



Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten
Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 100 mg Modafinil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 113,50 mg Lactose-Monohydrat.

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 200 mg Modafinil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 227,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:
Weiße bis grauweiße, kapselförmige, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „41“ auf der einen Seite und „J“ auf der anderen Seite.

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:
Weiße bis grauweiße, kapselförmige, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „4“ & „2“ getrennt durch eine Bruchkerbe auf der einen Seite und „J“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Modafinil Aurobindo ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

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

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

Langzeittherapie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine ausreichenden Informationen über Sicherheit und Wirksamkeit 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 Patienten vor. Im Hinblick auf eine potenziell geringere Clearance und eine erhöhte systemische Verfügbarkeit wird empfohlen, dass Patienten über 65 Jahren 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 Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:
Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden.

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:
Die Tabletten können geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 angewendet werden, die eine vollständige Untersuchung ihrer exzessiven Schläfrigkeit durchlaufen haben und bei denen Narkolepsie gemäß der ICSD-Kriterien diagnostiziert wurde. Diese Untersuchung besteht für gewöhnlich, zusätzlich zur Patientenanamnese, aus einer Untersuchung des Schlafes unter Laborbedingungen und dem Ausschluss anderweitiger Ursachen der beobachteten Hyper-somnie.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Modafinil wird bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen wurde sowie aufgrund des Risikos schwerer dermatologischer Überempfindlichkeitsreaktionen und psychiatrischer Nebenwirkungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung

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

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

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

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

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Angststörungen

Modafinil wird mit dem Entstehen oder der Verschlechterung von Angststörungen in Zusammenhang gebracht. Patienten mit bedeutsamen Angststörungen sollten nur in Fachrichtungen 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 Modafinil Aurobindo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Modafinil Aurobindo enthält Lactose

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

Modafinil Aurobindo enthält Natrium

Modafinil Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.



Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

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 von 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 Aurobindo 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 beim Menschen verfügbar. Bei weiblichen Ratten hat sich die Paarungszeit durch eine Exposition, die bei der empfohlenen Human-dosis dem Menschen ähnlich waren, leicht erhöht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung auf. Bei der Bewertung der zumindest möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängenden Nebenwirkungen in klinischen Studien mit 1.561 mit Modafinil behandelten Patienten wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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, Lymphadenopathie 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, Geschmackstörungen

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Sehstörungen, trockenes Auge

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Schwitzen, Hautausschlag, Akne, Pruritus

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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 Leberfunktions-tests, 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

Der Tod trat bei einer Überdosierung von Modafinil allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten ein. 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 Anwendung 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 Tages schläfrigkeit 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.

Anhand von administrativen Datenbanken wurden drei epidemiologische Studien durchgeführt, bei denen jeweils ein Inzptionskohorten-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 Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

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 Einnahme 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 Sicherheit 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 Einnahme 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 Einnahme 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 fortgesetzten Anwendung von bis zu 1 Jahr nicht zu ändern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial. Allerdings war die Modafinil-Plasma-Exposition bei Tieren im Allgemeinen geringer oder ähnlich der beim Menschen erwarteten.

Bei Expositionen, die in der empfohlenen Humandosis dem Menschen ähnlich waren, verlängerte Modafinil bei weiblichen Ratten leicht die Paarungszeit und induzierte bei zwei Spezies (Ratten und Kaninchen) embryotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen. In der peri-postnatalen Studie an Ratten war die Anzahl der Muttertiere mit totgeborenen Welpen bei Expositionen unterhalb des menschlichen Niveaus leicht erhöht, aber die postnatale Entwicklung wurde bei Expositionen, die dem menschlichen Niveau entsprachen, ansonsten nicht

beeinträchtigt. Die Modafinil-Konzentration in Muttermilch war etwa 11,5-mal höher als im Plasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

HDPE-Flaschen:

Haltbarkeit nach Anbruch: 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Modafinil Aurobindo ist erhältlich in

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:
PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:

– PVC/PVdC//Al-Blisterpackungen; Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

– HDPE-Flaschen mit Polypropylen Verschluss und Silikagel-Trockenmittel;

Packungen mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:
85377.00.00

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:
98528.00.00

Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**Modafinil Aurobindo 100 mg Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 22. Februar 2018

Modafinil Aurobindo 200 mg Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2017

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 07. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

07.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig