

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Cyprus	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	tabletten	Oraal gebruik
Tsjechië	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechië	Torex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Finland	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TAB	tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IJsland	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	tabletten	Oraal gebruik
Italië	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Italië	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Polen	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Slovakia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slowakije	Torex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Spanje	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Spanje	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam van het geneesmiddel</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100mg Tablets	100mg	tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD
DOOR HET EMA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van modafinilbevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Modafinil is een stof die de waaktoestand bevordert. Het middel is momenteel goedgekeurd in 21 landen in Europa, waarbij de goedgekeurde indicaties tussen de lidstaten variëren. Slaperigheid gerelateerd aan narcolepsie is de enige indicatie die is goedgekeurd in alle lidstaten waar het middel is toegelaten. De andere indicaties voor modafinil zijn overmatige slaperigheid gerelateerd aan:

- idiopathische hypersomnie (IH), goedgekeurd in 4 lidstaten;
- obstructieve slaapapneu (OSA), goedgekeurd in 11 lidstaten;
- matige tot ernstige chronische slaapstoornissen door afwijkende werktijden (Shift Work Sleep Disorder, SWSD), goedgekeurd in 10 lidstaten.

Frankrijk heeft als eerste land in de EU modafinil in juni 1992 goedgekeurd. Het werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk, maar de meest consistente bevindingen in de verschillende uitgevoerde onderzoeken zijn de remmende effecten op de dopamine- en norepinefrinetransporters.

In 2007 leidden bedenkingen in verband met ernstige psychiatrische aandoeningen (suïcidale gedachten/gedragingen, verschijnselen van psychose en manie) en ernstige huid- en onderhuidaandoeningen (waaronder erythema multiforme en Stevens-Johnsonsyndroom) tot een herbeoordeling van de beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken en van spontane meldingen van bijwerkingen bij de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP). Met name de gegevens afkomstig van klinische onderzoeken waren aanleiding tot zorg vanwege het risico van ernstige huidaandoeningen leidend tot ziekenhuisopname in verband met het gebruik van modafinil bij kinderen. Daarom werd de productinformatie voor modafinil voor heel Europa bijgewerkt met aangescherpte waarschuwingen.

Een latere, door de Britse Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) uitgevoerde beoordeling bracht extra bedenkingen aan het licht met betrekking tot de baten-risicoverhouding voor een aantal indicaties waarvoor een zeer beperkte hoeveelheid werkzaamheidsgegevens voorhanden zijn. Vanwege de nieuw gesignaleerde risico's van huidreacties en psychiatrische reacties in combinatie met cardiovasculaire risico's, maar ook vanwege aanwijzingen voor aanzienlijk off-label gebruik en problemen inzake potentieel misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik, werd via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 door het CHMP een formele beoordeling van de volledige baten-risicoverhouding van modafinil in gang gezet.

Bij deze beoordeling van het baten-risicoprofiel van modafinil met betrekking tot de verschillende indicaties van het middel, bestudeerde het CHMP opnieuw de beschikbare gegevens van preklinische en klinische onderzoeken, spontane meldingen, gepubliceerde literatuur en andere, door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen als relevant ingediende gegevens. Ook werd de wetenschappelijke adviesgroep van het CHMP geraadpleegd.

2. Werkzaamheid

Narcolepsie

In de twee gepresenteerde gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-onderzoeken waren de resultaten die met de beide gebruikte objectieve graadmeters voor de werkzaamheid waren verkregen, consistent en toonden deze statistisch significante voordelen van

modafinil versus placebo aan. Ook werden verbeteringen opgemerkt wat betreft de subjectieve graadmeters. Globaal leveren deze onderzoeken bewijs voor de kortetermijnwerkzaamheid van modafinil bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag bij patiënten met narcolepsie.

Er wordt evenwel opgemerkt dat het dosis-responsprofiel niet lineair lijkt te zijn. Er werd namelijk voor geen van de graadmeters een statistisch significant verschil waargenomen tussen de twee gebruikte doses modafinil (200 en 400 mg).

Behoud van de werkzaamheid op lange termijn is niet aangetoond, aangezien de bestaande langetermijngegevens niet zijn gecontroleerd.

Obstructieve slaapapneu

In de twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-onderzoeken werd een bescheiden verbetering in de gemeten objectieve parameters waargenomen. In onderzoek 303 resulteerden 200 mg en 400 mg modafinil in een toename van de 'Maintenance of Wakefulness Test' (MWT) van respectievelijk 1,6 en 1,4 minuten versus baseline. Bovendien was het verschil tussen modafinil en placebo voor robuuste verschillen in MWT zeer klein (6-10 %). In onderzoek 402 nam de 'Multi Sleep Latency Test' (MSLT) toe van 7,6 minuten bij baseline tot 8,6 minuten. Hoewel statistisch significant, zijn deze verschillen zeer klein en daarom wordt de klinische betekenis ervan in twijfel getrokken. Na 4 weken behandeling presenteerden proefpersonen in onderzoek 402 zich nog steeds met MSLT-waarden onder normaal (d.w.z. 10 minuten). Daarnaast was er geen significant verschil tussen placebo en modafinil in het percentage patiënten met normalisatie van hun MSLT-scores, wat erop duidt dat er geen klinisch relevant effect is vastgesteld. Voor de subjectieve parameters (ESS en CGI-C) werden statistisch significante verschillen waargenomen.

Hierbij moet worden opgemerkt dat bij geen van de onderzoeken de inclusiecriteria een objectieve graadmeter voor slaperigheid omvatte, wat extra vragen oproept met betrekking tot de juistheid van de gerekruteerde populatie.

Hoewel voor de objectieve graadmeters voor de slaap kleine kortdurende verbeteringen konden worden waargenomen, werden de meer uitgesproken effecten voor de subjectieve graadmeters voor slaperigheid geconstateerd. De effecten van modafinil op de subjectieve slaperigheid moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het mogelijk opheffen van de blindering van de behandeling tijdens de onderzoeken in verband met het neuropsychiatrische profiel van modafinil.

De wetenschappelijke adviesgroep was van mening dat van de patiënten met OSA en optimale ziektemodificerende behandeling (zoals CPAP) en bij wie alle andere oorzaken van slaperigheid zijn behandeld, slechts een kleine subpopulatie mogelijk baat zou hebben bij behandeling met modafinil. Na beoordeling van een subgroepanalyse van OSA-patiënten gebaseerd op mogelijke prognostische factoren, concludeerde het CHMP echter dat aan de hand van deze analyse geen specifieke subgroep kon worden geïdentificeerd die het meeste baat zou hebben bij modafinil. Daarbij werd opgemerkt dat verschillen in objectieve graadmeters voor slaperigheid tussen modafinil en placebo die waarschijnlijk klinisch significant zijn, in de klinische onderzoeken met modafinil beperkt bleven tot een zeer klein percentage van de patiëntenpopulatie.

Net als in de onderzoeken naar narcolepsie werd geen dosis-responseeffect waargenomen. De dosis van 400 mg in onderzoek 303 resulteerde niet in grotere MWT-verschillen of een verbeterde ESS-score dan de dosis van 200 mg.

Behoud van de werkzaamheid op lange termijn is evenmin aangetoond, aangezien de bestaande langetermijngegevens ongecontroleerd zijn en er alleen subjectieve parameters werden gemeten.

Slaapstoornis door afwijkende werktijden

In onderzoek 305 (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek) werd een bescheiden maar statistisch significante verbetering in de MSLT-score waargenomen. De klinische

relevantie van deze toename is echter twijfelachtig aangezien aan het einde van het onderzoek de patiënten nog steeds zouden worden aangemerkt als zijnde ernstig ziek (ernstige ziekte volgens ICSD-1 die doorgaans gepaard gaat met MSLT-scores lager dan 5). Dit wordt verder geïllustreerd door het feit dat patiënten aan het einde van het onderzoek voldoende slaperig waren om te voldoen aan de inclusiecriteria voor het onderzoek (MSLT < 6 minuten).

Hoewel er bij met modafinil behandelde proefpersonen een significante verbetering in de CGI-C- en PVT-scores werd waargenomen, zijn dit subjectieve graadmeters en hun validiteit voor gebruik bij dit specifieke type slaapstoornis is onduidelijk.

Hoewel er verbetering werd gemeld in het aantal ongevallen of bijna-ongevallen tijdens het woon-werkverkeer, werd geen rekening gehouden met de vorm of duur van het woon-werkverkeer en werden er geen baselinewaarden verzameld. Deze informatie is dan ook van beperkte waarde.

Ook de werkzaamheid op lange termijn is niet aangetoond. Bestaande langetermijngegevens zijn niet gecontroleerd, zijn gebaseerd op een subjectieve parameter en toonden geen significant effect van modafinil aan.

Na raadpleging van de wetenschappelijke adviesgroep was het CHMP van oordeel dat de effecten op zowel de subjectieve als de objectieve graadmeters geen duidelijk bewijs van een algeheel positief effect lieten zien.

Idiopathische hypersomnie

Gegevens die voor ondersteuning van deze indicatie werden overgelegd, omvatten in totaal 6 patiënten, van wie er ten minste 2 zich ook werkelijk presenteerden met overmatige slaperigheid als gevolg van slaapapneu. Ook al zou de prevalentie van idiopathische hypersomnie zeer laag zijn (tussen 1/10 000 en 1/25 000 voor IH met een lange slaaptijd en tussen 1/11 000 en 1/100 000 voor IH zonder lange slaaptijd) en de problemen bij het uitvoeren van grootschalige onderzoeken worden erkend, kunnen er met een dergelijke beperkte hoeveelheid gegevens geen conclusies worden getrokken die de werkzaamheid van het middel ondersteunen.

3. Veiligheid

Huid- en overgevoeligheidsreacties

In een postmarketingsetting zijn in totaal 16 gevallen van stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse/erythema multiforme gemeld. Drie ervan hadden een fatale afloop en voor de meesten kon causaliteit niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken zijn 3 andere gevallen van ernstige cutane bijwerkingen (Serious Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's) waargenomen, wat een bijzonder punt van zorg is gezien de zeldzame achtergrondincidentie van dergelijke gebeurtenissen. Het feit dat alle drie gevallen van ernstige cutane bijwerkingen in het klinische onderzoek met modafinil zich bij kinderen hebben voorgedaan, wijst op een hogere incidentie van deze reacties in de pediatrische populatie.

Een oorzakelijk verband tussen overgevoeligheidsreacties en modafinil wordt ondersteund door postmarketinggegevens en gegevens uit klinische onderzoeken. In klinische onderzoeken werden alle, met overgevoeligheid samenhangende voorvallen vaker in relatie tot modafinil gemeld dan tot placebo. Een temporele samenhang draagt eveneens bij aan de bevestiging van causaliteit.

Ondanks het ontbreken van een duidelijke definitie van multiorgaanovergevoeligheid zijn meldingen van allergische reacties met aantasting van meerdere organen (waaronder een goed gedocumenteerd geval met fatale afloop), een belangrijk punt van zorg. Omdat dit type gebeurtenis als zeldzaam wordt beschouwd, is het waarnemen van dergelijke gevallen in een klinische onderzoekssetting onverwacht en wordt dit als indicatief gezien voor een incidentie die hoger is dan voorheen verondersteld.

