



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 12359

BUENOS AIRES, 04 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000349-15-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 12359

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 12359

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NUVIGIL y nombre/s genérico/s ARMODAFINILO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2016 15:12:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2016 15:12:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 03/06/2016 15:12:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 03/06/2016 15:12:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 03/06/2016 15:12:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION14.PDF / 0 - 13/09/2016 14:48:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION15.PDF / 0 - 13/09/2016 14:48:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION16.PDF / 0 - 13/09/2016 14:48:33 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 12359

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000349-15-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

NUVIGIL

ARMODAFINILO

Comprimidos 50 mg, 150 mg y 250mg

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO**

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.**

¿Cuál es la información más importante que debería saber acerca de NUVIGIL?

NUVIGIL podría causar efectos secundarios graves, incluyendo sarpullido grave o una reacción alérgica grave que podría afectar partes de su cuerpo, como el hígado o los glóbulos. Es posible que cualquiera de estos efectos secundarios necesite tratamiento en un hospital, y podría poner en riesgo su vida.

Deje de tomar NUVIGIL y llame a su médico de inmediato o busque atención de emergencia si tiene alguno de estos síntomas:

- sarpullido en la piel, urticaria, llagas en la boca, ampollas o descamación de la piel
- hinchazón del rostro, ojos, labios, lengua o garganta
- dificultad para tragar o respirar
- fiebre, falta de aliento, hinchazón de las piernas, amarillamiento de la piel o de la parte blanca de los ojos, u orina oscura.

Si NUVIGIL le provoca un sarpullido grave, es posible que dejar de tomar el medicamento no evite que el sarpullido ponga en riesgo su vida o le produzca una discapacidad o desfiguración permanente.

NUVIGIL no está aprobado para su uso en niños por ninguna condición médica.

¿Qué es y para qué se utiliza NUVIGIL?

NUVIGIL es un medicamento indicado para mejorar la vigilia en adultos que sufren de somnolencia diurna excesiva a causa de uno de los siguientes trastornos del sueño diagnosticados:

- narcolepsia
- apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- trastorno del sueño en trabajadores por turnos nocturnos (SWD- Siglas en Inglés)

Mantenga NUVIGIL en un lugar seguro para evitar su mal uso y abuso. Vender o regalar NUVIGIL podría dañar a los demás, y es una violación de la ley. Infórmele a su médico si alguna vez ha abusado del alcohol, de medicamentos recetados o de drogas de uso recreativo, o ha sido dependiente de alguno de ellos.



¿Qué necesita saber antes de tomar NUVIGIL y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deberían tomar NUVIGIL?

No tome NUVIGIL si:

- es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. Consulte este prospecto para ver una lista completa de los ingredientes que contiene NUVIGIL.
- tuvo un sarpullido o reacción alérgica causado por armodafinilo (NUVIGIL) o modafinilo (PROVIGIL®). Estos medicamentos son muy similares.

¿Qué debería informar a mi médico antes de tomar NUVIGIL?

Dígale a su médico sobre todas las condiciones médicas que padece, e incluya si:

- tiene antecedentes de problemas de salud mental, incluyendo psicosis
- tiene problemas cardíacos o sufrió un infarto
- tiene hipertensión. Es posible que sea necesario revisar su presión arterial más a menudo mientras toma NUVIGIL.
- tiene problemas renales o hepáticos
- tiene antecedentes de abuso de drogas o alcohol, o adicción a ellos
- Si Ud. está embarazada o planea estarlo y/o dando de mamar comuníquelo a su médico.

¿Qué debería evitar mientras tomo NUVIGIL?

- No conduzca ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo lo afecta NUVIGIL. Las personas que tienen trastornos del sueño siempre deben tener cuidado en cuanto a hacer cosas que podrían ser peligrosas. No cambie sus hábitos diarios hasta que el médico le diga que puede hacerlo.
- Evite el consumo de alcohol. Se desconoce cómo lo afectará el consumo de alcohol mientras toma NUVIGIL.

¿Puedo tomar NUVIGIL con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas. NUVIGIL y muchos otros medicamentos podrían interactuar entre sí, lo que a veces causa efectos secundarios. NUVIGIL podría afectar la manera en que funcionan sus otros medicamentos, y otros medicamentos podrían afectar la manera en que funciona NUVIGIL. Es posible que sea necesario cambiar su dosis de NUVIGIL o de ciertos otros medicamentos que toma.

Recuerde todos los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstrese la a su médico cuando reciba un medicamento nuevo. Su médico le dirá si es seguro tomar NUVIGIL y otros medicamentos al mismo tiempo. No empiece a tomar ningún medicamento nuevo con NUVIGIL a menos que su médico le haya dicho que puede hacerlo.

¿Cómo debería tomar NUVIGIL?

Adultos mayores de 18 años



Group Member

- Tome NUVIGIL exactamente como su médico se lo ha indicado. Su médico le indicará la dosis de NUVIGIL que sea adecuada para usted. No cambie su dosis de NUVIGIL sin hablar con su médico.
- Su médico le dirá a qué hora del día debe tomar NUVIGIL.
- No cambie el horario del día en que toma NUVIGIL a menos que haya hablado con su médico. Si toma NUVIGIL cerca de la hora de irse a dormir, es posible que le sea más difícil dormirse.
- NUVIGIL puede tomarse con o sin alimentos.

¿Qué debo hacer en caso de SOBREDOSIS?

Si toma más que su dosis recetada o si toma una sobredosis de NUVIGIL, llame inmediatamente a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 4658-7777

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de NUVIGIL?

NUVIGIL puede causar efectos secundarios graves. Deje de tomar NUVIGIL y llame a su médico de inmediato o busque atención de emergencia si tiene alguno de los siguientes:

- **sarpullido grave o reacción alérgica grave.** (Consulte "¿Cuál es la información más importante que debería saber acerca de NUVIGIL?")
- **síntomas mentales (psiquiátricos), incluyendo:**
 - depresión
 - ansiedad
 - escuchar, ver o sentir cosas que en realidad no están allí (alucinaciones)
 - aumento extremo en la actividad y el habla (manía)
 - pensamientos suicidas
 - comportamiento agresivo
 - otros problemas mentales
 - síntomas cardiológicos, incluyendo dolor de pecho, latidos anormales y dificultad para respirar.

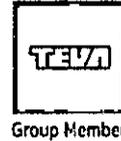
Los efectos secundarios comunes que pueden manifestarse en cualquier persona que toma NUVIGIL incluyen:

- dolor de cabeza
- náuseas
- mareos
- dificultad para dormir

Informe a su médico sobre cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca mientras toma NUVIGIL. Estos no son todos los efectos secundarios de NUVIGIL. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Algunos de los efectos que NUVIGIL tiene sobre el cerebro son los mismos producidos por otros medicamentos llamados "estimulantes". Estos efectos podrían resultar en abuso o dependencia de NUVIGIL.

Llame a su médico si necesita información médica acerca de los efectos colaterales.



¿Cómo debería conservar NUVIGIL?

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C

Información adicional

¿Qué contiene NUVIGIL?

La sustancia activa de NUVIGIL es armodafinilo.

Los ingredientes inactivos son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio.

PRESENTACIONES

NUVIGIL 50 mg, 150mg y 250mg: Envases conteniendo 30 comprimidos.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°:

Elaborado por:

Anesta LLC/Cephalon, Inc.; 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, Utah (UT) 84116, ESTADOS UNIDOS

Acondicionado por:

PLIVA Hrvastka d.o.o., Prilaz Baruna Filipovica 25, Zagreb, 1000, Croacia.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



Fecha de última revisión:

COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA .
CUIT 33501707029
Gerencia



Group Member

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

NUVIGIL

ARMODAFINILO

Comprimidos 50 mg, 150 mg y 250mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido contiene	x50mg	x150mg	x250mg
Armodafinilo	50 mg	150 mg	250 mg
Lactosa Monohidrato	35.9mg	107.7mg	179.5mg
Celulosa Microcristalina	13.0mg	39.0mg	65.0 mg
Almidón Pregelatinizado	13.6mg	40.8mg	68.0mg
Povidona K29/32	6.5mg	19.5mg	32.5 mg
Croscarmelosa Sodica	5.0 mg	15.0 mg	25.0 mg
Estearato de Magnesio	1.0 mg	3.0 mg	5.0 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N06BA13

Psicoanaléptico. Agente simpaticomimético de acción central.

INDICACIONES

NUVIGIL está indicado para estimular el estado de vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con la apnea obstructiva del sueño (OSA, por sus siglas en inglés), narcolepsia o trastorno del sueño en trabajadores de turnos nocturnos (SWD, por sus siglas en inglés).

En pacientes con OSA, NUVIGIL está indicado para tratar la somnolencia excesiva, y no como un tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento indicado para un paciente es la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), se debe hacer el máximo esfuerzo por realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de indicar el uso de NUVIGIL para la somnolencia excesiva. Si se utiliza NUVIGIL de manera coadyuvante con CPAP, es necesario alentar y evaluar periódicamente el cumplimiento de CPAP.

