

ACTEMIN®

MODAFINILO

Comprimidos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Fórmula cuall-cuantitativa

Cada comprimido de contiene:
Modafinilo: 200,00 mg; Celulosa microcristalina PH 101: 245,20 mg; Almidón pregelatinizado: 18,00 mg; Croscarmelosa sódica: 18,00 mg; Laurilsulfato de sodio: 18,00 mg; Poloxamero 188: 36,00 mg; Povidona K30: 12,00 mg; Manitol CD: 48,00 mg; Dióxido de silicio coloidal: 1,80 mg; Estearil fumarato de sodio: 3,00 mg.

Acción terapéutica

Estimulante del SNC.

Indicaciones

ACTEMIN® está indicado en pacientes con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia.

Los criterios para el diagnóstico de narcolepsia, según DSM-IV, son:

A. Ataques de sueño reparador irresistibles que aparecen diariamente durante un mínimo de 3 meses.

B. Presencia de uno o ambos de los siguientes síntomas:

a) Cataplejía (es decir, episodios breves y súbitos de pérdida bilateral del tono muscular, la mayoría de las veces en asociación con emociones intensas).

b) Intrusiones recurrentes de elementos del sueño REM en las fases de transición entre el sueño y la vigilia, tal y como indican las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas o las parálisis del sueño al principio o al final de los episodios de sueño.

C. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ej.: drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

Farmacología

El mecanismo de acción preciso por el cual el Modafinilo promueve el despertar permanece desconocido. El Modafinilo mejora el estado de alerta en forma similar a los agentes simaticomiméticos incluyendo las anfetaminas y el metilfenidato, si bien su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

A concentraciones farmacológicamente activas, el Modafinilo no se une a los receptores de noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA, adenosina, H3, melatonina o benzodiazepinas. El Modafinilo tampoco inhibe la actividad de la MAO B o de las fosfodiesterasas II-V.

El Modafinilo no constituye un agonista directo o indirecto del receptor dopaminérgico y es inactivo en varios modelos preclínicos empleados para detectar una mejoría en la neurotransmisión dopaminérgica.

In vitro, el Modafinilo se une al sitio de recaptación de la dopamina y aumenta la dopamina extracelular pero no aumenta la liberación de dopamina.

En un modelo preclínico, el despertar inducido por la anfetamina y no por el Modafinilo, fue antagonizado por el antagonista de los receptores dopaminérgicos haloperidol.

El Modafinilo tampoco parece actuar como un agonista directo o indirecto del receptor adrenérgico α1.

Si bien el despertar inducido por el Modafinilo puede ser atenuado por el Prazosín (un antagonista de los receptores α1), no mostró actividad en ensayos realizados para medir la respuesta a agonistas α adrenérgicos. A diferencia de los agentes simpaticomiméticos, el Modafinilo no reduce la cataplexia en perros narcoleptizados y posee mínimo efecto sobre los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares.

En el gato, el Modafinilo a dosis inductoras del despertar, produce una activación neuronal selectiva y prominente en distintas regiones del cerebro. La relación entre estos hallazgos en gatos y los efectos del Modafinilo en humanos permanece desconocida.

Además de promover el estado de alerta y de incrementar la actividad motora en animales, en los humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones del humor, de la percepción, del pensamiento y sentimientos típicos de otros estimulantes del SNC.

Ambos enantiómeros ópticos del Modafinilo (L y D enantiómeros) poseen acciones farmacológicamente similares en animales. Los 2 metabolitos principales del Modafinilo, el modafinilo ácido y el Modafinilo sulfona, no parecen contribuir con las propiedades activantes del Modafinilo.

