

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**FOVEX<sup>®</sup>**  
**Modafinilo 200 mg**

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene: Modafinilo 200 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 156,40 mg, Crospovidona 18,00 mg, Almidón pregelatinizado 144,00 mg, Celulosa microcristalina pH 200 80,00 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Es un estimulante del SNC.

**Código ATC: N06B**

**PROPIEDADES**

Es un agente sintético no anfetamínico que estimula el SNC, y facilita el despertar y el estado de vigilia. Su mecanismo de acción no está totalmente aclarado, habiéndose comprobado que no actúa sobre receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos o adenosínicos. Estudios *in vitro* mostraron que se une al sitio de recaptación de la dopamina y aumenta la dopamina extracelular, pero no su liberación.

**INDICACIONES**

El **modafinilo** está indicado en pacientes con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia los criterios para el diagnóstico de narcolepsia son.

- 1) ataques de sueño reparador irresistibles que aparecen diariamente durante un mínimo de 3 meses
- 2) presencia de uno o ambos de los siguientes síntomas:
  - a. cataplejía (abarca episodios breves y súbitos de pérdida bilateral del tono muscular, hoy 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 o de una enfermedad médica.

**FARMACOLOGÍA**

**Farmacodinamia**

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

A concentraciones farmacológicamente activas, hoy el mundo felino no se une a los principales receptores involucrados en la regulación del estado del sueño y vigilia, hoy

incluyendo aquellos para noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA, adenosina, H<sub>3</sub>, melatonina o benzodiazepinas. el modafinilo tampoco inhibe la actividad del 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 usados 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 amfetamina, pero no por 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  $\alpha_1$ . Si bien el despertar inducido por modafinilo puede ser atenuado por el *prazosín* (un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ), no mostró actividad en ensayos realizados para medir respuestas a agonistas  $\alpha_1$  adrenérgicos. A diferencia de los agentes simpaticomiméticos, el modafinilo no reduce la cataplexia en perros narcolépticos y posee mínimo efecto sobre los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares.

En el gato, el modafinilo a dosis inductoras del despertar produce una actividad 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. Ambos enantiómeros ópticos de modafinilo (1- y d- enantiómero) poseen acciones farmacológicas similares en animales. Los 2 metabolitos mayores 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 después de una dosis única diaria consiste en un 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 aparente de equilibrio del modafinilo total y del L-modafinilo se alcanza en 2 a 4 días.

### ***Absorción y distribución***

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 de modafinilo es aproximadamente igual a la de una sustancia acuosa. La biodisponibilidad oral absoluta no ha sido determinada debido a la insolubilidad acuosa del modafinilo (menor a 1mg/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 1 hora si es tomado junto con las comidas.

El modafinilo tiene una buena distribución en los tejidos corporales con un volumen aparente de distribución (aprox. 0.9 l/kg) mayor que el volumen total de agua corporal (0.6 kg/l). En plasma humano, *in vitro*, el modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aprox. 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 mayor a 25 veces la  $C_{\text{máx}}$  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  $\mu\text{m}$  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 de 10%) principalmente hepático, con la siguiente 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 la 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 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. Solamente 2 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 de la enzimas metabolizadoras hepáticas, principalmente CYP450 3A4, también ha sido observada luego de la incubación de cultivos primarios de hepatocitos humanos con modafinilo.

### **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral: 200mg por día administrados en una única toma matinal. Dosis máxima: 400mg/día. No existe evidencia clínica de que dosis más elevadas ofrezcan un mayor beneficio. En pacientes ancianos o con insuficiencia hepática se aconsejan 100mg/día.

### **CONTRAINDICACIONES**

El modafinilo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de la formulación.

### **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 vaya a recibir modafinilo debe ser evaluado antes del inicio de la terapia, descartando otras posibles patologías orgánicas, y debe ser seguido cuidadosamente.

### **PRECAUCIONES**

Si bien no hay evidencia de que el modafinilo cause 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 modafinilo 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

ECG en 3 pacientes en asociación con prolapso de válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda que no se utilice modafinilo en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones isquémicas del ECG, dolor torácico, arritmias u otras manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de válvula mitral en asociación con el uso de estimulante del SNC.

El modafinilo no ha sido evaluado ni usado en ninguna proporción apreciable de pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio reciente o angina inestable, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución.

El modafinilo no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con hipertensión. Puede ser apropiado el control periódico de los pacientes hipertensos.

### ***Sistema nervioso central***

Tener precaución cuando se administre modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos. Se registró 1 caso de ideas paranoideas, ilusiones y alucinaciones auditivas en 1 varón voluntario sano, en asociación con una ingesta de dosis múltiples de 600 mg y privación de sueño (ver sobredosisificación). No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la suspensión de la droga.

### ***Medicaciones concomitantes***

Los pacientes deberían ser advertidos para que informen a sus médicos si están tomando o planean ingerir cualquier droga bajo prescripción o de venta libre, debido a las potenciales interacciones entre el modafinilo y otras drogas (ver interacciones).

### ***Alcohol***

Se debería advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol y modafinilo 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 SNC***

Metilfenidato:

en un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la coadministración de modafinilo (200 mg) con metilfenidato (40 mg) no produjo alteraciones significativas en la farmacocinética de ninguna de las drogas. De todos modos, la absorción del modafinilo puede verse retrasada aproximadamente 1 hora cuando se administra forma conjunta con metilfenidato.

Clomipramina:

La administración en forma conjunta de una dosis única de clomipramina de 50 mg durante el primero de 3 días de tratamiento con modafinilo (200mg/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 o 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 en 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 en 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 o inhibidores de él mismo 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 ensayos *in vitro* no predice necesariamente la respuesta *in vivo*, se debe tener precaución cuando se administre 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 CYP3 por el modafinilo, por lo tanto, pueden aumentar los niveles de ciclosporina, anticonceptivos esteroides y en menor grado teofilina cuando se administran en forma *conjunta con el modafinilo*.

La exposición *in vitro* de hepatocitos humanos a modafinilo produjo una aparente supresión relacionada con la concentración de la actividad del CYP2C9. La importancia clínica de este hallazgo permanece incierta, pero es conveniente controlar estrictamente a los pacientes medicados con warfarina y fenitoína, ambas sustratos 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 CYP, excepto el CYP2C19, el cual es reversiblemente inhibido a concentraciones farmacológicamente relevantes de modafinilo.

Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C19 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, los cuales son principalmente metabolizados por el CYP2C19. En aquellos pacientes tratados con tricíclicos y que tienen déficit de CYP2D6, 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.

**Pacientes que toman anticonceptivos:**

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 recomendada diaria en humanos en base a mg/m<sup>2</sup>). En conejos que recibieron 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 una toxicidad sobre el desarrollo de las crías a nivel postnatal. Dado que no se han realizado ensayos clínicos adecuadamente controlados con modafinilo en mujeres embarazadas, se contraindica el empleo del producto durante la gestación.

#### Parto y trabajo de parto:

El efecto del modafinilo sobre el trabajo de parto no ha sido sistemáticamente investigado. Se registraron 7 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 mientras estaba medicada con modafinilo.

#### Lactancia:

No se posee información suficiente respecto a si el modafinilo y/o sus metabolitos se excretan en leche materna. Debido a que muchos fármacos sufren excreción en leche materna, se aconseja no emplear el producto durante la lactancia o bien, si su uso fuera estrictamente necesario, suspender la misma.

#### Pacientes con severo deterioro renal:

En pacientes con severo deterioro renal (clearance de creatinina = 1,6 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.

#### Pacientes con severo deterioro hepático:

En pacientes con severo deterioro hepático (con o sin cirrosis), la dosis de modafinilo debe ser reducida, dado que su depuración se encontró descendida en comparación con sujetos normales.

#### Pacientes ancianos:

Dado que los pacientes ancianos pueden tener una función renal y/o hepática disminuida, se debería considerar una reducción de la dosis de modafinilo. La seguridad y eficacia en individuos mayores de 65 años no ha sido establecida.

No obstante, el empleo de modafinilo en un número delimitado de pacientes (15) mayores de 65 años, durante los ensayos clínicos, no estuvo asociado con una incidencia mayor de experiencias adversas.

#### Pacientes pediátricos:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la droga 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 máxima dosis recomendada en humanos (200 mg, sobre una base de mg/m<sub>2</sub>). 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/locus-TK, el test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, el test de micronúcleos 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 Bal/3T3.

**Deterioro de la fertilidad:**

En estudios llevados a cabo en ratas de ambos sexos a las que se administró por vía oral antes y durante el apareamiento y la gestación modafinilo en dosis de hasta 100mg/kg/día (4,8 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos, en base a mg/m<sub>2</sub>), no se observaron efectos sobre la fertilidad. No obstante, en este estudio no se emplearon dosis suficientemente altas o bien un tamaño de muestra grande como para valorar adecuadamente efectos sobre la fertilidad.

**REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad del modafinilo ha sido evaluada en alrededor de 2200 sujetos, de los cuales más de 9000 pacientes con narcolepsia o hipersomnia/narcolepsia recibieron al menos una dosis de modafinilo. En general, el fármaco fue bien tolerado. En los ensayos clínicos controlados, la mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas.

Los eventos adversos que ocurrieron con una prevalencia igual o mayor al 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.

Las causas más frecuentes que motivaron la discontinuación del tratamiento con una frecuencia igual o mayor al 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%).

La siguiente tabla presenta las experiencias adversas que se presentaron en pacientes narcolépticos a una tasa del 1% o más y que fueron más frecuentes en los pacientes tratados con modafinilo en comparación con los que recibieron placebo en ensayos clínicos controlados:

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:

<b>Tipo de efecto</b>	<b>Modafinilo (n=369) (%)</b>	<b>Placebo (n=185) (%)</b>
<b>Generales</b>		
Cefaleas	50	40
Dolor torácico	2	1
Dolor de cuello	2	1
Escalofríos	2	0
Rigidez de cuello	1	0
Fiebre/escalofríos	1	0
<b>Aparato digestivo</b>		
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
<b>Aparato respiratorio</b>		
Rinitis	11	8
Faringitis	6	3
Trastornos pulmonares	4	2
Disnea	2	1
Asma	1	0
Epistaxis	1	0
<b>Sistema nervioso</b>		
Nerviosismo	8	6
Mareos	5	4
Depresión	4	3
Ansiedad	4	1
Cataplexia	3	2
Insomnio	3	1
Parestesias	3	1
Disquinesia orofacial	2	0
Hipertonía	2	0
Confusión	1	0
Amnesia	1	0
Labilidad emocional	1	0
Ataxia	1	0
Temblor	1	0
<b>Cardiovasculares</b>		
Hipotensión	2	1
Hipertensión	2	0
Vasodilatación	1	0
Arritmias	1	0
Síncope	1	0
<b>Sistema hemolinfático</b>		
Eosinofilia	2	0
<b>Sentidos especiales</b>		
Ambliopía	2	1
Visión anormal	2	0
<b>Metabólico-nutricional</b>		
Hiper glucemia	1	0
Albuminuria	1	0
<b>Músculo-esquelético</b>		
Trastornos articulares	1	0
<b>Piel y anexos</b>		
Herpes simples	1	0
Piel seca	1	0
<b>Urogenital</b>		
Orina anormal	1	0



Retención urinaria	1	0
Eyaculación anormal	1	0

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 APRA estimar la relativa contribución de la droga y de factores no relacionados con la droga en la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Reacciones adversas dosis-dependientes: en ensayos clínicos de fase III, la cefalea fue la única experiencia adversa más frecuente (diferencia igual o mayor al 5%) en el grupo que recibió modafinilo a dosis de 400 mg/día en comparación con el grupo tratado con 200 mg/día y el grupo 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 en el tiempo en la población tratada. No hubo modificaciones aparentes en los valores de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total. Si bien se observó un incremento de los eosinófilos que superó el rango normal luego de la administración de modafinilo en comparación con 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 anomalías electrocardiográficas emergentes del tratamiento con modafinilo.

Potencial de 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 estimulantes. Los médicos deberán controlar a sus pacientes, en especial a aquellos con antecedentes de uso y/o abuso de drogas y/o psicoestimulantes (ej.: metilfenidato, anfetaminas y cocaína). Los pacientes deberían ser observados APRA detectar signos de mal uso o abuso (ej.: incremento de dosis o conductas de búsqueda de droga).

El potencial de 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 (ej.: metilfenidato).

Retiro de la medicación: los potenciales efectos de abstinencia 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**

No se conoce ningún antídoto específico para casos de sobredosis de 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 acidificación alcalinización de la orina para aumentar la eliminación del modafinilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

### **MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor a 30°C.

**“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU  
PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS  
PERSONAS.”**

**“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE  
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.153.

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Fecha de última revisión: agosto 2006.

### **EUROFARMA ARGENTINA S.A.**

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (54-11) 4003-6400.