En todos los casos, es de suma importancia prestar atención al diagnóstico y tratamiento del trastorno del sueño subyacente. Las personas que recetan el medicamento deben ser conscientes de que es posible que algunos pacientes tengan más de un trastorno del sueño que contribuye a su somnolencia excesiva.

La efectividad de NUVIGIL en el uso a largo plazo (más de 12 semanas) no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios randomizados, controlados. Los médicos que decidan recetar NUVIGIL durante un período de tiempo extendido en sus pacientes deben reevaluar periódicamente la utilidad del uso a largo plazo para cada paciente individual.



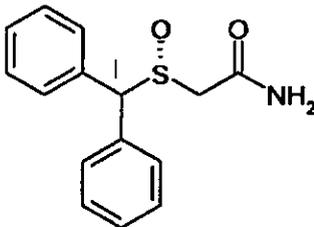
Group Member

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Descripción:

El NUVIGIL (armodafinilo) es un agente de promoción de la vigilia de administración por vía oral. El armodafinilo es el enantiómero R de modafinilo, que es una mezcla 1:1 de enantiómeros R y S. El nombre químico de armodafinilo es 2-[(R)-(difenilmetil)sulfinil]acetamida. Su fórmula molecular es C₁₅H₁₅NO₂S y su peso molecular es 273,35.

Su estructura molecular es:



El armodafinilo existe en varias formas cristalinas. La Forma I, que es la utilizada en NUVIGIL, es la forma menos soluble de armodafinilo, y es un polvo cristalino entre blanco y blanco tiza que es levemente soluble en agua, moderadamente soluble en acetona y soluble en metanol. Por lo menos el 90% de las partículas de armodafinilo utilizadas en NUVIGIL tienen un diámetro de menos de 200 micrones.

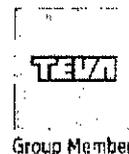
Acción Farmacológica / Mecanismo de acción:

Se desconoce por qué mecanismos el armodafinilo promueve la vigilia. Armodafinilo (R-modafinilo) y modafinilo (una mezcla de R- y S-modafinilo) han demostrado propiedades farmacológicas similares en estudios preclínicos en animales y en estudios *in vitro*.

A concentraciones farmacológicamente relevantes, armodafinilo no se une o inhibe varios receptores y enzimas potencialmente relevantes en la regulación del sueño y la vigilia, incluyendo aquellos para serotonina, dopamina, adenosina, galanina, melatonina, melanocortina, orexina-1, orfanina, polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la hipófisis (pituitary adenylate cyclase-activating peptide PACAP), o benzodiazepinas, o transportadores de ácido γ -aminobutírico (gamma-aminobutyric acid, GABA), serotonina, norepinefrina, colina o fosfodiesterasa VI, catecol-o-metiltransferasa (COMT), GABA transaminasa y tirosina hidroxilasa. Modafinilo no inhibe la actividad de la monoamino oxidasa B (MAO-B) o de la fosfodiesterasas II-IV.

La vigilia inducida por modafinilo puede verse atenuada por el antagonista del receptor α 1-adrenérgico, el prazosin, sin embargo, el modafinilo está inactivo en otros sistemas de estudio *in vitro* que se sabe que usualmente responden a los antagonistas del α -adrenérgico, como por ejemplo el preparado de conducto deferente de rata.

El armodafinilo es un antagonista indirecto del receptor de dopamina; sin embargo, tanto el armodafinilo como el modafinilo se unen *in vitro* al transportador de dopamina e inhiben la recaptación de dopamina. En el caso del modafinilo, esta actividad ha sido asociada *in vivo* con mayores niveles de dopamina extracelular en algunas regiones cerebrales de animales. En ratones genéticamente modificados que no tienen el transportador de dopamina (DAT), el modafinilo no presentó actividad de promoción de la vigilia, lo que sugiere que esta acción depende del DAT. Sin embargo, los efectos de



promoción de la vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la anfetamina, no se vieron antagonizados por el haloperidol, un antagonista del receptor de dopamina, en ratas. Además, la alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la anfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por modafinilo.

El armodafinilo y modafinilo tienen acciones que promueven la vigilia similares a las de agentes simpaticomiméticos, incluyendo anfetamina y metilfenidato, aunque sus perfiles farmacológicos no son idénticos a los de las aminas simpaticomiméticas.

Además de sus efectos promotores de la vigilia y su habilidad para aumentar la actividad locomotora en animales, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el humor, la percepción y el pensamiento, y sentimientos típicos producidos también por otros estimulantes del SNC en humanos.

En base a estudios no clínicos, dos metabolitos importantes del modafinilo o armodafinilo, ácido y sulfona, no parecen contribuir a las propiedades activadoras del SNC de los compuestos originales.

Farmacocinética:

El armodafinilo exhibe una cinética lineal independiente del tiempo después de la administración por vía oral de dosis únicas y múltiples. El aumento en la exposición sistémica es proporcional en todo el rango de dosis de 50 a 400 mg. No se observaron cambios dependientes del tiempo en la cinética en las 12 semanas de administración de dosis. Se alcanzó un estado estable aparente de armodafinilo dentro de los 7 días a partir del inicio de las dosis. En estado estable, la exposición sistémica de armodafinilo es 1,8 veces la exposición observada después de una dosis única. Los perfiles de concentración-tiempo del enantiómero R después de la administración de una dosis única de 50 mg de NUVIGIL o 100 mg de PROVIGIL (modafinilo, una mezcla 1:1 de enantiómeros R y S), casi se pueden superponer. Sin embargo, la C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de armodafinilo en estado estable fueron aproximadamente 37% y 70% más altas, respectivamente, después de la administración de 200 mg NUVIGIL, que los valores correspondientes de modafinilo después de la administración de 200 mg de PROVIGIL, debido a la eliminación más rápida del enantiómero S (vida media de eliminación, aproximadamente 4 horas), en comparación con el enantiómero R. El armodafinilo es el enantiómero del modafinilo con la vida más prolongada.

Absorción

NUVIGIL se absorbe inmediatamente después de su administración por vía oral. No se determinó la biodisponibilidad oral absoluta debido a la insolubilidad acuosa del armodafinilo, que descartó la administración endovenosa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 2 horas en ayunas. Se considera que los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad total de NUVIGIL son mínimos; sin embargo, es posible que el tiempo transcurrido hasta alcanzar una concentración máxima (t_{max}) se vea retrasado aproximadamente entre 2 y 4 horas en estado postprandial. Dado que el retraso de la t_{max} también está asociado con concentraciones plasmáticas elevadas posteriores, los alimentos pueden potencialmente afectar la aparición y transcurso de la acción farmacológica de NUVIGIL.

Distribución

NUVIGIL tiene un volumen de distribución aparente de aproximadamente 42 L. No hay datos específicos sobre la unión a proteínas de armodafinilo. Sin embargo, el modafinilo se une



Group Member

moderadamente a la proteína plasmática (aproximadamente 60%), principalmente a la albúmina. Se considera que el potencial de interacciones de NUVIGIL con fármacos con alta unión a proteínas es mínimo.

Metabolismo

Los datos de estudios in vitro e in vivo demuestran que el armodafinilo experimenta desamidación hidrolítica, S-oxidación e hidroxilación del anillo aromático, con la subsiguiente conjugación de glucurónido de los productos hidroxilados. La hidrólisis de amidas es la vía metabólica más prominente, con la formación de sulfona por parte del citocromo P450 (CYP) 3A4/5 en segundo lugar. Los demás productos oxidativos se forman demasiado despacio in vitro para permitir la identificación de las enzimas responsables. Solamente dos metabolitos alcanzan concentraciones plasmáticas apreciables (es decir, el ácido de modafinilo R y la sulfona de modafinilo).

No hay datos específicos sobre la disposición de NUVIGIL. Sin embargo, el modafinilo se elimina principalmente por metabolismo hepático, y menos del 10% del compuesto original se excreta en la orina. Se recuperó un total del 81% de la radioactividad administrada en 11 días posteriores a la dosis, predominantemente en la orina (80% vs. 1,0% en las heces).

Eliminación

Después de la administración oral de NUVIGIL, el armodafinilo exhibe una aparente disminución monoexponencial de la concentración plasmática máxima. El $t_{1/2}$ terminal aparente es de aproximadamente 15 horas. La eliminación oral de NUVIGIL es de aproximadamente 33 mL/min.

Poblaciones especiales

Edad

En un estudio clínico, la exposición sistémica de armodafinilo fue aproximadamente un 15% más alta en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años, N=24), que corresponden a una eliminación oral el 12% más baja (CL/F), en comparación con sujetos jóvenes (18-45 años, N=25). La exposición sistémica a ácido de armodafinilo (metabolito) fue aproximadamente el 61% y 73% mayor para la C_{max} y AUC_{0-t} , respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes. La exposición sistémica al metabolito de sulfona fue aproximadamente el 20% más baja en sujetos de edad avanzada en comparación con sujetos jóvenes. Un análisis de subgrupo hecho a sujetos de edad avanzada demostró que los sujetos mayores de 75 y de entre 65 y 74 años tenían una eliminación oral aproximadamente 21% y 9% más baja, respectivamente, en comparación a sujetos jóvenes. La exposición sistémica fue aproximadamente el 10% mayor en sujetos de entre 65 y 74 años (N=17) y el 27% mayor en sujetos mayores de 75 años (N=7), respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes. Se considera poco probable que el cambio tenga importancia clínica para pacientes de edad avanzada. Sin embargo, debido a que algunos pacientes de edad avanzada tienen una mayor exposición a armodafinilo, se debe considerar el uso de dosis más bajas.

Género

El análisis farmacocinético de población sugiere que el género no tiene efecto sobre la farmacocinética de armodafinilo.

Raza

No se ha estudiado el efecto de la raza en la farmacocinética de armodafinilo.



Group Member

Insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética y metabolismo de modafinilo en pacientes con cirrosis hepática (6 hombres y 3 mujeres). Tres pacientes tenían cirrosis en etapa B o B+ y 6 pacientes tenían cirrosis en etapa C o C+ (según los criterios de clasificación de Child-Pugh). Clínicamente, 8 de los 9 pacientes tenían ictericia, y todos tenían ascitis. En estos pacientes, la eliminación oral de modafinilo aumentó en alrededor del 60% y la concentración en estado estable se duplicó, en comparación con pacientes normales. La dosis de NUVIGIL debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única de 200 mg de modafinilo, la insuficiencia renal crónica grave (eliminación de creatinina \leq 20 mL/min) no influyó de manera importante la farmacocinética de modafinilo, pero la exposición a ácido de modafinilo (metabolito) aumentó 9 veces.

Estudios clínicos:

Se estableció la efectividad de NUVIGIL para mejorar la vigilia en los siguientes trastornos del sueño: apnea obstructiva del sueño (OSA), narcolepsia y trastorno del sueño por trabajo por turnos (SWD)- Siglas en Inglés-

Para cada estudio clínico, se necesitó un valor p de \leq 0,05 para obtener una importancia estadística.

Apnea obstructiva del sueño (OSA)

La efectividad de NUVIGIL para mejorar la vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada con OSA se estableció en dos estudios multicéntricos doble ciego de 12 semanas de duración controlados con placebo realizados en pacientes ambulatorios que cumplieran con los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD) para OSA (que también son consistentes con los criterios de DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría). Estos criterios incluyen: 1) somnolencia excesiva o insomnio, sumado a episodios frecuentes de dificultades para respirar mientras duerme, y características asociadas como ronquidos fuertes, dolor de cabeza por la mañana o sequedad bucal al despertarse; o 2) somnolencia excesiva o insomnio y una polisomnografía que demuestre uno de los siguientes: más de cinco apneas obstructivas, cada una de más de 10 segundos de duración, por hora de sueño; y uno o más de los siguientes: despertarse frecuentemente en asociación con las apneas, braditaquicardia o desaturación del oxígeno arterial en asociación con las apneas. Además, para el ingreso en estos estudios, todos los pacientes debían tener somnolencia excesiva demostrada por un puntaje \geq 10 en la Escala de Somnolencia de Epworth, a pesar del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Se requería evidencia de que el CPAP fue efectivo en la reducción de episodios de apnea/hipopnea, junto con documentación del uso de CPAP.

Los pacientes debían cumplir con CPAP, definido como uso de CPAP \geq 4 horas/noche en \geq 70% de las noches. El uso de CPAP continuó durante el estudio. En ambos estudios, las medidas principales de efectividad fueron 1) latencia del sueño, evaluada según la Prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT) y 2) los cambios en la condición general de la enfermedad del paciente, medidos según la Impresión Clínica Global del Cambio (CGI-C) en la visita final. Para una prueba exitosa, ambas medidas debían mostrar una mejoría estadísticamente significativa.

La MWT mide la latencia (en minutos) hasta la aparición del sueño. Se realizó una MWT extendida



Group Member

con sesiones de prueba a intervalos de 2 horas entre las 9AM y las 7PM. El análisis primario fue el promedio de latencias del sueño de las primeras cuatro sesiones de prueba (9AM a 3PM). En cada sesión de prueba, se le pidió al sujeto que intentara permanecer despierto sin utilizar medidas extraordinarias. Todas las sesiones de prueba se finalizaron después de 30 minutos si no ocurría sueño, o bien inmediatamente después de la aparición del sueño. La CGI-C es una escala de 7 puntos, va desde *Mucho Peor* hasta *Mucho Mejor, con la valoración sin cambios en el centro de la escala*. No se les dio a los evaluadores ninguna pauta específica sobre los criterios que debían aplicar al clasificar a los pacientes.

En el primer estudio, se aleatorizó un total de 395 pacientes con OSA para que recibieran NUVIGIL 150 mg/día, NUVIGIL 250 mg/día o un placebo equivalente. Los pacientes tratados con NUVIGIL demostraron una mejora estadísticamente significativa en la habilidad para permanecer despiertos, en comparación con los pacientes tratados con placebo, medido por la MWT en la visita final. Un número mayor estadísticamente significativo de pacientes tratados con NUVIGIL mostraron una mejora en su condición clínica total, clasificada por la escala CGI-C en la visita final. Las latencias de sueño promedio (en minutos) en el punto de referencia de la MWT de los estudios se muestran en la Tabla 3 a continuación, junto con el cambio promedio observado a partir del punto de referencia en la MWT en la visita final. Los porcentajes de pacientes que demostraron cualquier grado de mejora en la CGI-C en los estudios clínicos se muestran en la Tabla 4 a continuación. Ambas dosis de NUVIGIL produjeron efectos estadísticamente significativos de magnitudes similares en la MWT, y también en la CGI-C.

En el segundo estudio, se aleatorizaron 263 pacientes con OSA para que recibieran NUVIGIL 150 mg/día o un placebo. Los pacientes tratados con NUVIGIL demostraron una mejora estadísticamente significativa en la habilidad para permanecer despiertos, en comparación con los pacientes tratados con placebo, medido por la MWT [Tabla 3]. Un número mayor estadísticamente significativo de pacientes tratados con NUVIGIL mostraron una mejora en su condición clínica total, clasificada por la escala CGI-C [Tabla 4].

El sueño nocturno medido con una polisomnografía no se vio afectado por el uso de NUVIGIL en ninguno de los estudios.

Narcolepsia

Se estableció la efectividad de NUVIGIL en la mejora de la vigilia en pacientes con somnolencia excesiva (ES) asociada con narcolepsia en un estudio multicéntrico de grupos paralelos de doble ciego de 12 semanas de duración controlado con placebo realizado con pacientes ambulatorios que cumplieran con los criterios de la ICSD para narcolepsia. Se aleatorizó un total de 196 pacientes para que recibieran NUVIGIL 150 o 250 mg/día, o un placebo equivalente. Los criterios de la ICSD para narcolepsia incluyen: 1) dormir siestas o quedarse dormido de manera recurrente durante el día, casi todos los días, durante por lo menos tres meses, sumado a una pérdida bilateral súbita de tono de los músculos posturales en asociación con emociones intensas (cataplexia); o 2) una queja de somnolencia excesiva o debilidad muscular súbita con características asociadas: parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas, comportamientos automáticos, episodio de sueño importante interrumpido; y una polisomnografía que demuestre uno de los siguientes: latencia del sueño menor a 10 minutos o movimiento ocular rápido (REM), latencia del sueño menor a 20 minutos y un Test de Latencias Múltiples del Sueño (MSLT) que demuestre una latencia del sueño media menor a 5 minutos y dos o más períodos REM en la aparición del sueño sin trastornos mentales o médicos que justifiquen



los síntomas. Para ingresar a estos estudios, todos los pacientes debían presentar somnolencia diurna excesiva documentada de manera objetiva, por medio de MSLT con una latencia del sueño de 6 minutos o menos y la ausencia de cualquier otro trastorno médico o psiquiátrico activo que fuera clínicamente significativo. El MSLT, una evaluación polisomnográfica objetiva de la capacidad del paciente de quedarse dormido en un ambiente poco estimulante, midió la latencia (en minutos) hasta la aparición del sueño, promediada de 4 sesiones de prueba en intervalos de 2 horas. Para cada sesión de prueba, se le pidió al sujeto que se recostara en silencio e intentara dormir. Todas las sesiones de prueba se finalizaron después de 20 minutos si no ocurría sueño, o bien inmediatamente después de la aparición del sueño.

Las mediciones primarias de efectividad fueron: 1) latencia del sueño evaluada por el Test de Mantenimiento de la Vigilia (MWT); y 2) el cambio en la condición general de la enfermedad del paciente, medida por la CGI-C en la visita final [*consultar Estudios Clínicos (14.1)* para ver una descripción de estas mediciones]. En este estudio, todas las sesiones de prueba de MWT se finalizaron después de 20 minutos si no ocurría sueño, o bien inmediatamente después de la aparición del sueño.

En la visita final, los pacientes tratados con NUVIGIL demostraron una capacidad mejorada de manera estadísticamente significativa para permanecer despiertos en el MWT en cada dosis, en comparación con los pacientes que recibieron placebo [Tabla 3]. Un número mayor estadísticamente significativo de pacientes tratados con NUVIGIL en cada grupo de dosis mostraron una mejora en su condición clínica total, clasificada por la escala CGI-C en la visita final [Tabla 4].

Las dos dosis de NUVIGIL produjeron efectos estadísticamente significativos de magnitudes similares en la CGI-C. Aunque se observó un efecto estadísticamente significativo para cada dosis, se observó que la magnitud del efecto fue mayor en el caso de la dosis más alta.

El sueño nocturno medido con una polisomnografía no se vio afectado por el uso de NUVIGIL.

Trastorno del sueño por trabajo por turnos (SWD)

Se demostró la efectividad de NUVIGIL en la mejora de la vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada con SWD en un estudio clínico multicéntrico doble ciego de 12 semanas de duración controlado versus placebo. Se aleatorizó un total de 254 pacientes con SWD crónico para recibir NUVIGIL 150 mg/día o un placebo. Todos los pacientes cumplían con los criterios de SWD de la ICSD [que son consistentes con los criterios DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría para Trastorno del ritmo circadiano del sueño: tipo trabajo por turnos]. Estos criterios incluyen: 1) o bien a) una queja primaria de somnolencia excesiva o insomnio que está temporalmente asociada con un período de trabajo (normalmente el turno noche), que ocurre durante la etapa habitual del sueño, o b) polisomnografía y el MSLT demuestran una pérdida del patrón sueño-vigilia normal (es decir, ritmo cronobiológico alterado); y 2) ningún otro trastorno médico o mental que justifique los síntomas; y 3) los síntomas no cumplan con los criterios de ningún otro trastorno del sueño que produzca insomnio o somnolencia excesiva (por ejemplo, el síndrome de cambio de zona horaria [jet lag]).

Vale destacar que no todos los pacientes que se quejan de somnolencia y que también trabajan por turnos cumplen con los criterios de diagnóstico de SWD. En el estudio clínico, solo se inscribieron aquellos pacientes que demostraron síntomas durante por lo menos 3 meses.

Los pacientes inscriptos también debían trabajar como mínimo 5 turnos nocturnos por mes, tener



somnolencia excesiva al momento de sus turnos nocturnos (puntaje MSLT \leq 6 minutos), y tener insomnio diurno documentado por una polisomnografía (PSG) diurna.

Las mediciones primarias de efectividad fueron: 1) latencia del sueño evaluada por el Test de Latencias Múltiples del Sueño (MSLT) realizado durante un turno nocturno simulado en la visita final; y 2) el cambio en la condición general de la enfermedad del paciente, medida por la CGI-C en la visita final [consultar Estudios Clínicos (14.1) para ver una descripción de estas mediciones].

Los pacientes tratados con NUVIGIL demostraron una prolongación estadísticamente significativa en el tiempo transcurrido hasta la aparición del sueño, en comparación con los pacientes tratados con placebo, medido por el MSLT nocturno en la visita final [Tabla 3]. Un número mayor estadísticamente significativo de pacientes tratados con NUVIGIL mostraron una mejora en su condición clínica total, clasificada por la escala CGI-C en la visita final [Tabla 4].

El sueño diurno medido con una polisomnografía no se vio afectado por el uso de NUVIGIL.

Tabla 3. Latencia del sueño promedio en el punto de referencia y cambio observado a partir del punto de referencia en la visita final (MWT y MSLT en minutos)

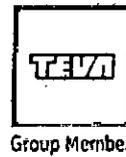
Trastorno	Medición	NUVIGIL 150 mg*		NUVIGIL 250 mg*		Placebo	
		Punto de referencia	Cambio observado o a partir del punto de referencia	Punto de referencia	Cambio observado o a partir del punto de referencia	Punto de referencia	Cambio observado a partir del punto de referencia
OSA I	MWT	21,5	1,7	23,3	2,2	23,2	-1,7
OSA II	MWT	23,7	2,3	-	-	23,3	-1,3
Narcolepsia	MWT	12,1	1,3	9,5	2,6	12,5	-1,9
SWD	MSLT	2,3	3,1	-	-	2,4	0,4

*Significativamente diferente que el grupo placebo en todos los estudios ($p < 0,05$)

Tabla 4. Impresión Clínica Global del Cambio (CGI-C) (Porcentaje de pacientes que mostraron una mejora en la visita final)

Trastorno	NUVIGIL 150 mg*	NUVIGIL 250 mg*	Placebo
OSA I	71%	74%	37%
OSA II	71%	-	53%
Narcolepsia	69%	73%	33%
SWD	79%	-	59%

*Significativamente diferente que el grupo placebo en todos los estudios ($p < 0,05$)



POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación para adultos mayores de 18 años.

Apnea obstructiva del sueño (OSA) y narcolepsia

La dosis recomendada de NUVIGIL en pacientes con OSA o narcolepsia es de entre 150 mg 250 mg administrados por la mañana una vez al día. En pacientes con OSA, se han tolerado bien dosis de hasta 250 mg/día administrados como una dosis única, pero no existe evidencia consistente de que estas dosis confieran un beneficio adicional mayor al que brinda la dosis de 150 mg/día [consultar *Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*].

Trastorno del sueño por trabajo por turnos (SWD)

La dosis recomendada de NUVIGIL para pacientes con SWD es de 150 mg administrados diariamente aproximadamente 1 hora antes del inicio de su turno de trabajo. [consultar *Estudios Clínicos*]

Insuficiencia hepática

La dosis de NUVIGIL debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis. [consultar *Farmacología Clínica*]

Uso en pacientes geriátricos

En pacientes geriátricos, se debe considerar el uso de dosis más bajas y un monitoreo de cerca. [Consultar *Uso en Poblaciones Específicas*]

CONTRAINDICACIONES

NUVIGIL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada al modafinilo o armodafinilo o sus ingredientes inactivos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sarpullido grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson

Se han informado casos de sarpullido grave que requirieron hospitalización y suspensión del tratamiento en relación con el uso de NUVIGIL (armodafinilo) o modafinilo (la mezcla racémica de enantiómeros S y R).

No se ha estudiado el efecto de NUVIGIL en pacientes pediátricos en ningún entorno, y no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos para ninguna indicación.

En estudios clínicos de modafinilo, la incidencia de sarpullidos que resultaron en discontinuación fue de aproximadamente el 0,8% (13 de 1.585) en pacientes pediátricos (menores de 17 años); estos sarpullidos incluyeron 1 caso de posible síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y 1 caso de aparente reacción de hipersensibilidad multiorgánica. Varios de los casos estuvieron asociados con fiebre y otras anomalías (por ejemplo, vómitos, leucopenia). El promedio de tiempo transcurrido hasta la aparición del sarpullido que resultó en discontinuación fue de 13 días. No se observaron casos de este tipo entre los 380 pacientes pediátricos que recibieron placebo. No se informaron casos de sarpullido grave en la piel en estudios clínicos de modafinilo realizados en adultos (0 de 4.264). Se han informado casos esporádicos de sarpullido grave o que amenaza la vida, incluyendo SJS, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en adultos y niños en la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo. La tasa de



informe de TEN y SJS asociados con el uso de modafinilo, que está generalmente aceptado es una estimación muy baja debido a que no se informa, supera la tasa de incidencia declarada. Las estimaciones de la tasa de incidencia declarada para estas reacciones cutáneas graves en la población general se encuentran en un rango de entre 1 y 2 casos por millón de personas-años.

Se han informado casos de sarpullido grave en adultos similar a los observados con modafinilo, incluyendo ampollas en la piel y boca, en la experiencia posterior a la comercialización de NUVIGIL.

No hay factores conocidos que permitan predecir el riesgo de ocurrencia o la seriedad del sarpullido asociado con modafinilo o armodafinilo. Casi todos los casos de sarpullido grave asociado con estos fármacos ocurrieron dentro de un período de 1 a 5 semanas después del inicio del tratamiento. Sin embargo, se han informado casos aislados después del tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses). Por lo tanto, no se puede confiar en la duración de la terapia como medio para predecir el riesgo potencial que anuncia la primera aparición de un sarpullido.

Aunque también ocurren sarpullidos benignos con NUVIGIL, no es posible predecir de manera confiable qué sarpullidos resultarán ser graves. Por lo tanto, se deberá discontinuar el uso de NUVIGIL al primer indicio de una erupción, a menos que el sarpullido claramente no esté relacionado con el fármaco. Es posible que la suspensión del tratamiento no evite que un sarpullido pueda amenazar la vida o produzca una discapacidad o desfiguración permanente.

