

Modasomil® comprimés

Neuraxpharm Switzerland AG

Composition

Principes actifs

Modafinil.

Excipients

Lactose monohydraté (71.75 mg), amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, povidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. Un comprimé contient 0.9 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

1 comprimé contient 100 mg de modafinil.

Indications/Possibilités d'emploi

Somnolence excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

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

Remarque:

Le traitement par Modasomil ne doit être entrepris qu'après que le diagnostic a soigneusement été posé par un neurologue/pneumologue et/ou dans un centre de Médecine du sommeil en étroite collaboration avec un neurologue/pneumologue.

Posologie/Mode d'emploi

Les recommandations posologiques chez l'adulte sont les suivantes:

La dose quotidienne est de 2 comprimés (200 mg). Si l'efficacité est insuffisante et la tolérance bonne, cette dose peut être augmentée à 4 comprimés (400 mg/jour). La dose journalière peut être prise en une dose unique le matin ou être répartie en 2 prises journalières (matin/midi).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale

La dose doit être réduite de moitié (100–200 mg par jour) en cas de diminution sévère de la fonction rénale ou hépatique.

Patients âgés

L'élimination du modafinil et de ses métabolites peut être réduite chez les patients âgés de plus de 65 ans. Il est donc recommandé de commencer le traitement par 100 mg/jour.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité du modafinil chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans 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.

Interaction avec la prise de nourriture

L'absorption du principe actif modafinil n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture. Modasomil peut donc se prendre avant, pendant ou après les repas, avec du liquide. Avaler les comprimés sans les croquer.

Traitement 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 (>9 semaines) n'a pas été évaluée.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif, le modafinil, ou à l'un des autres composants de Modasomil;
- Traitement simultané par la prazosine (principe actif antihypertenseur);
- Antécédents de dépendance à des drogues, à des médicaments ou à l'alcool;
- Grossesse et allaitement (voir «Mises en garde et précautions» et «Grossesse, Allaitement»);
- Hypertension sévère;
- Hypertension modérée à sévère non contrôlée;
- Arythmies;
- Antécédents d'hypertrophie ventriculaire gauche;
- Manifestations cliniquement significatives de prolapsus mitral sous traitement par stimulants du SNC, telles que des modifications ischémiques à l'ECG, des douleurs angineuses ou des arythmies.

Mises en garde et précautions

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 analyse du sommeil 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 syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

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 effectuées avec le modafinil, l'incidence des réactions cutanées incluant des cas graves ayant entraîné l'arrêt du traitement a été d'environ 0,8% (13 sur 1585) dans la population pédiatrique (<17 ans). Aucune réaction cutanée grave n'a été rapportée avec le modafinil dans les études cliniques chez l'adulte (0 sur 4264). Le traitement par le modafinil doit être arrêté dès les premiers signes de réaction cutanée et ne doit pas être réinstauré (voir «Effets indésirables»).

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 de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont été rapportés, de façon rare, chez des adultes et des enfants après la mise sur le marché.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

La sécurité et l'efficacité du modafinil chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans 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 de nature multiviscérale 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 traitement par 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 «Effets indésirables») 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, agitation, insomnies ou toxicomanie (voir ci-dessous).

Anxiété

L'utilisation du 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 coeur 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.

Trois études épidémiologiques avec des cohortes de patients pris au début de la maladie ont été menées afin d'évaluer le risque cardio-vasculaire lié à Modasomil. Les résultats étaient issus de banques de données commerciales américaines. L'une des trois études a semblé indiquer une augmentation du taux d'incidence des AVC chez les patients traités par le modafinil par comparaison avec les patients non traités par le modafinil. Cependant, les résultats n'ont pas été similaires sur l'ensemble des trois études. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil joue éventuellement un rôle dans ce contexte. En Suisse, le modafinil n'est pas indiqué pour le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

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.