Farmacocinética

El Modafinilo es un compuesto racémico, cuyos enantiómeros tienen diferentes farmacocinéticas (ej.: la vida media del isómero L es aproximadamente 3 veces mayor que la del isómero D, en humanos). Los enantiómeros no se interconvierten. En estado estacionario la exposición total al isómero L es aproximadamente 3 veces la del isómero D. La concentración mínima de Modafinilo circulante (Cminss) después de una dosis única diaria consiste en 90% del isómero L y 10% del isómero D. La vida media efectiva de eliminación luego de múltiples dosis es de alrededor de 15 horas. Los enantiómeros del Modafinilo poseen cinética lineal luego de dosis múltiples de 200 a 600 mg/día en una toma diaria en voluntarios sanos. El estado de equilibrio aparente del Modafinilo total y del L-Modafinilo se alcanza en 2 a 4 días.

Absorción: La absorción de los comprimidos de Modafinilo es rápida, produciéndose las concentraciones plasmáticas máximas entre las 2 y 4 horas. La biodisponibilidad de los comprimidos es aproximadamente igual a la de una suspensión acuosa. La biodisponibilidad oral absoluta no ha sido determinada debido a la insolubilidad acuosa del Modafinilo (< 1 mg/ml), lo cual impide su administración por vía endovenosa. Los alimentos no poseen efecto sobre la biodisponibilidad del Modafinilo, pero su absorción puede verse retrasada en aproximadamente una hora si es tomado junto con las comidas.

Distribución: El Modafinilo tiene buena distribución en los tejidos corporales con un volumen de distribución aparente (~ 0,9 l/kg) mayor que el volumen total de agua corporal (0,6 l/kg). En plasma humano, in vitro, se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (~ 60%, principalmente a la albúmina). A concentraciones séricas obtenidas en el estado de equilibrio luego de dosis de 200 mg/día, el Modafinilo no modificó la unión a proteínas de la Warfarina, Diazepam ni Propranolol. Aún a mayores concentraciones (1000 µM; mayor a 25 veces la Cmax con 400 mg/día en estado estacionario), el Modafinilo no mostró efecto sobre la unión de la Warfarina. El Modafinilo ácido a concentraciones mayores a 500 µM disminuye la ligadura proteica de la Warfarina, pero estas concentraciones son más de 35 veces mayores a aquellas que se alcanzan terapéuticamente.

Metabolismo y eliminación: La principal vía de eliminación es el metabolismo (alrededor del 90%) principalmente hepático, con la subsiguiente eliminación renal de los metabolitos. La alcalinización de la orina no tiene efectos sobre la eliminación del Modafinilo. La metabolización del Modafinilo se produce mediante desaminación oxidativa, s-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y conjugación con ácido glucurónico. Menos del 10% de la dosis administrada se excreta como droga madre. En un estudio clínico en el que se usó Modafinilo marcado radioactivamente, el 81% de la dosis radiomarcada se recuperó en los 11 días siguientes a la administración, predominantemente en orina (80% vs 1% en heces). La principal fracción recuperada en orina fue Modafinilo ácido, pero se detectaron al menos otros 6 metabolitos en concentraciones menores. Sólo dos metabolitos alcanzaron concentraciones apreciables en plasma (Modafinilo ácido y Modafinilo sulfona). En ensayos preclínicos, el Modafinilo ácido, el Modafinilo sulfona, 2-[(difenilmetil)sulfonil]ácido acético y el 4-hidroxilModafinilo, resultaron inactivos o no parecieron mediar los efectos despertadores del Modafinilo.

En humanos, el Modafinilo mostró un posible efecto inductor de su propio metabolismo, luego de la administración crónica de dosis iguales o mayores a 400 mg/día. La inducción de las enzimas metabolizadoras hepáticas, principalmente CYP4503A4, también ha sido observada luego de la incubación de cultivos primarios de hepatocitos humanos con Modafinilo.

Poblaciones especiales: Efecto del género: La farmacocinética del modafinilo no está afectada por el género.

Efecto de la edad: En un estudio realizado en 12 pacientes, con un promedio de edad de 63 años (rango 53-72), a los cuales se les administró una única dosis de 200 mg de modafinilo, se observó una ligera disminución en el clearance del modafinilo (~20%), pero esta disminución no se consideró clínicamente significativa. En un estudio realizado en 12 pacientes con un promedio de edad de 82 años (rango 67-87 años), a los cuales se les administró 300 mg/día de modafinilo, los niveles promedio de modafinilo en plasma fueron aproximadamente del doble de aquellos observados en pacientes jóvenes.

Debido a los efectos potenciales de las múltiples medicaciones concomitantes que recibían la mayoría de los pacientes tratados, la aparente diferencia en la farmacocinética del modafinilo no puede ser atribuida únicamente a los efectos de la edad. Sin embargo, los resultados sugieren que el clearance del modafinilo puede estar reducido en pacientes geriátricos.

Efecto de la raza: La influencia de la raza sobre la farmacocinética del modafinilo no ha sido estudiada.

Insuficiencia renal: En pacientes con severo deterioro renal (clearance de creatinina= 16,6

ml/min), la administración de una dosis única de 200 mg de Modafinilo, no aumentó la exposición a la droga, pero resultó en una concentración mucho mayor (9 veces) de uno de sus metabolitos inactivos, el Modafinilo ácido. Hay poca información disponible sobre la seguridad de tales niveles del metabolito.

Insuficiencia hepática: En pacientes con severo deterioro hepático (con o sin cirrosis), la dosis de Modafinilo debe ser reducida, dado que su depuración se encuentra reducida.

Dosificación

La dosis usual de **ACTEMIN®** es de 200 mg/día, administrada en una toma única por la mañana. No existe evidencia consistente de que dosis superiores a 200 mg ofrezcan un beneficio adicional. Si en casos seleccionados el médico creyera conveniente emplear una dosis mayor, ésta no debe superar bajo ninguna circunstancia los 400mg/día. En pacientes con severo deterioro hepático, deberá reducirse la dosis de Modafinilo a la mitad de la dosis habitual. No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes con severo deterioro renal, el médico evaluará, si fuera necesario, las posologías en cada caso en particular. En pacientes ancianos, la eliminación del Modafinilo y sus metabolitos puede estar reducida, por lo cual es conveniente emplear dosis menores (100mg).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al producto. Embarazo. Lactancia.

Advertencias

El especialista deberá controlar el tratamiento y especialmente la duración del mismo, que no debe exceder las 9 semanas. Quedará a exclusivo criterio del especialista la necesidad de extender el tratamiento.

El paciente que deba recibir **ACTEMIN®** debe ser evaluado antes del inicio de la terapia, descartando otras posibles patologías orgánicas y debe ser seguido cuidadosamente.

Precauciones.

• **Generales:** Si bien no hay evidencia de que el Modafinilo provoque deterioro funcional, cualquier droga que afecte al SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al manejar automóviles u otras máquinas potencialmente peligrosas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con **ACTEMIN®** no afecta su capacidad para desarrollar tales actividades.

• **Aparato cardiovascular:** En estudios clínicos con Modafinilo se observaron síntomas y signos como dolor torácico, palpitaciones, disnea y alteraciones isquémicas transitorias de la onda T en el E.C.G., en tres pacientes, en asociación con prolapso de la válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda no utilizar **ACTEMIN®** en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones isquémicas del ECG, dolor torácico, infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, arritmias u otras manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de válvula mitral en asociación con el uso de estimulantes del SNC. El Modafinilo no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con hipertensión. Puede ser apropiado el control periódico de los pacientes hipertensos.

• **Sistema Nervioso Central:** Se deberá tener precaución cuando se administre Modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos. Se registró un caso de ideas paranoides, ilusiones y alucinaciones auditivas en un voluntario sano, en asociación con la ingesta de dosis múltiples de 600 mg y privación de sueño (ver Sobredosificación). No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la suspensión de la droga.

• **Medicaciones concomitantes:** Los pacientes deberán ser advertidos para que informen a sus médicos si están tomando o planean ingerir cualquier medicamento sea este recetado o de venta libre, debido a las potenciales interacciones (Ver interacciones Medicamentosas).

• **Alcohol:** Se debería advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol y **ACTEMIN®** no ha sido estudiado, y que es prudente evitar la ingesta de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo este medicamento.

• **Reacciones alérgicas:** Los pacientes deberían ser advertidos para que notifiquen a sus médicos si desarrollan rash, ronchas o reacciones alérgicas relacionadas.

Interacciones.

• **Drogas que actúan a nivel del SNC:**

Metilfenidato: En un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la coadministración de Modafinilo (200 mg) con metilfenidato no produjo alteraciones significativas en la

farmacocinética de ninguna de las drogas. De todos modos, la absorción del Modafinilo puede verse retrasada aproximadamente una hora cuando se administra en forma conjunta con el metilfenidato.

Clomipramina: La administración en forma conjunta de una dosis única de Clomipramina (50 mg) durante el primero de 3 días de tratamiento con Modafinilo (200 mg/día) en voluntarios sanos, no afectó la farmacocinética de ninguna de las drogas. De todos modos, se comunicó un caso de niveles aumentados de Clomipramina y su metabolito activo, desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con Modafinilo (Ver interacciones potenciales con drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas hepáticas).

Triazolam: En un estudio farmacodinámico de dosis única en voluntarios sanos con Modafinilo (50,100 ó 200 mg) y Triazolam (0.25 mg) no se detectaron alteraciones clínicas importantes en el perfil de seguridad de ninguna de las drogas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): No se han realizado estudios de interacción con IMAO. Por lo tanto, deberá tenerse precaución al emplear IMAO en forma concomitante con Modafinilo.

• **Interacciones potenciales con drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas hepáticas:**

En un estudio controlado con pacientes con narcolepsia, la administración crónica de Modafinilo a dosis de 400 mg/día en una toma diaria, resultó en un descenso de alrededor del 20% en las concentraciones plasmáticas mínimas en la semana 9, con relación a aquellas obtenidas durante la semana 3, lo que sugiere que la administración crónica de Modafinilo puede causar inducción de su propio metabolismo. Además, la coadministración de potentes inductores del CYP3A4 (Por ej.: Carbamazepina, Fenobarbital y Rifampicina) o inhibidores del mismo (Por ej.: Ketoconazol e Itraconazol) puede afectar los niveles de Modafinilo debido a la participación de la enzima en la metabolización del compuesto.

En estudios in vitro con cultivos primarios de hepatocitos humanos, el Modafinilo produjo una leve inducción, dosis dependiente de los CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Si bien la inducción resultante en los ensayos in vitro no predice necesariamente la respuesta in vivo, se debe tener precaución cuando se administre el Modafinilo con drogas que son metabolizadas por estas enzimas, ya que se podría producir una disminución de los niveles plasmáticos de dichas drogas. Otros resultados también indican el potencial de inducción del CYP3A4 por el Modafinilo, por lo tanto pueden aumentar los niveles de Ciclosporina, anticonceptivos esteroides y en menor grado de Teofilina, cuando se administran en forma conjunta con el Modafinilo.

Se ha informado de un caso de interacción entre el Modafinilo y la Ciclosporina en una mujer de 41 años, sometida a trasplante. Al cabo de un mes de administración de 200 mg/día de Modafinilo, los niveles sanguíneos de la Ciclosporina descendieron un 50%. La interacción se consideró debida a un aumento del metabolismo de la Ciclosporina, dado que no se había observado ningún cambio, de otro factor, que afecte la biodisponibilidad de la droga.

La exposición in vitro de hepatocitos humanos a Modafinilo produjo una aparente supresión relacionada con la concentración de la actividad del CYP 2C9. La importancia clínica de este hallazgo permanece incierta, pero es conveniente controlar estrictamente a los pacientes medicados con Warfarina y Fenitoína, ambos substratos del CYP2C9, durante los primeros meses de tratamiento y ante un cambio de dosis.

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos mostraron que el Modafinilo tiene una capacidad escasa o nula de inhibir las principales enzimas del CYP, excepto el CYP2C19, el cual es inhibido reversiblemente a concentraciones farmacológicamente relevantes del Modafinilo.

Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C19, tales como el Diazepam, Propranolol, Fenitoína o S-mefenitoína, pueden ver prolongada su eliminación cuando se administran en forma conjunta con el Modafinilo y por lo tanto puede ser necesario realizar un ajuste de dosis. Además, el CYP2C19, provee una vía alternativa de metabolización de antidepresivos tricíclicos, por ejemplo Clomipramina y Desipramina, los cuales son principalmente metabolizados por el CYP2D6. En aquellos pacientes tratados con tricíclicos y que tienen déficit del CYP2D6 (Por ej.: los metabolizadores pobres de Debrisoquina; 7 a 10% de la población caucásica), el metabolismo vía el CYP2C19 puede estar sustancialmente incrementado. Por lo tanto, el Modafinilo puede causar un aumento de los niveles de tricíclicos en este subgrupo de pacientes. Los médicos deben estar alertas acerca de que puede ser necesaria una reducción de la dosis de antidepresivos tricíclicos en tales pacientes.

• **Anticonceptivos orales:** La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede verse reducida durante el tratamiento con Modafinilo y hasta un mes después de finalizado el mismo. Por lo tanto se aconseja indicar a los pacientes algún método anticonceptivo

alternativo, en tales circunstancias (Ver interacciones potenciales con drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas hepáticas).

- **Embarazo:** Categoría C. Se observó embriotoxicidad en ratas que recibieron Modafinilo oral durante el periodo de organogénesis. A dosis de 200 mg/kg/día (10 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos) se observó un aumento en las reabsorciones, hidronefrosis y alteraciones esqueléticas. El nivel sin efecto observable fue de 100 mg/kg/día en este estudio (5 veces la dosis máxima recomendable diaria en humanos en base a mg/m2). En conejos que recibieron el Modafinilo oral durante la organogénesis a dosis de 100 mg/kg/día (10 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos) no se observó embriotoxicidad. De todos modos, ninguno de estos estudios utilizó la dosis óptima para la evaluación de embriotoxicidad. Si bien la dosis umbral para embriotoxicidad ha sido identificada, el espectro completo de potenciales efectos adversos para el feto no ha sido caracterizado. Cuando se expusieron ratas a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante la gestación y lactancia, no se presentó toxicidad sobre el desarrollo de las crías a nivel postnatal.

Dado que no se han realizado ensayos clínicos adecuadamente controlados en mujeres embarazadas se contraindica el empleo del producto durante el embarazo.

- **Parto y trabajo de parto:** El efecto del Modafinilo sobre el trabajo de parto no ha sido sistemáticamente investigado. Se registraron siete nacimientos normales en pacientes que habían recibido Modafinilo durante el embarazo. En un caso, el recién nacido, fue sano, pero el parto ocurrió 3 semanas antes de la fecha estimada por ecografía. En otro caso, una mujer con antecedentes de abortos espontáneos, sufrió un aborto mientras estaba medicada con Modafinilo.

- **Lactancia:** Su utilización está contraindicada.

- **Insuficiencia renal:** En pacientes con severo deterioro renal (clearance de creatinina= 16,6 ml/min), la administración de una dosis única de 200 mg de Modafinilo, no aumentó la exposición a la droga, pero resultó en una concentración mucho mayor de uno de sus metabolitos inactivos, el Modafinilo ácido. Hay poca información disponible sobre la seguridad de tales niveles del metabolito.

- **Insuficiencia hepática:** En pacientes con severo deterioro hepático (con o sin cirrosis), la dosis de Modafinilo debe ser reducida, dado que su depuración se encuentra reducida.

- **Pacientes geriátricos:** Dado que los pacientes geriátricos pueden tener la función renal o hepática disminuida, se debería considerar una reducción de la dosis en este tipo de pacientes. La seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años aún no han sido establecidas. No obstante, el empleo de Modafinilo en 15 pacientes mayores de 65 años, durante los ensayos clínicos, no ha sido asociado con una incidencia mayor de experiencias adversas.

- **Pacientes pediátricos:** No han sido establecidas la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

- **Carcinogénesis:** Los estudios a largo plazo llevados a cabo en ratones (78 semanas) y en ratas (104 semanas) a dosis de 6; 30 y 60 mg/kg/día no dieron evidencia de inducción de tumores. Las dosis más altas estudiadas representan 1,5 veces (ratón) y 3 veces (ratas), la dosis máxima recomendada en humanos (200 mg, sobre una base de mg/m2). No obstante, el potencial carcinogénico del Modafinilo no ha sido completamente evaluado, dado que en el estudio en ratones se empleó una dosis alta que no fue representativa de la dosis máxima tolerada.

- **Mutagénesis:** El Modafinilo ha demostrado no ejercer efectos mutagénicos o clastogénicos potenciales en ensayos tales como el test de Ames, el test in vitro de linfoma de ratón/lokus TK, el test de aberraciones cromosómicas en linfoblastos humanos, el test de micronucleos en médula ósea de ratón, el test de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata y el test de transformación celular en células embrionarias de ratón Balb/3T3.

- **Deterioro de la fertilidad:** En estudios llevados a cabo en ratas de ambos sexos a las que se administró 100 mg/kg/día de Modafinilo (4,8 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos, en base mg/m2), por vía oral, antes y durante el apareamiento y la gestación, no se observaron efectos sobre la fertilidad. No obstante, en este estudio no se emplearon dosis suficientemente altas o bien un tamaño de muestra lo suficientemente grande como para valorar adecuadamente efectos sobre la fertilidad.

Reacciones adversas.

La seguridad del Modafinilo, ha sido evaluada en alrededor de 2.200 sujetos, de los cuales más de 900 pacientes con narcolepsia o hipersomnía/narcolepsia recibieron al menos una dosis de Modafinilo. En general el fármaco fue bien tolerado. En los ensayos clínicos controlados, la mayoría de las experiencias adversas fueron leves a moderadas. Los eventos adversos que ocurrieron con una prevalencia igual o mayor del 5% durante el

uso de Modafinilo y en forma más frecuente con respecto al placebo en ensayos clínicos controlados fueron: cefalea, náuseas, nerviosismo, ansiedad, insomnio e infección. En ensayos clínicos controlados de fase III realizados en Estados Unidos, el 5% de 369 pacientes que recibieron Modafinilo discontinuaron el tratamiento debido a alguna experiencia adversa.

Las causas más frecuentes que motivaron la discontinuación del tratamiento con una frecuencia igual o mayor del 1% y que representaban una tasa mayor en los pacientes que recibieron Modafinilo en comparación con los que recibieron placebo fueron: cefalea (1%), náuseas (1%), depresión (1%) y nerviosismo (1%).

En ensayos clínicos realizados en otros países, las causas de discontinuación fueron similares a las de los ensayos realizados en Estados Unidos.

En un ensayo clínico realizado en Canadá, un paciente obeso de 35 años de edad afectado de narcolepsia, con antecedentes de episodios sincopales, experimentó un episodio de asistolia de 9 segundos de duración, mientras dormía, después de recibir el Modafinilo durante 27 días a dosis de 300 mg/día (en tomas divididas).

La siguiente tabla presenta las experiencias adversas que se presentaron en pacientes narcolépticos a una tasa de 1% o más y que fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el Modafinilo en comparación con los que recibieron placebo, en ensayos

Incidencia de experiencias adversas en ensayos clínicos controlados con placebo de 9 semanas de duración con Modafinilo a dosis de 200 mg y 400 mg diarios		
Tipo de evento	Modafinilo (n= 369) (%)	Placebo (n=185) (%)
Generales		
Cefaleas	50	40
Dolor torácico	2	1
Dolor de cuello	2	1
Escalofríos	2	0
Rigidez de cuello	1	0
Fiebre/escalofríos	1	0
Aparato digestivo		
Náuseas	13	4
Diarrea	8	4
Boca seca	5	1
Anorexia	5	1
Enzimas hepáticas elevadas	3	2
Vómitos	2	1
Ulceraciones bucales	1	0
Gingivitis	1	0
Sed	1	0
Aparato respiratorio		
Rinitis	11	8
Faringitis	6	3
Trastornos pulmonares	4	2
Disnea	2	1
Asma	1	0
Epistaxis	1	0
Sistema nervioso		
Nerviosismo	8	6
Mareos	5	4
Depresión	4	3
Ansiedad	4	1
Cataplexia	3	2
Insomnio	3	1
Parestesias	3	1
Disquincia orofacial	2	0
Hipertonía	2	0
Confusión	1	0
Amnesia	1	0
Labilidad emocional	1	0
Ataxia	1	0
Temblo	1	0
Cardiovasculares		
Hipotensión	2	1
Hipertensión	2	0
Vasodilatación	1	0
Arritmias	1	0
Síncope	1	0

Incidencia de experiencias adversas en ensayos clínicos controlados con placebo de 9 semanas de duración con Modafinilo a dosis de 200 mg y 400 mg diarios		
Tipo de evento	Modafinilo (n= 369) (%)	Placebo (n=185) (%)
Sistema hemolinfático		
Eosinofilia	2	0
Sentidos especiales		
Ambliopía	2	1
Visión Anormal	2	0
Metabólico nutricional		
Hiper glucemia	1	0
Albuminuria	1	0
Músculo esquelético		
Trastornos articulares	1	0
Piel y anexos		
Herpes simplex	1	0
Piel seca	1	0
Urogenital		
Orina normal	1	0
Retención urinaria	1	0
Eyacuulación anormal	1	0

clínicos controlados.

El médico debe considerar que los datos provistos no deben ser utilizados para predecir la frecuencia de experiencias adversas con el producto en el curso de su práctica médica habitual; ya que las características de los pacientes a ser tratados y otros factores (Ej.: tratamientos concomitantes) pueden variar respecto a lo ocurrido durante la realización de los ensayos clínicos.

Estas frecuencias, no obstante, proveen una base a los médicos para estimar la contribución relativa de la droga y de los factores no relacionados con la misma en la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Efectos adversos dosis dependientes en ensayos clínicos de fase III: La cefalea fue la única experiencia adversa más frecuente (diferencia igual o mayor 5%) en el grupo que recibió Modafinilo a dosis de 400 mg/día en comparación con el grupo que recibió 200 mg/día y el que recibió placebo.

Cambios en los signos vitales: no se presentaron efectos consistentes o patrones de cambio en los signos vitales, en pacientes tratados con Modafinilo incluidos en ensayos clínicos de fase III.

Variaciones de peso: no se registraron diferencias clínicamente significativas en el peso de los pacientes tratados con Modafinilo en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos se observó un incremento de la gammaglutamiltranspeptidasa con el tratamiento con Modafinilo, lo cual no sucedió con la administración de placebo. No obstante, pocos sujetos (1%) tuvieron elevaciones de esta enzima por fuera del rango normal. En ensayos de fase III de 9 semanas de duración se observó un aumento de la gammaglutamiltranspeptidasa, pero que no fue clínicamente significativo, con una tendencia a incrementarse con el tiempo en la población tratada. No hubo modificaciones aparentes en los valores de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total. Si bien se observó un aumento de los eosinófilos que superó el rango normal luego de la administración de Modafinilo en comparación con la administración del placebo en ensayos de fase I y II, esta diferencia no parece ser clínicamente significativa.

Modificaciones electrocardiográficas: en ensayos clínicos de fase II-III no se observaron anomalidades electrocardiográficas emergentes del tratamiento con Modafinilo.

Abuso y dependencia: En humanos, el Modafinilo produce efectos psicoactivos y puede desencadenar otras reacciones típicamente asociadas al uso de estimulantes del SNC, tales como alteraciones del humor, la percepción, el pensamiento y sensaciones de tipo euforizante. En estudios in vitro, se observó que el Modafinilo se liga al sitio de recaptación de la Dopamina y causa un incremento en la dopamina extracelular, pero no incrementa la liberación de Dopamina. El Modafinilo tiene propiedades reforzadoras, como fue evidenciado en pruebas de auto administración de sustancias estimulantes en monos. En algunos estudios el Modafinilo presentó también propiedades discriminativas parciales de tipo estimulante. Los médicos deberán controlar a sus pacientes, en especial a aquellos

con antecedentes de uso y/o abuso de drogas y/o psicoestimulantes (Por ej.: Metilfenidato, Anfetaminas y Cocaína). Los pacientes deberían ser observados para detectar signos de mal uso o abuso (Ej.: incremento de dosis o conductas de búsqueda de droga).

El potencial abuso del Modafinilo (200, 400 y 800 mg) fue evaluado en comparación con el Metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio realizado con individuos con experiencia en drogas de abuso. Los resultados de este ensayo clínico, demostraron que el Modafinilo produce efectos psicoactivos y euforizantes de los que caracterizan a los estimulantes del sistema nervioso central.

Retiro de la medicación: Los potenciales efectos de abstinencia al Modafinilo fueron monitoreados durante 9 semanas, en un ensayo clínico controlado de fase III. No se observaron síntomas específicos de abstinencia durante 14 días de observación, aunque la somnolencia retornó en los pacientes narcolépticos.

Sobredosificación.

Se comunicaron un total de 151 ingestas de 1000 mg o más (5 veces la dosis máxima diaria recomendada de 200 mg), en 32 individuos. En 2 casos de sobredosis con 4500 mg y de 4000 mg, los efectos adversos observados fueron limitados y no generaron compromiso de vida, recuperándose los pacientes al día siguiente. Los efectos adversos incluyeron excitación o agitación, insomnio y un leve a moderado aumento de los parámetros hemodinámicos. En ninguno de los casos o en otras instancias de dosis superiores a 1000 mg/día, incluyendo una experiencia con dosis de hasta 1200 mg/día durante 21 días consecutivos, se presentó algún efecto adverso inesperado o algún tipo de toxicidad específica de órgano. Otros efectos adversos observados a altas dosis, en ensayos clínicos, incluyeron: ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina. En un caso de múltiples ingestas diarias de 600 mg se observaron ideas delirantes paranoides y alucinaciones auditivas, con reversión del cuadro 36 horas después de la discontinuación de la droga.

No se conoce ningún antídoto específico para casos de sobredosis con Modafinilo. Por lo tanto, tales casos deberán manejarse con medidas primarias de soporte y deberá efectuarse un monitoreo cardiovascular. El empleo de vómito inducido o lavado gástrico debe contemplarse siempre que no existan circunstancias que los contraindiquen. No existe información que sugiera la utilidad de la diálisis o de la acidificación o alcalinización

Hospital de Clínicas Gral. San Martín (011) 4961-6001 Hospital de Niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 Hospital de Pediatría Dr. Garrahan (011) 4941-8650 Hospital Posadas (011) 4658-7777 4654-6648
--

Conservación

Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar en su envase original entre 15°C y 30°C.

Presentaciones

Envases conteniendo: 10 y 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.352.

L

LAZAR

Dr. Lazar & Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 – B1605EPI Munro

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Ultima revisión del prospecto:3/07/2002

36545/2

P356