Angioedema y reacciones anafilactoides

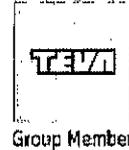
Se observaron casos de angioedema e hipersensibilidad (con sarpullido, disfagia y broncoespasmos) con el uso de NUVIGIL. Se debe dar instrucciones a los pacientes para que discontinúen la terapia e informen inmediatamente a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema o anafilaxis (por ejemplo, hinchazón del rostro, ojos, labios, lengua o laringe; dificultad para tragar o respirar; ronquera).

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluyendo por lo menos una muerte en la experiencia posterior a la comercialización, en asociación temporal cercana (tiempo promedio hasta la detección 13 días: rango 4-33) al inicio de modafinilo. No se puede descartar un riesgo similar de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con armodafinilo.

Aunque ha habido una cantidad limitada de informes, las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica pueden resultar en hospitalización o poner en riesgo la vida. No hay factores conocidos que permitan predecir el riesgo de ocurrencia o la seriedad de las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes presentaron típicamente, pero no exclusivamente, fiebre y sarpullido asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en la prueba de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia. Dado que la hipersensibilidad multiorgánica es variable en su expresión, es posible que ocurran signos y síntomas de otros sistemas orgánicos que no se mencionan aquí.

En caso de sospechar una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe discontinuar el uso de NUVIGIL. Aunque no hay informes de casos que indiquen sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con fármacos asociados con la hipersensibilidad multiorgánica indicaría que es una posibilidad.



Somnolencia persistente

Se debe informar a los pacientes que tienen niveles de somnolencia anormales y toman NUVIGIL que es posible que su nivel de vigilia no regrese a la normalidad. Los pacientes que tienen somnolencia excesiva, incluidos aquellos que toman NUVIGIL, deben someterse a reevaluaciones frecuentes de su grado de somnolencia y, de ser apropiado, se les debe aconsejar que eviten conducir o realizar otras actividades potencialmente peligrosas. Las personas que recetan el medicamento también deben ser conscientes de que es posible que los pacientes no reconozcan la somnolencia o el sopor hasta que se los cuestione directamente sobre la somnolencia o el sopor durante actividades específicas.

Síntomas psiquiátricos

En estudios controlados de NUVIGIL previos a la aprobación para narcolepsia, OSA y SWD, el tratamiento debió suspenderse a causa de ansiedad, agitación, nerviosismo e irritabilidad más a menudo en pacientes que recibieron NUVIGIL que en pacientes que recibieron placebo (NUVIGIL 1,2% y placebo 0,3%). La depresión también fue una razón para suspender el tratamiento que se dio más a menudo en pacientes que recibieron NUVIGIL que en pacientes que recibieron placebo (NUVIGIL 0,6% y placebo 0,2%). Se observaron casos de pensamientos suicidas en los estudios clínicos.

Se debe tener cuidado al recetar NUVIGIL a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía. En caso de que se desarrollen síntomas psiquiátricos en asociación con la administración de NUVIGIL, considere discontinuar el uso de NUVIGIL.

Se han informado experiencias psiquiátricas adversas en pacientes tratados con modafinilo. El modafinilo y el armodafinilo (NUVIGIL) están relacionados muy de cerca. Por lo tanto, se espera que la incidencia y tipo de síntomas psiquiátricos asociados con NUVIGIL sean similares a la incidencia y tipo de eventos con modafinilo.

Los eventos adversos asociados con el uso de modafinilo incluyeron manía, delirios, alucinaciones, pensamientos suicidas y agresión, algunos de los cuales resultaron en hospitalización. Muchos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes psiquiátricos anteriores. Un voluntario masculino saludable desarrolló ideas de referencias, delirios paranoicos y alucinaciones auditivas en asociación con múltiples dosis diarias de 600 mg de modafinilo y privación de sueño. No quedó evidencia de psicosis pasadas las 36 horas después de la discontinuación del fármaco.

Diagnóstico de trastornos del sueño

NUVIGIL solo debe utilizarse en pacientes que se han sometido a una evaluación completa de su somnolencia excesiva, y a quienes se ha diagnosticado narcolepsia, OSA o SWD según los criterios de diagnóstico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD, por sus siglas en inglés) o del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés). [*consultar Estudios Clínicos*]. Normalmente, una evaluación de este tipo consiste en un examen físico y de historia clínica completa, que podrá complementarse con pruebas de laboratorio. Es posible que algunos pacientes tengan más de un trastorno del sueño que contribuye a su somnolencia excesiva (por ejemplo, un mismo paciente con OSA y SWD).

Uso de CPAP en pacientes con OSA

Para OSA, NUVIGIL no está indicado como tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento elegido de un paciente es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), se debe



hacer el máximo esfuerzo por tratar con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de indicar el uso de NUVIGIL para la somnolencia excesiva. Si se utiliza NUVIGIL de manera coadyuvante con CPAP, es necesario alentar y evaluar periódicamente el cumplimiento de CPAP. En las pruebas de NUVIGIL, hubo una leve tendencia de uso reducido de CPAP con el tiempo (reducción promedio de 18 minutos en pacientes tratados con NUVIGIL y de 6 minutos en pacientes tratados con placebo, a partir de un uso basal promedio de 6,9 horas por noche).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Aunque no se ha demostrado que NUVIGIL produzca dificultades funcionales, cualquier fármaco que afecte el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes que no operen un automóvil u otra maquinaria peligrosa hasta que se esté razonablemente seguro de que la terapia con NUVIGIL no tendrá un efecto adverso sobre la capacidad de realizar dichas actividades.

Sistema cardiovascular

No se ha evaluado ni utilizado NUVIGIL a un nivel adecuado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, y se debe tratar a estos pacientes con cuidado.

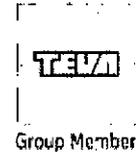
En estudios clínicos con modafinilo, se observaron eventos adversos cardiovasculares en tres sujetos, incluyendo dolor de pecho, palpitaciones, disnea y cambios transitorios en la onda T en el ECG, en asociación con un prolapso de la válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda no utilizar comprimidos de NUVIGIL en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes con prolapso de la válvula mitral que experimentaron síndrome de prolapso de la válvula mitral al recibir anteriormente estimulantes del SNC. Los hallazgos que sugieren síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen, entre otros, cambios isquémicos en el ECG, dolor de pecho o arritmia. En caso de que ocurra una nueva aparición de cualquiera de estos hallazgos, considere realizar una evaluación cardiológica.

El monitoreo de la presión arterial en estudios controlados a corto plazo (≤ 3 meses) previos a la aprobación para narcolepsia, OSA y SWD demostró pequeños aumentos promedio en la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes que recibieron NUVIGIL, en comparación con pacientes que recibieron placebo (1,2 a 4,3 mmHg en los diversos grupos experimentales). También se observó que una proporción levemente mayor de pacientes que recibieron NUVIGIL necesitó comenzar a utilizar medicamentos antihipertensivos o aumentar su uso (2,9%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,8%). Hubo un pequeño, pero consistente, aumento promedio del pulso sobre el grupo de placebo en estudios controlados previos a la aprobación. Este aumento varió entre 0,9 y 3,5 PPM. Un mayor monitoreo del ritmo cardíaco y de la presión arterial podría ser apropiado en pacientes que toman NUVIGIL. Se debe tener cuidado al recetar NUVIGIL a pacientes que se sabe padecen enfermedad cardiovascular.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Abuso

Aunque no se ha estudiado específicamente el potencial de abuso de armodafinilo, es posible que su potencial de abuso sea similar al de modafinilo. En humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el humor, la percepción y el pensamiento, y sentimientos típicos producidos por otros estimulantes del SNC. En estudios de unión in vitro, el modafinilo se une al



sitio de recaptación de dopamina y causa un aumento en la dopamina extracelular, pero no en la liberación de dopamina. El modafinilo es reforzador, como queda demostrado por su autoadministración en monos anteriormente entrenados para autoadministrarse cocaína. En algunos estudios, también se discriminó parcialmente el modafinilo como parecido a un estimulante. Los médicos deben seguir de cerca a sus pacientes, sobre todo a aquellos que tienen antecedentes de abuso de drogas y/o estimulantes (por ejemplo, metilfenidato, anfetaminas o cocaína). Se debe observar a los pacientes en busca de signos de mal uso o abuso (por ejemplo, aumento de las dosis o comportamiento de búsqueda de la droga).

El potencial de abuso de modafinilo (200, 400 y 800 mg) fue evaluado en relación con el metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio de pacientes hospitalizados realizado en individuos experimentados en drogas de abuso. Los resultados de este estudio clínico demostraron que el modafinilo produjo efectos eufóricos y psicoactivos, y sentimientos consistentes con los producidos por otros estimulantes del SNC clasificados (metilfenidato).

