200-mg-Dosis.

Die Langzeitwirksamkeit wurde ebenfalls nicht nachgewiesen, da die vorliegenden Langzeitdaten aus unkontrollierten Untersuchungen stammen und lediglich subjektive Parameter gemessen wurden.

Schichtarbeitersyndrom

In Studie 305 (einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie) wurde eine mäßige, aber statistisch signifikante Verbesserung des MSLT-Wertes beobachtet. Allerdings ist die klinische Bedeutung des Anstiegs fraglich, da die Patienten am Ende der Studie weiterhin als schwer krank eingestuft wurden (nach ICSD-1 liegt das MSLT-Ergebnis bei schwerer Krankheit in der Regel unter 5). Dies wird weiterhin durch den Umstand verdeutlicht, dass die Patienten am Ende der Studie ausreichend schläfrig waren, um die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen (MSLT < 6 Minuten).

Die CGI-C- und PVT-Werte von Patienten unter Modafinil zeigten zwar eine signifikante Verbesserung, es handelt sich aber um subjektive Messgrößen, deren Validität bei dieser spezifischen Art von Schlafstörung ungeklärt ist.

Während bezüglich der Anzahl der Unfälle bzw. der Beinaheunfälle auf dem Weg von und zur Arbeit eine Verbesserung berichtet wurde, fand die Art oder die Dauer des Arbeitsweges keine Berücksichtigung, und es wurden keine Baseline-Werte erfasst. Daher ist diese Angabe von begrenztem Wert.

Die Langzeitwirksamkeit wurde ebenfalls nicht nachgewiesen. Vorliegende Langzeitdaten stammen aus unkontrollierten Untersuchungen, basieren auf einem subjektiven Parameter und erbrachten keinen Nachweis für eine signifikante Wirkung von Modafinil.

Nach Beratung mit der SAG gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Wirkungen sowohl auf die subjektiven als auch auf die objektiven Messparameter keinen eindeutigen Nachweis für eine insgesamt günstige Wirkung erbrachten.

Idiopathische Hypersomnie

Die zur Stützung dieser Indikation vorgelegten Daten stammen von insgesamt sechs Patienten, von denen mindestens zwei eine exzessive Schläfrigkeit aufgrund von Schlafapnoe zeigten. Auch wenn man von einer äußerst niedrigen Prävalenz der idiopathischen Hypersomnie ausgehen kann (zwischen 1/10 000 und 1/25 000 für IH mit langer Schlafzeit und zwischen 1/11 000 und 1/100 000 für IH ohne lange Schlafzeit) und die Schwierigkeiten bei der Durchführung breit angelegter Studien anerkannt werden, lassen sich auf der Grundlage eines solch begrenzten Datenkorpus keine Schlussfolgerungen ziehen, die die Wirksamkeit des Arzneimittels stützen.

3. Sicherheit

Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Rahmen des Monitorings nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden insgesamt 16 Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom/Lyell-Syndrom/*Erythema multiforme* berichtet. Drei dieser Fälle verliefen tödlich, und bei der Mehrzahl konnte ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen von klinischen Studien wurden drei weitere Fälle von schweren arzneimittelbedingten Hautreaktionen (SCAR) beobachtet, was angesichts der niedrigen Hintergrundinzidenzrate solcher Ereignisse besonders besorgniserregend ist. Die Tatsache, dass alle drei in den klinischen Studien mit Modafinil beobachteten schweren arzneimittelbedingten

Hautreaktionen bei Kindern auftraten, weist auf eine höhere Inzidenz dieser Reaktionen in der pädiatrischen Population hin.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen und Modafinil wird durch Anwendungsdaten nach der Markteinführung sowie durch Daten aus klinischen Studien gestützt. In klinischen Studien wurden alle Episoden, die mit Überempfindlichkeit verbunden sind, häufiger im Zusammenhang mit Modafinil als mit Placebo berichtet. Auch ein zeitlicher Zusammenhang trägt zur Bestätigung der Kausalität bei.

Auch wenn eine eindeutige Definition für eine Multi-Organ-Überempfindlichkeit fehlt, sind Berichte über allergische Reaktionen unter Beteiligung mehrerer Organe (u. a. ein gut dokumentierter Fall mit tödlichem Ausgang) besonders besorgniserregend. Da Ereignisse dieser Art als selten eingestuft werden, ist die Beobachtung derartiger Fälle im Rahmen einer klinischen Studie unerwartet und gilt als Hinweis auf eine höhere Inzidenz als ursprünglich angenommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Schwere unerwünschte Wirkungen auf das Nervensystem wurden spontan im Zusammenhang mit Modafinil gemeldet, u. a. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Konvulsionen und extrapyramidale Symptome. Ereignisse dieser Art wurden auch in klinischen Studien beobachtet, wobei die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse auf einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel schließen ließ. Auch ein positives *Re-Challenge* (erneute Anwendung des im Verdacht stehenden Arzneimittels) oder *De-Challenge* (Dosisreduktion des im Verdacht stehenden Arzneimittels) wird in einer Reihe von Fällen berichtet. In klinischen Studien traten alle Episoden in Bezug auf das Nervensystem – mit Ausnahme von Kopfschmerzen, Schwindel und Kataplexie – nahezu ausschließlich bei den Patienten unter Modafinil auf.

Psychiatrische Erkrankungen

Eine erhebliche Anzahl unerwünschter Wirkungen in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wurde spontan gemeldet. Es liegen 517 Fälle von Feindseligkeit/Aggression (vier mit tödlichem Ausgang), 331 Fälle von Psychose/psychotischen Störungen (einer mit tödlichem Ausgang), 330 Fälle von Depression und 118 Fälle von Suizid/Selbstverletzung (15 mit tödlichem Ausgang) vor. Die Mehrzahl der überprüften spontanen Meldungen ließ darauf schließen, dass die Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Einleitung der Behandlung mit Modafinil auftraten; ein positives *De-Challenge* oder *Re-Challenge* wurde ebenfalls berichtet.

Auch in klinischen Studien ist der Anteil der Patienten, bei denen ein unerwünschtes psychiatrisches Ereignis auftrat, signifikant, insbesondere im Vergleich zu Placebo. Die am häufigsten berichteten Ereignisse in klinischen Studien, die zu einem Abbruch der Studie führten, waren Schlaflosigkeit, Angst, Depression und Agitiertheit. Darüber hinaus liegen Berichte über Suizidgedanken, Feindseligkeit/Aggression und psychotische Episoden vor.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei einer Recherche in der Pharmakovigilanz-Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden 873 spontane Meldungen über kardiovaskuläre Ereignisse ermittelt, von denen 171 schwerwiegend waren und 17 einen tödlichen Ausgang nahmen. Hierunter fallen 69 Fälle von Torsades de pointes/QT-Verlängerung, 405 Fälle von Herzrhythmusstörungen, 74 Fälle von Herzinsuffizienz, 205 Fälle von Hypertonie, 462 Fälle von Kardiomyopathie und 57 Fälle von ischämischer Herzerkrankung. Ein positives *De-challenge* und/oder *Re-Challenge* wurde in einigen Fällen berichtet.

In den placebokontrollierten Studien traten verschiedene kardiovaskuläre Ereignisse praktisch ausschließlich in der mit Modafinil behandelten Gruppe auf. Bei diesen Ereignissen kam es u. a. zu schweren Fällen von mäßigen Brustschmerzen im Zusammenhang mit symptomatischem Mitralklappenprolaps, erhöhter Herzfrequenz, Stauungsinsuffizienz, Kardiomegalie, Palpitationen,

Synkopen und Bradykardie. Drei Fälle (Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und Synkopen) nahmen einen tödlichen Ausgang.

Es wird festgestellt, dass in einer Reihe von Fällen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, ein sehr enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Modafinil und den Ereignissen bestand und dass es sich bei vielen der Patienten um junge Menschen ohne bekannte Risikofaktoren handelte. Die große Zahl spontaner Meldungen scheint diesen Zusammenhang zu untermauern. Ungeachtet der Tatsache, dass die spontanen Meldungen mehrheitlich schlecht dokumentiert zu sein scheinen, enthielten viele Angaben über ein *De-Challenge* oder *Re-Challenge*, die eine kausale Rolle von Modafinil bei der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zusätzlich stützten.

Die bei den OSA-Studien in der Modafinil-Gruppe beobachtete höhere Rate unerwünschter Ereignisse ist angesichts der bei dieser Population bekannten kardiovaskulären Risiken besonders besorgniserregend. In placebokontrollierten Studien zu dieser Indikation schieden sechs Patienten aufgrund eines unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses aus der Modafinil-Gruppe aus, in der Placebo-Gruppe schied nur ein Patient aus. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei OSA führen zu Problemen bei der Interpretation dieser Beobachtung. Allerdings wurde in den klinischen Studien mit Modafinil generell eine höhere Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo beobachtet, die bei den verschiedenen Indikationen durchgängig aufzutreten scheint und nicht ausschließlich bei OSA-Patienten zu sehen ist.

Kinder und Jugendliche

Auch wenn Modafinil derzeit für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen ist, wurde eine Reihe schwerer unerwünschter Wirkungen bei Kindern berichtet. Insbesondere in Bezug auf schwere Hauterkrankungen weisen die Daten auf eine höhere Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen hin.

Schwangerschaft und Stillzeit

Einige präklinische Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die vorliegenden Daten über die Anwendung am Menschen sind jedoch nicht ausreichend um nachzuweisen, ob beim Menschen in der Schwangerschaft und Stillzeit eine Toxizität auftritt.

Mögliches Risiko eines Missbrauchs, einer unsachgemäßen Anwendung oder einer Abzweigung

Eine Recherche in der Pharmakovigilanz-Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ergab insgesamt 485 Fälle von Missbrauch, unsachgemäßer Anwendung, Abhängigkeit und Toleranz im Zusammenhang mit der Anwendung von Modafinil. Zwischen 1999 und 2007 wurde ein Monitoring-Programm zur Beurteilung des Potenzials von Modafinil im Hinblick auf Missbrauch und unsachgemäße Anwendung durchgeführt, das ein Online-Monitoring der Verweise auf und Meldungen zu Modafinil beinhaltete. Weniger als 3 % der Online-Meldungen bezogen sich auf einen Missbrauch und eine rechtswidrige Anwendung. Allerdings liegen Berichte über eine Anwendung von Modafinil als leistungssteigerndes Mittel vor.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über einen Missbrauch, eine unsachgemäße Anwendung oder eine Abzweigung vorgelegten Daten erlauben keine Schlussfolgerung bezüglich des mit dem Arzneimittel verbundenen Risikos eines Missbrauchs bzw. einer unsachgemäßen Anwendung, wobei die Ergebnisse möglicherweise jedoch durch den Umstand beeinflusst sind, dass einschlägige Populationen (z. B. Studierende) nicht berücksichtigt wurden.

Zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-label)

Knapp die Hälfte aller für Modafinil berichteten unerwünschten Ereignisse scheint im Zusammenhang mit einer Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs zu stehen.

4. Gesamtbeurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses

Nach Prüfung der vorgelegten Daten vertritt der Ausschuss die Auffassung, dass Modafinil mit einem seltenen Risiko schwerer, lebensbedrohlicher Hautreaktionen verbunden ist. Dieses Risiko scheint bei Kindern höher zu sein.

Darüber hinaus wurden schwerwiegende Ereignisse in Bezug auf Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen, wie Suizidgedanken, psychotische Episoden und Depression, im Zusammenhang mit Modafinil ermittelt.

Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse wie Hypertonie und Herzrhythmusstörungen sind im Zusammenhang mit Modafinil dokumentiert. Das kardiovaskuläre Profil von Modafinil gibt bei der OSA-Population aufgrund des bereits erhöhten Ausgangsrisikos in dieser Gruppe besonderen Anlass zur Sorge.

Nach Ansicht des Ausschusses sind die Belege für eine klinisch signifikante Wirksamkeit Modafinil-haltiger Arzneimittel bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathischer Hypersomnie äußerst begrenzt. Daher überwiegen die festgestellten Risiken gegenüber einem potenziellen Nutzen für die Patienten.

Bei Narkolepsie jedoch wurde der Nutzen von Modafinil im Rahmen von doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien sowohl bei objektiven als auch bei subjektiven Messungen eindeutig und signifikant nachgewiesen. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis wird daher bei dieser Indikation unter normalen Anwendungsbedingungen als positiv beurteilt.

Allerdings werden angesichts der bei dieser Prüfung ermittelten Sicherheitsbedenken Maßnahmen zur Risikominimierung als notwendig erachtet, um eine sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten. Es wird daher empfohlen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu aktualisieren und Angaben über die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Bezug auf Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Ereignisse aufzunehmen. Ferner wird eine Gegenanzeige bei Patienten mit nicht eingestellter Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen als erforderlich erachtet, um schwere Komplikationen bei Patienten mit diesen Begleiterkrankungen zu verhindern.

Das Auftreten von Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie von neuropsychiatrischen Reaktionen scheint eng mit der Modafinildosis zu korrelieren. Entsprechend sollte die Behandlung mit Modafinil stets mit der niedrigsten empfohlenen Dosis (200 mg) eingeleitet und lediglich bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf bis zu 400 mg erhöht werden.

Aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte ferner eindeutig hervorgehen, dass Modafinil zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen wird.

Im Verlauf dieser Prüfung ermittelte erhebliche Probleme in Bezug auf die Sicherheit (Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen, kardiovaskuläre Ereignisse) bedürfen weiterer Untersuchungen. Weitere Daten sollten auch über die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, über das Potenzial im Hinblick auf einen Missbrauch, eine unsachgemäße Anwendung und eine Abzweigung sowie über eine zulassungsüberschreitende Anwendung erhoben werden.

5. Erneute Prüfung

Auf die Schlussfolgerung und Empfehlungen des CHMP für Modafinil-haltige Arzneimittel hin legte ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine ausführliche Begründung für die erneute Prüfung des CHMP-Gutachtens vor.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte ausführliche Begründung für eine erneute Prüfung

Ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass er mit dem CHMP-Gutachten nicht übereinstimme, und legte in seiner Begründung für eine erneute Prüfung den Schwerpunkt auf folgende Punkte:

- In dem Gutachten werden die Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Modafinil bei der Indikation „Exzessive Schläfrigkeit im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe“ nicht korrekt dargestellt. Insbesondere erörterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in seiner ausführlichen Begründung:
 - die klinische Bedeutung der in Bezug auf objektive Messgrößen der Wachsamkeit beobachteten Unterschiede;
 - die Eignung der Einschlusskriterien der Studien;
 - das Fehlen stützender Belege für eine mögliche Aufhebung der Verblindung;
 - den Nutzen für eine spezifische Subgruppe von Patienten;
- Fehlinterpretation der Risiken im Zusammenhang mit Modafinil;
- Mit dem Gutachten wurde eine Produktinformation angenommen, in der sich die Sicherheitsdaten für Modafinil nicht vollständig niederschlagen.

Auf Ersuchen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen berief der CHMP während der erneuten Prüfung eine Wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) CNS ein.

Nach Prüfung der vorgelegten Daten erkennt der CHMP das Vorliegen einer schlüssigen Kurzzeitwirkung von Modafinil bei allen gemessenen Variablen an. Die Größenordnung der Wirkung ist jedoch gering und spiegelt nicht notwendigerweise einen klinisch signifikanten Nutzen wider. Darüber hinaus wirkt Modafinil nicht auf die zugrunde liegende Ursache der Obstruktion, und in einer klinischen Situation, in der langfristige Behandlungen zu erwarten sind, gibt das Fehlen kontrollierter Langzeitdaten zur Wirksamkeit Anlass zu Bedenken.

Das kardiovaskuläre Profil von Modafinil bleibt bei der OSA-Population angesichts des an sich schon erhöhten Ausgangsrisikos der Patienten das bedeutendste Problem. Die Erhebung zweckmäßiger Daten über die kardiovaskuläre Sicherheit von Modafinil bei OSA-Patienten wird weiterhin als notwendig erachtet, um die Größenordnung des Problems beurteilen zu können. Im Rahmen der Diskussion mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde darauf hingewiesen, dass es während der Langzeitextension zulassungsrelevanter Studien zu einem durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2 – 3 mmHg kam. Auch wenn der absolute Anstieg gering erscheinen mag, kann er doch in Anbetracht des kardiovaskulären Risikos bei dieser Population und aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine asymptomatische Folge der Behandlung handelt, nicht einfach abgetan werden. Der Ausschuss vertrat die Auffassung, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung nicht in geeigneter Weise zur Lösung des Problems beitragen, da die Größenordnung des Risikos nicht vollständig geklärt ist. Da der Ausschuss nach der erneuten Prüfung an seiner Beurteilung der Sicherheitsdaten festhielt, blieb die Produktinformation unverändert.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Modafinil-haltige Arzneimittel.
- Der Ausschuss prüfte sämtliche verfügbaren Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit Modafinil-haltiger Arzneimittel vorgelegt wurden.
- Nach Auffassung des Ausschusses sind mit der Anwendung von Modafinil erhebliche Risiken verbunden, u. a. das Risiko von schweren kardiovaskulären Erkrankungen, von neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie von Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Nach Ansicht des Ausschusses sind die Belege für eine klinisch signifikante Wirksamkeit Modafinil-haltiger Arzneimittel bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathischer Hypersomnie äußerst begrenzt. Daher überwiegen die festgestellten Risiken gegenüber einem potenziellen Nutzen für die Patienten.
- Der Ausschuss gelangte daher zu der Auffassung, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis:
 - unter normalen Anwendungsbedingungen bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit Narkolepsie positiv ist;
 - unter normalen Anwendungsbedingungen bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe nicht positiv ist;
 - unter normalen Anwendungsbedingungen bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit dem Schichtarbeitersyndrom nicht positiv ist;
 - unter normalen Anwendungsbedingungen bei exzessiver Schläfrigkeit im Zusammenhang mit idiopathischer Hypersomnie nicht positiv ist.

empfahl der CHMP daher die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter den in Anhang IV aufgeführten Bedingungen. Die Änderungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Packungsbeilage sind in Anhang III für Modafinil-haltige Arzneimittel (siehe Anhang I) enthalten.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage ist die gültige Version zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.

Nach der Kommissionsentscheidung wird die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates in Verbindung mit dem Referenzmitgliedsstaat die Produktinformation je nach Anforderung aktualisieren. Deshalb kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Modafinil enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I) 100 mg Tabletten
Modafinil enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I) 200 mg Tabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Modafinil enthaltende Arzneimittel sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht.

Exzessive Schläfrigkeit wird definiert als Schwierigkeit, wach zu bleiben sowie als eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Fachkenntnis für die angezeigte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.1) eingeleitet werden.

Narkolepsie sollte gemäß der Richtlinie „internationale Klassifikation der Schlafstörungen“ (ICSD2) diagnostiziert werden.

Das Patientenmonitoring und die klinische Einschätzung für die Behandlungsnotwendigkeit sollten regelmäßig überprüft werden.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt zu Beginn 200 mg. Die Tages-Gesamtdosis kann entweder als Einzeldosis am Morgen oder auf zwei Dosen verteilt (eine morgens und eine mittags) eingenommen werden, entsprechend der ärztlichen Beurteilung des Patienten bzw. des Ansprechens des Patienten.

Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Initialdosis von 200 mg Modafinil können Tagesdosierungen von bis zu 400 mg als Einzeldosis oder auf zwei Dosen verteilt verabreicht werden.

Langzeittherapie

Die Langzeitwirkung von Modafinil (> 9 Wochen) wurde nicht untersucht. Daher sollten Ärzte, die Modafinil für einen längeren Zeitraum verordnen, die Langzeittherapie bei jedem Patienten regelmäßig überprüfen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine ausreichenden Informationen über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Dosis halbiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Modafinil bei älteren Patienten vor. Im Hinblick auf eine potenziell geringere Clearance und eine erhöhte systemische Verfügbarkeit wird empfohlen, dass Patienten über 65 Jahre die Therapie mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

Kinder und Jugendliche

Modafinil sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht kontrollierte mittelschwere bis schwere Hypertonie und bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diagnose von Schlafstörungen

Modafinil sollte nur bei Patienten angewandt werden, die eine vollständige Untersuchung ihrer exzessiven Schläfrigkeit durchlaufen haben und bei denen Narkolepsie gemäß der ICSD-Kriterien diagnostiziert wurde. Diese Untersuchung besteht für gewöhnlich, zusätzlich zur Patientenanamnese, aus einer Untersuchung des Schlafes unter Laborbedingungen und dem Ausschluss anderweitiger Ursachen der beobachteten Hypersomnie.

Schwere Hautreaktionen, inklusive Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Nach Einnahme von Modafinil wurde über schweren Hautausschlag berichtet, der eine Hospitalisierung und die Beendigung der Therapie erforderte. Der Hautausschlag trat innerhalb von 1 bis 5 Wochen nach Therapiebeginn auf. Vereinzelt wurden auch Fälle nach einer längeren Behandlungsdauer (z. B. 3 Monate) berichtet. In klinischen Studien mit Modafinil lag die Häufigkeit von Hautausschlägen (inkl. schwerer Hautreaktionen), die bei pädiatrischen Patienten (< 17 Jahre) zum Therapieabbruch führten, bei 0,8 % (13 von 1.585). In klinischen Studien mit erwachsenen Patienten wurde nicht über schwere Hautausschläge berichtet (0 von 4.264). **Modafinil muss beim ersten Anzeichen eines Hautausschlags abgesetzt werden, und die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden** (siehe Abschnitt 4.8).

Seit der Markteinführung wurde weltweit selten über schwere oder lebensbedrohliche Ausschläge, inklusive Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) bei Erwachsenen und Kindern berichtet.

Anwendung bei Kindern

Die Anwendung von Modafinil wird nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen wurde sowie aufgrund des Risikos schwerer dermatologischer Überempfindlichkeitsreaktionen und psychiatrischer Nebenwirkungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung sind in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer Modafinil-Therapie aufgetreten – inkl. mindestens einem tödlichen verlaufenden Fall seit der Markteinführung.

Obwohl es nur eine begrenzte Anzahl von Berichten gibt, können Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen oder lebensbedrohlich sein. Es sind keine Faktoren bekannt, die das Risiko oder die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung im Zusammenhang mit Modafinil vorhersagbar machen können. Die Anzeichen und Symptome für diese Erkrankung waren mannigfaltig. Allerdings stellen sich die Patienten typischerweise, wenngleich nicht ausschließlich, mit Fieber und Hautausschlag sowie Anzeichen gleichzeitiger anderweitiger Organ-Beteiligung vor. Andere assoziierte Manifestationen beinhalten Myokarditis, Hepatitis, pathologische Leberfunktionstests, hämatologische Veränderungen (z. B. Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Juckreiz und Asthenie.

Da eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Multi-Organ-Beteiligung in ihrem Erscheinungsbild variabel ist, können Symptome und Anzeichen anderer Organ-Beteiligungen als die hier genannten auftreten.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Multi-Organ-Beteiligung muss Modafinil abgesetzt werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Die Patienten müssen bezüglich des möglichen erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen (siehe unten und Abschnitt 4.8) bei jeder Dosisanpassung und im Behandlungsverlauf regelmäßig überwacht werden. Falls in Zusammenhang mit der Modafinil-Therapie psychiatrische Symptome auftreten, muss Modafinil abgesetzt werden, und die Therapie darf nicht wieder aufgenommen werden. Modafinil darf bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen einschließlich Psychosen, Depressionen, Manien, Angststörungen, gesteigerter Erregbarkeit, Insomnie oder Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe unten).

Angststörungen

Modafinil wird mit dem Entstehen oder der Verschlechterung von Angststörungen in Zusammenhang gebracht. Patienten mit bedeutsamen Angststörungen sollten nur in Facheinrichtungen mit Modafinil behandelt werden.

Suizidales Verhalten

Bei Patienten unter Modafinil-Therapie wurde über suizidales Verhalten (inkl. Suizidversuche und -gedanken) berichtet. Patienten unter Modafinil-Therapie sollten daher sorgfältig bezüglich des Entstehens oder der Verschlimmerung suizidalen Verhaltens überwacht werden. Wenn solche Symptome im Zusammenhang mit Modafinil auftreten, muss die Therapie abgesetzt werden.

Psychotische oder manische Symptome

Modafinil wird mit dem Entstehen oder der Verschlechterung von psychotischen oder manischen Symptomen (einschließlich Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Erregungszuständen und Manien) in Verbindung gebracht. Patienten, die mit Modafinil behandelt werden, sollten sorgfältig auf das Entstehen oder die Verschlechterung psychotischer oder manischer Symptome überwacht werden. Wenn psychotische oder manische Symptome auftreten, kann ein Abbruch der Modafinil-Therapie erforderlich sein.

Bipolare Störungen

Bei der Anwendung von Modafinil bei Patienten mit bipolarer Störung ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten das Risiko einer möglichen Manifestierung gemischter/manischer Episoden gegeben ist.

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Durch die Behandlung mit Modafinil kann das Auftreten oder eine Verschlimmerung aggressiven oder feindseligen Verhaltens hervorgerufen werden. Patienten unter Modafinil-Therapie sollten sorgfältig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung aggressiven oder feindseligen Verhaltens überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, kann ein Abbruch der Modafinil-Therapie erforderlich sein.

Kardiovaskuläre Risiken

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn bei allen Patienten ein EKG durchzuführen. Bei Patienten mit auffälligen Befunden sollte eine weitere Untersuchung und Behandlung durch einen Spezialisten erfolgen, bevor eine Modafinil-Therapie in Betracht gezogen wird.

Blutdruck und Herzfrequenz sollten bei Patienten unter Modafinil-Therapie regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten, die Arrhythmien oder eine mittelschwere bis schwere Hypertonie entwickeln, muss die Modafinil-Therapie abgebrochen werden und darf erst wieder aufgenommen werden, wenn diese Erkrankungen entsprechend untersucht und behandelt wurden.

Die Anwendung von Modafinil bei Patienten mit anamnestisch bekannter linksventrikulärer Hypertrophie oder Cor pulmonale wird nicht empfohlen. Modafinil sollte bei Patienten mit Mitralklappenprolaps, bei denen bei einer früheren Anwendung von ZNS-Stimulanzien ein Mitralklappenprolapsyndrom aufgetreten ist, nicht angewendet werden. Dieses Syndrom kann sich durch ischämische EKG-Veränderungen, Brustschmerzen oder Arrhythmien äußern.

Insomnie

Da Modafinil die Wachheit fördert, sollte auf Anzeichen von Insomnie geachtet werden.

Beibehaltung der Schlafhygiene

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Modafinil kein Ersatz für Schlaf ist, und dass eine gute Schlafhygiene beibehalten werden sollte. Eine mögliche Maßnahme zur Sicherstellung einer guten Schlafhygiene kann die Überprüfung des Koffeinkonsums sein.

Anwendung hormoneller Kontrazeptiva

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf ein geeignetes Empfängnisverhütungs-Regime eingestellt sein, bevor sie mit der Einnahme von Modafinil beginnen. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die gleichzeitige Einnahme von Modafinil beeinträchtigt sein. Daher werden alternative bzw. begleitende empfängnisverhütende Methoden während der Therapie und für mindestens zwei Monate nach Absetzen von Modafinil empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 zu potenziellen Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva).

Missbrauch, Fehlgebrauch, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch

In Studien mit Modafinil wurde ein Abhängigkeitspotenzial gezeigt. Daher kann die Möglichkeit einer Abhängigkeit bei Langzeitanwendung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Modafinil sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über die Induktion der CYP3A4/5-Aktivität kann Modafinil seinen eigenen Metabolismus erhöhen. Der Effekt ist jedoch gering ausgeprägt und klinische Konsequenzen sind unwahrscheinlich.

Antikonvulsiva: Die gleichzeitige Gabe starker CYP-Induktoren wie z. B. Carbamazepin oder Phenobarbital könnte den Plasmaspiegel von Modafinil herabsetzen. Aufgrund einer möglichen CYP2C19-Inhibition durch Modafinil und einer Suppression von CYP2C9, kann die Phenytoin-Clearance bei gleichzeitiger Modafinil-Gabe herabgesetzt sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Phenytoin-Toxizität untersucht werden. Wiederholte Messungen der Phenytoin-Plasmaspiegel können bei Beginn oder Abbruch der Behandlung mit Modafinil angezeigt sein.

Hormonelle Kontrazeptiva: Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die Enzyminduktion von CYP3A4/5 durch Modafinil beeinträchtigt sein. Alternative/begleitende empfängnisverhütende Methoden werden für Patienten unter Modafinil-Therapie empfohlen. Um eine

sichere Verhütung zu gewährleisten, ist die Anwendung dieser Methoden über einen Zeitraum von zwei weiteren Monaten nach dem Absetzen von Modafinil erforderlich.

Antidepressiva: Eine Anzahl von trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern werden hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert. Bei Patienten mit einem Mangel an CYP2D6 (ca. 10 % der kaukasischen Bevölkerung), kann der normalerweise untergeordnete Stoffwechselweg über CYP2C19 eine größere Bedeutung erlangen. Da Modafinil CYP2C19 hemmen kann, benötigen diese Patienten möglicherweise eine niedrigere Dosierung von Antidepressiva.

Antikoagulantien: Aufgrund einer möglichen Suppression der CYP2C9-Aktivität durch Modafinil kann bei gleichzeitiger Gabe die Warfarin-Clearance herabgesetzt sein. Die Prothrombinzeit sollte während der ersten beiden Einnahmemonate von Modafinil und nach einer Dosisanpassung regelmäßig überwacht werden.

Andere Arzneimittel: Substanzen, die hauptsächlich über den CYP2C19-Metabolismus verstoffwechselt werden (wie z. B. Diazepam, Propranolol und Omeprazol) könnten bei gleichzeitiger Modafinil-Gabe eine herabgesetzte Clearance haben und daher eine Dosisreduktion erfordern. Zusätzlich wurde *in vitro* eine Induktion der CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4/5-Aktivität in humanen Hepatozyten beobachtet. Würde dies auch *in vivo* auftreten, könnten die Plasmaspiegel der Substanzen, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden, herabgesetzt werden. Dadurch würde auch die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzen vermindert. Die Ergebnisse klinischer Interaktions-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4/5-Substrate davon am stärksten betroffen sein könnten. Diese Substrate sind insbesondere durch CYP3A4-Enzyme im Magen-Darm-Trakt einem signifikanten präsystemischen Abbau ausgesetzt. Beispiele hierfür sind Ciclosporin, HIV-Protease-Inhibitoren, Buspiron, Triazolam, Midazolam sowie die meisten Calciumkanalblocker und Statine. In einem Fallbericht wurde bei einem Patienten, der Ciclosporin erhielt und gleichzeitig eine Behandlung mit Modafinil begann, eine 50 %-ige Reduktion des Ciclosporinspiegels beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Modafinil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Modafinil während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Form der Verhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Da Modafinil die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann, sind zusätzliche empfängnisverhütende Methoden erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von Tieren zeigten, dass Modafinil/Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Modafinil sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten mit anormal ausgeprägter Schläfrigkeit, die Modafinil einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass ihr Wachheitsstatus sich möglicherweise nicht wieder vollständig normalisiert. Das Ausmaß der Schläfrigkeit sollte bei Patienten mit exzessiver Schläfrigkeit (einschließlich der Patienten, die Modafinil einnehmen) regelmäßig untersucht werden. Gegebenenfalls sollten die Patienten angewiesen werden, das Führen von Fahrzeugen oder andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu unterlassen. Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen oder Schwindelgefühle könnten ebenfalls die Fähigkeit beeinträchtigen, ein Fahrzeug zu führen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung auf. Bei der Bewertung der zumindest möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängenden Nebenwirkungen in klinischen Studien mit 1.561 mit Modafinil behandelten Patienten wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Kopfschmerz, davon sind ca. 21 % der Patienten betroffen. Die Kopfschmerzen sind in der Regel leicht bis mittelschwer, dosisabhängig und verschwinden nach wenigen Tagen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pharyngitis, Sinusitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Leichte allergische Reaktionen (z. B. Heuschnupfen-Symptomatik)

Nicht bekannt: Angioödem, Urtikaria (Nesselsucht), Überempfindlichkeitsreaktionen (charakterisiert durch Symptome wie Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie und Anzeichen gleichzeitiger Beteiligung anderer Organe)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verminderter Appetit

Gelegentlich: Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit

Gelegentlich: Schlafstörungen, emotionale Labilität, verminderte Libido, Feindseligkeit, Depersonalisation, Persönlichkeitsstörung, anormale Träume, Agitiertheit, Aggression, Suizidgedanken

Selten: Halluzinationen, Manien, Psychosen

Nicht bekannt: Wahnvorstellungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz, Parästhesien

Gelegentlich: Dyskinesien, Hypertonus (Muskelverspannung), Hyperkinesie, Amnesie, Migräne, Tremor, Vertigo, ZNS-Stimulation, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Bewegungsstörungen, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Sehstörungen, trockenes Auge

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, vermehrtes Husten, Asthma, Epistaxis, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung

Gelegentlich: Flatulenz, Reflux, Erbrechen, Dysphagie, Glossitis, Mundulzera

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Schwitzen, Hautausschlag, Akne, Pruritus

Nicht bekannt: Schwere Hautreaktionen, inklusive Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Myalgie, Myasthenie, Beinkrämpfe, Arthralgie, Zuckungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Anormaler Urin, veränderte Häufigkeit der Urinabgabe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Brustschmerzen

Gelegentlich: Periphere Ödeme, Durst

Untersuchungen

Häufig: Pathologische Leberfunktionstests, dosisabhängige Erhöhung der alkalischen Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase wurden beobachtet.

Gelegentlich: EKG-Veränderungen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Die Symptome, die am häufigsten unter Überdosierung mit Modafinil allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln aufgetreten sind beinhalten Insomnie; zentralnervöse Symptome wie Ruhelosigkeit, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Erregungszustände und Halluzinationen; Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhoe; und kardiovaskuläre Störungen wie Tachykardie, Bradykardie, Hypertonie und Brustschmerzen.

Behandlung:

Induziertes Erbrechen oder Magenspülung sollten in Erwägung gezogen werden. Hospitalisierung und Überwachung des psychomotorischen Status; kardiovaskuläres Monitoring oder Beobachtung werden empfohlen, bis die Symptome des Patienten abgeklungen sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptikum, zentral wirkendes Sympathomimetikum, ATC Code: N06BA

Modafinil verbessert die Wachheit bei einer Vielzahl von Spezies, den Menschen eingeschlossen. Der exakte Wirkmechanismus, durch den Modafinil die Wachheit fördert, ist unbekannt.

In präklinischen Modellen zeigt Modafinil schwache bis vernachlässigbare Interaktionen mit den Rezeptoren, die an der Regulation des Schlaf-/Wachrhythmus beteiligt sind (z. B. Adenosin, Benzodiazepin, Dopamin, GABA, Histamin, Melatonin, Noradrenalin, Orexin und Serotonin). Modafinil hemmt auch nicht die Aktivitäten der Adenylatcyclase, Catechol-O-Methyltransferase, Glutaminsäuredecarboxylase, MAO-A oder B, Stickoxidsynthase, Phosphodiesterasen II-VI oder Tyrosinhydroxylase. Modafinil ist zwar kein direkter Dopaminrezeptoragonist, jedoch weisen *in vitro* und *in vivo* Daten darauf hin, dass Modafinil an den Dopamin-Transporter bindet und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmt. Die wachheitsfördernden Wirkungen von Modafinil werden durch D1/D2-Rezeptorantagonisten antagonisiert, was darauf hinweist, dass Modafinil eine indirekte agonistische Aktivität besitzt.

Modafinil scheint kein direkter α_1 -Adrenorezeptoragonist zu sein. Modafinil bindet jedoch an den Noradrenalin-Transporter und hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme, aber diese Interaktionen sind schwächer als jene, die am Dopamin-Transporter beobachtet wurden. Obwohl die Modafinil-induzierte Wachheit durch den α_1 -Adrenorezeptorantagonist Prazosin abgeschwächt werden kann, ist Modafinil in anderen Testsystemen (z. B. Vas deferens), die auf α -Adrenorezeptorantagonisten ansprechen, inaktiv.

In präklinischen Modellen erhöhen gleichwertige wachheitsfördernde Dosen von Methylphenidat und Amphetamin die neuronale Aktivität im gesamten Gehirn. Dagegen wirkt Modafinil, anders als klassische psychomotorische Stimulanzien, überwiegend auf Hirnregionen, die für die Steuerung von Aufwachen, Schlaf, Wachheit und Vigilanz verantwortlich sind.

Beim Menschen verbessert und/oder stellt Modafinil dosisabhängig Ausmaß und Dauer der Wachheit und der Vigilanz während des Tages wieder her. Die Verabreichung von Modafinil führt zu elektrophysiologischen Veränderungen, die auf eine erhöhte Aufmerksamkeit und objektive Verbesserung der Fähigkeit, wach zu bleiben, hinweisen.

Die Wirksamkeit von Modafinil bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz Behandlung mit kontinuierlichem Atemwegsüberdruck (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) mit exzessiver Tagesschläfrigkeit einhergeht, wurde in randomisierten, kontrollierten klinischen Kurzzeit-Studien untersucht. Obwohl statistisch signifikante Verbesserungen der Schläfrigkeit festgestellt wurden, war das Ausmaß der Wirkung und der Ansprechrate auf Modafinil unter objektiven Messmethoden gering und auf eine kleine Sub-Population der behandelten Patienten beschränkt. Basierend auf diesen Ergebnissen und dem bekannten Sicherheitsprofil von Modafinil überwiegen die Risiken den nachgewiesenen Nutzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Modafinil ist ein Racemat. Die Enantiomere besitzen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, wobei die Eliminationshalbwertszeit des R-Isomers bei erwachsenen Menschen dreimal so hoch ist wie die des S-Isomers.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Modafinil sind linear und zeitunabhängig. Die systemische Exposition nimmt über einen Bereich von 200-600 mg proportional zur Dosis zu.

Resorption

Modafinil wird gut resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. zwei bis vier Stunden nach der Verabreichung erreicht.

Die Nahrungsaufnahme hat keinen Effekt auf die Gesamt-Bioverfügbarkeit von Modafinil. Die Resorption ($t_{\max}$) kann jedoch um ca. eine Stunde verzögert sein, wenn Modafinil zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Modafinil wird zu einem mäßigen Anteil (ca. 60 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Albumin, was auf ein geringes Risiko für Wechselwirkungen mit stark gebundenen Arzneimitteln hinweist.

Biotransformation

Modafinil wird in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit Modafinilsäure (40 %-50 % der Dosis) ist pharmakologisch unwirksam.

Elimination

Die Ausscheidung von Modafinil und seinen Metaboliten erfolgt vorwiegend über die Nieren, ein geringer Anteil hiervon (<10 % der Dosis) wird unverändert ausgeschieden.

Die effektive Eliminationshalbwertszeit von Modafinil nach Mehrfachdosierung beträgt ca. 15 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Schweres chronisches Nierenversagen (Kreatinin-Clearance bis 20 ml/min) hat die Pharmakokinetik von Modafinil bei einer Dosierung von 200 mg nicht signifikant beeinträchtigt, jedoch stieg die Exposition von Modafinilsäure um das neunfache. Es liegen keine ausreichenden Informationen über Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Zirrhose wurde die orale Clearance von Modafinil um ca. 60 % herabgesetzt, und die Steady-State-Konzentration im Vergleich zu den Werten bei Gesunden verdoppelt. Die Dosierung von Modafinil sollte bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen halbiert werden.

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Modafinil bei älteren Patienten vor. Im Hinblick auf eine potenziell geringere Clearance und erhöhte systemische Exposition wird empfohlen, dass Patienten über 65 Jahren die Therapie mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren beträgt die geschätzte Halbwertszeit ca. 7 Stunden und erhöht sich mit zunehmendem Alter auf die bei Erwachsenen üblichen Halbwertszeiten (ca. 15 Stunden). Dieser Unterschied in der Clearance wird teilweise durch die kleinere Körpergröße und das geringere Gewicht der jüngeren Patienten ausgeglichen, was wiederum zu einer vergleichbaren Verfügbarkeit nach Verabreichung vergleichbarer Dosen führt. Bei Kindern und Jugendlichen liegen im Vergleich zu Erwachsenen höhere Konzentrationen eines der Metaboliten im Kreislauf (Modafinil-Sulfon) vor.

Weiterhin wird nach wiederholter Verabreichung von Modafinil bei Kindern und Jugendlichen eine zeitabhängige Reduktion der systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die ungefähr in Woche 6 stagniert.

Nach Erreichung des Steady-State scheinen sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von Modafinil bei einer weiterführenden Verabreichung von bis zu 1 Jahr nicht zu ändern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen nach einmaliger und wiederholter Gabe zeigten keine besondere toxische Wirkung in Tieren.

Modafinil wird nicht als mutagen oder karzinogen erachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität in Ratten und Kaninchen zeigten keine mütterliche Toxizität, allerdings bei klinisch relevanter Exposition ein erhöhtes Auftreten von Skelett-Veränderungen (veränderte Anzahl an Rippen und verzögerte Ossifikation), embryo-fetale Letalität (Verlust des Embryos während der Nidation oder durch Resorption) und Hinweise auf eine erhöhte Fehlgeburtenrate (nur in Ratten). Bei einer systemischen Exposition, die der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen entsprach, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und kein teratogenes Potential nachgewiesen.

In Reproduktionsstudien wurden weder Auswirkungen auf die Fertilität noch teratogene Wirkungen oder Auswirkungen auf Überleben, Wachstum oder Entwicklung der Nachkommen nachgewiesen. Basierend auf den tatsächlichen Plasmaspiegeln in Studien zur allgemeinen Toxikologie, Reproduktion und Karzinogenität war die Exposition der Tiere mit Modafinil jedoch geringer oder ähnlich der Exposition, die beim Menschen erwartet werden würde. Dieser Umstand ist auf eine metabolische Autoinduktion zurückzuführen, die in den präklinischen Studien gezeigt wurde. Trotzdem war die Exposition der Tiere mit Modafinil, berechnet auf Basis einer mg/kg Dosis, in den Studien zur allgemeinen Toxikologie, Reproduktion und Karzinogenität größer als die zu erwartende Exposition, die auf der gleichen Basis für den Menschen berechnet wurde.

In der peri-post-natalen Studie in Ratten war die Konzentration von Modafinil in der Muttermilch ca. 11,5 mal höher als im Blutplasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Name und Anschrift

Tel.-Nr.:

Fax-Nr.:

e-mail:

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Modafinil enthaltende Arzneimittel 100 mg Tabletten **Modafinil enthaltende Arzneimittel 200 mg Tabletten** Modafinil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was sind Modafinil enthaltende Arzneimittel und wofür werden sie angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln beachten?
3. Wie sind Modafinil enthaltende Arzneimittel einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Modafinil enthaltende Arzneimittel aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS SIND MODAFINIL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND WOFÜR WERDEN SIE ANGEWENDET?

Der Wirkstoff in den Tabletten ist Modafinil.

Modafinil kann von erwachsenen Narkolepsie-Patienten eingenommen werden, um ihnen dabei zu helfen, wach zu bleiben. Narkolepsie ist eine Erkrankung, die tagsüber übermäßige Müdigkeit verursacht sowie die Neigung, in unangemessenen Situationen plötzlich einzuschlafen (Schlafattacken), verursacht. Modafinil kann den Schweregrad Ihrer Narkolepsie und damit die Wahrscheinlichkeit für Schlafattacken vermindern, es gibt jedoch auch noch andere Möglichkeiten, Ihren Zustand zu verbessern. Ihr Arzt kann Ihnen hierbei weiterhelfen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON MODAFINIL ENTHALTENDEN ARZNEIMITTELN BEACHTEN?

Modafinil enthaltende Arzneimittel dürfen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Modafinil oder einen der sonstigen Bestandteile dieser Tabletten sind (siehe Abschnitt 6 „Was Modafinil enthaltende Arzneimittel enthalten“).
- wenn Sie einen **unregelmäßigen Herzschlag** haben.
- wenn Sie an einem **nicht bzw. nicht ausreichend behandelten mittelschweren bis schweren Bluthochdruck** (Hypertonie) leiden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln ist erforderlich,

- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** oder **Bluthochdruck** leiden. Ihr Arzt wird Sie in diesem Fall regelmäßig untersuchen, während Sie Modafinil enthaltende Arzneimittel einnehmen.
- wenn Sie bereits an einer **Depression, depressiven Verstimmung, Angststörung, Psychose** (Realitätsverlust) oder **Manie** (übermäßige Begeisterung oder extreme Glücksgefühle) oder **bipolaren Störung** gelitten haben, da Modafinil enthaltende Arzneimittel diese Erkrankungen verschlimmern könnten.

- wenn Sie an einer **Nieren-** oder **Lebererkrankung** leiden (in diesem Fall werden Sie eine niedrigere Dosierung benötigen).
- wenn Sie in der Vergangenheit **Alkohol-** oder **Drogenprobleme** hatten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Weitere wichtige Punkte, die Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprechen sollten

- Manche Personen berichteten während der Einnahme dieses Arzneimittels über **Suizid-/aggressive Gedanken** bzw. **aggressives Verhalten**. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie sich **depressiv, aggressiv oder feindselig** gegenüber anderen fühlen, oder wenn Sie **Suizidgedanken** oder andere Veränderungen in Ihrem Verhalten bemerken (siehe Abschnitt 4). Bitten Sie ein Familienmitglied oder einen engen Freund, Ihnen dabei zu helfen, auf mögliche Anzeichen einer Depression oder anderer Verhaltensänderungen zu achten.
- Bei Langzeitanwendung dieses Arzneimittels besteht die Möglichkeit, dass Sie eine Abhängigkeit entwickeln. Wenn Sie es über einen längeren Zeitraum anwenden müssen, wird Ihr Arzt regelmäßig überprüfen, ob dieses Arzneimittel immer noch am besten für Sie geeignet ist.

Bei Einnahme von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Modafinil enthaltende Arzneimittel und bestimmte andere Arzneimittel können sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen. Ihr Arzt muss daher möglicherweise die Dosis Ihrer Arzneimittel anpassen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie sowohl eines der folgenden Arzneimittel als auch Modafinil enthaltende Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Hormonelle **Verhütungsmittel** (einschließlich die „Pille“, Implantate, Spiralen und Pflaster); Sie sollten andere Verhütungsmethoden für die Behandlungsdauer und für weitere 2 Monate nach dem Absetzen von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln verwenden, da Modafinil enthaltende Arzneimittel die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzen können.
- **Omeprazol** (Arzneimittel gegen Säurereflux, Verdauungsstörungen oder Magengeschwüre)
- Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (Proteaseinhibitoren, z. B. Indinavir oder Ritonavir)
- **Ciclosporin** (Arzneimittel zur Vorbeugung der Abstoßung von Organtransplantaten oder zur Behandlung von Arthritis (entzündliche Gelenkerkrankung) oder Psoriasis (Schuppenflechte))
- Arzneimittel zur Behandlung von **Epilepsie** (Antiepileptika, z. B. Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (z. B. Amitriptylin, Citalopram oder Fluoxetin) oder **Angststörungen** (z. B. Diazepam)
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (z. B. **Warfarin**); Ihr Arzt wird während der Behandlung Ihre Blutgerinnungszeit überwachen.
- Calcium-Kanal-Blocker oder Beta-Blocker gegen **Bluthochdruck** oder Herzerkrankungen (z. B. Amlodipin, Verapamil oder Propranolol).
- Statine zur Senkung des **Cholesterinspiegels** (z. B. Atorvastatin oder Simvastatin)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind (oder denken, dass Sie schwanger sein könnten), planen, schwanger zu werden oder stillen, dürfen Sie Modafinil enthaltende Arzneimittel nicht einnehmen.

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Verhütungsmethoden, die für Sie geeignet sind, während Sie Modafinil enthaltende Arzneimittel einnehmen (sowie für 2 Monate nach dem Absetzen) oder wenn Sie Fragen oder andere Anliegen haben.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Modafinil enthaltende Arzneimittel können bei bis zu 1 von 10 behandelten Personen verschwommenes Sehen oder Schwindelgefühle hervorrufen. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie hiervon betroffen sind oder trotz der Behandlung mit diesem Arzneimittel immer noch an starker Schläfrigkeit leiden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln

[ist national auszufüllen]

3. WIE SIND MODAFINIL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Modafinil enthaltende Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Tabletten sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden.

Erwachsene

Die übliche Dosierung beträgt 200 mg pro Tag. Die Tagesdosis kann auf einmal (morgens) oder verteilt auf 2 Dosen pro Tag (100 mg morgens und 100 mg mittags) eingenommen werden.

Ihr Arzt kann Ihre Tagesdosis auf bis zu 400 mg erhöhen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die übliche Dosierung beträgt 100 mg pro Tag. Die Tagesdosis kann auf einmal (morgens) oder verteilt auf 2 Dosen pro Tag (50 mg morgens und 50 mg mittags) eingenommen werden.

Ihr Arzt kann Ihre Tagesdosis auf bis zu 400 mg erhöhen, vorausgesetzt, Sie leiden nicht an einer Leber- oder Nierenerkrankung.

Erwachsene mit schwerwiegenden Nieren- und Lebererkrankungen

Die übliche Dosierung beträgt 100 mg pro Tag.

Ihr Arzt wird regelmäßig überprüfen, ob Ihre Behandlung für Sie angemessen ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, können Sie folgende Beschwerden entwickeln: Übelkeit, Unruhe, Desorientiertheit, Verwirrtheit oder Erregungszustände. Möglicherweise treten auch Schlafstörungen, Durchfall, Halluzinationen (Wahrnehmung nicht realer Dinge), Brustschmerzen, Veränderung der Herzfrequenz oder Erhöhung des Blutdrucks auf.

Suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf oder informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie diese Packungsbeilage und die übrigen Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von Modafinil enthaltenden Arzneimitteln vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel können Modafinil enthaltende Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie dieses Arzneimittel sofort ab und **informieren Sie sofort Ihren Arzt**,

- wenn Sie plötzlich Atemschwierigkeiten oder eine pfeifende Atmung haben oder Ihr Gesicht, Mund oder Hals anschwillt.
- wenn Sie einen Hautausschlag oder Juckreiz bemerken (insbesondere, wenn dies am ganzen Körper auftritt). Schwere Hautausschläge können sich in Bläschenbildung oder Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Augen, Nase oder an den Genitalien äußern. Möglicherweise bekommen Sie auch Fieber und Bluttest-Ergebnisse außerhalb des Normbereichs.
- wenn Sie Veränderungen in Ihrer geistigen Verfassung und Ihrem Wohlbefinden feststellen. Anzeichen hierfür können Folgendes beinhalten:
 - Stimmungsschwankungen oder Denkstörungen,
 - Aggressionen oder Feindseligkeit,
 - Vergesslichkeit oder Verwirrtheit,
 - Extreme Glücksgefühle,
 - Übermäßige Aufregung oder Hyperaktivität,
 - Angstzustände oder Nervosität,
 - Depressionen, Suizidgedanken oder -verhalten,
 - Erregungszustände oder Psychosen (Realitätsverlust, der Wahnvorstellungen oder die Wahrnehmung nicht vorhandener Dinge beinhalten kann), sich wie abgetrennt oder wie taub fühlen, oder Persönlichkeitsstörungen.

Andere Nebenwirkungen beinhalten folgende Beschwerden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten):

- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Schwindelgefühle
- Schläfrigkeit, extreme Müdigkeit oder Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Wahrnehmung des Herzschlages, der schneller als gewöhnlich sein kann
- Brustschmerzen
- Erröten
- Mundtrockenheit
- Appetitverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Durchfall oder Verstopfung
- Schwäche; Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen
- Verschwommenes Sehen
- Anormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests (erhöhte Leberenzyme)

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Beinkrämpfe, Gelenkschmerzen, Zucken oder Zittern (Tremor)
- Drehschwindel
- Schwierigkeiten, die Muskeln gleichmäßig zu bewegen oder andere Bewegungsstörungen, Muskelverspannung, Koordinationsprobleme
- Heuschnupfen-Beschwerden einschließlich juckende/laufende Nase oder tränende Augen
- Vermehrtes Husten, Asthma oder Kurzatmigkeit
- Hautausschlag, Akne oder juckende Haut
- Schwitzen
- Änderungen des Blutdrucks (erhöht oder erniedrigt), Störung der normalen Herzschlagfolge (EKG), und unregelmäßiger oder ungewöhnlich langsamer Herzschlag
- Schluckbeschwerden, geschwollene Zunge oder Geschwüre im Mund
- Starke Blähungen, Reflux (Rückfluss von Flüssigkeit aus dem Magen), gesteigerter Appetit, Gewichtsveränderungen, Durst oder Geschmacksveränderungen
- Erbrechen
- Migräne

- Sprachstörungen
- Zuckerkrankheit (Diabetes), erhöhter Blutzucker
- Erhöhter Cholesterinspiegel
- Anschwellen der Hände und Füße
- Unterbrochener Schlaf oder anormale Träume
- Verlust des sexuellen Verlangens
- Nasenbluten, Halsschmerzen oder Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Sehstörungen oder trockene Augen
- Veränderter Urin oder häufiges Wasserlassen
- Störungen der Periode (Menstruation)
- Bluttest-Ergebnisse außerhalb des Normbereichs, die anzeigen, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen verändert ist

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder Ihre Pflegefachkraft, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE SIND MODAFINIL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Blister und dem Umkarton nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Modafinil enthaltende Arzneimittel enthalten

Jede Tablette enthält als Wirkstoff Modafinil (entweder 100 mg oder 200 mg). Die Tabletten enthalten ebenfalls [ist national auszufüllen] als sonstige Bestandteile.

Wie Modafinil enthaltende Arzneimittel aussehen und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

ANHANG IV

BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die nationalen zuständigen Behörden stellen, gegebenenfalls koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Kommunikation

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten die medizinischen Fachkräfte über den Ausgang dieser Prüfung betreffend Modafinil durch eine Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) in Kenntnis setzen. Diese Mitteilung ist an dem Montag nach Ablauf von fünf Tagen nach Annahme der Entscheidung durch die Europäische Kommission zu verbreiten. Die zentralen Aussagen wurden mit dem CHMP abgestimmt, und jeder Mitgliedstaat trägt dafür Sorge, dass die relevanten Informationen, soweit zutreffend, in die jeweilige Landessprache übersetzt werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen legen spätestens drei Monate nach Annahme der Entscheidung durch die Europäische Kommission eine Machbarkeitsanalyse für eine epidemiologische Studie zur kardiovaskulären Sicherheit vor. Die Ergebnisse dieser Studie sollten sein: erstes Auftreten eines Myokardinfarkts, kardiovaskulär bedingter Tod, kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufenthalt und Gesamtsterblichkeit. Sofern die Machbarkeitsanalyse ergibt, dass eine wissenschaftlich stichhaltige, gut angelegte Studie mit geeigneter statistischer Aussagekraft durchführbar ist, verpflichten sich die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, innerhalb von zwei Monaten ein detailliertes Protokoll und spätestens sechs Monate nach Abschluss der Studie einen Abschlussbericht vorzulegen.

Zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-label)

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen führen eine retrospektive Arzneimittelgebrauchsstudie (*drug utilisation study*) zur Verwendung von Modafinil in der Primärversorgung durch, wobei zumindest Daten aus der GPRD-Datenbank (*General Practice Research Database*) des Vereinigten Königreichs abgerufen und ausgewertet werden. Weiterhin wird die Heranziehung von Datenbanken in anderen EU-Ländern, z. B. der Datenbank des PHARMO-Instituts (*Institute for Drug Outcome Research*) in den Niederlanden und von CEGEDIM in Frankreich, in Betracht gezogen. Die Studie sollte spätestens zwei Monate nach Annahme der Entscheidung durch die Europäische Kommission aufgenommen und der Abschlussbericht spätestens sechs Monate nach Studienbeginn vorgelegt werden.

Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen führen unter Heranziehung großer, vernetzter Krankenversicherungsdatenbanken in den USA eine pharmakoepidemiologische Studie durch, um die Inzidenz des Stevens-Johnson-Syndroms und des Lyell-Syndroms eingehender zu beurteilen. Der Beginn der Studie soll im September 2010 erfolgen, und der Abschlussbericht wird im 4. Quartal 2011 vorgelegt.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden die Überwachung schwerer Hautreaktionen im deutschen Register für schwere arzneimittelbedingte Hautreaktionen (SCAR) fortführen. Die Daten werden in künftige regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte (PSUR) zu Modafinil einfließen.

Missbrauch, unsachgemäße Anwendung und Abzweigung

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden Daten aus der Studie über Freizeitkonsum und Abzweigung unter Studierenden an Hochschulen im Vereinigten Königreich abrufen und vorlegen, die vom Zentrum für öffentliche Gesundheit (*Centre for Public Health*) der Fakultät für Pharmazie und Biomolekularwissenschaften an der John Moores University in Liverpool

konzipiert wird. Die Daten sollten vorgelegt werden, sobald sie von den Prüfern übermittelt wurden. Aktualisierte Daten aus der Studie sollten in künftige PSUR über Modafinil einfließen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in den USA ein Schwangerschaftsregister aufgebaut, um systematisch Daten über die Wirkung einer Modafinil-Exposition auf gebärfähige Frauen in der Schwangerschaft, während der Wehen und während der Niederkunft zu erheben. Aktualisierte Daten aus dem Register werden in künftige PSUR über Modafinil einfließen.

Sobald die Entscheidung der Kommission vorliegt, sind die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen verpflichtet, den nationalen zuständigen Behörden eine aktualisierte Fassung des Risikomanagementplans zu übermitteln. Hierbei ist allen vom CHMP während des Verfahrens ausgesprochenen Empfehlungen sowie sämtlichen als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen beschriebenen Studien Rechnung zu tragen.