

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	comprimé	voie orale
Autriche	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	comprimé	voie orale
Belgique	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	comprimé	voie orale
Belgique	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimé	voie orale
Chypre	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100 MG	comprimé	voie orale
République tchèque	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	comprimé	voie orale
République tchèque	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	comprimé	voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	comprimé	voie orale
Danemark	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	comprimés	voie orale
Finlande	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	comprimé	voie orale
Finlande	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	comprimé	voie orale
France	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	comprimé	voie orale
France	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	comprimé	voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	comprimé	voie orale
Allemagne	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100 mg	comprimé	voie orale
Grèce	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100 MG/C OMP.	comprimé	voie orale
Hongrie	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100 mg	comprimé	voie orale
Islande	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimé	voie orale
Irlande	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 mg	comprimé	voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 mg	comprimé	voie orale
Irlande	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100 mg tablet	100 mg	comprimé	voie orale
Italie	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	comprimé	voie orale
Italie	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	comprimé	voie orale
Luxembourg	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimé	voie orale
Pays-Bas	Cephalon France, 20 rue Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	comprimé	voie orale
Pologne	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	comprimé	voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimé	voie orale
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edificio 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	comprimé	voie orale
Slovaquie	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	comprimé	voie orale
Slovaquie	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	comprimé	voie orale
Espagne	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	comprimé	voie orale
Espagne	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	comprimé	voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom du produit</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	comprimé	voie orale
Suède	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	comprimé	voie orale
Royaume-Uni	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 100 mg Tablets	100 mg	comprimé	voie orale
Royaume-Uni	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200 mg Tablets	200 mg	comprimé	voie orale
Royaume-Uni	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100 mg Tablets	100 mg	comprimé	voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du modafinil (voir Annexe I)

1. Introduction

Le modafinil est un agent éveillant. Il est actuellement autorisé dans 21 pays en Europe, et les indications approuvées varient selon les États membres. La somnolence associée à la narcolepsie est la seule indication approuvée dans tous les États membres dans lesquels le produit est autorisé. Les autres indications du modafinil sont la somnolence excessive associée:

- à l'hypersomnie idiopathique (HI), approuvée dans quatre États membres,
- à l'apnée obstructive du sommeil (AOS), approuvée dans 11 États membres,
- au trouble chronique du sommeil, modéré à sévère, lié au travail posté (TSTP), approuvée dans 10 États membres.

Le modafinil a été autorisé pour la première fois dans l'UE en France, en juin 1992. Le mécanisme d'action n'est pas entièrement compris, mais les résultats les plus constants des différentes études réalisées sont les effets inhibiteurs des transporteurs de la dopamine et de la norépinéphrine.

En 2007, des inquiétudes concernant des troubles psychiatriques graves (pensées/comportement suicidaires, symptômes de psychose et de manie) et des affections graves des tissus cutanés et sous-cutanés (notamment l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson) ont incité le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) à procéder à un examen des données disponibles, issues des études cliniques et des rapports spontanés de réactions indésirables. Ce sont en particulier les données des études cliniques qui ont suscité des inquiétudes concernant le risque d'affections cutanées graves nécessitant une hospitalisation, liées à l'utilisation du modafinil chez les enfants. Ces inquiétudes ont conduit à l'actualisation des informations sur le produit pour le modafinil dans toute l'Europe, afin d'y inclure des mises en garde renforcées.

Un examen ultérieur réalisé par l'agence britannique de régulation des médicaments et des produits de santé (MHRA) a révélé des inquiétudes supplémentaires concernant le rapport bénéfice/risque dans certaines des indications pour lesquelles il existe des données d'efficacité très limitées. En raison de risques de réactions psychiatriques et cutanées nouvellement identifiés en conjonction avec des risques cardiovasculaires, mais aussi de preuves d'une utilisation importante hors indications et d'inquiétudes quant à une possibilité d'usage abusif, inapproprié ou détourné du produit, le CHMP a entrepris un examen formel du rapport bénéfice/risque global du modafinil dans le cadre d'une procédure de saisine au titre de l'article 31.

Dans cette évaluation du profil bénéfice/risque du modafinil dans ses différentes indications, le CHMP a passé en revue les données disponibles provenant des études précliniques et cliniques, de rapports spontanés, de la littérature publiée et d'autres données pertinentes soumises par les TAMM. Le CHMP a également consulté le groupe consultatif scientifique (SAG, *Scientific Advisory Group*).

2. Efficacité

Narcolepsie

Dans les deux études de phase 3 randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et multicentriques présentées, les résultats obtenus aux deux mesures objectives de l'efficacité utilisées étaient cohérents et démontraient des bénéfices statistiquement significatifs pour le modafinil, en comparaison avec le placebo. Des améliorations ont également été notées dans les mesures

subjectives. Globalement, ces études apportent la preuve de l'efficacité à court terme du modafinil dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez les patients souffrant de narcolepsie.

Il a cependant été noté que le profil de réponse en fonction de la dose ne semble pas être linéaire. En fait, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux doses de modafinil utilisées (200 et 400 mg), dans aucune des mesures.

Le maintien de l'efficacité à long terme n'a pas été démontré, car les données à long terme existantes ne sont pas contrôlées.

Apnée obstructive du sommeil

Dans les deux études de phase 3 randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et multicentriques présentées, une amélioration modeste a été observée dans les paramètres objectifs mesurés. Dans l'étude 303, 200 mg et 400 mg de modafinil ont induit des accroissements du résultat du test de maintien de l'éveil (MWT, maintenance of wakefulness test) de 1,6 et 1,4 minutes respectivement, par rapport à la ligne de base. De plus, la différence entre le modafinil et le placebo était très faible (6 à 10 %) pour de solides différences dans le MWT. Dans l'étude 402, le résultat des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) avait augmenté de 7,6 minutes pour la ligne de base à 8,6 minutes. Ces différences, bien que statistiquement significatives, sont très faibles et leur importance clinique est donc mise en question. Après 4 semaines de traitement, les sujets de l'étude 402 présentaient encore aux TILE des valeurs inférieures à la normale (à savoir 10 minutes). En outre, il n'y avait pas de différence significative entre le placebo et le modafinil dans le pourcentage de patients ayant normalisé leurs scores au TILE, ce qui indique qu'un effet cliniquement important n'a pas été établi. Des différences statistiquement significatives ont été observées dans les paramètres subjectifs (score sur l'échelle de sommeil d'Epworth ou ESS et impression clinique globale de changement ou CGIc).

Il convient de noter qu'aucune des études ne comprenait de mesure objective de la somnolence dans les critères d'inclusion, ce qui soulève des questions supplémentaires quant à l'adéquation de la population recrutée.

Alors que des améliorations à court terme ont pu être observées dans les mesures objectives du sommeil, les effets les plus prononcés ont été notés dans les mesures subjectives de la somnolence. Les effets du modafinil sur la somnolence subjective doivent être interprétés avec prudence, en raison d'une possible levée de l'insu du traitement pendant les études, due au profil neuropsychiatrique du modafinil.

Le SAG a considéré que parmi les patients souffrant d'AOS totalement optimisés par un traitement de fond (tel que l'utilisation d'un appareil de ventilation spontanée en pression positive continue ou CPAP) et chez lesquels toutes les autres causes de somnolence ont été traitées, seule une petite sous-population de patients pouvaient potentiellement tirer un bénéfice du traitement par le modafinil. Cependant, après l'évaluation d'une analyse de sous-groupe des patients souffrant d'AOS, sur la base de facteurs pronostiques possibles, le CHMP a conclu qu'elle ne permettait pas d'identifier un quelconque sous-groupe particulier dans lequel le modafinil aurait la plus grande probabilité d'avoir un effet bénéfique. En outre, il a été noté que les différences susceptibles d'être cliniquement importantes dans les mesures objectives de la somnolence entre le modafinil et le placebo se limitaient à un très faible pourcentage de la population de patients dans les études cliniques du modafinil.

Comme dans les études de la narcolepsie, il n'a été observé aucun effet dose-réponse. Dans l'étude 303, la dose de 400 mg n'a pas conduit à des différences plus élevées dans le MWT, ni à une amélioration du score ESS par rapport à la dose de 200 mg.

L'efficacité à long terme n'a pas non plus été démontrée, car les données à long terme existantes ne sont pas contrôlées et seuls les paramètres subjectifs ont été mesurés.

Trouble du sommeil lié au travail posté

Dans l'étude 305 (une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo), une amélioration modeste mais statistiquement significative a été observée dans le score du TILE. Toutefois, l'importance clinique de cette augmentation est mise en question, car à la fin de l'étude, les patients seraient toujours considérés comme gravement malades (selon la classification internationale des troubles du sommeil ICSD-1, une maladie sévère est généralement associée à des scores du TILE inférieurs à 5). Cela est également illustré par le fait que les patients étaient suffisamment somnolents à la fin de l'étude pour répondre aux critères d'inclusion dans l'étude (TILE < 6 minutes).

Bien qu'une amélioration significative ait été observée dans les scores du CGIc et du test psychomoteur de vigilance (PVT, *Psychomotor Vigilance Test*) chez les sujets traités par le modafinil, il s'agit de mesures subjectives et leur validité pour une utilisation dans ce type particulier de trouble du sommeil est incertaine.

Alors qu'une amélioration a été enregistrée dans le nombre d'accidents survenus ou évités de justesse sur le trajet pour se rendre au travail, le type ou la durée de ce trajet n'ont pas été pris en compte et aucune collecte de valeurs de ligne de base n'a été effectuée. Par conséquent, cette information est de valeur limitée.

L'efficacité à long terme n'a pas non plus été démontrée. Les données à long terme existantes ne sont pas contrôlées, sont basées sur un paramètre subjectif et n'ont pas permis de démontrer un effet significatif du modafinil.

Suite à la consultation du SAG, le CHMP a conclu que les effets sur les mesures tant subjectives qu'objectives n'ont pas fourni de preuve évidente d'un effet global bénéfique.

Hypersomnie idiopathique

Les données présentées à l'appui de cette indication concernent six patients au total, dont au moins deux présentaient en fait une somnolence excessive due à une apnée du sommeil. Même s'il est estimé que la prévalence de l'hypersomnie idiopathique est très faible (entre 1/10 000 et 1/25 000 pour l'HI avec une durée de sommeil prolongée et entre 1/11 000 et 1/100 000 pour l'HI sans durée de sommeil prolongée) et que les difficultés à mener des études à grande échelle sont reconnues, aucune conclusion ne peut être tirée pour étayer l'efficacité du produit avec un ensemble de données aussi limité.

3. Sécurité

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Au total, 16 cas de syndrome de Stevens Johnson /nécrolyse épidermique toxique/érythème polymorphe ont été rapportés dans un contexte post-commercialisation. Trois d'entre eux ont eu une issue fatale et, pour la majorité, une causalité n'a pas pu être exclue. Dans les études cliniques, trois autres cas de réactions indésirables cutanées graves (SCAR, *Serious Cutaneous Adverse Reactions*) ont été observés, ce qui suscite une inquiétude particulière étant donné le taux d'incidence faible du bruit de fond de ce genre d'événements. Le fait que les trois SCAR observées dans les études cliniques du modafinil sont tous survenus chez des enfants indiquent une incidence plus élevée de ces réactions dans la population pédiatrique.

Un lien de cause à effet entre des réactions d'hypersensibilité et le modafinil est étayé à la fois par des données post-commercialisation et des données issues des études cliniques. Dans ces dernières, tous les éléments liés à l'hypersensibilité ont été rapportés plus couramment en association avec le modafinil qu'avec le placebo. Une association temporaire contribue également à la confirmation d'une causalité.

Malgré le manque de définition claire de l'hypersensibilité d'organes multiples, les rapports de réactions allergiques concernant plusieurs organes (notamment un cas bien documenté avec une issue fatale) suscitent une inquiétude particulière. Ce type d'événement étant considéré comme rare, le fait d'avoir observé des cas dans le cadre d'une étude clinique est inattendu et considéré comme indiquant une incidence plus élevée qu'antérieurement prévue.

Affections du système nerveux

Des réactions indésirables graves touchant le système nerveux ont été signalées spontanément en association avec le modafinil, notamment des troubles cérébrovasculaires, des convulsions et des symptômes extrapyramidaux. Ce type d'événements a également été observé dans les études cliniques et le temps d'apparition suggérait souvent une association temporelle avec le produit. Des événements indésirables ont également été rapportés après l'arrêt ou après la réintroduction du médicament (de-challenge ou re-challenge positifs) dans plusieurs cas. Dans les études cliniques, à l'exception des maux de tête, des vertiges et de la cataplexie, toutes les autres manifestations liées au système nerveux sont survenues quasi exclusivement chez les patients ayant reçu le traitement par le modafinil.

Affections psychiatriques

Un nombre important de réactions indésirables liées à des affections psychiatriques ont été signalées spontanément. Elles comprennent 517 cas d'hostilité/agression (dont quatre ont eu une issue fatale), 331 cas de psychose/troubles psychotiques (dont un avec une issue fatale), 330 cas de dépression et 118 cas de suicide/de blessure auto-infligée (15 avec une issue fatale). La majorité des rapports spontanés examinés indiquaient que les événements apparaissaient au cours des tout premiers mois de l'instauration du traitement par le modafinil et faisaient également état de de-challenge ou de re-challenge positifs.

Les pourcentages de patients ayant connu un événement indésirable psychiatrique dans les études cliniques sont également importants, en particulier par comparaison avec le placebo. Dans les études cliniques, les événements les plus couramment rapportés ayant entraîné une sortie de l'étude étaient l'insomnie, l'anxiété, la dépression et l'agitation. Par ailleurs, des rapports ont mentionné des idées suicidaires, des cas d'hostilité/d'agression et des épisodes psychotiques.

Affections cardiovasculaires

Un examen de la base de données de pharmacovigilance du TAMM a permis d'identifier 873 rapports spontanés d'affections cardiovasculaires, dont 171 étaient graves et 17 ont eu une issue fatale. Ces cas comprennent 69 événements de torsades de pointes/allongement de l'intervalle QT, 405 d'arythmie cardiaque, 74 d'insuffisance cardiaque, 205 d'hypertension, 462 de cardiomyopathie et 57 de cardiopathie ischémique. Un de-challenge et/ou un re-challenge positifs ont été rapportés dans certains cas.

Dans les études contrôlées contre placebo, divers événements cardiovasculaires sont survenus quasi exclusivement dans le groupe de patients traités par le modafinil. Il s'agissait de cas graves de douleur modérée dans la poitrine liée à un prolapsus mitral symptomatique, d'accélération du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiomégalie, de palpitations, de syncope et de bradycardie. Une issue fatale a été rapportée dans trois cas (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque et syncope).

Il a été noté que, dans plusieurs cas ayant conduit à une sortie d'étude, il y avait une association temporelle très étroite entre le modafinil et les événements et que dans de nombreux cas les patients étaient jeunes et ne présentaient pas de facteurs de risque connus. Le nombre élevé de rapports spontanés semble confirmer cette association. En dépit du fait que la majorité des rapports spontanés semblent être peu documentés, un grand nombre d'entre eux contenaient des informations sur le de-challenge ou re-challenge étayant également un rôle causal du modafinil dans l'accroissement du risque cardiovasculaire.

Le taux plus élevé d'événements indésirables observés dans le groupe modafinil pendant les études portant sur l'AOS suscite une inquiétude particulière, étant donné les risques cardiovasculaires connus dans cette population. Dans les études contrôlées contre placebo dans cette indication, six patients ont quitté le groupe modafinil en raison d'un événement indésirable cardiovasculaire, alors que seulement un patient a quitté le groupe placebo. Les co-morbidités cardiovasculaires dans les AOS ont conduit à des difficultés dans l'interprétation de cette observation. Cependant, une incidence d'événements indésirables cardiovasculaires plus élevée que dans le groupe placebo a été observée dans les études cliniques du modafinil; elle semble être constante dans toutes les indications et ne se limite pas aux patients souffrant d'AOS.

Utilisation pédiatrique

Bien que le modafinil ne soit actuellement pas approuvé pour une utilisation pédiatrique, de nombreuses réactions indésirables graves ont été rapportées chez les enfants. Pour les affections cutanées graves, en particulier, les données indiquent une incidence plus élevée dans la population pédiatrique.

Grossesse et allaitement

Même si certaines études précliniques ont montré une toxicité pour la reproduction, les données disponibles chez l'homme sont insuffisantes pour établir si la toxicité s'exprime chez l'homme pendant la grossesse et l'allaitement.

Risque potentiel d'usage abusif, inapproprié ou détourné

Une recherche dans la base de données de pharmacovigilance du TAMM a révélé que 485 rapports au total concernaient un usage abusif ou inapproprié, une dépendance et une tolérance, associés à l'utilisation du modafinil. Un programme de surveillance visant à évaluer la possibilité d'usage abusif et inapproprié du modafinil a été mis en œuvre entre 1999 et 2007 et a consisté à surveiller les références et messages en ligne concernant le modafinil. L'usage abusif et illicite représentait moins de 3 % des messages postés en ligne. Il y avait cependant des rapports mentionnant l'utilisation du modafinil à des fins d'amélioration des performances.

Même si les données présentées par le TAMM sur l'usage abusif, inapproprié et détourné ne permettent pas de tirer une conclusion sur la possibilité de tels usages du produit, ces résultats peuvent avoir été biaisés par le fait que les populations concernées (par exemple celle des étudiants) n'ont pas été incluses.

Utilisation hors indications

Pratiquement la moitié de l'ensemble des événements indésirables rapportés pour le modafinil s'avère concerner des utilisations en dehors des indications approuvées.

4. Évaluation globale du rapport bénéfice/risque

Après examen des données présentées, le comité estime que le modafinil est associé à un risque rare de réactions cutanées graves engageant le pronostic vital. Ce risque s'avère être plus élevé chez les enfants.

Des événements graves touchant le système nerveux et de nature psychiatrique, telles que des pensées suicidaires, des épisodes psychotiques et la dépression ont également été identifiés en association avec le modafinil.

Des événements indésirables cardiovasculaires, comme de l'hypertension et des arythmies, sont documentés en association avec le modafinil. Le profil cardiovasculaire du modafinil suscite une inquiétude particulière dans la population AOS, au vu du risque déjà élevé en ligne de base.

Le comité a considéré que la preuve d'une efficacité cliniquement importante des produits contenant du modafinil, dans la somnolence excessive associée au trouble obstructif du sommeil, au trouble du sommeil lié au travail posté et à l'hypersomnie idiopathique, est très limitée et que par conséquent tout bénéfice potentiel pour les patients reste inférieur aux risques identifiés.

Dans la narcolepsie, les bénéfices du modafinil ont toutefois fait l'objet d'une démonstration claire et significative dans les études cliniques en double aveugle et contrôlées, à la fois par les mesures objectives et subjectives. Le rapport bénéfice/risque dans cette indication est par conséquent jugé positif dans les conditions normales d'utilisation.

Cependant, au vu des inquiétudes en matière de sécurité, identifiées au cours du présent examen, des mesures de minimisation des risques sont jugées nécessaires pour assurer une utilisation sûre et efficace du produit. Il est donc recommandé d'actualiser le résumé des caractéristiques du produit, afin qu'il mentionne les réactions indésirables cutanées, d'hypersensibilité, neuropsychiatriques et cardiovasculaires observées. De plus, une contre-indication chez les patients dont l'hypertension ou l'arythmie cardiaque n'est pas contrôlée est jugée nécessaire, pour prévenir des complications graves chez les patients présentant de telles co-morbidités.

Le développement de réactions cutanées et d'hypersensibilité, ainsi que de réactions neuropsychiatriques, semble être étroitement corrélé à la dose de modafinil. Il est par conséquent nécessaire que le traitement par le modafinil soit toujours instauré à la dose la plus faible recommandée (200 mg) et qu'elle soit augmentée à 400 mg uniquement chez les patients dont la réponse reste insuffisante.

Le résumé des caractéristiques du produit doit également clairement mentionner que le modafinil n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants, ni pendant la grossesse et l'allaitement.

D'importants problèmes de sécurité identifiés au cours du présent examen (réactions cutanées et d'hypersensibilité, événements cardiovasculaires) requièrent une étude supplémentaire. 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.

5. Procédure de réexamen

Suite à la conclusion et aux recommandations du CHMP concernant les médicaments contenant de modafinil, un TAMM a soumis des motifs détaillés de réexamen de l'avis du CHMP.

Motifs détaillés de réexamen soumis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Un TAMM a exprimé son désaccord avec l'avis du CHMP, les motifs de sa demande de réexamen portant sur les points suivants:

- L'avis ne reflétait pas avec exactitude les données étayant l'efficacité du modafinil dans l'indication de somnolence excessive associée à l'apnée obstructive du sommeil. En particulier, le TAMM a discuté dans ses motifs détaillés:
 - l'importance clinique des différences observées dans les mesures objectives de l'éveil
 - l'adéquation des critères d'inclusion dans les études
 - le manque d'éléments étayant une possible levée de l'insu
 - le bénéfice pour une sous-population particulière de patients
- Une mauvaise interprétation des risques associés au modafinil
- L'avis a adopté des informations sur le produit qui ne reflètent pas l'intégralité des informations de sécurité concernant le modafinil.

Suite à une demande du TAMM, le CHMP a convoqué un groupe consultatif scientifique (SAG) en matière de neurosciences cliniques (CNS, *Clinical Neuro Science*) pendant la procédure de réexamen.

Ayant examiné les données présentées, le CHMP reconnaît l'existence d'un effet constant à court terme du modafinil sur toutes les variables mesurées. L'effet est cependant de petite taille et ne reflète pas nécessairement un bénéfice clinique important. De plus, le modafinil ne traite pas la cause sous-jacente de l'obstruction et, dans un contexte clinique dans lequel les traitements sont censés durer longtemps, l'absence de données d'efficacité à long terme contrôlées suscite de l'inquiétude.

Le profil cardiovasculaire du modafinil reste l'inquiétude majeure dans la population AOS, au vu du risque déjà élevé en ligne de base. Des données appropriées sur la sécurité cardiovasculaire du modafinil chez les patients souffrant d'AOS sont toujours considérées comme indispensables pour évaluer l'ampleur du problème. Il a été noté pendant la discussion avec le TAMM que les études cliniques ont fait apparaître une augmentation de la pression sanguine moyenne de 2 à 3 mmHg de la pression systolique pendant la longue période sur laquelle les études pivots se sont étendues. Cela peut paraître ne constituer qu'une faible augmentation absolue, mais au vu du risque cardiovasculaire associé à cette population et du fait qu'il s'agit d'une conséquence asymptomatique du traitement, elle ne peut être écartée. Le comité a estimé que des mesures supplémentaires de minimisation des risques ne résoudraient pas de façon satisfaisante le problème, car l'ampleur du risque n'est pas totalement établie. L'évaluation du comité concernant les informations de sécurité n'ayant pas changé après le réexamen, les informations sur le produit n'ont pas été modifiées.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du modafinil;
- le comité a pris en compte toutes les données disponibles présentées sur la sécurité et l'efficacité des produits contenant du modafinil;
- le comité a estimé qu'il y a des risques importants associés à l'utilisation du modafinil, notamment un risque d'affections cardiovasculaires graves, d'affections neuropsychiatriques, cutanées et d'hypersensibilité;
- le comité a considéré que les preuves d'une efficacité cliniquement importante des produits contenant du modafinil dans la somnolence excessive associée au trouble du sommeil obstructif du sommeil, au trouble du sommeil lié au travail posté et à l'hypersomnie idiopathique sont très limitées et que par conséquent tout bénéfice potentiel pour les patients est inférieur aux risques identifiés,

le comité a estimé en conséquence que le rapport bénéfice/risque:

- est positif dans les conditions normales d'utilisation pour la somnolence excessive associée à la narcolepsie;
- n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation pour la somnolence excessive associée à l'apnée obstructive du sommeil;
- n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation pour la somnolence excessive associée au trouble du sommeil lié au travail posté;
- n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation pour la somnolence excessive associée à l'hypersomnie idiopathique.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché, soumises aux conditions exposées dans l'annexe IV, pour lesquelles les modifications du résumé des caractéristiques du produit et la notice figurent dans l'annexe III pour les produits contenant du modafinil (voir Annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ET NOTICE

Les RCP et notice ci-après sont les versions valides au moment de la Décision de la Commission

Après la Décision de la Commission, les autorités compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de référence, mettront à jour l'information du produit comme requis. Par conséquent, les RCP et notice peuvent ne pas nécessairement représenter le texte actuel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Médicaments contenant du modafinil (voir Annexe I) 100 mg, comprimé
Médicaments contenant du modafinil (voir Annexe I) 200 mg, comprimé
Voir Annexe I - A compléter au niveau national.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

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.

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 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 débiter le traitement à la dose de 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans..

Population pédiatrique

Le modafinil ne devrait 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).

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.

Hypertension modérée à sévère non contrôlée 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, 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 exclus.

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 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 débiter 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

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.

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 de la concentration plasmatique 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 métabolisés 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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).

Allaitement

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.

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 étourdissements 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 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.

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, éruption cutanée, adénopathies et signes d'atteinte simultanée d'autres organes).

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.

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

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

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.

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.

Conduite à tenir

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, sympathomimétique d'action centrale, code ATC : N06BA

Le modafinil présente un effet éveillant chez un certain nombre d'espèces animales ainsi que chez l'Homme. 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, phosphodiésterases II-VI, ou tyrosine hydroxylase. Le modafinil n'est pas un agoniste indirect 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. L'effet éveillant du modafinil est atténué par la prazosine (α -bloquant) ; en revanche, le modafinil est inactif sur les vas deferens répondant aux agonistes des récepteurs adrénergiques .,

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 risques sont supérieurs au bénéfice démontré.

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/mn) 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

Les données sont limitées sur l'utilisation du modafinil chez le sujet âgé. Compte tenu du risque de diminution de la clairance et de l'augmentation de l'exposition systémique, il est recommandé que les patients âgés de plus de 65 ans commencent le traitement à une dose quotidienne de 100 mg.

Population pédiatrique

Pour les patients âgés de 6 à 7 ans, la demi-vie estimée est d'approximativement 7 heures, et augmente avec l'âge jusqu'à des valeurs approchant celles de l'adulte (approximativement 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 et ni de signes de potentiel tératogène à des expositions systémiques équivalentes à la dose maximale recommandée en clinique.

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. Cependant, en se basant sur la dose thérapeutique l'exposition observée dans les études de toxicité générale, de reprotoxicité et de cancérogenèse est supérieure à l'exposition attendue chez l'homme.

Dans l'étude péri-postnatale 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

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

<Médicaments contenant du modafinil> 100 mg, comprimé

<Médicaments contenant du modafinil> 200 mg, comprimé

Modafinil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Médicaments contenant du modafinil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Médicaments contenant du modafinil
3. Comment prendre Médicaments contenant du modafinil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Médicaments contenant du modafinil
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MEDICAMENTS CONTENANT DU MODAFINIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

La substance active contenue dans les comprimés est le modafinil.

Le modafinil peut être pris par les adultes qui souffrent de narcolepsie pour les aider à rester éveillés. La narcolepsie est une affection qui provoque une somnolence excessive pendant la journée et une tendance à s'endormir soudainement dans des situations inappropriées (accès de sommeil). Le modafinil peut améliorer votre narcolepsie et diminuer la fréquence des accès de sommeil, ; cependant il existe également d'autres moyens permettant d'améliorer votre condition et votre médecin vous en parlera.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MEDICAMENTS CONTENANT DU MODAFINIL

Ne prenez jamais <Médicaments contenant du modafinil>

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) au modafinil ou à l'un des autres composants contenus dans ces comprimés (voir rubrique 6 « Que contient Médicaments contenant du modafinil »),
- si vous avez une **fréquence cardiaque (battements de cœur) irrégulière**,
- si vous avez une **pression artérielle élevée** (hypertension) **modérée à sévère non contrôlée**.

Faites attention avec <Médicaments contenant du modafinil>

- si vous souffrez de **problèmes cardiaques** ou de **hypertension**. Votre médecin devra effectuer des contrôles réguliers pendant le traitement par <Médicaments contenant du modafinil>.
- si vous avez déjà souffert de **dépression, d'états dépressifs, d'anxiété, de psychose** (perte de contact avec la réalité) ou de **manie** (surexcitation ou sentiment de bonheur extrême) ou de **trouble bipolaire**, car <Médicaments contenant du modafinil> pourrait aggraver votre affection.
- si vous avez des problèmes de **rein** ou de **foie** (dans ces cas vous devrez prendre une dose plus faible).
- si vous avez eu des **problèmes d'alcool ou de drogue** dans le passé.

Les enfants âgés de moins de 18 ans ne devraient pas prendre ce médicament.

Autres informations à communiquer à votre médecin ou votre pharmacien

- Certaines personnes ont rapporté des **pensées** ou un **comportement suicidaire ou agressif** pendant le traitement par ce médicament. **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous remarquez que vous devenez **déprimé(e)**, **si vous ressentez une agressivité ou une hostilité** envers les autres personnes ou si vous avez des **idées suicidaires**, ou si vous remarquez d'autres changements dans votre comportement (voir rubrique 4). Vous devez envisager de demander à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à surveiller l'apparition des signes de dépression ou d'autres changements dans votre comportement.
- Ce médicament peut entraîner une dépendance en cas d'utilisation à long terme. Si vous devez le prendre de façon prolongée, votre médecin vérifiera régulièrement que dans votre cas <Médicaments contenant du modafinil>reste le médicament le plus adapté.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. <Médicaments contenant du modafinil> et certains autres médicaments peuvent interférer les uns avec les autres et votre médecin pourra être amené à modifier les doses que vous prenez. Ceci est particulièrement important si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous en même temps que <Médicaments contenant du modafinil> :

- **Contraceptifs** hormonaux (y compris pilule, implants, dispositifs intra-utérins (DIU) et patches). Vous devrez envisager d'utiliser d'autres méthodes contraceptives pendant le traitement par <Médicaments contenant du modafinil> et encore pendant deux mois après l'arrêt du traitement, parce que <Médicaments contenant du modafinil> diminue leur efficacité.
- **Oméprazole** (utilisé pour traiter le reflux acide, les indigestions ou les ulcères).
- Médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH (inhibiteurs de la protéase, par exemple indinavir ou ritonavir).
- **ciclosporine** (utilisée pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe ou pour traiter l'arthrite ou le psoriasis).
- Médicaments utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** (par exemple carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne).
- Médicaments utilisés pour traiter la **dépression** (par exemple amitriptyline, citalopram ou fluoxétine) ou l'**anxiété** (par exemple diazépam).
- Médicaments utilisés pour fluidifier le sang (par exemple **warfarine**). Votre médecin surveillera votre temps de coagulation pendant le traitement.
- Inhibiteurs calciques ou bêta-bloquants utilisés pour traiter l'**hypertension** ou les problèmes cardiaques (par exemple amlodipine, vérapamil ou propranolol).
- Statines, utilisées pour diminuer le taux de **cholestérol** (par exemple atorvastatine ou simvastatine).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte (ou si vous pensez l'être), si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez, vous ne devez pas prendre <Médicaments contenant du modafinil>. On ne sait pas si ce médicament peut avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Parlez avec votre médecin des méthodes contraceptives que vous devez utiliser pendant votre traitement par <Médicaments contenant du modafinil> (et ce pendant encore deux mois après l'arrêt du traitement) et parlez également de toute autre préoccupation que vous pourriez avoir.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les médicaments contenant du modafinil peuvent provoquer une vision trouble ou des étourdissements (affectant jusqu'à 1 patient sur 10). Si vous ressentez ces symptômes ou si vous vous sentez encore très somnolent(e) en prenant ce médicament, vous ne devez pas essayer de conduire ou d'utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Médicaments contenant du modafinil

[A compléter au niveau national].

3. COMMENT PRENDRE MEDICAMENTS CONTENANT DU MODAFINIL

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Adultes

La posologie habituelle est de 200 mg par jour. Elle peut être prise une fois par jour (le matin) ou fractionnée en deux prises par jour (100 mg le matin et 100 mg à midi).

Dans certains cas, votre médecin pourra décider d'augmenter votre dose quotidienne jusqu'à 400 mg.

Patients âgés (plus de 65 ans)

La posologie habituelle est de 100 mg par jour. Elle peut être prise une fois par jour (le matin) ou fractionnée en deux prises par jour (50 mg le matin et 50 mg à midi). Votre médecin pourra augmenter votre dose (jusqu'à un maximum de 400 mg par jour) uniquement si vous n'avez pas de problèmes de foie ou de reins.

Adultes ayant des problèmes de reins ou de foie graves

La posologie habituelle est de 100 mg par jour.

Votre médecin évaluera régulièrement votre traitement pour vérifier qu'il vous convient.

Si vous avez pris plus de <Médicaments contenant du modafinil> que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés, vous pourrez avoir des nausées (« mal au cœur »), présenter une agitation, une désorientation, une confusion ou une excitation. Vous pourrez également avoir des difficultés pour dormir, des diarrhées, des hallucinations (sensations de voir ou entendre des choses qui n'existent pas), une douleur dans la poitrine, une modification de la vitesse des battements de cœur ou une augmentation de la tension artérielle.

Vous devez contacter le service d'urgences de l'hôpital le plus proche ou informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Prenez cette notice et les comprimés restants avec vous.

Si vous avez oublié de prendre <Médicaments contenant du modafinil>

Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, <Médicaments contenant du modafinil> peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez arrêter de prendre ce médicament et **informer immédiatement votre médecin** si

- Vous avez subitement des difficultés pour respirer ou une respiration sifflante ou si votre visage, votre bouche ou votre gorge commence à gonfler.
- Vous présentez une éruption cutanée ou des démangeaisons (notamment si elles affectent tout votre corps). Les éruptions graves peuvent provoquer la formation de vésicules (cloques) sur la peau ou une desquamation de la peau (peau qui pèle), des ulcères dans la bouche, au niveau des

yeux, du nez ou des parties génitales. Vous pouvez également avoir de la fièvre. Les analyses de sang peuvent présenter des résultats anormaux.

- Si vous ressentez des changements concernant votre santé mentale. Les signes peuvent être :
 - o sautes d'humeur ou pensées anormales,
 - o agressivité ou hostilité,
 - o pertes de mémoire ou confusion,
 - o sentiment de bonheur extrême,
 - o surexcitation ou hyperactivité,
 - o anxiété ou nervosité
 - o dépression, idées ou comportement suicidaire,
 - o agitation ou psychose (perte de contact avec la réalité, qui peut se manifester par des délires ou des hallucinations [voir ou entendre des choses qui n'existent pas]), sensation de détachement ou d'engourdissement ou troubles de la personnalité.

Les autres effets indésirables sont les suivants :

Effets indésirables **très fréquents** (affectant plus de 1 patient sur 10)

- Maux de tête.

Effets indésirables **fréquents** (affectant moins de 1 patient sur 10)

- Etourdissements.
- Somnolence, fatigue extrême ou difficultés pour dormir (insomnie).
- Impression de sentir les battements de cœur, qui peuvent être plus rapides que normalement.
- Douleur thoracique.
- Bouffées de chaleur.
- Bouche sèche
- Perte d'appétit, nausées, douleur à l'estomac, indigestion, diarrhée ou constipation.
- Faiblesse.
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements dans les mains ou les pieds.
- Vision trouble.
- Anomalies des analyses de sang relatives au fonctionnement du foie (augmentation des enzymes hépatiques).

Effets indésirables **peu fréquents** (affectant moins de 1 patient sur 100)

- Douleurs dans le dos, douleurs dans la nuque, douleurs musculaires, faiblesse musculaire, crampes dans les jambes, douleurs articulaires, contractions musculaires ou tremblements.
- Vertiges (sensations de tête qui tourne).
- Difficultés pour bouger les muscles en douceur ou autres problèmes de mouvement, tension musculaire, problèmes de coordination.
- Symptômes de rhume des foins incluant démangeaisons du nez/nez qui coule ou larmolements.
- Augmentation de la toux, asthme ou essoufflement.
- Eruption cutanée, acné ou démangeaisons sur la peau.
- Transpiration excessive.
- Modifications de la pression artérielle (élevée ou basse), tracé de l'activité électrique du cœur (ECG) anormal et battements de cœur irréguliers ou anormalement lents.
- Difficultés pour avaler, langue gonflée ou aphtes dans la bouche.
- Gaz, reflux (remontée des liquides gastriques), augmentation de l'appétit, modifications du poids, soif excessive ou modifications du goût.
- Vomissements.
- Migraine.
- Problèmes d'élocution (difficultés pour parler).
- Diabète avec élévation du taux de sucre dans le sang.
- Taux élevé de cholestérol dans le sang.
- Gonflement des mains et des pieds.
- Troubles du sommeil ou rêves anormaux.
- Perte du désir sexuel.

- Saignements de nez, mal de gorge ou inflammation des voies nasales (sinusite).
- Vision anormale ou sécheresse oculaire.
- Urines anormales ou besoin d'uriner plus fréquent.
- Règles anormales.
- Résultats d'analyses de sang anormaux (modification du taux de globules blancs)

Si l'un de ces effets indésirables devient gênant ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

5. COMMENT CONSERVER MEDICAMENTS CONTENANT DU MODAFINIL

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou des avec des ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Médicaments contenant du modafinil

Chaque comprimé contient du modafinil (100 mg ou 200 mg) comme substance active. Les comprimés contiennent également [à compléter au niveau national] comme composants inactifs.

Qu'est ce que Médicaments contenant du modafinil et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricants

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence le cas échéant, doivent s'assurer que les titulaires des autorisations de mise sur le marché respectent les conditions ci-dessous.

Communication

Les TAMM doivent informer les professionnels de santé du résultat du présent examen concernant le modafinil par communication directe aux professionnels de santé (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication*), à distribuer le lundi, cinq jours après l'adoption de la décision de la Commission européenne. Les messages clés ont été acceptés par le CHMP et chaque État membre s'assurera que les informations pertinentes figurent dans la traduction dans sa langue nationale, le cas échéant.

Effets cardiovasculaires

Les TAMM fourniront, dans les trois mois qui suivent l'adoption de la décision de la Commission européenne, une analyse de faisabilité d'une étude épidémiologique de la sécurité cardiovasculaire. Les résultats de cette étude doivent comprendre: la première survenue d'un infarctus du myocarde, d'un décès cardiovasculaire, d'une hospitalisation cardiovasculaire, ainsi que toutes les causes de mortalité. Si l'analyse de faisabilité montre qu'une étude scientifiquement valable, bien conçue et correctement menée est viable, les TAMM s'engagent à soumettre un protocole détaillé dans les deux mois et à présenter le rapport final de l'étude dans les six mois qui suivent l'achèvement de l'étude.

Utilisation hors indications

Les TAMM mèneront une étude rétrospective d'usage de médicaments concernant l'utilisation du modafinil dans un contexte de soins de première ligne, avec une analyse de données extraites au moins de la base de données britannique de recherche en matière de médecine générale (GPRD, *General Practice Research Database*). Il sera également tenu compte de l'utilisation de bases de données dans d'autres pays de l'UE, telles que celle de l'Institut PHARMO de recherche sur les issues de l'utilisation de médicaments aux Pays-Bas et Cegedim en France. L'étude devra commencer dans les deux mois qui suivent l'adoption de la décision de la Commission et le rapport final doit être soumis au plus tard six mois après le début de l'étude.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Les TAMM mèneront une étude pharmaco-épidémiologique en utilisant des bases de données de réclamations à liens étendus des États-Unis pour approfondir l'évaluation de l'incidence du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Il est prévu que l'étude débute en septembre 2010 et que le rapport final soit soumis au quatrième trimestre 2011.

Les TAMM continueront à surveiller les réactions cutanées graves dans le registre allemand des réactions indésirables cutanées graves SCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*). Les données seront présentées dans les futurs rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR).

Usage abusif, inapproprié et détourné

Les TAMM soumettront/accéderont aux données sur l'étude de l'usage récréatif et le détournement chez les étudiants des universités au RU, développées par le centre de santé publique, École de pharmacie et de sciences biomoléculaires de l'université John Moores de Liverpool. Les données doivent être soumises dès qu'elles seront à la disposition par les chercheurs. Des mises à jour des données de l'étude doivent être présentées dans les futurs PSUR concernant le modafinil.

Grossesse et allaitement

Un Tamm a mis en place un registre des grossesses aux États-Unis, pour une collecte systématique de données sur l'effet de l'exposition au modafinil chez les femmes en âge d'avoir des enfants, pendant la grossesse, le travail et l'accouchement. Des mises à jour des données issues du registre seront présentées dans les futurs PSUR concernant le modafinil.

Une fois la décision de la Commission publiée, les Tamm doivent soumettre une version actualisée du plan de gestion des risques aux autorités nationales compétentes, tenant compte de toutes les recommandations formulées par le CHMP au cours de la procédure et incluant toutes les études décrites comme conditions de l'autorisation de mise sur le marché.