Interacciones medicamentosas

Los datos obtenidos de estudios in vitro demostraron que el armodafinilo induce débilmente las actividades del CYP1A2 y posiblemente del CYP3A de manera relacionada con la concentración, y que la actividad del CYP2C19 se ve inhibida de manera reversible por el armodafinilo. Otras actividades del CYP parecieron no verse afectadas por el armodafinilo. Un estudio in vitro demostró que el armodafinilo es un sustrato de la glicoproteína P.

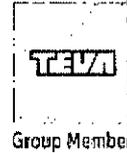
- *Interacciones potenciales con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por las insoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas hepáticas.*

La existencia de varias vías de metabolismo de armodafinilo, así como también el hecho de que una vía no relacionada con el CYP es la más rápida para metabolizar armodafinilo, sugieren que hay bajas probabilidades de efectos sustanciales sobre el perfil farmacocinético total de NUVIGIL a causa de la inhibición del CYP por medicamentos concomitantes. Sin embargo, debido a la participación parcial de enzimas CYP3A en la eliminación metabólica de armodafinilo, la coadministración de potentes inductores del CYP3A4/5 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina) podría alterar las concentraciones plasmáticas de armodafinilo.

- *Potencial de armodafinilo para alterar el metabolismo de otros fármacos mediante inducción o inhibición enzimática*

Fármacos metabolizados por el CYP3A4/5

Los datos obtenidos de un estudio in vitro sugieren que el armodafinilo es un inductor débil de la actividad del CYP3A de manera relacionada con la concentración. En un estudio clínico, la administración concomitante de NUVIGIL 250 mg resultó en una reducción de la exposición sistémica al midazolam en un 32% después de una dosis oral única (5 mg) y en un 17% después de una dosis endovenosa única (2 mg). Por lo tanto, los niveles en sangre y la efectividad de fármacos que son sustratos de enzimas CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos hormonales, ciclosporina, midazolam y



triazolam) pueden verse reducidos después del inicio de un tratamiento concomitante con NUVIGIL, y es posible que se requiera hacer un ajuste de la dosis.

La efectividad de los anticonceptivos hormonales podría verse reducida al utilizarse con NUVIGIL y durante un mes después de la discontinuación de la terapia. Se recomienda utilizar métodos alternativos o concomitantes de anticoncepción, para pacientes que toman anticonceptivos hormonales (por ejemplo, etinilestradiol) cuando están recibiendo un tratamiento concomitante con NUVIGIL y hasta un mes después de la discontinuación del tratamiento con NUVIGIL.

Los niveles de ciclosporina en sangre podrían verse reducidos al utilizarse con NUVIGIL. Se debe considerar monitorear las concentraciones de ciclosporina en circulación y realizar un ajuste de dosis apropiado para la ciclosporina cuando se administra de manera concomitante con NUVIGIL.

En un estudio clínico diferente, la administración concomitante de NUVIGIL 250 mg con quetiapina (dosis diarias de entre 300 mg y 600 mg) resultó en una reducción de aproximadamente el 29% en la exposición sistémica media de quetiapina. No se requiere hacer un ajuste de la dosis.

Fármacos metabolizados por el CYP1A2

Los datos obtenidos de un estudio in vitro sugieren que el armodafinilo es un inductor débil del CYP1A2, de forma relacionada a la concentración. Sin embargo, en un estudio clínico que utilizó cafeína como sustrato, no se observó un efecto significativo en la actividad del CYP1A2.

Fármacos metabolizados por el CYP2C19

Los datos obtenidos de un estudio in vitro sugieren que el armodafinilo es un inhibidor reversible de la actividad del CYP2C19. En un estudio clínico, la administración concomitante de NUVIGIL 400 mg resultó en un aumento del 40% en la exposición al omeprazol después de una dosis oral única (40 mg), como resultado de la inhibición moderada de la actividad del CYP2C19. Por lo tanto, es posible que sea necesario reducir la dosis de algunos fármacos que son sustratos del CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína, diazepam y propranolol, omeprazol y clomipramina) cuando se utilizan de manera concomitante con NUVIGIL.

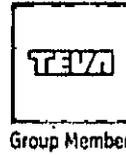
Interacciones con los fármacos activos en el SNC

La administración concomitante de NUVIGIL con quetiapina redujo la exposición sistémica de quetiapina.

No hay datos específicos disponibles respecto del potencial de interacciones medicamentosas de armodafinilo con fármacos activos en el SNC. Sin embargo, la siguiente información disponible sobre el modafinilo debe aplicarse al armodafinilo.

La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetamina no produjo alteraciones importantes en el perfil farmacocinético de modafinilo o cualquiera de los estimulantes, aunque la absorción de modafinilo se vio retrasada aproximadamente una hora.

El modafinilo o la clomipramina concomitantes no alteraron el perfil farmacocinético de ninguno de los fármacos; sin embargo, se informó un incidente de aumento en los niveles de clomipramina y su metabolito activo, desmetilclomipramina, en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con



modafinilo.

No hay datos específicos sobre el potencial de interacciones medicamentosas de NUVIGIL o modafinilo con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar inhibidores de la MAO y NUVIGIL de manera concomitante

Interacción con la glicoproteína P

Un estudio in vitro demostró que el armodafinilo es un sustrato de la glicoproteína P. Se desconoce el impacto de la inhibición de la glicoproteína P.

Interacciones con otros fármacos

No hay datos específicos sobre el potencial de interacciones medicamentosas de NUVIGIL con otros medicamentos adicionales disponibles. Sin embargo, la siguiente información sobre las interacciones medicamentosas de modafinilo debería poder aplicarse a NUVIGIL.

Warfarina: la administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios importantes en los perfiles farmacocinéticos de la warfarina R y S. Sin embargo, dado que se probó una sola dosis de warfarina en este estudio, no se puede descartar una interacción. Por lo tanto, se debe considerar un monitoreo más frecuente de los tiempos de protrombina/INR cuando se administre NUVIGIL de manera concomitante con warfarina.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en los que se administró modafinilo (una mezcla de modafinilo R y S) en la dieta a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas a dosis de 6, 30 y 60 mg/kg/día. A la dosis más alta estudiada en ratas, la exposición (AUC) plasmática a armodafinilo fue menor que en humanos a la MRHD de NUVIGIL. No hubo evidencia de tumorigénesis asociada con la administración de modafinilo en estos estudios. Sin embargo, dado que el estudio realizado en ratones utilizó una dosis inadecuadamente alta que no representaba una dosis máxima tolerada, se realizó un estudio de carcinogenicidad subsiguiente en el ratón transgénico Tg.AC. Las dosis evaluadas en el estudio con ratones Tg.AC fueron de 125, 250 y 500 mg/kg/día, administrados de manera dérmica. No hubo evidencia de tumorigénesis asociada con la administración de modafinilo; sin embargo, es posible que este modelo dérmico no haya evaluado de manera adecuada el potencial carcinogénico de un fármaco de administración por vía oral.

Mutagénesis

El armodafinilo dio resultados negativos en un estudio de mutación inversa bacteriana in vitro y en un estudio de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos.

El modafinilo dio resultados negativos en una serie de estudios in vitro (es decir, de mutación inversa bacteriana, de linfoma de ratón tk, de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, de transformación celular en células embrionarias de ratón BALB/3T3) o in vivo (de micronúcleo en médula ósea de ratón).



Trastornos de la fertilidad

No se realizó un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario (a implantación) con armodafinilo por sí solo.

La administración por vía oral de modafinilo (dosis de hasta 480 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y continuada en hembras hasta el día 7 de gestación produjo un aumento en el tiempo de apareamiento a la dosis más alta; no se observaron efectos en otros parámetros de fertilidad o reproducción. La dosis sin efecto de 240 mg/kg/día estuvo asociada con una AUC plasmática al armodafinilo menor que en humanos a la MRHD de NUVIGIL.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No se deberá utilizar durante el embarazo. En caso necesario el médico evaluará la relación riesgo/beneficio.

No hay estudios adecuados bien controlados del uso de armodafinilo en mujeres embarazadas. Se han informado casos de restricción del crecimiento intrauterino y de aborto espontáneo en asociación con armodafinilo y modafinilo. Aunque la farmacología de armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, sí comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Ciertos fármacos de este tipo se han asociado con la restricción del crecimiento intrauterino y los abortos espontáneos. Se desconoce si los casos informados con armodafinilo están relacionados con el fármaco. En estudios de armodafinilo (R-modafinilo) y modafinilo (una mezcla de R- y S-modafinilo) realizados en ratas (armodafinilo, modafinilo) y conejos (modafinilo), se observó toxicidad del desarrollo a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes. Solo se debe utilizar NUVIGIL durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

La administración por vía oral de armodafinilo (60, 200 o 600 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis resultó en una mayor incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en el feto y una disminución en el peso corporal del feto a la dosis más alta. La dosis más alta sin efecto para la toxicidad embriofetal del desarrollo en ratas (200 mg/kg/día) estuvo asociada con una exposición (AUC) plasmática al armodafinilo menor que en humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de NUVIGIL (250 mg/día).

La administración por vía oral de modafinilo (50, 100 o 200 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis causó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento en la resorción y una mayor incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en las crías a la dosis más alta probada. La dosis más alta sin efecto para la toxicidad embriofetal del desarrollo en ratas (100 mg/kg/día) estuvo asociada con una AUC plasmática al armodafinilo menor que en humanos a la MRHD de NUVIGIL. Sin embargo, en un estudio subsiguiente de hasta 480 mg/kg/día de modafinilo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal.

La administración por vía oral de modafinilo a conejas preñadas durante la organogénesis a dosis de hasta 100 mg/kg/día no tuvo efecto alguno sobre el desarrollo embriofetal; sin embargo, las dosis utilizadas fueron demasiado bajas para evaluar adecuadamente los efectos de modafinilo en el desarrollo embriofetal. En un estudio subsiguiente de toxicidad del desarrollo en el que se evaluaron dosis de 45, 90 y 180 mg/kg/día en conejas preñadas, las incidencias de alteraciones estructurales fetales y de muerte embriofetal aumentaron a la dosis más alta. La dosis más alta sin efecto para la



Group Member

toxicidad del desarrollo (100 mg/kg/día) estuvo asociada con una AUC plasmática al armodafinilo menor que en humanos a la MRHD de NUVIGIL.

La administración por vía oral de modafinilo a ratas durante la gestación y lactancia a dosis de hasta 200 mg/kg/día resultaron en una menor viabilidad de la cría a dosis mayores a 20 mg/kg/día, una dosis que resultó en una AUC plasmática menor que en humanos a la MRHD de NUVIGIL. No se observaron efectos en los parámetros del desarrollo y del neurocomportamiento postnatales en las crías sobrevivientes.

Lactancia

No deberá utilizarse en la lactancia. El médico decidirá en caso necesario suspender la lactancia.

Se desconoce si el armodafinilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener mucho cuidado cuando se administra NUVIGIL a una mujer amamantando

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad del uso de NUVIGIL en pacientes pediátricos. Se han observado casos de sarpullido grave en pacientes pediátricos que recibían modafinilo [consultar *Advertencias y Precauciones*].

Uso geriátrico

En pacientes de edad avanzada, la eliminación de armodafinilo y sus metabolitos podría verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por lo tanto, se debe considerar el uso de dosis más bajas y un monitoreo de cerca en esta población. [consultar *Farmacología Clínica*].

Insuficiencia hepática

La dosis de NUVIGIL debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis [consultar *Farmacología Clínica*].

Insuficiencia renal

La información existente es inadecuada para determinar la seguridad y eficacia de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave [consultar *Farmacología Clínica*].

REACCIONES ADVERSAS

"Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otra parte del etiquetado:

- Sarpullido grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Angioedema y reacciones anafilactoides [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Somnolencia persistente [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Síntomas psiquiátricos [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Diagnóstico de trastornos del sueño [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Uso de CPAP en pacientes con OSA [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria [consultar *Advertencias y Precauciones*]
- Sistema cardiovascular [consultar *Advertencias y Precauciones*]



Group Member

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían mucho, los índices de reacciones adversas observados en estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

OSA, SWD y narcolepsia

Se ha evaluado la seguridad de NUVIGIL en más de 1100 pacientes con somnolencia excesiva asociada con OSA, SWD y narcolepsia.

En los estudios clínicos controlados previos a la aprobación, los eventos adversos más comunes ($\geq 5\%$) observados en asociación con el uso de NUVIGIL y que ocurrieron con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo fueron dolor de cabeza, náuseas, mareo e insomnio. El perfil de eventos adversos fue similar en todos los estudios.

En los estudios clínicos controlados previos a la aprobación, 44 de los 645 pacientes (7%) que recibieron NUVIGIL discontinuaron el uso a causa de una experiencia adversa, en comparación con 16 de los 445 (4%) pacientes que recibieron placebo. La razón más frecuente de discontinuación fue el dolor de cabeza (1%).

Incidencia en estudios controlados

La siguiente tabla (Tabla 1) presenta las experiencias adversas que tuvieron un índice de incidencia del 1% o más y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con NUVIGIL que en pacientes del grupo de placebo en los estudios clínicos controlados previos a la aprobación.

La persona que receta el medicamento debe ser consciente de que las cifras que se brindan a continuación no pueden utilizarse para predecir la frecuencia de experiencias adversas en el curso de la práctica médica normal, en donde las características del paciente y otros factores podrían ser distintos de los que ocurren en estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden compararse directamente con las cifras obtenidas en otras investigaciones clínicas que involucran tratamientos, usos o investigadores diferentes. La revisión de estas frecuencias, sin embargo, brinda a las personas que recetan el medicamento una base para estimar la contribución relativa de factores relacionados y no relacionados con el fármaco a la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.



Group Member

Tabla 1. Incidencia del 1% o mayor de experiencias adversas que aparecen con el tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos controlados con placebo* para OSA, narcolepsia y SWD con NUVIGIL (150 mg y 250 mg)

Término preferencial del MedDRA para el grupo de Clasificación por órganos y sistemas	NUVIGIL (%) N=645	Placebo (%) N=445
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	7	3
Diarrea	4	2
Sequedad bucal	4	1
Dispepsia	2	0
Dolor en la parte superior del abdomen	2	1
Constipación	1	0
Vómitos	1	0
Heces blandas	1	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga	2	1
Sed I	1	0
Enfermedad parecida a la gripe	1	0
Dolor I	1	0
Fiebre	1	0
Trastornos en el sistema inmunitario		
Alergia estacional	1	0
Investigaciones		
Aumento de la gamma glutamil transferasa	1	0
Aumento del ritmo cardíaco	1	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	1	0
Disminución del apetito	1	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	17	9
Mareo ¹	5	2
Alteración de la atención	1	0
Temblores	1	0
Migraña	1	0
Parestesia	1	0
Término preferencial del MedDRA para el grupo de Clasificación	NUVIGIL (%)	Placebo (%)



Group Member

por órganos y sistemas	N=645	N=445
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5	1
Ansiedad	4	1
Depresión	2	0
Agitación	1	0
Nerviosismo	1	0
Humor depresivo	1	0
Trastornos renales y urinarios		
Poliuria	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea	1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	2	0
Dermatitis por contacto	1	0
Hiperhidrosis	1	0

* Para estudios clínicos de doble ciego controlados con placebo para SWD, OSA y narcolepsia, la incidencia está redondeada al porcentaje entero más cercano. Solo se incluyen aquellos eventos para los cuales la incidencia es mayor en pacientes que recibieron NUVIGIL que en los que recibieron placebo.

Dependencia de dosis de los eventos adversos

En los estudios clínicos controlados previos a la aprobación que compararon dosis de 150 mg/día y 250 mg/día de NUVIGIL y de placebo, los únicos eventos adversos que parecieron estar relacionados con la dosis fueron dolor de cabeza, sarpullido, depresión, sequedad bucal, insomnio y náuseas. Consultar la Tabla 2 para ver información adicional.

Tabla 2. Incidencia de experiencias adversas dependientes de la dosis que aparecen con el tratamiento por dosis y por tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos controlados con placebo* para OSA, narcolepsia y SWD con NUVIGIL (150 mg y 250 mg)

Término preferencial del MedDRA para el grupo de Clasificación por órganos y sistemas	NUVIGIL 250 mg (%) N=198	NUVIGIL 150 mg (%) N=447	NUVIGIL Combinado (%) N=645	Placebo (%) N=445
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	9	6	7	3
Sequedad bucal	7	2	4	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	23	14	17	9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	6	4	5	1
Depresión	3	1	2	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido	4	1	2	<1

* Cuatro estudios clínicos de doble ciego controlados con placebo para SWD, OSA y narcolepsia.



Group Member

Cambios de laboratorio

Se monitorearon los parámetros de análisis de orina, química clínica y hematología durante los estudios. Se descubrió que los niveles plasmáticos medios de gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) eran más altos después de la administración de NUVIGIL, pero no del placebo. Sin embargo, algunos sujetos demostraron elevaciones de GGT o FA fuera del rango normal. No se observaron diferencias aparentes en la alanina aminotransferasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST), las proteínas totales, albúmina o bilirrubina total, aunque hubo casos raros de elevaciones aisladas del AST y/o de la ALT. Se observó un único caso de pancitopenia leve después de 35 días de tratamiento, que se resolvió con la discontinuación del fármaco. En los estudios clínicos, se observó una pequeña disminución media del punto de referencia en el ácido úrico en sangre en comparación con el grupo que recibió un placebo. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Cambios en los signos vitales

El monitoreo de la presión arterial en estudios controlados previos a la aprobación para OSA, SWD y narcolepsia demostraron pequeños aumentos promedio en la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes que recibieron NUVIGIL, en comparación con pacientes que recibieron placebo (1,2 a 4,3 mmHg en los diversos grupos experimentales). También se observó que una proporción levemente mayor de pacientes que recibieron NUVIGIL necesitó comenzar a utilizar medicamentos antihipertensivos o aumentar su uso (2,9%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,8%). Hubo un pequeño, pero consistente, aumento promedio del pulso sobre el grupo de placebo en estudios controlados previos a la aprobación. Este aumento varió entre 0,9 y 3,5 PPM. [*consultar Advertencias y Precauciones*]

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

Es posible que los síntomas de sobredosis de NUVIGIL sean similares a los producidos por el modafinilo. Los síntomas de sobredosis en estudios clínicos de modafinilo incluyeron excitación o agitación, insomnio y elevaciones entre leves y moderadas en los parámetros hemodinámicos. En la experiencia posterior a la comercialización de modafinilo, no ha habido informes de sobredosis fatales que involucraran solamente modafinilo (dosis de hasta 12 gramos). Las sobredosis que involucraron varias drogas, incluyendo modafinilo, tuvieron resultados fatales. Los síntomas que más a menudo acompañaron la sobredosis de modafinilo, por sí solo o en combinación con otras drogas, incluyeron insomnio; síntomas del sistema nervioso central, como por ejemplo inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones; cambios digestivos, como náuseas y diarrea; y cambios cardiovasculares, como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho.

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para los efectos tóxicos de una sobredosis de NUVIGIL. Dichas sobredosis deben manejarse con atención principalmente de apoyo, incluyendo el monitoreo cardiovascular. En caso de que no haya contraindicaciones, se debe considerar la emesis inducida o el lavado gástrico. No existen datos que sugieran la utilidad de la diálisis o acidificación o alcalinización urinaria en la mejora de la eliminación de la droga.



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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C

PRESENTACIONES

NUVIGIL 50 mg, 150mg y 250mg: Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°:

Elaborado por:

Anesta LLC/Cephalon, Inc.; 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, Utah (UT) 84116, ESTADOS UNIDOS

Acondicionado por:

PLIVA Hrvastka d.o.o., Prilaz Baruna Filipovica 25, Zagreb, 1000, Croacia.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

anmat

IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**NUVIGIL
ARMODAFINILO 50mg**

Lote N°:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



COLOMBO Rosana Beatriz



IVAX Argentina SA
Gerencia



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**NUVIGIL
ARMODAFINILO 150mg**

Lote N°:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**NUVIGIL
ARMODAFINILO 250mg**

Lote N°:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Contenido: 30 comprimidos

**NUVIGIL
ARMODAFINILO 150mg
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FORMULA

Cada comprimido de 150 mg de NUVIGIL contiene:

Armodafinilo	150 mg
Lactosa Monohidrato	107,7 mg
Celulosa Microcristalina	39,0 mg
Almidón Pregelatinizado	40,8 mg
Povidona K29/K32	19,5 mg
Croscarmelosa Sódica	15,0 mg
Estearato de Magnesio	3,0 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado por:

Anesta LLC/Cephalon, Inc.; 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, Utah (UT) 84116, ESTADOS UNIDOS

Acondicionado por:

PLIVA Hrvastka d.o.o., Prilaz Baruna Filipovica 25, Zagreb, 1000, Croacia.

Comercializado por: IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Presentaciones: un frasco conteniendo 30 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo
no puede repetirse sin una nueva re



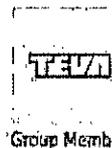
gilancia médica y



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Contenido: 30 comprimidos

**NUVIGIL
ARMODAFINILO 250mg
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FORMULA

Cada comprimido de 250 mg de NUVIGIL contiene:

Armodafinilo	250 mg
Lactosa Monohidrato	179,5 mg
Celulosa Microcristalina	65,0 mg
Almidón Pregelatinizado	68,0 mg
Povidona K29/K32	32,5 mg
Croscarmelosa Sódica	25,0 mg
Estearato de Magnesio	5,0 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 20° y 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado por:

Anesta LLC/Cephalon, Inc.; 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, Utah (UT) 84116, ESTADOS UNIDOS

Acondicionado por:

PLIVA Hrvastka d.o.o., Prilaz Baruna Filipovica 25, Zagreb, 1000, Croacia.

Comercializado por: IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Presentaciones: un frasco conteniendo 30 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo
no puede repetirse sin una nueva re



gilancia médica y



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



7 de noviembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 12359

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58172

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000349-15-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ARMODAFINILO 50 mg - COMPRIMIDO	643642
ARMODAFINILO 150 mg - COMPRIMIDO	643655
ARMODAFINILO 250 mg - COMPRIMIDO	643668

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Córdoba 1402

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 04 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 12359
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58172

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NUVIGIL

Nombre Genérico (IFA/s): ARMODAFINILO

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ARMODAFINILO 150 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 107,7 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 39 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 40,8 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 19,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 60 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA13

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: NUVIGIL está indicado para estimular el estado de vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con la apnea obstructiva del sueño (OSA, por sus siglas en inglés), narcolepsia o trastorno del sueño en trabajadores de turnos nocturnos (SWD, por sus siglas en inglés). En pacientes con OSA,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



NUVIGIL está indicado para tratar la somnolencia excesiva, y no como un tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento indicado para un paciente es la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), se debe hacer el máximo esfuerzo por realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de indicar el uso de NUVIGIL para la somnolencia excesiva. Si se utiliza NUVIGIL de manera coadyuvante con CPAP, es necesario alentar y evaluar periódicamente el cumplimiento de CPAP.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANESTA LLC/CEPHALON, INC.	4745 WILEY POST WAY, SALT LAKE CITY, UTAH, UT 84116		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPÚBLICA DE CROACIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPÚBLICA DE CROACIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7425/12 4934/13	JUAN JOSE CASTELLI 6701	MUNRO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caberós 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: NUVIGIL

Nombre Genérico (IFA/s): ARMODAFINILO

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ARMODAFINILO 250 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 179,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 65 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 68 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 32,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 60 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO APLICA

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA13

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: NUVIGIL está indicado para estimular el estado de vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con la apnea obstructiva del sueño (OSA, por sus siglas en inglés), narcolepsia o trastorno del sueño en trabajadores de turnos nocturnos (SWD, por sus siglas en inglés). En pacientes con OSA, NUVIGIL está indicado para tratar la somnolencia excesiva, y no como un tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento indicado para un paciente es la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), se debe hacer el máximo esfuerzo por realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de indicar el uso de NUVIGIL para la somnolencia excesiva. Si se utiliza NUVIGIL de manera coadyuvante con CPAP, es necesario alentar y evaluar periódicamente el cumplimiento de CPAP.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País	
ANESTA LLC/CEPHALON, INC.	4745 WILEY POST WAY, SALT LAKE CITY, UTAH, UT 84116		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)	

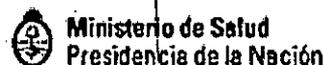
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPUBLICA DE CROACIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPÚBLICA DE CROACIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	7425/12 4934/13	JUAN JOSE CASTELLI 6701	MUNRO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: NUVIGIL

Nombre Genérico (IFA/s): ARMODAFINILO

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

ARMODAFINILO 50 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 35,9 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 13 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 13,6 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 6,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: UN ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 60 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA ENTRE 20°C Y 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA13

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: NUVIGIL está indicado para estimular el estado de vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con la apnea obstructiva del sueño (OSA, por sus siglas en inglés), narcolepsia o trastorno del sueño en trabajadores

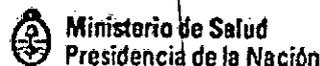
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



de turnos nocturnos (SWD, por sus siglas en inglés). En pacientes con OSA, NUVIGIL está indicado para tratar la somnolencia excesiva, y no como un tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento indicado para un paciente es la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), se debe hacer el máximo esfuerzo por realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de indicar el uso de NUVIGIL para la somnolencia excesiva. Si se utiliza NUVIGIL de manera coadyuvante con CPAP, es necesario alentar y evaluar periódicamente el cumplimiento de CPAP.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANESTA LLC/CEPHALON, INC.	4745 WILEY POST WAY, SALT LAKE CITY, UTAH, UT 84116		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPÚBLICA DE CROACIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PLIVA HRVATSKA D.O.O	25 PRILAZ BARUNA FILIPOVICA, 10000 ZAGREB		CROACIA (REPUBLICA DE CROACIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

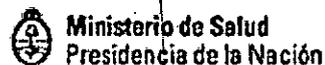
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



IVAX ARGENTINA SA	7425/12 4934/13	JUAN JOSE CASTELLI 6701	MUNRO - BUENOS AIRES	ARGENTINA
-------------------	-----------------	----------------------------	----------------------------	-----------

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000349-15-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA