

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Modafinil-neuraxpharm 100 mg
Tabletten
Modafinil-neuraxpharm 200 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Modafinil-neuraxpharm 100 mg
Jede Tablette enthält 100 mg Modafinil.
Eine Tablette enthält ca. 51 mg Lactose.

Modafinil-neuraxpharm 200 mg
Jede Tablette enthält 200 mg Modafinil.
Eine Tablette enthält ca. 102 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Modafinil-neuraxpharm 100 mg
Weiße bis cremefarbene, kapselförmige
Tabletten, mit der Prägung „M“ auf der
einen Seite und „100 MG“ auf der ande-
ren Seite.

Modafinil-neuraxpharm 200 mg
Weiße bis cremefarbene, kapselförmige
Tabletten, mit der Prägung „M“ auf der
einen Seite und „200 MG“ auf der ande-
ren Seite, mit Bruchkerbe zwischen 200
und MG.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt
werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Modafinil-neuraxpharm Tabletten sind
angezeigt zur Behandlung von Erwachse-
nen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit
Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie ein-
hergeht.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Narkolepsie sollte gemäß der Richtlinie
„Internationale Klassifikation der Schlaf-
störungen“ (ICSD2) diagnostiziert werden.
Das Patientenmonitoring und die klinische
Einschätzung für die Behandlungsnot-
wendigkeit 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 Anspre-
chen 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 Langzeit-
therapie bei jedem Patienten regelmäßig
überprüfen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es liegen keine ausreichenden Informa-
tionen über Unbedenklichkeit und Wirk-
samkeit der Dosierung bei Patienten mit
eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe
Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte 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 Pati-
enten vor. Im Hinblick auf eine potenziell
geringere Clearance und eine erhöhte sys-
temische 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 vor-
liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten als
Ganzes mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
oder einen der in Abschnitt 6.1 genann-
ten sonstigen Bestandteile
- Nicht kontrollierte mittelschwere bis
schwere Hypertonie
- 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 Schläf-
rigkeit durchlaufen haben und bei denen
Narkolepsie gemäß der ICSD-Kriterien
diagnostiziert wurde. Diese Untersuchung
besteht für gewöhnlich, zusätzlich zur Pati-
entenanamnese, 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 Behand-
lungsdauer (z. B. 3 Monate) berichtet. In
klinischen Studien mit Modafinil lag die
Häufigkeit von Hautausschlägen (inkl.
schwerer Hautreaktionen), die bei pädi-
atrischen Patienten (< 17 Jahre) zum The-
rapieabbruch führten, bei 0,8 % (13 von
1.585). In klinischen Studien mit erwach-
senen 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 auf-
genommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Modafinil bei Kindern
und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird
nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit
und Wirksamkeit bei Kindern in kontrollier-
ten Studien nicht nachgewiesen wurde,
sowie aufgrund des Risikos schwerer der-
matologischer Überempfindlichkeitsreak-
tionen und psychiatrischer Nebenwirkun-
gen.

**Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-
Organ-Beteiligung**

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

Obwohl es nur eine begrenzte Anzahl von
Berichten gibt, können Überempfindlich-
keitsreaktionen mit Multi-Organ-Betei-
ligung einen Krankenhausaufenthalt notwen-
dig machen oder lebensbedrohlich sein.
Es sind keine Faktoren bekannt, die das
Risiko oder die Schwere der Überempfind-
lichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Betei-
ligung im Zusammenhang mit Modafinil
vorhersagbar machen können. Die Anzei-
chen und Symptome für diese Erkrankung
waren mannigfaltig. Allerdings stellen
sich die Patienten typischerweise, wenn-
gleich nicht ausschließlich, mit Fieber und
Hautausschlag sowie Anzeichen gleich-
zeitiger anderweitiger Organ-Beteiligung
vor. Andere assoziierte Manifestationen
beinhalten Myokarditis, Hepatitis, patho-

logische 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 im 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 Verschlechterung 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 und Abhängigkeit

Es gab Studien mit Modafinil, in denen ein Abhängigkeitspotenzial gezeigt wurde. Daher kann die Möglichkeit einer Abhängigkeit bei Langzeitanwendung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Modafinil sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte (siehe oben), Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte angewendet werden.

Hinweis für Leistungssportler

Die Anwendung des Arzneimittels Modafinil-neuraxpharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Modafinil-neuraxpharm enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Modafinil-neuraxpharm nicht einnehmen.

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

Auf der Grundlage begrenzter Daten aus einem Schwangerschaftsregister und aus Spontanberichten steht Modafinil unter Verdacht, bei einer Verabreichung während der Schwangerschaft angeborene Missbildungen zu verursachen.

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

Modafinil-neuraxpharm sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütung vornehmen. Da Modafinil die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann, sind zusätzliche empfängnisverhütende Methoden erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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, Lymph-

adenopathie und Anzeichen gleichzeitiger Beteiligung anderer Organe), Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verminderter Appetit
Gelegentlich: Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit
Gelegentlich: Schlafstörungen, emotionale Labilität, verminderte Libido, Feindseligkeit, Depersonalisation, Persönlichkeitsstörung, anormale Träume, Agitiertheit, Aggression, Suizidgedanken, psychomotorische Hyperaktivität
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

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie, Palpitationen
Gelegentlich: Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie

Gefäßkrankungen

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 Knochenkrankungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Durch Überdosierungen mit Modafinil alleine und in Kombination mit anderen Medikamenten ist es zu Todesfällen gekommen. Die Symptome, die am häufigsten unter Überdosierung mit Modafinil allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln aufgetreten sind, beinhalteten Insomnie; zentralnervöse Symptome wie Ruhelosigkeit, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Agitiertheit, Angst, 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: Psychoanaleptika, zentral wirkende Sympathomimetika

ATC-Code: N06BA07

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Auf Grundlage von administrativen Datenbanken wurden drei epidemiologische Studien durchgeführt, bei denen jeweils ein Inzeptionskohorten-Design mit Langzeitbeobachtung angewendet wurde, um das kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiko von Modafinil zu beurteilen. Eine der drei Studien wies auf einen Anstieg der Inzidenzrate von Schlaganfällen bei mit Modafinil behandelten Patienten hin im Vergleich zu Patienten, die nicht mit Modafinil behandelt worden waren, wobei die Ergebnisse der drei Studien untereinander allerdings inkonsistent waren.

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.

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.

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.

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

Crospovidon (Typ A)
Crospovidon (Typ B)
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon (K 90)
Povidon (K 30)
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
(PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackung)
3 Jahre
(Aluminium-Aluminium Blisterpackung)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackung:
Packungen mit 10, 20, 50 oder 100 Tabletten
Klinikpackung mit 500 Tabletten
Aluminium-Aluminium Blisterpackung:
Packungen mit 10, 20, 50 oder 100 Tabletten
Klinikpackung mit 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

86051.00.00
86052.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.03.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

07/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig