

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure; DRUID = Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines, ESS = Epworth Sleepiness Scale; FOSQ = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; ILC = Inappropriate Line Crossings; MWT = Maintenance of Wakefulness test, OSAS = obstructief slaapapneu syndroom; PSG = polysomnografie, PVT = Psychomotor Vigilance Task; SDLP = standaarddeviatie van de laterale positie

Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 1 DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 2011.	Categorie II: Matige invloed op de rijvaardigheid.	
ref. 2 DRUID: Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving annex 13: N06B-Psychostimulant Medicines Fact sheet Modafinil 2009.	Bijwerkingen met een mogelijke invloed op de rijvaardigheid: Hoofdpijn (frequentie >10%), duizeligheid, somnolentie, paresthesie, wazig zien, nervositeit, slapeloosheid, angst, depressie, abnormaal denken en verwardheid (frequentie 1-10%).	Informatie voor de patiënt: • Informeer de patiënt over het effect van het geneesmiddel op de reactietijd en dat het geneesmiddel bijwerkingen kan veroorzaken die de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden (bijv. duizeligheid, sufheid, slaperigheid, wazig zien, etc.) • Adviseer de patiënt de eerste paar weken niet te gaan autorijden of tot het volgende bezoek en tevens voorzichtig te zijn in andere situaties (bijv. het bedienen van machines en werken op grote hoogten). • Adviseer de patiënt alcohol of andere psychoactieve substanties te vermijden tijdens de behandeling. • Adviseer de patiënt bij kortdurend gebruik de eerste 24 uur na inname niet te gaan autorijden, omdat de rijvaardigheid dan verminderd is.
ref. 3 Philip P et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. Sleep 2014;1:483-7.	In deze gerandomiseerde, crossover, dubbelblinde placebo gecontroleerde studie werd bij patiënten met hypersomnie (n=14) en met narcolepsie (n=13) het effect van modafinil 400 mg per dag op de rijvaardigheid en de objectieve slaperigheid onderzocht. De controlegroep (n=14) bestond uit gezonde vrijwilligers. De patiënten kregen gedurende 5 dagen modafinil of placebo toegediend. Modafinil werd om 8 uur 's ochtends toegediend (2x100 mg) en om 12.30 u (2x100 mg). Dag 1 t/m 3 kregen alle patiënten modafinil of placebo. Aan het einde van dag 3 werd er 's	Conclusie van de auteur(s): Deze studie toont aan dat modafinil de rijvaardigheid verbetert bij patiënten met narcolepsie en idiopathische hypersomnie. Modafinil gaf een substantiële vermindering in het aantal ILC's en van de SDLP bij patiënten met narcolepsie en idiopathische hypersomnie. Modafinil verbetert daarnaast bij deze patiënten significant het gemiddelde aantal slaaplatenties gemeten met de

	nachts een PSG uitgevoerd. Op dag 4 ondergingen de patiënten een MWT van 4x 40 minuten, om de mate van objectieve slaperigheid (slaaplatentie) te bepalen. 's Nachts ondergingen zij een 2^e PSG. Op dag 5 werd een standaardrijtest op de weg uitgevoerd tussen 14-16 uur 's middags. Er werd geen verschil gezien in het gemiddelde aantal slaaplatenties gemeten met de MWT tussen patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie. Patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met modafinil hadden een langere gemiddelde slaaplatentie vergeleken met placebo. De gemiddelde slaaplatentie bij patiënten die werden behandeld met modafinil of placebo verschilden niet tussen de 4 MWT's. Patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met placebo hadden gemiddeld een kortere slaaplatentie dan de controlegroep. Patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met modafinil hadden gemiddeld een kortere slaaplatentie dan de controlegroep. Er werd geen verschil in SDLP gevonden tussen patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie. Bij patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met modafinil, was de SDLP kleiner dan wanneer zij werden behandeld met placebo. De patiënten hadden een grotere SDLP tijdens de tweede sessie vergeleken met de eerste sessie. Het aantal ILC's verschilden niet tussen patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie. Patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met modafinil maakten minder ILC's dan met placebo. Patiënten met narcolepsie of idiopatische hypersomnie die werden behandeld met placebo maakten meer ILC's dan de controlegroep. Ook als zij werden behandeld met modafinil maakten zij meer ILC's dan de controlegroep.	MWT, echter deze verbetering komt niet tot het niveau van de controlegroep. Patiënten met narcolepsie en idiopatische hypersomnie behandeld met modafinil hebben een lager risico op ongelukken dan onbehandelde patiënten, maar een hoger risico dan de controle groep.
ref. 4 Chapman JL et al. Modafinil improves daytime sleepiness in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea not using standard treatments: a randomized placebo-controlled crossover trial. Thorax 2014;69(3):274-9.	In deze gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie werden onbehandelde mannen (n=32) met het obstructief slaapapneu syndroom (OSAS) behandeld met modafinil 200 mg/dag of placebo gedurende 2 weken. Er werden verschillende tests uitgevoerd voor de start en aan het eind van de behandelperiode. De primaire uitkomst, extreme slaperigheid overdag (Epworth Sleepiness Scale (ESS) >10) verbeterde bij patiënten met OSAS (n=29) a.g.v. inname van modafinil t.o.v. placebo. 66% van de patiënten hadden een genormaliseerde ESS score (<10) na behandeling met modafinil vergeleken met placebo (33%). De rijvaardigheid was verbeterd na behandeling met modafinil, gemeten met de simulatorrijtest (AusEd). De reactietijd gemeten met de PVT was verbeterd na	Conclusie van de auteur(s): Modafinil verbetert significant de rijvaardigheid, de subjectieve slaperigheid overdag, en reactietijden bij patiënten met milde tot matige OSAS vergeleken met placebo.

	behandeling met modafinil. De totale FOSQ score gaf een verbetering a.g.v. modafinil. Dit effect was echter niet statistisch significant.	
ref. 5 Gurtman CG et al. Effects of modafinil on simulator driving and self-assessment of driving following sleep deprivation. Hum Psychopharmacol 2008;23:681-92.	Gerandomiseerde enkelblinde cross-over studie bij 16 gezonde vrijwilligers. Proefpersonen bleven twee keer een nacht op waarbij zij 300 mg modafinil of placebo kregen. Twee uur na inname werd de invloed op de rijvaardigheid bepaald met behulp van een rijsimulatortest, een zelfevaluatie op deze test en een subjectieve alertheidtest. De rijvaardigheid werd gemeten met zowel monotonous als divided attention driving tasks. Modafinil verminderde lane drifting (= de afwijking betreffende het binnen de lijn blijven rijden) op zowel de rechte gedeelten als gedeelten met bochten in de weg bij zowel de monotonous attention track als de divided attention track vergeleken met placebo. Modafinil had minder effect op het handhaven van de vereiste snelheid. Modafinil had geen effect op de reactiesnelheid van de divided attention task. De reactietijd verbeterde eerst wel en verminderde daarna tijdens de taak. Er was geen significant verschil tussen modafinil en placebo betreffende het totale aantal off road incidenten en de individuen die hierbij betrokken waren tijdens de monotonous driving task. Er was geen significant verschil betreffende het totale aantal individuen die betrokken waren bij off road incidenten die tijdens de divided attention task plaatsvonden. Er was echter wel een significante vermindering van het aantal off road incidenten a.g.v. modafinilgebruik tijdens de divided attention task. Modafinil verbeterde de subjectieve beoordelingen over de rijvaardigheid. Ook verbeterde de subjectieve slaperigheid en de daaraan gerelateerde alertheid. Het gebruik kan daarmee echter ook resulteren in overmoedigheid wat betreft rijvaardigheid bij korte afstanden.	Conclusie auteurs: Deze studie toont aan dat er zowel positieve als negatieve kanten zijn aan het gebruik van modafinil door slaperige bestuurders. Behandeling met modafinil verbeterde gedeeltelijk de rijvaardigheid tijdens een periode van slaaptekort. Zo verminderde modafinil duidelijk lane drifting, maar had minder effect op de handhaving van de vereiste snelheid. Echter induceert modafinil in sommige omstandigheden mogelijk overmoedigheid, wat kan leiden tot een hoger risicovol gedrag of acceptatie van risico's.
ref. 6 Williams SC et al. Modafinil effects during acute continuous positive airway pressure withdrawal: a randomized crossover double-blind placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:825-31.	Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-overstudie bij 21 mannelijke patiënten met het OSAS die CPAP gebruiken. Deze patiënten werden gedurende 3 nachten in een kliniek opgenomen. De 1^e nacht werden zij behandeld met CPAP (baseline). De 2^e en 3^e nacht werden zij niet behandeld met CPAP. De ochtend na nacht 2 en 3 kregen zij 200 mg modafinil of placebo toegediend. De effecten op de rijvaardigheid werden een half uur na inname van modafinil gemeten m.b.v. rijsimulatortesten (elke 2 uur) met gelijktijdig 'divided attention subtasks'. Effecten op de neurocognitie en subjectieve alertheid werden gemeten m.b.v. resp. een PVT en een vragenlijst. Modafinil verbeterde de rijvaardigheid, de PVT en de subjectieve slaperigheid.	Conclusie auteurs: Modafinil voorkomt achteruitgang van de rijvaardigheid, neurocognitieve prestaties en de subjectieve slaperigheid bij patiënten met OSAS die kortdurend CPAP staken. Dit ondersteunt de kortdurende behandeling met modafinil ter voorkoming van verminderd functioneren overdag bij patiënten met OSAS die een acute onderbreking van CPAP nodig hebben. N.B.: Deze studie is een vervolg op ref. 7.

ref. 7 Williams SC et al. The effect of modafinil following acute CPAP withdrawal: a preliminary study. Sleep Breath 2008;12:359-64.	In deze placebogecontroleerde dubbelblinde cross-overstudie werd het effect van modafinil op de neurologische gedragsprestaties onderzocht bij patiënten met het OSAS (n=12) waarbij behandeling CPAP acuut werd gestaakt. Slaap-waakactiviteit werd bepaald op vier achtereenvolgende dagen met CPAP en een nacht zonder CPAP. De ochtend na de CPAP-onthouding kregen de patiënten 200 mg modafinil of placebo. Twee uur na inname ondergingen de patiënten een rijssimulatortest, inclusief een 'divided attention task' en een 'Critical Flicker Fusion Test' (CFF). De subjectieve slaperigheid werd bepaald met een vragenlijst. Na een wash out periode van 14 dagen werd het protocol herhaald. Modafinil verbeterde de rijvaardigheid en CFF test niet de ochtend na de CPAP-onthouding, maar verbeterde wel de subjectieve slaperigheid vergeleken met placebo.	Conclusie auteurs: Toediening van modafinil de ochtend na acute CPAP-onthouding had geen invloed op de neurologische gedragsprestaties waaronder de rijvaardigheid en CFF vergeleken met placebo, maar verbeterde wel de subjectieve slaperigheid. Het is mogelijk dat modafinil patiënten een vals gevoel van veiligheid in deze situatie geeft. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van modafinil bij het handhaven van het dagelijks functioneren van patiënten met het OSAS die acuut worden onthouden van CPAP dan ook niet.
ref. 8 SPC Modiodal 05-11-2014.	Patiënten die modafinil gebruiken en abnormaal slaperig zijn, moet worden verteld dat hun mate van alertheid mogelijk niet naar normaal terugkeert. Patiënten met extreme slaperigheid, waaronder gebruikers van modafinil, moeten frequent worden herbeoordeeld op hun mate van slaperigheid, waar gepast moet hen worden geadviseerd niet te rijden en om andere mogelijk gevaarlijke activiteiten te vermijden. Ongewenste effecten zoals wazig zien of duizeligheid kunnen ook de rijvaardigheid beïnvloeden. Bijwerkingen met een mogelijke invloed op de rijvaardigheid: Hoofdpijn* (frequentie >10%), zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, depressie, abnormaal denken, verwarring, prikkelbaarheid, duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, wazig zien, asthenie (frequentie 1-10%), slaapstoornis, emotionele labiliteit, vijandigheid, depersonalisatie, persoonlijkheidsstoornis, agitatie, agressie, zelfmoordgedachten, psychomotorische hyperactiviteit, dyskinesie, hypertonie, hyperkinesie, amnesie, migraine, tremoren, vertigo, hyperesthesie, incoördinatie, bewegingsstoornis, afwijkingen in gezichtsveld (frequentie 0,1-1%), hallucinaties, manie, psychose (frequentie 0,01-0,1%), waanbeelden (niet bekend).	* De meest gemelde bijwerking is hoofdpijn, waarvan ongeveer 21% van de patiënten last heeft. Deze is meestal licht of matig, dosisafhankelijk en verdwijnt binnen een paar uur.

Opmerkingen:

DRUID classificatiesysteem:

- Categorie 0: geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.
- Categorie I: weinig invloed op de rijvaardigheid.
- Categorie II: matige invloed op de rijvaardigheid.
- Categorie III: ernstige invloed op de rijvaardigheid.

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft modafinil ingedeeld in categorie I op basis van de gegevens uit literatuurstudies en informatie uit het SPC en wijkt hierbij af van de DRUID classificatie.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum	Ja	Ja	I	15-07-2015