Toxicité embryofœtale

Sur la base des rapports établis après commercialisation, le modafinil peut nuire à l'enfant à naître. Dans des rapports établis après commercialisation, l'utilisation du modafinil pendant la grossesse était associée à des cas de malformations congénitales sévères, y compris des anomalies cardiaques congénitales. Les femmes enceintes doivent être informées du risque éventuel pour l'enfant à naître. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Modasomil (voir «Grossesse, Allaitement»).

Utilisation de contraceptifs hormonaux

Chez les femmes sexuellement actives en âge de procréer, une contraception adéquate doit être instaurée avant le traitement par le modafinil. L'efficacité des contraceptifs hormonaux pouvant être diminuée en cas d'association avec le modafinil, l'utilisation de méthodes contraceptives alternatives ou simultanées est recommandée pendant le traitement ainsi que pendant deux mois après l'arrêt du modafinil (voir également «Grossesse, Allaitement» et «Interactions»).

Abus, usage impropre, détournement et dépendance

Des études ont démontré un risque de dépendance avec le modafinil, la possibilité de dépendance en cas d'utilisation à long terme ne peut donc pas être totalement exclue.

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

Traitement à long terme

Pendant un traitement à long terme, il a été constaté une augmentation continue de la γ -GT et de la phosphatase alcaline, très rarement au-delà de la norme supérieure, et sans aucun symptôme clinique. La bilirubinémie est restée normale.

Lactose

Les comprimés de Modasomil contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles congénitaux rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Remarque pour les sportifs de compétition

Le principe actif de ce médicament donne un résultat positif aux tests antidopage.

Excipients

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Les expériences sur les interactions de ce médicament avec d'autres médicaments ne sont que très limitées. Le modafinil ayant des propriétés inductrices enzymatiques, il faut être particulièrement prudent lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Cela est particulièrement vrai pour les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants, bien que les études cliniques n'aient pas révélé d'interaction avec la clomipramine ou le méthylphénidate.

Dans le cadre d'essais cliniques, le modafinil a exercé à des doses thérapeutiques un effet inducteur enzymatique sur le CYP 3A4/A5. On ne peut donc pas exclure une interaction avec des principes actifs métabolisés par le CYP 3A4, en particulier les contraceptifs oraux, la ciclosporine, la théophylline, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la buspironne, le triazolam, le midazolam et la plupart des inhibiteurs calciques et des statines. L'effet anticonceptionnel des contraceptifs hormonaux oestrogéno-progestatifs peut donc être atténué pendant le traitement par Modasomil ainsi que pendant deux mois encore après son terme. Cela est particulièrement vrai pour la minipilule et la micropilule. Pendant le traitement par Modasomil, il est donc indispensable de prendre des contraceptifs oraux normalement dosés (au moins 0,05 mg d'éthinylestradiol) ou de recourir à d'autres méthodes anticonceptionnelles.

Le principe actif modafinil inhibe en outre le CYP 2C19. Lors de traitements simultanés par d'autres principes actifs métabolisés par ce système enzymatique (p.ex. diazépam, phénytoïne, propranolol, oméprazole), leurs concentrations plasmatiques peuvent être augmentées et une réduction de leur posologie peut s'avérer nécessaire.

Le CYP 2C19 constitue une voie alternative de dégradation de certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, désipramine) ainsi que d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine), métabolisés essentiellement par le CYP 2D6. Le métabolisme par le CYP 2C19 peut donc être augmenté chez les patients qui présentent un déficit en CYP 2D6 et sont traités par des antidépresseurs. Dans ce groupe de patients, la prise de Modasomil peut provoquer une élévation de la concentration des antidépresseurs, ce qui peut également être contrôlé par une réduction de la dose.

Son effet sur le CYP 1A et le CYP 2D6 est minime.

Des études *in vitro* ont montré que Modasomil exerce une inhibition modérée et dose-dépendante de l'activité du CYP 2C9. Toutefois ces résultats n'ont pu être confirmés *in vivo* par une étude clinique.

Une interaction avec les substrats du CYP 2C9 (p.ex. warfarine, phénytoïne) ne peut cependant être exclue.

Il est donc recommandé, en cas d'utilisation simultanée de phenprocoumone, d'acénocoumarol ou de phénytoïne, et de Modasomil, de contrôler régulièrement le traitement (temps de Quick/INR, toxicité de la phénytoïne).

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Sur la base de données limitées émanant d'un registre des grossesses et sur la base de rapports spontanés, le modafinil est soupçonné de causer des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (voir «Données précliniques»).

Modasomil ne doit donc pas être administré pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par Modasomil. Étant donné que le modafinil peut diminuer l'efficacité des moyens de contraception hormonaux, des méthodes de contraception supplémentaires sont nécessaires (voir «Mises en garde et précautions»).

Allaitement

Les expérimentations animales ont montré que le modafinil/les métabolites passent dans le lait maternel (voir «Données précliniques»). Modasomil ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Même utilisé conformément aux prescriptions, ce médicament peut modifier les réflexes au point de compromettre l'aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Cela est particulièrement valable en association avec de l'alcool.

Les patients souffrant de narcolepsie, et non traités, ne sont pas en mesure de conduire des véhicules, ni d'utiliser des machines. Cela est aussi valable sous traitement par Modasomil, jusqu'à ce que l'on puisse exclure avec certitude que le modafinil n'affecte pas cette aptitude.

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 «Effets indésirables»).

Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et/ou après la mise sur le marché. La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant au moins une relation possible avec le traitement dans les essais cliniques conduits chez 1561 patients sous Modasomil sont présentés selon la convention de fréquence suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Occasionnel: pharyngite, sinusite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Occasionnel: modifications de l'héogramme (éosinophilie, leucopénie).

Affections du système immunitaire

Occasionnel: réactions allergiques légères (p.ex. symptômes de rhume des foins).

Fréquence indéterminée: urticaire, angioedème, réactions d'hypersensibilité (caractérisées par des symptômes tels que éruption cutanée, fièvre, lymphadénopathies allant jusqu'à une implication multiviscérale), anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: diminution de l'appétit.

Occasionnel: hypercholestérolémie, hyperglycémie, diabète, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques

Très fréquent: nervosité (10%).

Fréquent: insomnie, anxiété, somnolence, dépression, troubles de la pensée, confusion.

Occasionnel: labilité émotionnelle, troubles du sommeil, modification des rêves, excitation, diminution de la libido, hostilité, irritabilité nerveuse, dépersonnalisation, troubles de la personnalité, agressivité.

Fréquence indéterminée: psychose, manie, idées délirantes, hallucinations, idées suicidaires et hyperactivité psychomotrice.

Affections du système nerveux

Très fréquent: céphalées (21%).

Fréquent: obnubilation, paresthésies, augmentation du tonus musculaire.

Occasionnel: dyskinésie, amnésie, migraine, hyperkinésie, trémor, vertiges, troubles de la parole, hypoesthésie, troubles de la coordination, troubles moteurs.

Affections oculaires

Fréquent: vue floue.

Occasionnel: troubles visuels, conjonctivite, sécheresse oculaire.

Affections cardiaques

Fréquent: tachycardie, palpitations.

Occasionnel: arythmies, battements cardiaques supplémentaires (extrasystoles), bradycardie.

Affections vasculaires

Fréquent: vasodilatation.

Occasionnel: hypertension, hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Occasionnel: trouble respiratoire, toux irritative accrue, rhinite, asthme, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: nausées, sécheresse de la bouche, goût désagréable, douleurs abdominales, diarrhée, troubles digestifs, constipation.

Occasionnel: ballonnements, reflux, vomissements, glossite, dysphagie, ulcères dans la bouche.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnel: transpiration, exanthèmes, prurit, acné.

Fréquence indéterminée: réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent: manque de force.

Occasionnel: faiblesse musculaire, douleurs musculaires, spasmes musculaires, douleurs dorsales, arthralgies, crampes dans les jambes, douleurs dans la nuque.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnel: modifications de l'urine, modifications de la fréquence des mictions.

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnel: troubles menstruels.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: douleurs dans la poitrine.

Occasionnel: oedèmes périphériques, soif.

Investigations

Fréquent: des anomalies des paramètres hépatiques ainsi qu'une augmentation dose-dépendante des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltransférase ont été observées.

Occasionnel: modifications de l'ECG, prise de poids, perte de poids.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Les expériences sur les intoxications sont très restreintes.

Signes et symptômes

Des cas de décès ont été répertoriés lors de surdosage par le modafinil, seul ou en association avec d'autres composés.

Les effets indésirables recensés après intoxication consistaient en: insomnie, nervosité, désorientation, confusion, agitation, anxiété, excitation, hallucinations, nausées, diarrhée, tachycardie, bradycardie, hypertension et douleurs thoraciques.

Traitement

Aucun antidote spécifique n'est connu à ce jour. Le traitement d'un surdosage se limite donc aux soins de première urgence avec surveillance en milieu hospitalier du statut psychomoteur, monitoring ou surveillance des paramètres cardio-vasculaires pendant 48 heures. En l'absence de contre-indications, des vomissements provoqués ou un lavage gastrique peuvent être indiqués. Aucun élément n'indique qu'une dialyse ou que l'alcalinisation ou l'acidification des urines augmente l'excrétion du modafinil.

Propriétés/Effets

Code ATC

N06BA07

Mécanisme d'action

Le modafinil améliore la vigilance et augmente l'activité motrice chez l'homme et l'animal. Son mécanisme d'action exact n'est pas connu.

Pharmacodynamique

Le modafinil, de par ses caractéristiques pharmacodynamiques, n'a pas d'effet notable sur le système nerveux autonome.

Efficacité clinique

Chez l'être humain, le modafinil entraîne une amélioration dose-dépendante de l'état de veille durant la journée.

A partir d'une dose de 100 mg le matin, il se produit une modification des paramètres électrophysiologiques de la vigilance et du rapport entre les activités EEG α et θ . Dans les tests mesurant les latences multiples d'endormissement, un allongement des temps de latence a été constaté à partir d'une prise matinale de 200 mg.

La prise matinale de 200 mg n'entraîne pas de modification perceptible du sommeil nocturne. Lors d'une prise de 100 mg matin et soir, un allongement de la durée subjective de l'endormissement est possible. La prise vespérale peut provoquer des troubles du sommeil.

Pharmacocinétique

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

Absorption

Le modafinil est bien absorbé après administration orale, mais lentement. Ses pics de concentration plasmatique sont atteints 2–4 heures après la prise.

La quantité de principe actif absorbée augmente proportionnellement à la dose administrée.

Distribution

Seule une proportion modérée de modafinil, d'environ 62%, se lie aux protéines plasmatiques, spécialement à l'albumine. Le risque d'interaction avec des médicaments fortement liés aux protéines est donc plutôt faible.

Métabolisme

Le modafinil est métabolisé dans le foie. Son métabolite principal, l'acide modafinilique (40–50% de la dose), est pharmacologiquement inactif.

La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité globale du modafinil. Toutefois, l'absorption (t_{max}) peut être décalée d'une heure environ lorsque le modafinil est pris conjointement avec un repas.

Dans le cadre d'essais cliniques, le modafinil a exercé à des doses thérapeutiques un effet inducteur enzymatique sur le CYP 3A4/A5. Ceci peut induire son propre métabolisme. En outre, on ne peut exclure une interaction avec d'autres substances métabolisées par le CYP 3A4, notamment les contraceptifs oraux, la ciclosporine et la théophylline.

Des études *in vitro* ont montré, sous modafinil, une légère induction enzymatique, concentration-dépendante, du CYP 1A2, du CYP 2B6 et du CYP 3A4. Modasomil doit être utilisé avec prudence en cas d'administration simultanée de principes actifs dont l'élimination est contrôlée par ces trois enzymes. Une diminution des concentrations sanguines de ces principes actifs peut en particulier survenir. L'excrétion de substrats du CYP 3A4 tels que la ciclosporine, les contraceptifs oraux et, dans une moindre mesure, la théophylline, peut donc être accrue.

On a également observé *in vitro* une inhibition concentration-dépendante de l'expression de l'activité du CYP 2C9. On ignore l'importance clinique de cette observation car aucun autre signe d'inhibition du CYP 2C9 n'a pu être observé. Il est donc recommandé, en cas d'utilisation simultanée de Modasomil et de substrats du CYP 2C9, tels que la phenprocoumone, l'acénocoumarol ou la phénytoïne, de contrôler régulièrement le traitement (temps de Quick, toxicité de la phénytoïne).

Les principes actifs métabolisés essentiellement par le CYP 2C19, tels que le diazépam, le propranolol ou la phénytoïne, peuvent présenter un allongement des temps d'élimination en cas d'administration simultanée de Modasomil et donc imposer une réduction de la dose. Le CYP 2C19 constitue une voie alternative de dégradation de certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, désipramine), métabolisés essentiellement par le CYP 2D6. Le métabolisme par le CYP 2C19 peut donc être augmenté chez les patients qui présentent un déficit en CYP 2D6 et sont traités par des antidépresseurs tricycliques. Dans ce groupe de patients, la prise de Modasomil peut provoquer une élévation de la concentration des antidépresseurs tricycliques, ce qui peut également être contrôlé par une réduction de la dose.

Élimination

Le modafinil et ses métabolites sont éliminés essentiellement par voie rénale, dont environ 10% sous forme inchangée. La clearance est d'environ 5 l/h.

La demi-vie d'élimination du modafinil après administrations répétées (multiple-dose) est d'environ 15 h.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine <20 ml/min) n'a pas exercé d'effet significatif sur la pharmacocinétique du modafinil, administré à la dose de 200 mg; toutefois, la concentration d'acide modafinilique a augmenté d'un facteur 9.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique sévère, la demi-vie d'élimination a été env. deux fois plus longue que celle chez les sujets sains.

Le pic de concentration plasmatique du modafinil non métabolisé a été semblable à celui des sujets sains, mais celui de l'acide modafinilique, son métabolite pharmacologiquement inactif, a par contre été beaucoup plus élevé.

Insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination a été env. deux fois plus longue chez les patients cirrhotiques que chez les volontaires sains.

Patients âgés

Aucune différence cliniquement significative n'a été retrouvée chez les patients âgés, en ce qui concerne les principaux paramètres cinétiques.

Données précliniques

Toxicité

Sur la base d'études de toxicité conventionnelles portant sur l'administration unique et répétée, la génotoxicité et le potentiel cancérogène, les données précliniques ne montrent pas de dangers particuliers pour l'humain. L'exposition plasmatique des animaux au modafinil était en général cependant moindre ou semblable à l'exposition escomptée chez l'humain.

Mutagénicité/cancérogénicité

Le modafinil n'est pas considéré comme étant mutagène ou carcinogène.

Toxicité sur la reproduction

À des valeurs d'exposition inférieures à celles chez l'humain à la dose recommandée chez l'humain, le modafinil a entraîné une prolongation du temps jusqu'à l'accouplement et des effets embryotoxiques, mais aucun effet tératogène chez deux espèces animales (rat et lapin). Dans l'étude périnatale et postnatale réalisée sur des rats, le nombre de mères avec jeunes morts à la naissance était certes plus élevé, mais le développement postnatal n'était pas affecté. La concentration de modafinil dans le lait maternel était env. 11,5 fois plus élevée que dans le plasma.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage
Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité et à température ambiante (15-25°C). Conserver hors de la portée des enfants.

Numéro d'autorisation
55272 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Neuraxpharm Switzerland AG, Cham.

Mise à jour de l'information
Juin 2022.

Interne Versionsnummer: 11.0

23678 / 06.10.2025

Produit	Firme	Prix	Cat. de remise
Description	Emballage le plus petit	CHF	Cat. de remboursement
MODASOMIL cpr 100 mg N06BA07 Modafinil	Neuraxpharm Switzerland AG blister 30 pce	59.30	A LS: quote-part normale: 10% (LIM)