Zenuwstelselaandoeningen

Ernstige bijwerkingen met betrekking tot het zenuwstelsel, waaronder cerebrovasculaire aandoeningen, convulsies en extrapiramidale verschijnselen, zijn spontaan gemeld in relatie tot modafinil. Dit type gebeurtenissen werd ook waargenomen in klinische onderzoeken en vaak was het tijdstip van eerste manifestatie suggestief voor een temporele samenhang met het middel. In een aantal gevallen is ook positieve 'rechallenge' of 'dechallenge' gemeld. In klinische onderzoeken deden alle andere aan het zenuwstelsel gerelateerde voorvallen – met uitzondering van hoofdpijn, duizeligheid en kataplexie – zich vrijwel uitsluitend voor bij de met modafinil behandelde patiënten.

Psychiatrische aandoeningen

Er is spontaan een aanzienlijk aantal bijwerkingen met betrekking tot psychiatrische aandoeningen gemeld. Er zijn 517 gevallen van vijandigheid/agressie (waarvan 4 met fatale afloop), 331 gevallen van psychose/psychotische aandoeningen (waarvan 1 met een fatale afloop), 330 gevallen van depressie en 118 gevallen van zelfdoding/zelfverminking (waarvan 15 met een fatale afloop). Uit de meeste beoordeelde spontane meldingen bleek dat de gebeurtenissen zich voordeden binnen de eerste paar maanden na instelling van een behandeling met modafinil en ook positieve 'dechallenge' of 'rechallenge' werd gemeld.

Het percentage patiënten bij wie zich in klinische onderzoeken een psychiatrisch ongewenst voorval voordeed, is eveneens aanzienlijk, in het bijzonder in vergelijking met placebo. In klinische onderzoeken waren de meest gemelde gebeurtenissen die leidden tot stopzetting van deelname aan het onderzoek, slapeloosheid, angstgevoelens, depressie en agitatie. Daarnaast waren er meldingen van suïcidale ideatie, vijandigheid/agressie en psychotische episoden.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij een beoordeling van de databank voor geneesmiddelenbewaking van de vergunninghouder werden 873 spontane meldingen van cardiovasculaire aandoeningen vastgesteld, waarvan 171 ernstig en 17 met een fatale afloop. Hiertoe behoorden 69 voorvallen van torsade de pointes/QT-verlenging, 405 van hartritme stoornissen, 74 van hartfalen, 205 van hypertensie, 462 van cardiomyopathie en 57 van ischemische hartziekte. In enkele gevallen werd positieve 'dechallenge' of 'rechallenge' gemeld.

In de placebogecontroleerde onderzoeken deden diverse cardiovasculaire gebeurtenissen zich vrijwel uitsluitend voor in de met modafinil behandelde groep. Deze omvatten ernstige gevallen van matige pijn op de borst gerelateerd aan symptomatische mitralisklepprolaps, verhoogde hartslagfrequentie, congestief hartfalen, cardiomegalie, palpataties, syncope en bradycardie. In 3 gevallen (cardiomyopathie, hartfalen en syncope) werd een fatale afloop gemeld.

Er is opgemerkt dat in een aantal gevallen die leidden tot stopzetting, sprake was van een zeer nauwe temporele samenhang tussen modafinil en de gebeurtenissen, en dat in veel gevallen de patiënten jong waren en geen bekende risicofactoren hadden. Het grote aantal spontane meldingen lijkt deze samenhang te ondersteunen. Ondanks het feit dat de meeste spontane meldingen slecht gedocumenteerd lijken te zijn, bevatte een groot aantal informatie over 'dechallenge' of 'rechallenge' die een causale rol van modafinil bij verhoging van het cardiovasculaire risico verder ondersteunt.

In het bijzonder het hogere aantal, tijdens de OSA-onderzoeken in de groep met modafinil waargenomen ongewenste voorvallen is een punt van zorg, gezien de bekende cardiovasculaire risico's in deze populatie. In placebogecontroleerde onderzoeken naar deze indicatie trokken 6 patiënten zich terug uit de groep met modafinil vanwege een cardiovasculair incident tegenover slechts 1 patiënt uit de placebogroep. De cardiovasculaire comorbiditeiten bij OSA bemoeilijkte de interpretatie van deze waarneming. In de klinische onderzoeken naar modafinil werd echter een hogere incidentie van cardiovasculaire ongewenste voorvallen versus placebo waargenomen, wat binnen de indicaties consistent lijkt te zijn en niet uitsluitend bij OSA-patiënten wordt waargenomen.

Gebruik bij kinderen

Hoewel modafinil momenteel niet is goedgekeurd voor gebruik bij kinderen, is een aantal ernstige bijwerkingen bij kinderen gemeld. Vooral voor ernstige huidaandoeningen wijzen de gegevens op een hogere incidentie in de pediatrie populatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Hoewel enkele preklinische onderzoeken reproductieve toxiciteit hebben aangetoond, zijn de beschikbare gegevens onvoldoende om vast te stellen of bij de mens tijdens zwangerschap en borstvoeding toxiciteit optreedt.

Potentieel risico van misbruik, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik

Bij het doorzoeken van de databank voor geneesmiddelenbewaking van de vergunninghouder werden in totaal 485 meldingen gevonden gerelateerd aan misbruik, verkeerd gebruik, afhankelijkheid en tolerantie in samenhang met het gebruik van modafinil. Tussen 1999 en 2007 werd een monitoringsprogramma voor beoordeling van mogelijk misbruik en verkeerd gebruik van modafinil uitgevoerd aan de hand van onlinemonitoring van verwijzingen naar en berichten over modafinil. Verkeerd en illegaal gebruik maakten minder dan 3 % uit van online geplaatste berichten. Er zijn echter meldingen dat modafinil wordt gebruikt voor verhoging van prestaties.

Hoewel uit de door de vergunninghouder gepresenteerde gegevens over misbruik, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik geen conclusie kan worden getrokken over mogelijk misbruik/verkeerd gebruik van het middel, kunnen deze resultaten beïnvloed zijn door het feit dat relevante populaties (zoals studenten) niet zijn opgenomen.

Off-label gebruik

Bijna de helft van alle voor modafinil gemelde ongewenste voorvallen blijkt te zijn gemeld bij gebruik buiten de goedgekeurde indicaties.

4. Algehele baten-risicobeoordeling

Na beoordeling van alle gepresenteerde gegevens is het CHMP van oordeel dat modafinil gepaard gaat met een zeldzaam risico van ernstige, levensbedreigende huidreacties. Het risico blijkt hoger te zijn bij kinderen.

Er zijn ook ernstige gebeurtenissen met betrekking tot het zenuwstelsel en ernstige psychiatrisch gerelateerde gebeurtenissen als suïcidale ideatie, psychotische episoden en depressie in relatie tot modafinil gesignaleerd.

In samenhang met modafinil zijn cardiovasculaire ongewenste voorvallen als hypertensie en aritmieën gedocumenteerd. Het cardiovasculaire profiel van modafinil is vooral een punt van zorg in de OSA-populatie gezien het al verhoogde risico bij baseline.

Het CHMP oordeelde dat het bewijs voor klinisch significante werkzaamheid van modafinilbevattende geneesmiddelen bij overmatige slaperigheid gerelateerd aan obstructieve slaapstoornis, slaapstoornis door afwijkende werktijden en idiopathische hypersomnie zeer beperkt is en dat daarom een potentieel gunstig effect voor patiënten niet opweegt tegen de gesignaleerde risico's.

In geval van narcolepsie zijn de voordelen van modafinil echter duidelijk en significant aangetoond in dubbelblinde gecontroleerde klinische onderzoeken, zowel voor objectieve als subjectieve graadmeters. De baten-risicoverhouding voor deze indicatie wordt daarom onder de normale gebruiksvoorwaarden als positief beoordeeld.

Met het oog op de tijdens deze beoordeling gesignaleerde problemen ten aanzien van de veiligheid, worden risicominimaliserende maatregelen echter als noodzakelijk gezien voor een veilig en effectief gebruik van het middel. Daarom wordt aanbevolen de samenvatting van de productkenmerken bij te werken wat betreft de waargenomen overgevoeligheid en neuropsychiatrische, cardiovasculaire en cutane bijwerkingen. Daarnaast lijkt een contra-indicatie bij patiënten met niet-gereguleerde hypertensie of hartritmestoornissen noodzakelijk om ernstige complicaties te voorkomen bij patiënten met dergelijke comorbiditeiten.

Het optreden van huid- en overgevoeligheidsreacties, evenals neuropsychiatrische reacties, lijkt nauw samen te hangen met de dosis modafinil. Het is daarom passend de behandeling met modafinil altijd te beginnen met de laagste aanbevolen dosis (200 mg) en deze alleen op te hogen tot 400 mg bij patiënten met onvoldoende respons.

In de samenvatting van de productkenmerken moet ook duidelijk worden vermeld dat modafinil niet wordt aanbevolen voor toepassing bij kinderen en tijdens zwangerschap en lactatie.

Belangrijke veiligheidskwesties die tijdens deze beoordeling zijn gesignaleerd (huid- en overgevoeligheidsreacties, cardiovasculaire gebeurtenissen), maken verder onderzoek noodzakelijk. Er moet ook aanvullende informatie worden verzameld over het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie, over mogelijk misbruik, verkeerd en oneigenlijk gebruik en off-label gebruik.

5. *Herbeoordelingsprocedure*

Na de conclusie en aanbevelingen van het CHMP voor modafinilbevattende geneesmiddelen, legde één vergunninghouder uitvoerige redenen over voor de herbeoordeling van het advies van het CHMP.

Uitvoerige redenen voor herbeoordeling ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Één vergunninghouder gaf aan het niet eens te zijn met het advies van het CHMP, waarbij de redenen voor herbeoordeling zich concentreerden op de volgende punten:

- Het advies was geen nauwkeurige weergave van de gegevens die de werkzaamheid van modafinil ondersteunden voor de indicatie overmatige slaperigheid gerelateerd aan obstructieve slaapapneu. De vergunninghouder besprak in zijn uitvoerige redenen in het bijzonder:
 - de klinische relevantie van de waargenomen verschillen voor de objectieve graadmeters voor waaktoestand;
 - de juistheid van de inclusiecriteria van de onderzoeken;
 - het ontbreken van ondersteunend bewijs voor mogelijke opheffing van de blindering;
 - het voordeel voor een specifieke subpopulatie patiënten.
- Verkeerde interpretatie van de met modafinil samenhangende risico's.
- Het advies keurde een productinformatie goed waarin de veiligheidsinformatie voor modafinil niet volledig werd weergegeven.

Na een verzoek van de vergunninghouder riep het CHMP tijdens de herbeoordelingsprocedure een wetenschappelijke adviesgroep voor klinische neurowetenschappen (SAG-CNS) bijeen.

Na beoordeling van de gepresenteerde gegevens erkent het CHMP het optreden van een consistent kortetermijneffect van modafinil voor alle gemeten variabelen. De omvang van het effect is echter klein en weerspiegelt niet per definitie een klinisch significant voordeel. Daarnaast pakt modafinil niet de onderliggende oorzaak van de stoornis aan en is, in een klinische setting waarin van behandelingen wordt verwacht dat ze langdurig aanhouden, het ontbreken van gecontroleerde gegevens voor de langetermijnwerkzaamheid een reden tot zorg.

Het cardiovasculaire profiel van modafinil blijft het belangrijkste punt van zorg in de OSA-populatie gezien het al verhoogde risico bij baseline. Adequate gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van modafinil bij OSA-patiënten worden nog steeds noodzakelijk geacht om de omvang van het bezwaar

te beoordelen. Tijdens de bespreking met de vergunninghouder is opgemerkt dat in de klinische onderzoeken sprake was van een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk met 2-3 mm Hg tijdens de langdurige verlengingsfase van de hoofdonderzoeken. Dit kan een kleine absolute stijging lijken, maar in het licht van het cardiovasculaire risico bij deze populatie, en het feit dat het een asymptomatisch gevolg van de behandeling is, kan dit niet worden genegeerd. Het CHMP oordeelde dat aanvullende risicominimaliserende maatregelen het punt van zorg onvoldoende zouden wegnemen daar de orde van grootte van het risico niet volledig is vastgesteld. Aangezien het oordeel over de veiligheidsinformatie door het CHMP na herbeoordeling niet veranderde, bleef de productinformatie ongewijzigd.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor modafinilbevattende geneesmiddelen, heeft bestudeerd;
- het CHMP alle beschikbare, door de vergunninghouder ingediende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van modafinilbevattende geneesmiddelen heeft beoordeeld;
- het CHMP van mening was dat er sprake is van aanzienlijke risico's in samenhang met het gebruik van modafinil, waaronder een risico van ernstige cardiovasculaire aandoeningen, neuropsychiatrische aandoeningen, huidaandoeningen en overgevoeligheidsreacties;
- het CHMP oordeelde dat het bewijs voor klinisch significante werkzaamheid van modafinilbevattende geneesmiddelen bij overmatige slaperigheid gerelateerd aan obstructieve slaapstoornis, slaapstoornis door afwijkende werktijden en idiopathische hypersomnie zeer beperkt is en dat daarom een potentieel gunstig effect voor patiënten niet opweegt tegen de gesignaleerde risico's,
- was het CHMP dan ook van oordeel dat de baten-risicoverhouding:
 - onder normale gebruiksvoorwaarden positief is voor overmatige slaperigheid gerelateerd aan narcolepsie;
 - onder normale gebruiksvoorwaarden niet positief is voor overmatige slaperigheid gerelateerd aan obstructieve slaapapneu;
 - onder normale gebruiksvoorwaarden niet positief is voor overmatige slaperigheid gerelateerd aan slaapstoornis door afwijkende werktijden;
 - onder normale gebruiksvoorwaarden niet positief is voor overmatige slaperigheid gerelateerd aan idiopathische hypersomnie.

Daardoor heeft het CHMP dan ook de handhaving geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen, afhankelijk van de voorwaarden uiteengezet in bijlage IV, waarvoor de wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor modafinilbevattende geneesmiddelen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
EN BIJSLUITER

N.B.: Deze samenvatting van de productkenmerken en bijsluitertekst is de versie die geldig was ten tijde van de Commissiebeslissing.

Na de Commissiebeslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in overleg met de Reference Member State, de productinformatie aanpassen naar gelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van de productkenmerken en bijsluitertekst niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Geneesmiddelen die modafinil bevatten (zie Bijlage I) 100 mg tabletten
Geneesmiddelen die modafinil bevatten (zie Bijlage I) 200 mg tabletten
Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

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

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

Langdurig gebruik

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diagnostiek bij slaapstoornissen

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

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

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

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

Pediatrische toepassing

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

Multi-organovergevoeligheidsreactie

Er zijn multi-organovergevoeligheidsreacties 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-organovergevoeligheidsreacties 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. Tabletten modafinil worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van

linkerventrikelhypertrofie of cor pulmonale en bij patiënten met een mitralisklepprolaps die mitralisklepprolapssyndroom hebben gekregen bij eerdere behandeling met CZS-stimulantia. Dit syndroom kan aanwezig zijn bij ischemische veranderingen in het ECG, pijn op de borst of aritmie.

Slapeloosheid

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

Goede slaapgewoonten

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

Patiënten die steroïde anticonceptiva gebruiken

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

Misbruik, verkeerd gebruik, recreatief gebruik

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

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

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

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

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

Andere geneesmiddelen: Stoffen die grotendeels via het CYP2C19-metabolisme worden geëlimineerd, zoals diazepam, propranolol en omeprazol hebben bij gelijktijdige toediening van modafinil mogelijk een verminderde klaring, het kan daarom nodig zijn de dosis te verlagen. Daarnaast is *in-vitro*-inductie

van CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4/5-activiteit waargenomen in humane hepatocyten; als dit *in vivo* optreedt, kan dit de concentraties in het bloed van door deze enzymen gemetaboliseerde geneesmiddelen verminderen, waarmee mogelijk ook de therapeutische werkzaamheid afneemt. Resultaten uit klinisch interactieonderzoek maken aannemelijk dat het effect mogelijk het grootst is op substraten van CYP3A4/5 die aanzienlijke presystemische eliminatie ondergaan, met name via CYP3A-enzymen in het spijsverteringskanaal. Voorbeelden daarvan zijn ciclosporine, 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

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van modafinil bij zwangere vrouwen.

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

Modafinil wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij zij effectieve anticonceptie toepassen. Omdat modafinil de werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderen, zijn andere aanvullende methodes van geboortebeperving vereist (zie rubriek 4.5).

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: faryngitis, sinusitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: eosinofilie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: lichte allergische reactie (bijvoorbeeld verschijnselen van hooikoorts)

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Soms: hypercholesterolemie, hyperglykemie, diabetes mellitus, verhoogde eetlust

Psychische stoornissen

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

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

Zelden: hallucinaties, manie, psychose

Niet bekend: waanbeelden

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie

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

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien

Soms: afwijkingen in gezichtsveld, droog oog

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Soms: extrasystoles, aritmie, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie

Soms: hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maag-darmstelselaandoeningen

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

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: zweten, uitslag, acné, pruritus

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: afwijkende urine, toegenomen frequentie van urineren

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: menstruatiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, pijn op de borst

Soms: perifere oedeem, dorst

Onderzoeken

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

Soms: afwijkend ECG, gewichtstoename, gewichtsafname

4.9 Overdosering

Symptomen die vaak gepaard gaan met een overdosis modafinil, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, waren onder meer: slaperigheid; symptomen aan het centraal zenuwstelsel zoals rusteloosheid, desoriëntatie, verwarring, 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: Psychoanalepticum, centraal werkend sympathomimeticum, ATC-code: N06BA

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

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

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

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

Bij mensen herstelt en/of verbetert modafinil het niveau en de duur van waakzaamheid en alertheid overdag op een dosisgerelateerde manier. De toediening van modafinil leidt tot elektrofysiologische

veranderingen die wijzen op een verhoogde alertheid en verbeteringen in objectieve metingen van het vermogen om aanhoudend waakzaam te blijven.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

Modafinil wordt door de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste 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.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Modafinil wordt niet beschouwd als mutageen of carcinogeen.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Geneesmiddelen die modafinil bevatten 100 mg tabletten Geneesmiddelen die modafinil bevatten 200 mg tabletten

Modafinil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Als u bijwerkingen krijgt waar u zich zorgen om maakt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor worden geneesmiddelen met modafinil gebruikt?
2. Wanneer mag u geneesmiddelen met modafinil niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u geneesmiddelen met modafinil?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u geneesmiddelen met modafinil?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDEN GENEESMIDDELEN MET MODAFINIL GEBRUIKT?

Het werkzame bestanddeel in de tabletten is modafinil.

Modafinil kan worden gebruikt door volwassenen die aan narcolepsie lijden om ze te helpen wakker te blijven. Narcolepsie is een aandoening waarbij men overdag extreem slaperig is en de neiging heeft om in ongepaste situaties plotseling in slaap te vallen (slaapaanvallen). Modafinil kan de narcolepsie bij u verbeteren en de kans op slaapaanvallen verkleinen, maar er kunnen nog andere manieren zijn waarop u uw aandoening kunt verbeteren; uw arts zal u hierover adviseren.

2. WANNEER MAG U GENEESMIDDELEN MET MODAFINIL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u geneesmiddelen met modafinil niet gebruiken?

- u bent **allergisch** voor modafinil of voor een van de stoffen die in deze tabletten zitten (zie rubriek 6 “Welke stoffen zitten er in geneesmiddelen met modafinil?”)
- u heeft een **onregelmatige hartslag**
- u heeft **ongecontroleerde, matige tot ernstige hoge bloeddruk** (hypertensie)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met geneesmiddelen die modafinil bevatten?

- als u **hartproblemen** of **hoge bloeddruk** heeft. Uw arts zal dit regelmatig moeten controleren terwijl u geneesmiddelen met modafinil gebruikt.
- als u ooit een **depressie, sombere stemming, angst, psychose** (verlies van contact met de realiteit) of **manie** (te sterke opwinding of gevoel van extreem geluk) of **een bipolaire aandoening** (afwisselende perioden van depressie en manie) heeft gehad, omdat geneesmiddelen met modafinil de aandoening kunnen verergeren.
- als u **problemen met de nieren of lever** heeft (omdat u dan een lagere dosis moet gebruiken).
- als u in het verleden ooit **problemen met alcohol of drugs** heeft gehad.

Kinderen jonger dan 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Andere zaken om met uw arts of apotheker te overleggen

- Een aantal mensen heeft **zelfmoord-** of **agressieve gedachten** of **gedrag** gemeld tijdens gebruik van dit geneesmiddel. Als u merkt dat u **depressief** raakt, **agressief** of **vijandig** naar andere mensen wordt, **zelfmoordgedachten** of andere veranderingen in uw gedrag heeft (zie rubriek 4), **moet u dat uw arts direct melden**. U kunt overwegen om een familielid of goede vriend te vragen om u te helpen om tekenen die kunnen duiden op depressiviteit of andere veranderingen in uw gedrag op te merken.
- Dit geneesmiddel kan bij langdurig gebruik afhankelijkheid (verslaving) in de hand werken. Als u het langdurig moet gebruiken, zal uw arts regelmatig nagaan of dit nog steeds het beste geneesmiddel voor u is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Geneesmiddelen die modafinil bevatten en sommige andere geneesmiddelen kunnen elkaars werking beïnvloeden; het kan zijn dat uw arts de doses die u gebruikt moet aanpassen. Het is met name belangrijk als u naast de geneesmiddelen die modafinil bevatten een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Hormonale **anticonceptiva** [waaronder de pil, implantaten, spiraaltjes (IUD's) en pleisters]. U moet tijdens gebruik van geneesmiddelen met modafinil ook andere anticonceptiemethoden overwegen, en deze moet u tot twee maanden na stopzetting van de behandeling blijven gebruiken omdat geneesmiddelen met modafinil de werkzaamheid ervan verminderen.
- **Omeprazol** (voor zure oprispingen, spijsverteringsstoornissen of maagzweren).
- Antivirale geneesmiddelen voor behandeling van hiv-infectie (proteaseremmers, bijvoorbeeld indinavir of ritonavir).
- **Ciclosporine** (om te voorkomen dat een getransplanteerd orgaan wordt afgestoten, of bij artritis of psoriasis).
- Geneesmiddelen tegen **epilepsie** (bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne).
- Geneesmiddelen tegen **depressie** (bijvoorbeeld amitriptyline, citalopram of fluoxetine) of **angst** (bijvoorbeeld diazepam).
- Middelen om het bloed te verdunnen (bijvoorbeeld **warfarine**). Uw arts zal tijdens de behandeling uw bloedstolling controleren.
- Calciumantagonisten of bètablokkers tegen **hoge bloeddruk** of hartproblemen (bijvoorbeeld amlodipine, verapamil of propranolol).
- Statinen om het cholesterol te verlagen (bijvoorbeeld atorvastatine of simvastatine).

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent (of denkt te zijn), zwanger wilt worden of borstvoeding geeft, mag u geen geneesmiddelen met modafinil gebruiken. Het is niet bekend of het geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind.

Overleg met uw arts over de anticonceptiemethodes die voor u goed zijn terwijl u geneesmiddelen met modafinil gebruikt (en tot twee maanden na stopzetting ervan) of als u andere zorgen heeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Geneesmiddelen met modafinil kunnen bij 1 op de 10 mensen wazig zien of duizeligheid veroorzaken. Als u hier last van heeft of merkt dat u nog erg slaperig bent tijdens gebruik van dit geneesmiddel, ga dan niet rijden en gebruik geen machines.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

[nationaal in te vullen]

3. HOE NEEMT U GENEESMIDDELEN MET MODAFINIL IN?

Gebruik geneesmiddelen met modafinil altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water.

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 200 mg per dag. Deze kan eenmaal daags ('s ochtends) worden ingenomen, of verdeeld over twee doses per dag (100 mg 's ochtends en 100 mg om 12 uur in de middag).

Uw arts kan in sommige gevallen besluiten om de dagelijkse dosis naar 400 mg te verhogen.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De gebruikelijke dosis is 100 mg per dag. Deze kan eenmaal daags ('s ochtends) worden ingenomen of verdeeld over twee doses per dag (50 mg 's ochtends en 50 mg om 12 uur in de middag). Uw arts zal de dosis alleen verhogen (naar maximaal 400 mg per dag) als u geen problemen met de lever of nieren heeft.

Volwassenen met ernstige nier- en leverproblemen

De gebruikelijke dosis is 100 mg per dag.

Uw arts zal regelmatig nagaan of de behandeling nog steeds goed voor u is.

Heeft u te veel van een geneesmiddel met modafinil ingenomen?

Als u te veel tabletten inneemt, kunt u zich ziek, rusteloos, gedesoriëteerd, verward of opgewonden voelen. Ook kunt u last hebben van moeilijk slapen, diarree, hallucinaties (dingen waarnemen die niet echt zijn), pijn op de borst, verandering in de snelheid van uw hartslag of verhoging van de bloeddruk.

Neem direct contact op met de dichtstbijzijnde eerste hulp of vertel het onmiddellijk aan uw arts of apotheker. Breng deze bijsluiter en eventuele resterende tabletten mee.

Bent u vergeten om het geneesmiddel met modafinil in te nemen?

Als u vergeet uw geneesmiddel in te nemen, neem dan de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kunnen geneesmiddelen met modafinil bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het nemen van dit geneesmiddel en **vertel het uw arts** onmiddellijk als u last heeft van het volgende:

- U kunt plotseling moeilijk ademen, u krijgt piepende ademhaling, of uw gezicht, mond of keel begint op te zwellen.
- U merkt uitslag of jeuk (met name als dit uw hele lichaam betreft). Ernstige uitslag kan ook blaarvorming of afschilferen van de huid, blaartjes in de mond, ogen, neus of geslachtsdelen veroorzaken. Ook kunt u een hoge temperatuur hebben (koorts) en afwijkende uitslagen van bloedonderzoek.
- Als u enige verandering voelt in uw psychische gezondheid en welzijn. Tekenen kunnen zijn:
 - o wisselende stemmingen of abnormale gedachten,
 - o agressie of vijandigheid,
 - o vergeetachtigheid of verwarring,
 - o gevoel van extreem geluk,

- o overopwinding of hyperactiviteit,
- o angst of zenuwachtigheid,
- o depressie, zelfmoordgedachten of -gedrag,
- o agitatie of psychose (een verlies van contact met de realiteit, zoals waanbeelden of dingen waarnemen die niet echt zijn), zich afstandelijk of afgestompt voelen, of persoonlijkheidsstoornis.

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Duizeligheid
- Slaperigheid, extreme moeheid of moeilijk slapen (insomnia)
- Uw hartslag voelen, die sneller dan normaal kan zijn
- Pijn op de borst
- Opvliegers
- Droge mond
- Verlies van eetlust, je ziek voelen, maagpijn, spijsverteringsstoornissen, diarree of verstopping
- Zwakte, gevoelloosheid of tintelingen in handen of voeten ('spelden en naalden')
- Wazig zien
- Afwijkend resultaat van bloedonderzoek waaruit blijkt hoe uw lever werkt (verhoogde leverenzymen)

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Pijn in de rug, nek of spieren, spierzwakte, kramp in de benen, gewrichtspijn, spiertrekkingen of -bevingen
- Duizeligheid (draaierig gevoel)
- Moeite om spieren gelijkmatig te laten bewegen of andere bewegingsproblemen, spierspanning, problemen met de coördinatie
- Verschijnselen van hooikoorts waaronder jeuk aan de neus, loopneus of waterige ogen
- Meer hoesten, astma of kortademigheid
- Uitslag, acné of jeukerige huid
- Zweeten
- Veranderingen in bloeddruk (hoog of laag), afwijkingen op hartfilmpje (ECG), en onregelmatige of ongebruikelijk langzame hartslag
- Moeilijk slikken, opgezwollen tong of zweertjes in de mond
- Meer winderigheid, oprispingen (waarbij vloeistof uit de maag opkomt), meer eetlust, veranderingen in gewicht, dorst of veranderingen in smaak
- Misselijk zijn (braken)
- Migraine
- Problemen met praten
- Diabetes met verhoogde bloedsuiker
- Verhoogd cholesterol
- Gezwollen handen en voeten
- Gestoorde slaap of abnormaal dromen
- Minder zin in seks
- Neusbloeding, keelpijn of ontstoken neuspassages (sinusitis)
- Afwijkingen in het gezichtsveld of droge ogen
- Abnormale urine of vaker urineren
- Abnormale menstruatie
- Abnormale uitslagen van bloedonderzoek waaruit blijkt dat het aantal witte bloedcellen bij u is veranderd.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

5. HOE BEWAART U GENEESMIDDELEN MET MODAFINIL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en de buitenverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in geneesmiddelen met modafinil?

Elke tablet bevat modafinil (hetzij 100 mg of 200 mg) als werkzaam bestanddeel. De tabletten bevatten ook [nationaal aan te vullen] als onwerkzame bestanddelen.

Hoe zien geneesmiddelen met modafinil eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikanten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

BIJLAGE IV

VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, waar van toepassing gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

Communicatie

De vergunninghouders moeten artsen, apothekers en verplegend personeel schriftelijk informeren over de uitkomst van deze beoordeling van modafinil via een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) die moet worden verspreid op de maandag 5 dagen na het passeren van de goedkeuring van het besluit van de Europese Commissie. Het CHMP heeft overeenstemming bereikt over de kernboodschappen en elke lidstaat zal ervoor zorg dragen dat, zoals van toepassing, de desbetreffende informatie wordt opgenomen in de vertaling in hun nationale taal.

Cardiovasculaire effecten

De vergunninghouders zullen, binnen 3 maanden na het besluit van de Commissie, een haalbaarheidsanalyse overleggen van een epidemiologisch onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheid. De eindpunten van dit onderzoek moeten zijn: het eerste optreden van myocardinfarct, cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname in verband met cardiovasculaire incidenten en overlijden ongeacht de oorzaak. Als uit de haalbaarheidsanalyse blijkt dat een wetenschappelijk valide, goed opgezet en voldoende gepowerd onderzoek haalbaar is, dan verplichten de vergunninghouders zich binnen 2 maanden een gedetailleerd protocol over te leggen en binnen 6 maanden na voltooiing van onderzoek het definitieve onderzoeksverslag.

Off-label gebruik

De vergunninghouders voeren een retrospectief onderzoek uit naar het gebruik van modafinil in de eerstelijnszorg, met gegevens die afkomstig en geanalyseerd zijn uit ten minste de Britse General Practice Research Database (GPRD). Verder wordt het raadplegen overwogen van de databanken in andere EU-lidstaten, zoals het Instituut voor Farmaco-epidemiologisch Onderzoek in Nederland en Cegedim in Frankrijk. Het onderzoek moet binnen 2 maanden na het besluit van de Commissie worden gestart en het definitieve verslag moet binnen 6 maanden na begin van het onderzoek worden overgelegd.

Huid- en overgevoeligheidsreacties

De vergunninghouders voeren een farmaco-epidemiologisch onderzoek uit met gebruikmaking van grote, aan claims gekoppelde databanken in de Verenigde Staten voor aanvullende beoordeling van de incidentie van stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Het is de bedoeling dat dit onderzoek wordt gestart in september 2010 en dat in het vierde kwartaal van 2011 het definitieve verslag wordt overgelegd.

De vergunninghouders blijven in het Duitse register van ernstige cutane bijwerkingen (SCAR-register) dergelijke huidreacties volgen. In toekomstige periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor modafinil worden de gegevens gepresenteerd.

Misbruik, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik

De vergunninghouders krijgen toegang tot en dienen gegevens in over het onderzoek naar recreatief en oneigenlijk gebruik onder universiteitsstudenten in het Verenigd Koninkrijk, opgezet door het Centre for Public Health, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences – Liverpool John Moores University. De gegevens moeten worden ingediend zodra ze bij de onderzoekers beschikbaar zijn. Bijgewerkte gegevens uit het onderzoek moeten in toekomstige PSUR's voor modafinil worden gepresenteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Één vergunninghouder heeft een zwangerschapsregister in de Verenigde Staten geopend voor systematische gegevensverzameling over het effect van blootstelling van modafinil bij vruchtbare vrouwen tijdens zwangerschap en bevalling. Bijgewerkte gegevens uit het register worden in toekomstige PSUR's voor modafinil gepresenteerd.

Zodra het besluit van de Commissie is uitgevaardigd, moeten de vergunninghouders een bijgewerkte versie van het Risicomanagementplan bij de nationale bevoegde instanties indienen, waarbij rekening wordt gehouden met alle, tijdens de procedure door het CHMP gedane aanbevelingen en waarin alle onderzoeken worden opgenomen die als voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen worden beschreven.