1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MODAFINIL BIOGARAN 100 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Modafinil ..... 100 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient environ 51 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé blanc à blanc cassé, de forme oblongue avec « M » gravé sur une face et « 100 MG » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MODAFINIL BIOGARAN est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

La somnolence diurne excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissements à des moments inappropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par ou sous la supervision d'un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie (voir rubrique 4.1).

Le diagnostic de narcolepsie doit être établi conformément à la Classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2 – *International Classification of Sleep Disorders*).

Un suivi du patient ainsi qu'une réévaluation clinique périodique de la nécessité d'un traitement devront être effectués.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin ou en deux prises, une le matin et une à midi, selon l'avis du médecin et selon la réponse du patient.

Des doses allant jusqu'à 400 mg en une ou deux prises fractionnées peuvent être administrées chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose initiale de 200 mg de modafinil.

Utilisation à long terme

Lorsque le modafinil est prescrit pour une période prolongée, le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilisation à long terme du modafinil chez chaque patient car son efficacité à long terme (au-delà de 9 semaines) n'a pas été évaluée.

Patients présentant une insuffisance rénale

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

La posologie de modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation du modafinil chez les patients âgés. Compte tenu d'une possible diminution de clairance et d'une augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Le modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypertension modérée à sévère non contrôlée et chez les patients présentant des arythmies cardiaques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diagnostic des troubles du sommeil

Le modafinil ne doit être utilisé qu'après une évaluation complète de la somnolence excessive du patient et uniquement chez les patients pour lesquels un diagnostic de narcolepsie a été posé conformément aux critères diagnostiques ICSD. Cette évaluation consiste généralement, en plus d'évaluer les antécédents du patient, à faire pratiquer une polysomnographie en laboratoire. De plus les autres causes possibles de l'hypersomnie observée doivent être exclues.

Réactions cutanées graves incluant syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Des cas graves d'éruption cutanée nécessitant une hospitalisation et l'interruption du traitement ont été rapportés avec le modafinil, 1 à 5 semaines après l'instauration du traitement. Des cas isolés ont également été rapportés après un traitement prolongé (3 mois par exemple). Au cours des études cliniques portant sur le modafinil, l'incidence des réactions cutanées incluant des cas

graves ayant entraîné l'arrêt du traitement a été d'environ 0,8 % (13 sur 1 585) dans la population pédiatrique (âge 17 ans). Aucune réaction cutanée grave n'a été rapportée avec le modafinil dans les études cliniques chez l'adulte (0 sur 4 264). **Le traitement par modafinil doit être arrêté dès les premiers signes de réaction cutanée et ne doit pas être ré-introduit** (voir rubrique 4.8).

Des cas de réactions cutanées graves ou engageant le pronostic vital, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et d'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés, de façon rare, chez des adultes et des enfants après la mise sur le marché.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du modafinil chez l'enfant n'ont pas été établies au cours d'études cliniques contrôlées. Compte tenu du risque de réactions cutanées graves d'hypersensibilité et d'effets indésirables psychiatriques, l'utilisation du modafinil n'est pas recommandée dans cette population.

Réactions multiviscérales d'hypersensibilité

Des réactions multiviscérales d'hypersensibilité, incluant au moins un cas fatal rapporté depuis la mise sur le marché, sont survenues en association temporelle étroite avec l'instauration du traitement par le modafinil.

Bien que le nombre de cas rapportés soit limité, les réactions multiviscérales d'hypersensibilité peuvent entraîner une hospitalisation ou engager le pronostic vital. Il n'existe pas de facteurs connus permettant de prédire le risque de survenue ou la sévérité de ces réactions d'hypersensibilité associées au modafinil. Les signes et symptômes rapportés ont été variables ; les patients ont présenté, notamment, une fièvre et une éruption accompagnées d'une atteinte d'un autre organe. Les autres manifestations associées ont inclus : myocardite, hépatite, anomalies des paramètres hépatiques, anomalies hématologiques (par exemple, éosinophilie, leucopénie, thrombopénie), prurit et asthénie.

Les réactions multiviscérales d'hypersensibilité étant variables dans leur manifestation, des signes et symptômes touchant d'autres systèmes d'organes, non mentionnés ici, peuvent survenir.

Si une réaction multiviscérale d'hypersensibilité est suspectée, le modafinil doit être interrompu.

Affections psychiatriques

Il convient de surveiller la survenue éventuelle de troubles psychiatriques *de novo* ou l'exacerbation de troubles préexistants (voir ci-dessous et rubrique 4.8) lors de chaque adaptation posologique puis régulièrement au cours du traitement. Lorsqu'apparaissent chez un patient des symptômes psychiatriques en association avec le traitement par le modafinil, le traitement doit être arrêté définitivement. Il convient de prendre des précautions lors de l'administration de modafinil chez des patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels que psychose, dépression, manie, anxiété majeure, agitation, insomnies ou toxicomanie (voir ci-dessous).

Anxiété

L'utilisation de modafinil peut être associée à l'apparition ou à l'aggravation d'une anxiété. Les patients présentant une anxiété majeure doivent être traités par modafinil uniquement dans un service spécialisé.

Comportement suicidaire

Un comportement suicidaire (incluant tentatives de suicide et idées suicidaires) a été rapporté chez des patients traités par modafinil. Il convient de surveiller étroitement l'apparition ou l'aggravation d'un comportement suicidaire chez les patients traités par modafinil. Si des symptômes de comportement suicidaire associés au modafinil surviennent chez un patient, le traitement doit être arrêté.

Symptômes psychotiques ou maniaques

L'utilisation du modafinil est associée à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques (incluant hallucinations, délires, agitation ou manie). L'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques doit être surveillée étroitement chez les patients traités par le modafinil. La survenue de symptômes psychotiques ou maniaques peut nécessiter l'arrêt du modafinil.

Troubles bipolaires

La prudence s'impose en cas d'administration de modafinil chez des patients présentant un trouble bipolaire en raison du risque de précipitation possible d'un épisode mixte/maniaque chez ces patients.

Comportement agressif ou hostile

Le modafinil peut provoquer ou aggraver un comportement agressif ou hostile. Il convient de surveiller étroitement l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients traités par le modafinil. En cas de survenue de ces symptômes, l'arrêt du modafinil peut s'avérer nécessaire.

Risques cardiovasculaires

Il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant l'instauration du traitement par modafinil. Les patients présentant des anomalies de l'ECG doivent être adressés à un spécialiste pour un bilan complémentaire et la mise en place d'un traitement avant d'envisager de débuter le traitement par modafinil.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement chez les patients recevant le modafinil. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'arythmies ou d'hypertension modérée à sévère et ne doit être repris qu'après évaluation et traitement de ces troubles. Le traitement par modafinil est déconseillé chez les patients présentant des antécédents d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de cœur pulmonaire ainsi que chez les patients présentant un prolapsus valvulaire mitral et qui ont présenté un prolapsus valvulaire mitral au cours d'un traitement antérieur par des stimulants du SNC.

Ce syndrome peut se manifester par des anomalies ischémiques à l'ECG, une douleur thoracique ou des arythmies.

Insomnie

Le modafinil stimulant l'état de veille, il convient d'être attentif aux signes d'insomnie.

Maintien de l'hygiène du sommeil

Les patients doivent être informés que le modafinil ne constitue pas un substitut du sommeil, et qu'une bonne hygiène du sommeil doit être maintenue. Les mesures garantissant une bonne hygiène du sommeil peuvent inclure une évaluation de la consommation de caféine.

Patientes utilisant des contraceptifs stéroïdiens

Chez les femmes sexuellement actives en âge de procréer, une contraception doit être instaurée avant le traitement par le modafinil. L'efficacité des contraceptifs stéroïdiens pouvant être diminuée en cas d'association avec le modafinil, l'utilisation de méthodes contraceptives alternatives ou simultanées est recommandée, et ce pendant deux mois après l'arrêt du modafinil (voir également rubrique 4.5 pour les interactions potentielles avec les contraceptifs stéroïdiens).

Abus, mésusage, détournement et dépendance

Des études menées avec le modafinil ont démontré un potentiel de dépendance. La possibilité de dépendance en cas d'utilisation au long cours ne peut donc pas être totalement exclue.

La prudence s'impose en cas d'administration du modafinil chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques (voir ci-dessus), d'alcoolisme, d'abus médicamenteux ou de toxicomanie.

Les comprimés de MODAFINIL BIOGARAN contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le modafinil peut augmenter son propre métabolisme par induction de l'activité du CYP3A4/5 mais l'effet est modeste et il est peu probable qu'il ait des conséquences cliniques significatives.

Antiépileptiques : les concentrations plasmatiques du modafinil peuvent être diminuées en cas de co-administration d'inducteurs puissants de l'activité du cytochrome P450, tels que la carbamazépine et le phénobarbital. Du fait d'une possible inhibition du CYP2C19 par le modafinil et de l'inhibition du CYP2C9, la clairance de la phénytoïne peut être diminuée en cas d'administration concomitante avec le modafinil. Les signes de toxicité de la phénytoïne doivent être surveillés et des mesures répétées des concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent être appropriées lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le modafinil.

Contraceptifs stéroïdiens : l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens peut être diminuée en raison de l'induction du CYP3A4/5 par le modafinil. Des méthodes contraceptives alternatives ou simultanées sont recommandées chez les patientes traitées par le modafinil. Pour une contraception efficace, ces méthodes doivent être poursuivies pendant deux mois après l'arrêt du modafinil.

Antidépresseurs : de nombreux antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont fortement métabolisés par le CYP2D6. Chez les patients présentant un déficit en CYP2D6 (environ 10 % d'une population caucasienne), une voie métabolique normalement accessoire impliquant le CYP2C19 devient plus importante. Le modafinil pouvant inhiber le CYP2C19, des doses plus faibles d'antidépresseurs peuvent être nécessaires chez ces patients.

Anticoagulants : du fait de l'inhibition possible du CYP2C9 par le modafinil, la clairance de la warfarine peut être diminuée en cas d'administration concomitante. Le temps de Quick doit être surveillé régulièrement pendant les deux premiers mois de traitement par le modafinil ainsi que lors des modifications de posologie de modafinil.

Autres médicaments **:** la clairance des substances métabolisées principalement par le CYP2C19, telles que le diazépam, le propranolol et l'oméprazole, peut être diminuée en cas de co-administration de modafinil et une réduction de la dose peut être nécessaire. De plus, des études *in vitro* ont montré une induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 dans des hépatocytes humains qui, si elle se produit *in vivo*, pourrait diminuer les concentrations sanguines des médicaments métabolisés par ces enzymes, en diminuant éventuellement leur efficacité thérapeutique.

Les résultats d'études cliniques d'interactions semblent indiquer que les effets les plus importants peuvent concerner les substrats du CYP3A4/5 qui subissent une élimination présystémique significative, en particulier par les enzymes CYP3A dans les voies digestives (par exemple, la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la buspirone, le triazolam, le midazolam et la plupart des inhibiteurs calciques et des statines). Il a été rapporté une réduction de 50 % de la concentration de ciclosporine chez un patient après l'instauration d'un traitement concomitant par le modafinil.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base d'une expérience humaine limitée provenant d'un registre des grossesses et de notifications spontanées, le modafinil est suspecté d'être à l'origine de malformations

congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Le modafinil pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, des méthodes de contraception supplémentaires doivent être utilisées (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du modafinil/de métabolites dans le lait (pour plus de détails, voir rubrique 5.3).

Le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du modafinil doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du modafinil, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et, le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses. Des effets indésirables tels que vision trouble ou sensations vertigineuses peuvent également avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques et/ou après la mise sur le marché.

La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant au moins une relation possible avec le traitement dans les essais cliniques conduits chez 1 561 patients sous modafinil est définie selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la céphalée, qui touche environ 21 % des patients. Elle est généralement d'intensité légère ou modérée, dose-dépendante, et disparaît en quelques jours.

Infections et infestations

Peu fréquent : pharyngite, sinusite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : éosinophilie, leucopénie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réaction allergique mineure (par exemple, symptômes de rhinite allergique).

Fréquence indéterminée : angio-œdème, urticaire. Réactions d'hypersensibilité (caractérisées notamment par : fièvre, rash, lymphadénopathie et signes d'atteinte simultanée d'autres organes), anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit.

Peu fréquent : hypercholestérolémie, hyperglycémie, diabète, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquent : nervosité, insomnie, anxiété, dépression, pensées anormales, confusion, irritabilité.

Peu fréquent : troubles du sommeil, labilité émotionnelle, diminution de la libido, hostilité, dépersonnalisation, troubles de la personnalité, rêves anormaux, agitation, agressivité, idées suicidaires, hyperactivité psychomotrice.

Rare : hallucinations, manie, psychose.

Fréquence indéterminée : idées délirantes.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : sensations vertigineuses, somnolence, paresthésie.

Peu fréquent : dyskinésie, hypertonie, hyperkinésie, amnésie, migraine, tremblements, vertige, stimulation du SNC, hypoesthésie, manque de coordination, perturbation des mouvements, trouble de la parole, dysgueusie.

Affections oculaires

Fréquent : vision trouble.

Peu fréquent : vision anormale, sécheresse oculaire.

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie, palpitations.

Peu fréquent : extrasystoles, arythmie, bradycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : vasodilatation.

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, augmentation de la toux, asthme, épistaxis, rhinite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, nausées, sécheresse buccale, diarrhée, dyspepsie, constipation.

Peu fréquent : flatulences, reflux, vomissements, dysphagie, glossite, aphtes buccaux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : hypersudation, rash, acné, prurit.

Fréquence indéterminée : réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : dorsalgies, cervicalgies, myalgies, myasthénie, crampes dans les jambes, arthralgies, contractions musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : urines anormales, fréquence mictionnelle anormale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : trouble menstruel.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, douleur thoracique.

Peu fréquent : œdème périphérique, soif.

Investigations

Fréquent : tests hépatiques anormaux ; des augmentations dose-dépendantes de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transférase ont été observées.

Peu fréquent : anomalies de l'ECG, prise de poids, perte de poids.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des décès sont survenus suite à un surdosage en modafinil seul ou en association avec d'autres médicaments. Les symptômes accompagnant le plus souvent un surdosage avec le modafinil, seul ou en association avec d'autres médicaments, ont été : insomnie, symptômes neurologiques centraux tels que impatiences, désorientation, confusion, agitation, anxiété, excitation et hallucinations ; troubles digestifs tels que nausées et diarrhée ; et troubles cardiovasculaires tels que tachycardie, bradycardie, hypertension et douleur thoracique.

Conduite à tenir

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique doivent être envisagés. Une hospitalisation et la surveillance de l'état psychomoteur, un monitorage cardiovasculaire ou une surveillance du patient jusqu'à résolution des symptômes sont recommandés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PSYCHOANALEPTIQUES, SYMPATHOMIMÉTIQUES D'ACTION CENTRALE, code ATC : N06BA07.

Le modafinil présente un effet éveillant chez un certain nombre d'espèces animales ainsi que chez l'Homme. Le ou les mécanismes précis par lesquels le modafinil exerce un effet éveillant sont inconnus.

Dans des modèles non cliniques, le modafinil a peu ou pas d'interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation des états de sommeil et de veille (par exemple, adénosine, benzodiazépine, dopamine, GABA, histamine, mélatonine, noradrénaline, orexine et sérotonine). Par ailleurs, le modafinil n'inhibe pas les activités des enzymes suivantes : adénylyl cyclase, catéchol-O-méthyltransférase, acide glutamique décarboxylase MAO-A ou B, monoxyde d'azote synthétase, phosphodiestérases II-VI, ou tyrosine hydroxylase.

Le modafinil n'est pas un agoniste direct des récepteurs de la dopamine, mais les données *in vitro* et *in vivo* montrent que le modafinil se lie au transporteur de la dopamine et inhibe la recapture de ce neurotransmetteur. L'effet éveillant du modafinil est inhibé par les antagonistes des récepteurs D1/D2, suggérant ainsi l'existence d'une activité agoniste indirecte.

Le modafinil ne semble pas être un agoniste direct des récepteurs adrénergiques α_1. Cependant, le modafinil se lie au transporteur de la noradrénaline et inhibe sa recapture ; cette

interaction est plus faible que celle observée avec le transporteur de la dopamine. Bien que l'effet éveillant induit par le modafinil puisse être atténué par la prazosine, antagoniste des adrénorécepteurs $?_1$, dans d'autres systèmes de test (par exemple, canaux déférents) réagissant aux agonistes des adrénorécepteurs ?, le modafinil est inactif.

Dans des modèles non cliniques, des doses éveillantes équivalentes de méthylphénidate et d'amphétamine augmentent l'activation neuronale dans l'ensemble du cerveau ; contrairement aux stimulants psychomoteurs classiques, le modafinil a un effet principalement dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance.

Chez l'Homme, le modafinil restaure et/ou améliore le niveau et la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante. L'administration de modafinil provoque des changements électrophysiologiques conduisant à une augmentation de la vigilance et à une amélioration des mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille.

L'efficacité du modafinil chez les patients atteints du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (AOS) et qui présentent une somnolence diurne excessive malgré un traitement par pression positive continue (PPC) a été étudiée au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés à court terme. Bien que des améliorations statistiquement significatives aient été observées sur la somnolence, l'amplitude de l'effet ainsi que le taux des répondeurs au modafinil, évalués par des mesures objectives, ont été faibles et limités à une petite sous-population des patients traités. En conséquence et compte tenu du profil de sécurité connu du modafinil, les bénéfices démontrés sont supérieurs aux risques encourus.

Trois études épidémiologiques utilisant toutes un modèle de cohorte de début d'observation à long terme ont été menées dans des bases de données administratives évaluant le risque cardiovasculaire du modafinil. L'une des trois études a suggéré une augmentation du taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients traités par le modafinil par rapport aux patients non traités par modafinil. Cependant, les résultats des trois études n'étaient pas cohérents.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le modafinil est un composé racémique, dont les énantiomères ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination de l'isomère R est le triple de celle de l'isomère S.

Linéarité/non-linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du modafinil sont linéaires et indépendantes du temps. L'exposition systémique augmente proportionnellement à la dose dans l'intervalle compris entre 200 et 600 mg.

Absorption

Le modafinil est bien absorbé avec une concentration plasmatique maximale atteinte approximativement 2 à 4 heures après l'administration.

La présence d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité totale du modafinil. Cependant, l'absorption (t_{max}) peut être retardée d'environ une heure lorsqu'il est administré pendant un repas.

Distribution

Le modafinil est modérément lié aux protéines plasmatiques (environ 60 %), principalement à l'albumine, ce qui indique qu'il existe un faible risque d'interactions avec des médicaments

présentant une forte liaison.

Biotransformation

Le modafinil est métabolisé par le foie. Le principal métabolite (40 à 50 % de la dose), le modafinil acide, n'a aucune activité pharmacologique.

Élimination

L'excrétion du modafinil et de ses métabolites est principalement rénale, avec une faible proportion éliminée sous forme inchangée (10 % de la dose).

La demi-vie d'élimination efficace du modafinil après des doses multiples est d'environ 15 heures.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine jusqu'à 20 mL/min) ne modifie pas significativement les propriétés pharmacocinétiques du modafinil administré à la posologie de 200 mg, mais l'exposition au modafinil acide a été augmentée d'un facteur 9. Les données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du modafinil chez des patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas informatives.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose, la clairance orale du modafinil a été réduite d'environ 60 %, et la concentration à l'état d'équilibre a doublé par rapport aux valeurs chez des sujets sains. La posologie du modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés

Il existe peu de données disponibles sur l'utilisation du modafinil chez les patients âgés. Compte tenu d'une possible diminution de clairance et d'une augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Pour les patients âgés de 6 à 7 ans, la demi-vie estimée est d'environ 7 heures, et augmente avec l'âge jusqu'à des valeurs approchant celles de l'adulte (environ 15 heures).

La différence de clairance est partiellement compensée par la taille plus réduite et le poids inférieur des patients plus jeunes résultant en une exposition comparable après l'administration de doses similaires.

Des concentrations supérieures de l'un des métabolites circulants, le modafinil sulfone, sont observées chez l'enfant et l'adolescent par rapport à l'adulte.

Par ailleurs, après des administrations répétées de modafinil chez l'enfant et l'adolescent, une réduction dépendante du temps de l'exposition systémique est observée, montrant un plateau après environ 6 semaines. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, les propriétés pharmacocinétiques du modafinil ne sont pas modifiées en poursuivant le traitement pendant un an.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie en administration unique et répétée n’ont pas révélé d’action toxique particulière chez l’animal.

Le modafinil n’est pas considéré comme mutagène ou carcinogène.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin ont montré une incidence accrue d’anomalies squelettiques (modifications du nombre de côtes et retard d’ossification), de la mortalité embryonnaire et fœtale (pertes péri-implantations et résorptions) et une certaine augmentation de la mortalité *in utero* (chez le rat seulement), en l’absence de toxicité maternelle, à des expositions cliniquement pertinentes. Il n’a pas été observé d’effet sur la fertilité ni de signes de potentiel tératogène à des expositions systémiques équivalentes à la dose maximale recommandée chez l’Homme.

Les études de toxicité sur la reproduction n’ont pas mis en évidence d’effet sur la fertilité, d’effet tératogène, ni d’effet sur la viabilité, la croissance ou le développement des petits.

Chez l’animal, les concentrations plasmatiques de modafinil observées dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse, sont inférieures ou similaires aux concentrations plasmatiques attendues chez l’Homme. Cela pourrait être lié au phénomène d’auto-induction métabolique constaté dans les études précliniques.

Cependant, chez l’animal, l’exposition au modafinil, sur une base en mg/kg, dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse était supérieure à l’exposition prévue, calculée sur une base similaire, chez l’Homme.

Dans l’étude péri-post-natale menée chez le rat, la concentration de modafinil dans le lait a été environ 11,5 fois plus élevée que dans le plasma.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Crospovidone (type A), crospovidone (type B), cellulose microcristalline, amidon (de maïs) prégélatinisé, povidone K90, povidone K30, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aclar) ou (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 492 673 4 7 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aclar).
- 34009 492 674 0 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aclar).
- 34009 492 675 7 6 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 492 676 3 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.
Renouvellement non restreint.