



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 16 novembre 2006 (JO du 29 avril 2009)

MODIODAL 100 mg, comprimé

Plaquette thermoformée PVC-aluminium de 30 comprimés (CIP : 334 646-6)

Laboratoire CEPHALON France

Modafinil

Code ATC : N06BA07 (psychostimulant)

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.

Médicament d'exception.

Date de l'AMM (nationale) : 24/06/1992 - dernier rectificatif : 18/04/2011

Motif de la demande :

- Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
- Restriction des indications de MODIODAL et rectificatifs du RCP (18/04/2011)

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Indication thérapeutique :

« MODIODAL 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'endormissement à des moments inappropriés. »

Posologie (cf. RCP) :

« 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 matin et 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. »

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011), MODIODAL a fait l'objet de 14 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Actualisation des données :

Depuis le précédent avis de renouvellement d'inscription (avis CT du 10 juin 2009), en raison de signalements d'effets indésirables graves, l'agence européenne du médicament (EMA) a réévalué le rapport bénéfice/risque du modafinil dans ses différentes indications.

Cette réévaluation a conduit à une restriction des indications des produits contenant du modafinil¹ :

- Le modafinil est désormais indiqué uniquement dans le traitement de « la somnolence excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie ».
- L'AMM a été suspendue dans les deux indications suivantes :
 - hypersomnie idiopathique ;
 - somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) malgré l'application techniquement correcte pendant le sommeil d'un traitement mécanique bien suivi (Pression Positive Continue (PPC) par voie nasale ou naso-buccale).

Données d'efficacité dans le traitement de la narcolepsie :

Depuis le précédent avis, une méta-analyse incluant 9 études (1 054 patients) a confirmé l'efficacité du modafinil en comparaison au placebo dans le traitement de la narcolepsie².

Données de tolérance :

Depuis sa mise sur le marché, d'importants problèmes de sécurité ont été identifiés avec le modafinil :

- risque de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques – syndrome DRESS) ;
- risque de réactions multiviscérales d'hypersensibilité ;
- survenue ou aggravation de troubles psychiatriques (anxiété, comportement suicidaire, symptômes psychotiques ou maniaques, comportements agressifs ou hostiles) ;

¹ Rapport du CHMP du 18 novembre 2010. www.ema.europa.eu

² Golicki D et al. Modafinil for narcolepsy: Systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit. 2010 16(8)

- risque cardiovasculaire.

Suite à l'évaluation de l'EMA, plusieurs modifications ont été apportées au RCP du modafinil pour permettre une utilisation sécurisée de ce produit dans l'indication narcolepsie (modification du RCP du 18/04/2011 - cf. annexe). Les principales modifications intervenues sont les suivantes :

- a) Le modafinil est contre-indiqué chez les patients ayant une hypertension modérée à sévère non contrôlée ou chez les patients souffrant d'arythmie cardiaque ;
- b) Le modafinil est déconseillé chez l'enfant en raison des risques de survenue d'effets indésirables graves cutanés ou allergiques.
- c) Le modafinil doit être interrompu et non repris en cas de :
 - réactions cutanées sévères ou réactions d'hypersensibilité,
 - troubles psychiatriques tels que des idées suicidaires.
- d) Le modafinil doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents :
 - de psychose, de dépression ou de manie
 - d'alcoolisme, de toxicomanie.
- e) Pour la prévention des risques cardiovasculaires, les recommandations suivantes ont été ajoutées au RCP :
 - o Un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué avant toute instauration de traitement par le modafinil ;
 - o La fonction cardiovasculaire, en particulier la pression artérielle et le rythme cardiaque, doivent être régulièrement surveillés.
- f) La dose initiale recommandée est désormais de 200 mg par jour.
- g) La prescription initiale de modafinil est uniquement réservée aux spécialistes en neurologie et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil, et doit être renouvelée de façon annuelle.
- h) Le modafinil n'est pas recommandé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Le modafinil pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, des méthodes de contraception supplémentaires doivent être utilisées.

De plus, CEPHALON s'est engagé auprès de l'EMA à conduire des études épidémiologiques complémentaires sur les problèmes de sécurité identifiés (réactions cutanées et d'hypersensibilité, effets cardiovasculaires). Des informations complémentaires doivent également être collectées sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, la possibilité d'usage abusif, inapproprié et détourné et d'utilisation hors indications.

Le modafinil reste un médicament de première intention³ dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les patients pour lesquels un diagnostic de narcolepsie a été posé conformément à la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD2 – International Classification of Sleep Disorders).

Réévaluation du Service Médical Rendu :

La narcolepsie avec ou sans cataplexie engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe une alternative en cas d'échec au modafinil dans le traitement de la narcolepsie sans cataplexie (RITALINE) et dans la narcolepsie avec cataplexie (RITALINE, XYREM).

Le service médical rendu reste *important*.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une

³ Billiard M et al. Management of narcolepsy in adults. Chapter 38. European handbook of neurological management: Volume 1, 2nd edition. 2011.

narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

1 Annexe. Rectificatifs de RCP du 18/04/2011

Rectificatif AMM 08 décembre 2009	Décision de la Commission européenne du 27 janvier 2011 et rectificatif Afssaps du 18/04/2011
Résumé des Caractéristiques du Produit	
RCP actuel	RCP proposé
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques • Narcolepsie avec ou sans cataplexie. • Hypersomnies idiopathiques. Dans les formes typiques de narcolepsie avec cataplexie, le diagnostic est clinique. Dans les formes atypiques de narcolepsie et dans les hypersomnies idiopathiques, le diagnostic clinique doit être confirmé par : un enregistrement polygraphique du sommeil (EPS) au minimum de nuit ou sur 24 heures (à l'hôpital ou en ambulatoire avec le système Holter) - et un test itératif de latence d'endormissement (TILE), réalisés par un centre d'exploration du sommeil. • Traitement de la somnolence diurne excessive résiduelle associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) malgré l'application techniquement correcte pendant le sommeil d'un traitement mécanique bien suivi (Pression Positive Continue (PPC) par voie nasale ou naso-buccale) corrigeant les événements respiratoires éveillants ou, dans de très rares cas, malgré le recours à une orthèse d'avancement mandibulaire ou une chirurgie d'avancement bi-maxillaire. Ce diagnostic devra être confirmé par un enregistrement polygraphique au cours du sommeil afin de vérifier la bonne correction des événements	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament contenant du modafinil 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.

~~respiratoires et l'absence de fragmentation résiduelle du sommeil permettant d'éliminer une autre cause de somnolence diurne excessive.~~

4.2 Posologie et mode d'administration.

Un bilan clinique spécialisé est nécessaire une fois par an.

Posologie

Le traitement devra être mis en place par un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

La dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg, soit 2 à 4 comprimés par jour.

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 matin et 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.

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).

Insuffisance hépatique

La posologie de modafinil doit être réduite de moitié chez les patients présentant

<u>Mode d'administration</u> MODIODAL peut être administré de préférence en une prise le matin ou en deux prises quotidiennes matin et midi, de préférence au cours des repas.	une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). <u>Personnes âgées</u> 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 débiter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans. <u>Population pédiatrique</u> Le modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de démonstration d'efficacité au cours d'études contrôlées dans cette population (voir rubrique 4.4). <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier.
4.3. Contre-indications Hypersensibilité au modafinil ou à l'un des excipients. Allaitement (voir rubrique 4.6).	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypertension modérée à sévère non contrôlée chez les patients présentant des arythmies cardiaques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas graves de réaction cutanée nécessitant une hospitalisation et/ou l'arrêt 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 des utilisations prolongées, de 3 mois par exemple). Au cours des essais cliniques, l'incidence des réactions cutanées, nécessitant un arrêt du traitement, incluant les réactions graves, était d'environ 0.8 % (13 pour 1 585) dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 17 ans). Aucun cas grave de réaction cutanée n'a été rapporté avec le modafinil chez des adultes dans les essais cliniques (0 pour 4 264).

Le traitement par modafinil doit être définitivement arrêté dès les premiers signes de réaction cutanée (voir rubrique 4.8).

Des effets indésirables psychiatriques, incluant des idées suicidaires, ont été rapportés chez des patients traités par modafinil. En cas de survenue d'effets indésirables psychiatriques, le traitement par modafinil doit être définitivement arrêté.

Il convient de traiter avec prudence les patients ayant des antécédents de psychose, dépression ou manie compte tenue de la possibilité de survenue d'effets indésirables psychiatriques ou de l'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants.

L'usage du modafinil doit être prudent chez les sujets présentant des antécédents de dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool.

Un bilan cardiovasculaire incluant un ECG devra être effectué avant traitement afin de dépister une hypertension artérielle, un trouble du rythme cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance coronarienne, qui nécessiteraient d'être contrôlées par un traitement spécifique avant d'envisager l'instauration d'un traitement par modafinil.

Une surveillance cardiovasculaire régulière devra être effectuée sous traitement.

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, à 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, 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 (âgés de moins de 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

Sujet âgé

Etant donnée la possibilité d'une diminution des clairances hépatiques et/ou rénales du modafinil chez le sujet âgé, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 100 mg par jour dans cette population.

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère, la posologie doit être réduite de moitié (100-200 mg par jour).

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 incluent : 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 a été 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

<u>Sportifs</u> L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.	l'ECG, une douleur thoracique ou des arythmies. <u>Insomnie</u> Le modafinil stimulant l'état de veille, il convient d'être attentif aux signes d'insomnie. <u>Maintien de l'hygiène du sommeil</u> 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. <u>Patientes utilisant des contraceptifs stéroïdiens</u> 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). <u>Abus, mésusage, détournement</u> Les études ayant montré un risque de dépendance avec le modafinil, 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 d'alcoolisme, d'abus médicamenteux ou de toxicomanie. <u>Sportifs</u> L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
---	--

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> + Ciclosporine Risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Contraceptifs oraux Contraceptifs hormonaux oestroprogestatifs (minidosés ou microdosés) : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés (contenant 0,05 mg ou plus d'éthinyl-oestradiol) ou d'autres moyens contraceptifs, à l'exclusion des contraceptifs oraux minidosés.	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. <u>Antiépileptiques</u> : 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 de la concentration plasmatique de phénytoïne peuvent être appropriées lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le modafinil. <u>Contraceptifs stéroïdiens</u> : 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. <u>Antidépresseurs</u> : 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. <u>Anticoagulants</u> : 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. <u>Autres médicaments</u> : 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 <i>in vitro</i> ont montré une induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 dans des hépatocytes humains qui, si elle se produit <i>in vivo</i>, 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. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Il est donc préférable d'éviter d'utiliser le modafinil au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par modafinil en cours de grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule. <u>Allaitement</u> L'emploi du modafinil est contre-indiqué en période d'allaitement (voir rubrique 4.3).	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les données concernant l'utilisation du modafinil chez la femme enceinte sont limitées. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le modafinil n'est pas recommandé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Le modafinil pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, des méthodes de contraception supplémentaires doivent être utilisées (voir rubrique 4.5). <u>Allaitement</u> Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du modafinil/de métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Le modafinil ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Sans objet.	<u>Fertilité</u> 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 étourdissements peuvent également avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules (voir rubrique 4.8).
---	--

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques sont les céphalées et les nausées.

Le tableau suivant présente les effets indésirables dont la relation causale avec le traitement est au moins possible, et rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par modafinil lors des essais cliniques contrôlés contre placebo dans les indications narcolepsie et SAHOS (effets rapportés avec une incidence d'au moins 1 % et une différence d'au moins 1 point par rapport au placebo).

La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquents (≥ 10 %), fréquents (≥ 1 % - < 10 %), peu fréquents ($\geq 0,1$ % - < 1 %).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques et / ou après la mise sur le marché de Modiodal. 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 prenant le modafinil sont présentés selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), 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 d'intensité légère ou modérée, dose-dépendante, et disparaît en quelques jours.

<u>Infections</u>	et	<u>infestations</u>
Peu fréquent:	pharyngite,	sinusite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: éosinophilie, leucopénie.

<u>Affections du système</u>	<u>immunitaire</u>
------------------------------	--------------------

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

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

<u>Troubles du métabolisme</u>	et	<u>de la nutrition</u>
--------------------------------	----	------------------------

Fréquent: diminution de l'appétit.

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

<u>Affections</u>	<u>psychiatriques</u>
-------------------	-----------------------

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

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

	Narcolepsie			SAHOS		
Système	Effet indésirable	Modi odal (n = 369)	Plac ebo (n = 185)	Effet indésirable	Modi odal (n = 292)	Plac ebo (n = 188)
Infections et infestation s	Fréquents: Herpès simplex	1 %	-	Fréquents: Mycose	1 %	-
Système sanguin et lymphatique	Fréquents: Eosinophilie	2 %	-			
Métabolisme et nutrition	Fréquents: Hyperglycémie	1%	-	Fréquents: Œdème	1%	-
Système Nerveux Central et périphérique	Fréquents: Nervosité* Anxiété* Dépression Étourdissement Insomnie* Paresthésies Cataplexie Hypertonie Dyskinésies Confusion	8% 4% 4% 5% 3% 3% 3% 2% 2% 1%	6% < 1% 3% 4% 1% < 1% 2% - -	Fréquents: Nervosité* Anxiété* Étourdissement Insomnie* Somnolence Hypertonie Paresthésies Vertiges	7% 8% 6% 5% 2% 1% 1% 1%	2% 2% 3% 1% - - - -
Organes des sens	Fréquents: Amblyopie Troubles visuels	2% 2%	< 1% -	Fréquents: Conjonctivite	2%	-
Système cardio- vasculaire	Fréquents: Hypertension artérielle Hypotension artérielle Vasodilatation	2% 2% 1%	- 1% -	Fréquents: Hypertension artérielle Tachycardie Vasodilatation Palpitations	5% 2% 2% 1%	2% < 1% - -

Rare: hallucinations, manie, psychose.

Fréquence indéterminée : délires.

Affections du système nerveux

Très fréquent: céphalées.
Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies.
Peu fréquent: dyskinésies, hypertonie, hyperkinésie, amnésie, migraine, tremblements, vertiges, stimulation du SNC, hypoesthésie, absence de coordination, perturbation des mouvements, troubles du langage, dysgueusie.

Affections oculaires

Fréquent: vision trouble.

Peu fréquent: vision anormale, sécheresse oculaire.

Affections cardiaques

Fréquent: tachycardie, palpitations.

Peu fréquent: extrasystoles, arythmies, 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, éruptions cutanées, 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) (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Appareil respiratoire	Très fréquents: Rhinite Fréquents: Pharyngite Affection pulmonaire Dyspnée Asthme	11% 6% 4% 2% 1%	8% 3% 2% < 1% -	Fréquents: Rhinite Pharyngite Epistaxis	6% 2% 1%	5% 1% -
Système gastro-intestinal	Très fréquents: Nausées* Fréquents: Diarrhée* Sécheresse buccale* Anorexie Vomissements Ulcération buccale Gingivite	13% 8% 5% 5% 2% 1% 1%	4% 4% < 1% 1% 1% -	Très Fréquents: Nausées* Fréquents: Sécheresse buccale* Anorexie Dyspepsie* Constipation Altération du goût	10% 3% 3% 3% 2% 1% -	3% 2% 2% 2% 1% -
Peau et annexes				Fréquents: Hypersudation	1%	-
Appareil musculo-squelettique				Fréquents: Myalgie	2%	-
Appareil rénal et urinaire				Fréquents: Anomalie des urines Hématurie	2% 1%	- -
Troubles de la reproduction et de la lactation				Fréquents: Impuissance	1%	-
Effets indésirables généraux	Très fréquents: Céphalées* Fréquents: Douleur thoracique Douleur cervicale Frissons	 2% 2% 2%	40% 1% 1% -	Très fréquents: Céphalées* Fréquents: Douleur thoracique Réaction allergique	25% 3% 2%	12% 2% 1%
Investigations	Fréquents: Anomalie des tests fonctionnels hépatiques	3%	2%	Fréquents: Augmentation de l'urée sanguine	1%	-

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: anomalies des paramètres hépatiques ; 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.

*ces symptômes n'obligent qu'exceptionnellement à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la posologie.

D'autres effets indésirables ont été rapportés après la mise sur le marché de MODIODAL :

- Affections de la peau et du tissu sous cutané (voir rubrique 4.4)
 - o Des réactions cutanées telles que prurit, urticaire avec possibilité d'œdème de Quincke
 - o Des réactions cutanées graves (dont des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell, et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)).
- Affections du système immunitaire
 - o Des réactions d'hypersensibilité avec possibilité de choc anaphylactique.
- Investigations
 - o des élévations des transaminases hépatiques généralement transitoires et réversibles.
- Affections psychiatriques (voir rubrique 4.4)
 - o Des troubles du comportement (notamment agitation, attaques de panique, réactions d'agressivité)
 - o Des idées suicidaires
 - o Des symptômes psychotiques positifs notamment hallucination, délire (de type paranoïaque ou paranoïde, manifestations maniaques principalement chez des patients ayant des antécédents de psychoses)
 - o Des cas d'abus et de dépendance.

4.9. Surdosage Les symptômes accompagnant le plus souvent un surdosage en modafinil, seul ou associé à d'autres médicaments ont été les suivants : symptômes neurologiques centraux tels qu'insomnie, agitation, désorientation, confusion, excitation et hallucinations ; symptômes digestifs tels que nausée et diarrhée ; et signes cardio-vasculaires tels que tachycardie, bradycardie, hypertension artérielle et douleur thoracique. Conduite à tenir : hospitalisation, lavage gastrique et surveillance de l'état psychomoteur ; monitoring ou surveillance cardio-vasculaire pendant 48 heures.	4.9. Surdosage 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 qu'agitation, désorientation, confusion, excitation et hallucinations ; troubles digestifs tels que nausées et diarrhée ; et troubles cardiovasculaires tels que tachycardie, bradycardie, hypertension et douleur thoracique. <u>Conduite à tenir</u> L'induction de vomissements ou un lavage gastrique doivent être envisagés. Une hospitalisation et la surveillance de l'état psychomoteur, un monitoring cardiovasculaire ou une surveillance du patient jusqu'à résolution des symptômes sont recommandés.
Conditions de prescription et de délivrance Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pneumologie et/ou aux services spécialisés en neurologie ou en pneumologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint.	Conditions de prescription et de délivrance 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.