Vigil® 100 mg/200 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vigil® 100 mg Tabletten
Vigil® 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vigil® 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 Milligramm Modafinil.
Vigil® 200 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 200 Milligramm Modafinil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Vigil® 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 68 mg Lactose.
Vigil® 200 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 136 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Vigil® 100 mg Tabletten
Die Tabletten sind weiße bis cremefarbige Oblongtabletten, 13 x 6 mm, mit der Prägung „100“ auf einer Seite.
Vigil® 200 mg Tabletten
Die Tabletten sind weiße bis cremefarbige Oblongtabletten, 16 x 7 mm, mit der Prägung „200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vigil® Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht.

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

4.2 Dosierung 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 verabreicht werden.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es liegen keine ausreichenden Informationen über Unbedenklichkeit 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 Jahre die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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 kontrollierten Studien nicht nachgewiesen wurde sowie aufgrund des Risikos schwerer dermatologischer Überempfindlichkeitsreaktionen und psychiatrischer Nebenwirkungen.

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

Obwohl es nur eine begrenzte Anzahl von Berichten gibt, können Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen oder lebensbedrohlich sein. Es sind keine Faktoren bekannt, die das Risiko oder die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen mit Multi-Organ-Beteiligung im Zusammenhang mit Modafinil vorhersagbar machen können.

Die Anzeichen und Symptome für diese Erkrankung waren mannigfaltig. Allerdings stellen sich die Patienten typischerweise, wenngleich nicht ausschließlich, mit Fieber und Hautausschlag sowie Anzeichen gleichzeitiger anderweitiger Organ-Beteiligung vor. Andere assoziierte Manifestationen beinhalten Myokarditis, Hepatitis, pathologische Leberfunktionstests, hämatologische Veränderungen (z. B. Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie), Juckreiz und Asthenie.

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

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Angststörungen

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

Suizidales Verhalten

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

Psychotische oder manische Symptome

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

Bipolare Störungen

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

Aggressives oder feindseliges Verhalten

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

Kardiovaskuläre Risiken

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

Hormonelle Kontrazeptiva
Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode eingestellt sein, bevor sie mit der Einnahme von Modafinil beginnen. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann durch die gleichzeitige Einnahme von Modafinil beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.5). Daher müssen alternative bzw. begleitende empfängnisverhütende Methoden während der Therapie und für mindestens zwei Monate nach Absetzen von Modafinil angewendet werden.

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 *Vigil®* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Vigil® Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind 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. 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 reduziert sein. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Modafinil und bis zu zwei Monate nach dem Absetzen von Modafinil alternative oder begleitende empfängnisverhütende Methoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Wirkstoffe, 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 Grund von Erfahrungen aus epidemiologischen Studien und Spontanmeldungen beim Menschen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Modafinil während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann.

In einer nach der Zulassung durchgeführten Schwangerschaftsstudie wurde bei Frauen, die mit Modafinil behandelt wurden, eine höhere Prävalenz spontaner Fehlgeburten festgestellt als bei Frauen, die nicht mit Modafinil behandelt wurden.

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

Modafinil sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu zwei Monate nach Absetzen von Modafinil eine Verhütungsmethode anwenden. Da Modafinil die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann, sind alternative oder begleitende 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 Expositionen, die denjenigen beim Menschen nach der empfohlenen Dosis ähnelten, verlängerte Modafinil bei weiblichen Ratten geringfügig die Zeit bis zur Paarung.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten in klinischen Studien (mit 1.561 Patienten, die Modafinil einnahmen) und/oder nach der Markteinführung auf.

Organklasse	**Sehr häufig** (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis, Sinusitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie, Leukopenie		

Erkrankungen des Immunsystems			Leichte allergische Reaktionen (z. B. Heuschnupfen-Symptomatik)		Angioödem, Urtikaria (Nesselsucht), Überempfindlichkeitsreaktionen (charakterisiert durch Symptome wie Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie und Anzeichen gleichzeitiger Beteiligung anderer Organe), Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Nervosität, Insomnie, Angst, Depression, Denkstörungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit	Schlafstörungen, emotionale Labilität, verminderte Libido, Feindseligkeit, Depersonalisation, Persönlichkeitsstörung, anormale Träume, Agitiertheit, Aggression, Suizidgedanken, psychomotorische Hyperaktivität	Halluzinationen, Manien, Psychosen	Wahnvorstellungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Somnolenz, Parästhesien	Dyskinesien, Hypertonus (Muskelverspannung), Hyperkinesie, Amnesie, Migräne, Tremor, Vertigo, ZNS-Stimulation, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Bewegungsstörungen, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Sehstörungen, trockenes Auge		
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen	Extrasystolen, Arrhythmie, Bradykardie		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation	Hypertonie, Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, vermehrtes Husten, Asthma, Epistaxis, Rhinitis		

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung	Flatulenz, Reflux, Erbrechen, Dysphagie, Glossitis, Mundulzera		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Schwitzen, Hautausschlag, Akne, Pruritus		Schwere Hautreaktionen, inkl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Myalgie, Myasthenie, Beinkrämpfe, Arthralgie, Zuckungen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anormaler Urin, veränderte Häufigkeit der Urinabgabe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Brustschmerzen	Periphere Ödeme, Durst		
Untersuchungen		Pathologische Leberfunktionstests, dosisabhängige Erhöhung der alkalischen Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transferase wurden beobachtet	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 Arzneimitteln 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, Phosphodiestereasen 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 Eliminationshalbwertzeit 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 Wirkstoffen 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 Eliminationshalbwertzeit 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 Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg täglich beginnen.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren beträgt die geschätzte Halbwertzeit ca. 7 Stunden und erhöht sich mit zunehmendem Alter auf die bei Erwachsenen üblichen Halbwertzeiten (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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Plasmaexposition gegenüber Modafinil war bei Tieren jedoch im allgemeinen geringer oder ähnlich der erwarteten Exposition beim Menschen.

Bei Expositionen, die denjenigen beim Menschen nach der empfohlenen Dosis ähnelten, verlängerte Modafinil bei weiblichen Ratten geringfügig die Zeit bis zur Paarung und induzierte bei zwei Tierarten (Ratte und Kaninchen) embryotoxische, aber keine teratogenen Effekte. In der peri- und postnatalen Studie an Ratten war die Anzahl der Muttertiere mit Totgeburten bei Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs geringfügig erhöht, die postnatale Entwicklung war demgegenüber bei Expositionen im humantherapeutischen Bereich aber nicht weiter beeinträchtigt. Die Modafinil-Konzentration in der Milch war ca. 11,5-mal so hoch wie im Plasma.

Vigil® 100 mg/200 mg Tabletten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K29/32
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen.
Packungen zu 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Vigil® 100 mg Tabletten
34134.00.00
Vigil® 200 mg Tabletten
77082.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Vigil® 100 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2017

Vigil® 200 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Januar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2017

Vigil® 100 mg/200 mg Tabletten

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig