

DISPOSICIÓN N° 6310



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 07 DE AGOSTO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000361-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

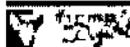
CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



DISPOSICIÓN N° 6310



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

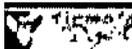
Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 6310



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 135 y nombre/s genérico/s MODAFINILO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 19/05/2015 11:43:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 19/05/2015 11:43:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 25/06/2014 17:45:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 19/05/2015 11:43:54.

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 6310



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

" EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000361-13-7



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ARI 135
MODAFINILO
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ARI 135 y para qué se utiliza
2. Antes de tomar ARI 135
3. Cómo tomar ARI 135
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ARI 135
6. Información adicional

1. Qué es ARI 135 y para qué se utiliza

El principio activo de los comprimidos es Modafinilo.

ARI 135 está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes adultos con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, y trastornos del sueño por trabajo nocturno.

2. Antes de tomar Modafinilo

No tome Modafinilo

- si es **alérgico** (hipersensible) a Modafinilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- si padece **problemas del corazón** o **presión sanguínea alta**. Su médico le practicará controles regulares mientras esté en tratamiento con Modafinilo.
- si alguna vez ha padecido **depresión, abatimiento, ansiedad, psicosis** (pérdida de contacto con la realidad) o **manía** (hiperexcitación o sentimiento de exaltación del humor) o **trastorno bipolar**, puesto que Modafinilo puede empeorar su condición.
- si padece una enfermedad del **riñón** o del **hígado** (ya que necesitará tomar una dosis menor).
- si en el pasado ha tenido problemas con el **alcohol** o con **drogas**.

Los niños de edad inferior a 17 años no deben tomar este medicamento.

Otros aspectos a comentar con su médico o su farmacéutico

- Algunas personas han notificado pensamientos o comportamientos suicidas o agresivos mientras tomaban este medicamento. Informe a su médico inmediatamente si nota que se encuentra deprimido, siente agresividad u hostilidad hacia otras personas o tiene pensamientos suicidas u otros cambios en su comportamiento (ver sección 4). Puede pedirle a un miembro de su familia o un amigo cercano que le ayude a vigilar si presenta signos de depresión u otros cambios en su comportamiento.
- Este medicamento puede hacerle sentir que lo necesita (dependencia) tras usarlo durante largo tiempo.

Si necesita tomarlo durante un largo período de tiempo, su médico controlará periódicamente si sigue siendo el medicamento apropiado para usted.

Toma de Modafinilo con otros medicamentos

Las interacciones medicamentosas pueden cambiar la acción de sus medicamentos o aumentar su riesgo de sufrir efectos secundarios graves. Este documento no contiene todas las posibles interacciones entre medicamentos. Lleve consigo una lista de todos los productos que usa (incluidos los de prescripción / medicamentos sin receta y productos herbales) y compártala con su médico y farmacéutico. No iniciar, detener o cambiar la dosificación de ningún medicamento sin la aprobación de su médico.

Algunos productos que pueden interactuar con este medicamento incluyen:

- medicamentos para la presión arterial alta (por ejemplo, beta-bloqueadores como atenolol / metoprolol, clonidina, metildopa, prazosina),
- anticoagulantes (por ejemplo, warfarina),
- fármacos que afectan las enzimas hepáticas que eliminan el modafinilo de su organismo (por ejemplo, antifúngicos azoles como itraconazol / ketoconazol, rifamicinas como rifabutin / rifampina, medicamentos anticonvulsivos como carbamazepina / fenobarbital).
- El modafinilo puede acelerar o retardar la eliminación de otros fármacos de su organismo al afectar ciertas enzimas hepáticas. Los fármacos afectados incluyen ciertos antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos como clomipramina / desipramina, ISRS como fluoxetina, fluvoxamina), ciclosporina, diazepam, fenitoína, propranolol, teofilina, triazolam.
- Anticonceptivos hormonales (incluidos píldora anticonceptiva, implantes, dispositivos intrauterinos (DIUs) y parches). Deberá considerar otros métodos anticonceptivos mientras tome modafinilo y durante al menos dos meses más tras interrumpir el tratamiento, puesto que modafinilo disminuye su eficacia. También dígame a su médico si Ud. presenta pérdidas o sangrado, ya que estos pueden ser signos de que su anticonceptivo no esté funcionando bien.
- Revise las etiquetas de todos sus medicamentos (por ejemplo, productos para la tos y el resfriado, suplementos dietéticos) porque pueden contener ingredientes (por ejemplo, pseudoefedrina, efedra ma huang), que podrían aumentar su frecuencia cardíaca o la presión arterial. Consulte a su farmacéutico acerca del uso seguro de estos productos.

Evite beber grandes cantidades de bebidas que contengan cafeína (café, té, refrescos de cola). La cafeína puede aumentar los efectos secundarios de este medicamento.

El modafinilo es muy similar a armodafinil. No tome medicamentos que contengan armodafinilo durante el uso de modafinilo.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada (o cree que pudiera estarlo), si está planeando quedarse embarazada o está en período de lactancia, no debe tomar Modafinilo. No se conoce si este medicamento puede dañar al feto.

Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados para usted mientras esté en tratamiento con Modafinilo (y dos meses después de interrumpirlo) o si tiene cualquier otra duda.

Conducción y uso de máquinas

Modafinilo puede producir visión borrosa o mareos en 1 de cada 10 pacientes. Si nota alguno de estos efectos o nota que aún siente somnolencia mientras toma esta medicación, evite conducir vehículos o utilizar máquinas.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene Modafinilo que puede producir un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

Información importante sobre alguno de los componentes de ARI 135

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Modafinilo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua.

Adultos

La dosis habitual es de 200 mg al día.

En determinados casos, es posible que su médico decida aumentarle la dosis diaria hasta 400 mg.

Pacientes ancianos (edad superior a 65 años)

La dosis habitual es de 100 mg al día.

Su médico únicamente aumentará la dosis diaria (hasta un máximo de 400 mg al día) si usted no padece trastornos de hígado o riñón.

Adultos con trastornos graves de hígado o riñón

La dosis habitual es de 100 mg al día.

Su médico revisará periódicamente el tratamiento para comprobar que es adecuado para usted.

Si toma más Modafinilo del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte inmediatamente a su médico, vaya al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666/2247

Hospital Posadas, Tel.: 4658-7777/3001

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Lleve consigo este prospecto y el resto de los comprimidos.

Si olvida tomar Modafinilo

Si olvida tomar su medicamento, tome la siguiente dosis en el momento habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Modafinilo puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa la toma de este medicamento e **informe inmediatamente a su médico** si:

- Padece dificultad respiratoria o comienza a experimentar hinchazón de la cara, de la boca o la garganta.
- Padece erupción cutánea o picor (especialmente si afectan a todo el cuerpo).
- Nota cualquier cambio en su salud mental y bienestar. Estos signos pueden incluir:
 - Cambios de humor,
 - Agresión u hostilidad,
 - Olvidos o confusión,
 - Sensación de extrema felicidad,
 - Hiperexcitación o hiperactividad,
 - Ansiedad o nerviosismo,
 - Depresión,
 - Agitación.

Otros efectos adversos incluyen los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes:

Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes:

Mareo

Somnolencia, cansancio extremo o dificultad para conciliar el sueño (insomnio)

Taquicardia

Dolor en el pecho

Sequedad de boca

Pérdida de apetito, indigestión, diarrea o estreñimiento

Debilidad.

Hormigueo en manos o pies.

Visión borrosa.

Resultados anormales en los análisis de sangre que muestran la función del hígado (aumento de enzimas hepáticas).

Efectos adversos poco frecuentes:

Dolor de espalda, espasmos o temblores

Síntomas de fiebre del heno incluidos goteo y picores en la nariz u ojos lagrimosos.

Aumento de la tos, asma o falta de aliento.

Sudoración.

Cambios en la presión sanguínea (aumento o disminución), alteración del registro del corazón (ECG) y latidos del corazón irregulares o inusualmente lentos.

Dificultad para tragar, hinchazón de la lengua o llagas en la boca.

Exceso de gases, sed o alteración del gusto.

Ganas de vomitar.

Migraña.

Visión anormal.

Orina anormal.

Si experimenta efectos adversos, ante la menor duda consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Modafinilo

Mantener en su envase original, a temperatura inferior a 30°C.

No utilice ARI 135 después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Información Adicional

El principio activo es Modafinilo. Cada comprimido de 200 mg contiene: **Modafinilo 200,00 mg.**

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101 214,00 mg, Lactosa 50,00 mg; Croscarmelosa sódica 15,00 mg, PVP 12,00 mg, Lauril sulfato de sodio 15,00 mg; Dióxido de Silicio 0,50 mg, Óxido de hierro amarillo 0,50 mg; Estearato de Magnesio 5,00 mg.

Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478

Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la pagina web de la ANMAT:: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentaciones

ARI 135 se presenta en envases de 10, 20, 30, 500 (UHE) y 1000 (UHE) comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de la última revisión .../.../...



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954

Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 135
MODAFINILO
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS:

Cada comprimido de 200 mg de Modafinilo contiene:

Modafinilo	200,00 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina PH 101	214,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
PVP	12,00 mg
Lauril sulfato de sodio	15,00 mg
Dióxido de silicio	0,50 mg
Oxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Psicoestimulante. Simpaticomimético de acción central.

CODIGO ATC: N06BA07

INDICACIONES

ARI 135 está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes adultos con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia (según diagnóstico DSM IV), síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSA; por sus siglas en inglés) , y trastornos del sueño por trabajo nocturno (SWSD)

En el caso del síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSA), Modafinilo está indicado como tratamiento adyuvante estándar para la obstrucción subyacente.

Si la terapia elegida para el paciente fuese la presión positiva y continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), deberán realizarse los esfuerzos máximos para tratar al paciente con dicha terapia durante un tiempo adecuado antes de iniciar el tratamiento con ARI 135.

Si ARI 135 se utilizase en forma coadyuvante de la CPAP, será necesario supervisar y realizar una evaluación periódica del tratamiento.

En todos los casos, será de vital importancia dirigir una atención cuidadosa al diagnóstico y al tratamiento del trastorno del sueño subyacente. Quienes estén a cargo de dicho diagnóstico y del tratamiento a seguir, deberán tener en cuenta que en algunos pacientes los trastornos del sueño que contribuyen con el estado de excesiva somnolencia diurna pueden ser más de uno. La eficacia del Modafinilo utilizado como terapia a largo plazo (más de 9 semanas en los ensayos clínicos de narcolepsia, y 12 semanas en los ensayos clínicos de OSA y de trastorno del sueño por trabajo nocturno (SWSD)) aún no ha sido evaluada sistemáticamente en los estudios controlados con placebo. El médico que decida prescribir ARI 135 durante un tiempo prolongado en pacientes con narcolepsia OSA o SWSD deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo para cada paciente en forma individual.

ACCION FARMACOLOGICA

Farmacodinamia

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

A concentraciones farmacológicamente activas, el Modafinilo no se une a los principales receptores involucrados en la regulación del estado de sueño y vigilia, incluyendo aquellos para noadrenalina,

serotonina, dopamina GABA, adenosina, Histamina-3, melatonina o benzodiazepinas. El Modafinilo tampoco inhibe la actividad de la MAO B o de las fosfodiesterasas II-V.

Aun cuando la alerta inducida por Modafinilo puede atenuarse mediante el antagonista del adrenoceptor α_1 , prazosin, en otros sistemas de ensayo (p.ej. conducto deferente) que responden a los agonistas de adrenoceptores α , Modafinilo es inactivo.

El Modafinilo no constituye un agonista directo o indirecto de los receptores dopaminérgicos. In Vitro, el Modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Esta actividad ha sido asociada in vivo con el aumento de los niveles de dopamina extracelular en algunas regiones del cerebro de animales.

En un modelo preclínico el despertar inducido por anfetamina, pero no por Modafinilo, fue antagonizado por el haloperidol, receptor antagonista de la dopamina.

En el gato, dosis equivalentes que favorecen el alerta, de metilfenidato y anfetamina, aumentan la activación neuronal en el cerebro, mientras que Modafinilo a diferencia de los estimulantes psicomotores clásicos, afecta predominantemente las regiones cerebrales implicadas en la regulación de la excitación, sueño, alerta y vigilia.

La relación entre los efectos encontrados en gatos y los efectos de Modafinilo en humanos es desconocido.

Ambos enantiómeros ópticos de Modafinilo (L- y D-enantiomero) poseen acciones farmacológicas similares en animales. Los 2 metabolitos mayores del Modafinilo, el Modafinilo ácido y el Modafinilo sulfona, no parecen contribuir con las propiedades activadoras del Modafinilo.

Farmacocinética

Modafinilo es un compuesto racémico y sus enantiómeros presentan farmacocinéticas diferentes, (por ejemplo el t1/2 de eliminación del isómeros R es tres veces mayor a la del isómero D, en humanos adultos). Los enantiómeros no se interconvierten. En estado estacionario, la exposición total al isómero L es aproximadamente 3 veces la del isómero D. La concentración mínima de Modafinilo circulante ($C_{min_{ss}}$) después de una dosis única diaria consiste en un 90% del isómero L y 10 % del isómero D.

La vida media efectiva de eliminación luego de múltiples dosis es de alrededor de 15 horas.

Los enantiómeros del Modafinilo poseen cinética lineal luego de dosis múltiples de 200- 600 mg/día en una toma diaria en voluntarios sanos. El estado aparente de equilibrio del Modafinilo total y del L-Modafinilo se alcanza después de 2 a 4 días.

Absorción

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

Distribución

El Modafinilo tiene buena distribución en los tejidos corporales con un volumen aparente de distribución ($\approx 0,9$ l/kg) mayor que el volumen total de agua corporal (0,6 l/kg). En plasma humano, in vitro, el Modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas ($\approx 60\%$, principalmente a la albúmina). A concentraciones séricas obtenidas en el estado de equilibrio luego de dosis de 200 mg/día, el Modafinilo no modificó la unión a proteínas de la warfarina, diazepam ni propranolol. Aún a mayores concentraciones (1.000 μ M; mayor a 25 veces la $C_{máx}$ de 40 μ M con 400 mg/día en estado estacionario), el Modafinilo no mostró efecto sobre la unión de la warfarina. El Modafinilo ácido a concentraciones mayores a 500 μ M disminuye la ligadura proteica de la warfarina, pero estas concentraciones son más de 35 veces mayores a aquéllas que se alcanzan terapéuticamente.

Metabolismo y eliminación

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

En adultos, pudo observarse a veces, disminución del los niveles de Modafinilo después de semanas de múltiples dosis, lo que sugiere autoinducción, pero la magnitud de las disminuciones y la inconsistencia de su ocurrencia sugieren que su importancia clínica es mínima. Significativa

acumulación de Modafinilo sulfona se observó después de múltiples dosis debido a su larga vida media de eliminación de 40 hs.

La inducción de las enzimas metabolizadoras hepáticas, principalmente CYP450 3A4, también ha sido observada luego de la incubación de cultivos primarios de hepatocitos humanos con Modafinilo. (Ver PRECAUCIONES)

Interacciones Droga-Droga:

En base a datos in vitro, Modafinilo es metabolizado parcialmente por la subfamilia 3A del citocromo P450 (CYP3A4). En suma, Modafinilo tiene potencial para inhibir CYP2C19, suprimir CYP2C9, e inducir CYP3A4, CYP2B6 y CYP1A2.

Debido a que Modafinilo y Modafinilo sulfona son inhibidores reversibles de la enzima metabolizadora de drogas CYP2C19, la co-administración de modafinilo con drogas como diazepam, fenitoína y propranolol, que son eliminadas a través de esa vía, puede incrementar los niveles circulantes de estos compuestos. Además, en pacientes con déficit de la enzima CYP2D6 (e.j. entre el 7-10 % de la población blanca, similar o menor en otras poblaciones), y que son tratados con antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina el metabolismo vía CYP2C19, puede verse incrementado por co-administración de Modafinilo. Por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de dosis para pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos o medicaciones similares. (Ver PRECAUCIONES, Interacción de drogas).

Un estudio in vitro demostró que armodafinilo (uno de los enantiómeros de Modafinilo), es un sustrato de P-glicoproteína.

La co-administración de Modafinilo con otras drogas con actividad sobre el SNC como metilfenidato y dextroanfetamina no alteró significativamente la farmacocinética de la droga.

Se encontró que la administración crónica de 400 mg de Modafinilo disminuye la exposición sistémica de dos sustratos de CYP3A4, etinilestradiol y triazolam, después de la administración oral, lo que sugiere que CYP3A4 ha sido inducido. La administración crónica de Modafinilo puede incrementar la eliminación de sustratos de CYP3A4. Pueden ser necesarios ajustes de dosis para pacientes tratados con éstas o similares medicaciones. (Ver PRECAUCIONES, Interacción de drogas).

Se observó una supresión relacionada con la concentración aparente de la actividad de CYP2C9 en hepatocitos humanos después de la exposición in vitro al modafinilo lo que sugiere que existe una potencial interacción metabólica entre el modafinilo y los sustratos de esta enzima (por ejemplo, S-warfarina, fenitoína). Sin embargo, en un estudio de interacción en voluntarios sanos, el tratamiento crónico con Modafinilo no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de la warfarina en comparación con el placebo.

(Ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas, otras drogas, la warfarina).

Poblaciones Especiales

Efecto de género: la farmacocinética de Modafinilo no se ve afectada por el género.

Efecto de la edad : Se observó una ligera disminución (~ 20%) en el clearance oral (CL / F) de Modafinilo en un estudio de dosis única en 200 mg en 12 pacientes con una edad media de 63 años (rango 53-72 años), pero el cambio se consideró que no es clínicamente significativo. En un estudio de dosis múltiple (300 mg / día) en 12 pacientes con una edad media de 82 años (rango 67-87 años), los niveles medios de Modafinilo en plasma fueron aproximadamente dos veces superiores a las históricamente obtenidos en sujetos más jóvenes. Debido a los efectos potenciales de las múltiples medicaciones concomitantes con la que la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados, la diferencia aparente en la farmacocinética de Modafinilo puede no ser atribuible exclusivamente a los efectos del envejecimiento. Sin embargo, los resultados sugieren que el clearance de Modafinilo puede reducirse en los ancianos (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

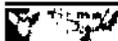
Efecto de la raza: la influencia de la raza en la farmacocinética de Modafinilo aún no ha sido estudiada.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal crónica severa (aclaramiento de creatinina hasta 20 ml/min) no afectó de modo significativo la farmacocinética de Modafinilo administrado a la dosis de 200 mg, aunque la exposición al Modafinilo ácido aumentó 9 veces. (Ver PRECAUCIONES).

Insuficiencia hepática: En pacientes con cirrosis, el clearance tras administración oral de Modafinilo se redujo en aproximadamente el 60% y se duplicó la concentración en el estado de equilibrio, en comparación con los valores de sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe reducir la dosis de Modafinilo (ver PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual de ARI 135 es de 200 mg/día, administrada en una toma diaria.



Se pueden utilizar dosis de hasta 400 mg administradas en una sola toma o dos tomas, en pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis inicial de 200 mg de Modafinilo.

Para pacientes con narcolepsia y apnea obstructiva del sueño (OSA): El Modafinilo deberá administrarse en una dosis única por la mañana.

Pacientes con trastorno del sueño por trabajo nocturno (SWSD): El Modafinilo deberá administrarse aproximadamente una hora antes de comenzar el turno de trabajo.

Se deberán realizar ajustes de dosis en pacientes que recibieran en forma concomitante, fármacos que se metabolizan por el CYP3A4, como triazolam y ciclosporina (ver: *PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas*).

Pacientes con severo deterioro hepático: Deberá reducirse la dosis de Modafinilo a la mitad de la dosis habitual. (Ver farmacología y precauciones).

Pacientes con deterioro renal: No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes con severo deterioro renal. (Ver farmacología y precauciones).

Pacientes de edad avanzada: En pacientes ancianos, la eliminación del Modafinilo y sus metabolitos puede estar reducida, por lo cual es conveniente emplear dosis menores (100 mg). (Ver farmacología y precauciones)

CONTRAINDICACIONES

ARI 135 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Modafinilo o a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Erupciones cutáneas graves, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS)

Se ha descrito la aparición de erupciones cutáneas graves asociadas al uso de Modafinilo después de iniciar el tratamiento, que obligaron a la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento.

No ha sido aprobado el uso de Modafinilo en pacientes pediátricos para ninguna indicación.

En ensayos clínicos con Modafinilo, la incidencia de erupción cutánea que motivara el abandono fue aproximadamente del 0,8% (13 de 1.585) en pacientes pediátricos (edad < 17 años); esto incluye 1 caso de posible síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y 1 caso de reacción multiorgánica de hipersensibilidad. **Se debe suspender la administración de Modafinilo ante los primeros signos de erupciones cutáneas y no debe reiniciarse.**

Muchos casos fueron asociados con fiebre y otras anormalidades (ej. Vómitos, leucopenia). El tiempo medio de erupción que resultó en discontinuación fue de 13 días. Ninguno de estos casos se observaron en los 380 pediátricos que recibieron placebo. No se reportaron casos serios de erupciones en ensayos clínicos con adultos (0 de 4,264) tratados con Modafinilo.

En la experiencia mundial postcomercialización se han notificado, en raras ocasiones, casos de reacciones cutáneas graves o con compromiso vital, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y exantema acompañado de eosinofilia y síntomas sistémicos causado por fármacos (DRESS) en adultos y niños.

No hay factores que sean conocidos para predecir el riesgo de aparición o la gravedad de la erupción asociado con Modafinilo. Casi todos los casos de erupción grave asociada con Modafinilo ocurrió dentro de 1 a 5 semanas después de iniciar el tratamiento. Sin embargo, casos aislados han sido reportados después de un tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses). De acuerdo con ello, la duración de la terapia no puede ser considerada como un medio para predecir el riesgo potencial de la aparición de una erupción.

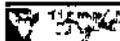
Aunque erupciones cutáneas benignas también se producen con Modafinilo, no es posible predecir de forma fiable qué erupciones demostrarán ser graves. En consecuencia, el Modafinilo debe ser normalmente discontinuado ante el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con las drogas.

La interrupción del tratamiento puede no prevenir que una erupción se convierta en potencialmente mortal o en incapacidad o desfiguración permanente.

Angioedema y Reacciones anafilácticas

Un caso grave de angioedema y un caso de hipersensibilidad (con erupción cutánea, disfagia y broncoespasmo), se observó entre los 1,595 pacientes tratados con armodafinilo, el enantiómero R de Modafinilo (que es la mezcla racémica). Ninguno de estos casos se observaron en ensayos clínicos de Modafinilo.

Sin embargo, el angioedema se ha reportado en la experiencia post-comercialización con Modafinilo.



Los pacientes deben ser advertidos de suspender el tratamiento e informar inmediatamente a su médico ante cualquier signo o síntomas sugestivos de angioedema o anafilaxia (por ejemplo, hinchazón de la cara, ojos, labios, la lengua o la laringe; dificultad para tragar o respirar; ronquera).

Reacción multiorgánica de hipersensibilidad

En la experiencia post-comercialización se han producido reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad, incluido un desenlace fatal, en asociación temporal estrecha con el inicio del tratamiento con Modafinilo.

Aun cuando se han dado un número limitado de notificaciones, las reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad pueden resultar en hospitalización o constituir un riesgo para la vida. No existen factores de los que se conozca su carácter predictivo del riesgo de aparición o de la gravedad de las reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad asociados al Modafinilo. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; no obstante, los pacientes presentaron, típicamente si bien no exclusivamente, fiebre y erupción cutánea asociadas a afectación de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, alteraciones de los tests de funcionalidad hepática, alteraciones hematológicas (p.ej. eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia.

Debido a que la expresión de hipersensibilidad multiorgánica es variable, se pueden producir otros síntomas en sistemas orgánicos no descritos aquí.

En caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad multiorgánica debe suspenderse la administración de Modafinilo.

Aunque no hay informes de casos que indiquen sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con las drogas asociadas con la hipersensibilidad multiorgánica indicaría que esto sea una posibilidad.

Somnolencia persistente

Los pacientes con somnolencia excesiva que reciban tratamiento con Modafinilo, deberán ser advertidos que su estado de alerta puede no retornar a los niveles normales. Además, los pacientes con excesiva somnolencia, aún los tratados con Modafinilo, deberán ser reevaluados en forma periódica y, si se considerara necesario, deberán ser advertidos sobre la inconveniencia de manejar o de realizar otras tareas riesgosas. Los médicos deberán estar advertidos de que muchos pacientes pueden no ser conscientes de su grado de somnolencia hasta que son interrogados directamente sobre el asunto.

Síntomas psiquiátricos

Experiencias adversas psiquiátricas han sido reportadas en pacientes tratados con Modafinilo. Eventos adversos posteriores a la comercialización asociados con el uso de Modafinilo han incluido la manía, delirios, alucinaciones e ideación suicida, provocando en algunos casos la hospitalización. Muchos, pero no todos, los pacientes tenían una historia psiquiátrica previa. Un voluntario varón sano desarrolló ideas de referencia, delirios paranoides y alucinaciones auditivas en asociación con dosis múltiples diarias de 600 Mg Modafinilo y privación del sueño. No hubo pruebas de psicosis 36 horas después de la discontinuación de la droga.

En ensayos clínicos controlados en adultos, los síntomas psiquiátricos que resultaron en discontinuación de tratamiento (con una frecuencia $\geq 0,3$ %), reportados más frecuentemente en pacientes tratados con Modafinilo comparados con los tratados con placebo fueron ansiedad (1%), nerviosismo (1%), insomnio (< 1 %), confusión (< 1%), agitación (<1 %) y depresión (<1%). Debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión, o manía.

Debe considerarse la posibilidad de exacerbación de síntomas psiquiátricos en pacientes tratados con Modafinilo. Si la posibilidad de desarrollo de síntomas psiquiátricos está presente, considerar la discontinuación de Modafinilo.

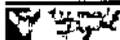
Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Diagnóstico de trastornos del sueño

El Modafinilo deberá ser administrado en pacientes que han recibido una evaluación completa de su cuadro de somnolencia excesiva y en quienes se haya realizado el diagnóstico correcto de narcolepsia, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño o trastorno del sueño en trabajadores con turno rotatorio de trabajo. Esta evaluación consiste generalmente en una historia completa y un examen físico y puede complementarse con pruebas de laboratorio. Algunos pacientes pueden presentar más de un trastorno del sueño que contribuya con su cuadro de somnolencia.



Generales

Si bien no hay evidencia de que el Modafinilo provoque deterioro funcional, cualquier droga que afecte al SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al manejar automóviles u otras máquinas potencialmente peligrosas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con ARI 135 no afecta su capacidad para desarrollar tales actividades.

Utilización de presión positiva continua de aire en pacientes (CPAP) con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

En pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, el Modafinilo está indicado como tratamiento coadyuvante al tratamiento estándar.

Si el tratamiento de elección en los pacientes con este cuadro es la utilización de presión positiva continua de aire, deberá intentarse este tratamiento por un período suficiente de tiempo antes de comenzar el tratamiento con Modafinilo.

Si se usa Modafinilo juntamente con la utilización de presión positiva continua de aire (CPAP), es necesario el seguimiento periódico del cumplimiento mismo.

Aparato cardiovascular

El Modafinilo no ha sido evaluado en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio reciente o angina inestable, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución.

En estudios clínicos con Modafinilo se observaron síntomas y signos como dolor torácico, palpitaciones, disnea y alteraciones isquémicas transitorias de la onda T en el ECG en tres pacientes en asociación con prolapso de válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda que no se utilice ARI 135 en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes con prolapso de válvula mitral que experimentaron el síndrome de prolapso de válvula mitral cuando recibieron estimulantes del SNC. Otros signos pueden incluir alteraciones isquémicas del ECG, dolor torácico, arritmias. Si se produce una nueva aparición de alguno de estos síntomas considerar la evaluación cardíaca.

Se ha monitoreado la presión arterial en pacientes tratados con Modafinilo en ensayos clínicos controlados, durante un lapso de 3 meses, no detectándose cambios clínicamente significativos en los promedios de las presiones sistólica y diastólica que recibieron Modafinilo en comparación con placebo. Sin embargo, en análisis retrospectivos de ensayos clínicos, se ha detectado una tendencia al aumento de uso de medicación antihipertensiva (2,4% de pacientes tratados con Modafinilo en comparación con el 0,7% de los tratados con placebo), sobre todo en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (3,4% vs. 1,1% en los pacientes tratados con placebo). Por lo tanto, puede resultar apropiado el control periódico de la presión arterial de los pacientes hipertensos.

Pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales

La efectividad de los anticonceptivos orales puede resultar reducida cuando se administra Modafinilo, aún luego de transcurrido un mes de suspendida su administración. (Ver PRECAUCIONES, Interacción de drogas). Por lo tanto, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo durante el tratamiento con Modafinilo y luego de transcurrido un mes de suspendido el mismo.

Pacientes en tratamiento con ciclosporina

Los niveles de ciclosporina en sangre pueden verse reducidos si se administra en forma conjunta con Modafinilo. Cuando estas drogas se utilizan en forma concomitante deberán monitorearse las concentraciones plasmáticas de ciclosporina en forma regular y ajustar la dosis en forma apropiada.

Sistema Nervioso Central

Se deberá tener precaución cuando se administre Modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos. Se registró un caso de ideas paranoideas, ilusiones y alucinaciones auditivas en un varón voluntario sano, en asociación con una ingesta de dosis múltiples de 600 mg y deprivación de sueño (ver: SOBREDOSIFICACION). No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la suspensión de la droga.

Pacientes con severo deterioro renal

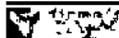
No hay información adecuada para determinar la seguridad y eficacia de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. (Ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA, Poblaciones especiales).

Pacientes con severo deterioro hepático

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

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos, la eliminación de Modafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia de la edad. (Ver ACCION FARMACOLOGICA y POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION)



Pacientes pediátricos

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la droga en pacientes menores de 17 años.

Información para pacientes

Se aconseja a los médicos hablar con los pacientes los siguientes temas antes de la prescripción de Modafinilo.

Modafinilo es indicado en pacientes que presentan niveles anormales de sueño. Modafinilo ha demostrado mejorar pero no eliminar la tendencia anormal a conciliar el sueño. Por lo tanto, los pacientes no deben modificar su comportamiento anterior en lo que respecta a las actividades potencialmente peligrosas (por ejemplo, conducir, manejar maquinaria) u otras actividades que requieren niveles adecuados de vigilia, hasta que el tratamiento con modafinilo haya demostrado que produce niveles de vigilia que permiten este tipo de actividades. Los pacientes deben ser advertidos de que no es reemplazo para el sueño.

Los pacientes deben ser informados de que puede ser fundamental que siga con su tratamiento previamente prescrito (por ejemplo, los pacientes con OSAHS que reciben CPAP deben seguir haciéndolo).

Los pacientes deben ser informados de la disponibilidad de un prospecto para el paciente, y debe ser instruido de leer el folleto antes de tomar Modafinilo.

Los pacientes deben ser advertidos de que contacten con su médico si experimentan dolor en el pecho, erupción, la depresión, ansiedad o síntomas de psicosis o manía.

Embarazo

Las pacientes deben notificar a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedar embarazadas durante el tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial aumento del riesgo de embarazo usando anticonceptivos esteroideos (incluyendo depot o implantes anticonceptivos) junto con Modafinilo y durante un mes después de la interrupción del tratamiento (ver Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad y el embarazo).

Lactancia

Las pacientes deben informar a su médico si están amamantando. Si fuera necesario su uso, suspenderá la lactancia.

En ambos casos (Embarazo o Lactancia) si el médico considera necesario el uso del fármaco evaluará relación riesgo beneficio.

Medicaciones concomitantes

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

Alcohol

Se debería advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol y ARI 135 no ha sido estudiado y que es prudente evitar la ingesta de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo este medicamento.

Reacciones alérgicas

Los pacientes deberían ser advertidos para que notifiquen a sus médicos si desarrollan erupción cutánea, urticaria, úlceras bucales, ampollas, descamación de la piel, dificultad para tragar o respirar o cualquier fenómeno relacionado a reacciones alérgicas.

Interacciones medicamentosas

Drogas que actúan a nivel del SNC

Metilfenidato: En un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la coadministración de Modafinilo (200 mg) con metilfenidato (40 mg) no produjo alteraciones significativas en la farmacocinética de ninguna de las drogas.

De todos modos, la absorción del Modafinilo puede verse retrasada aproximadamente una hora cuando se administra en forma conjunta con metilfenidato.

En un estudio clínico a dosis múltiples, en voluntarios sanos, se administró Modafinilo 200 mg / día durante 7 días una vez al día, seguido de 400 mg / día durante 21 días. La administración de metilfenidato (20 mg / día) durante 22-28 días de tratamiento con Modafinilo 8 horas después de la dosis diaria de Modafinilo no causó alteraciones significativas en la farmacocinética de Modafinilo.

Dextroanfetamina: en un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la administración simultánea de 200 mg de Modafinilo con 10 mg de dextroanfetamina no produjo ninguna alteración farmacocinética significativa en ninguna de las 2 drogas. De todos modos, la absorción de Modafinilo

puede resultar enlentecida en aproximadamente una hora cuando se administra en forma conjunta con dextroanfetamina.

Clomipramina: la administración en forma conjunta de una dosis única de clomipramina (50 mg) durante el primero de 3 días de tratamiento con Modafinilo (200 mg/día) en voluntarios sanos, no afectó la farmacocinética de ninguna de las drogas. De todos modos, se comunicó un caso de niveles aumentados de clomipramina y su metabolito activo desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con Modafinilo.

Triazolam: en un estudio de interacciones medicamentosas entre Modafinilo y etilestradiol, se administró 0,125 mg de triazolam durante los mismos días en los que se tomaron las muestras plasmáticas para realizar determinaciones farmacocinéticas de estradiol. Luego de las determinaciones se detectaron modificaciones en la $C_{máx}$ promedio y el $AUC_{0-\infty}$ del triazolam, con un descenso del 42 y del 59%, respectivamente, y una disminución de su vida media de eliminación de aproximadamente una hora, luego de la administración de Modafinilo.

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

Otras drogas

Warfarina: No hubo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de R- y S-warfarina en sujetos sanos que recibieron una dosis única de warfarina racémica (5 mg) luego de administración crónica de modafinilo (200 mg / día durante 7 días, seguido de 400 mg / día durante 27 días) con relación a los perfiles de los sujetos que recibieron placebo. Sin embargo, es recomendable monitoreo con más frecuencia del tiempo de protrombina / INR siempre que Modafinilo se administre conjuntamente con warfarina (Ver CLÍNICA Farmacología, farmacocinética, Interacciones medicamentosas).

Etinilestradiol: la administración de 200 mg/día de Modafinilo durante 7 días, seguidos por 400 mg diarios del fármaco durante 21 días, produjo una disminución del 11% en la $C_{máx}$ y del 18% en el AUC_{0-24} del etinilestradiol (administrado por vía oral con norgestimato). No hubo cambio aparente en la velocidad de eliminación de etinil estradiol.

Ciclosporina: se ha informado de un caso de interacción entre Modafinilo y ciclosporina un sustrato de CYP3A4, en una mujer de 41 años sometida a trasplante. Al cabo de un mes de administración de 200 mg/día de Modafinilo, los niveles sanguíneos de ciclosporina descendieron un 50%. La interacción se consideró debida a un aumento del metabolismo de la ciclosporina, dado que no se había observado ningún cambio de otro factor que afecte la biodisponibilidad de la droga. Puede ser necesario un ajuste de dosis.

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

En estudios in vitro con cultivos primarios de hepatocitos humanos, el Modafinilo produjo una leve inducción dosis-dependiente de los CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Si bien la inducción resultante en ensayos in vitro no predice necesariamente la respuesta in vivo, se debe tener precaución cuando se administre Modafinilo con drogas que son metabolizadas por estas enzimas, ya que se podría producir una disminución de los niveles plasmáticos de dichas drogas (ver: Otras drogas: Ciclosporina).

La exposición de hepatocitos humanos al Modafinilo in vitro, produjo una supresión, aparentemente concentración-dependiente, de la expresión CYP2C9, lo que sugiere una interacción potencial entre el Modafinilo y los sustratos de ese sistema enzimático (por ejemplo, S-warfarina y fenitoína). Sin embargo, en un ensayo clínico en voluntarios sanos, la administración crónica de Modafinilo no produjo una interacción significativa en la farmacocinética de la warfarina cuando se administró una dosis única de este fármaco comparado con placebo.

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos mostraron que el Modafinilo, a concentraciones farmacológicamente relevantes, tiene una capacidad de inhibir en forma reversible el CYP2C19. Este sistema enzimático es también inhibido en forma reversible con similar potencia por el metabolito Modafinilo sulfona. Si bien la concentración plasmática máxima de Modafinilo sulfona es mucho menor que la de la droga madre, el efecto combinado de ambos compuestos puede ocasionar una inhibición parcial sostenida de la enzima. Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C19, tales como el diazepam, propranolol, fenitoína o S-mefenitoína, pueden ver prolongada su eliminación cuando se administran en forma conjunta con Modafinilo y por lo tanto puede ser necesario realizar un ajuste de dosis.

Antidepresivos tricíclicos: el CYP2C19 provee una vía alternativa de metabolización para ciertos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo clomipramina y desipramina, los cuales son principalmente metabolizados por el CYP2D6.

En aquellos pacientes tratados con tricíclicos y que tienen déficit del CYP2D6 (por ejemplo los metabolizadores pobres de debrisoquina, que se estima constituyen un 7 a 10% de la población caucásica), el metabolismo vía el CYP2C19 puede estar sustancialmente incrementado. Por lo tanto, el Modafinilo puede causar un aumento de los niveles de tricíclicos en este subgrupo de pacientes. Los médicos deben estar alertas acerca de que puede ser necesaria una reducción de la dosis de antidepresivos tricíclicos en tales pacientes.

Fármacos que interactúan con el CYP3A4: debido a que el CYP3A4 participa en forma parcial en el metabolismo del Modafinilo, la coadministración con potentes inductores de este sistema

(carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o itraconazol), puede modificar los niveles plasmáticos del Modafinilo.

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico del Modafinilo no ha sido completamente evaluado. No obstante la dosis máxima recomendada en humanos, no han mostrado evidencias de tumorigénesis.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en los que el Modafinilo se administró en la dieta de ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas a dosis de 6, 30, y 60 mg / kg / día. La dosis más alta estudiada es 1,5 (ratón) o 3 (rata) veces mayor que la dosis diaria recomendada de humano adulto de Modafinilo (200 mg) sobre una base mg/m².

No hubo evidencia de tumorigénesis asociada con administración de Modafinilo en estos estudios. Sin embargo, puesto que el estudio en ratón utiliza una inadecuada alta dosis que no era representativa de una dosis máxima tolerada, se realizó un estudio posterior de carcinogenicidad en ratón transgénico Tg.AC. Las dosis evaluadas en el ensayo eran Tg.AC 125, 250, y 500 mg / kg / día, administrada por vía dérmica. No hubo evidencia de tumorigenicidad asociada con la administración de Modafinilo; sin embargo, este modelo de administración via dérmica no puede evaluar adecuadamente el potencial carcinogénico de un fármaco administrado por vía oral.

Mutagénesis

El Modafinilo no mostró evidencia de potenciales efectos mutagénicos o clastogénicos en ensayos in vitro tales como: ensayo de mutación bacteriana inversa, el test in vitro de linfoma de ratón/locus TK, el test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, ensayo de transformación celular en células de embrión de ratón BALB/3T3 ensayos en ausencia o presencia de activación metabólica, o ensayos in vivo (ratón de micronúcleo de la médula ósea).

El Modafinilo también fue negativo en el ensayo de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata.

Deterioro de la fertilidad

En estudios llevados a cabo en ratas de ambos sexos a las que se administró Modafinilo (arriba de 480 mg/kg/día) por vía oral antes y durante el apareamiento y continuando con las hembras hasta el día 7 de la gestación produce un aumento en el tiempo de apareamiento a la dosis más alta pero no se observaron efectos sobre la fertilidad o los parámetros reproductivos. La dosis no-efectiva fue de 240 mg / kg / día y se asoció con una concentración de Modafinilo en plasma (AUC) aproximadamente igual a la recomendada en humanos de 200 mg.

Embarazo:

En estudios realizados en ratas y conejos, el desarrollo toxicidad se observó a exposiciones clínicamente relevantes.

Modafinilo (50, 100, o 200 mg / kg / día) administrada por vía oral a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis causó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento de la resorción y un aumento de la incidencia de las variaciones viscerales y esqueléticas en el feto en la dosis más alta. La mayores dosis sin efecto de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas se asoció con una concentración plasmática de Modafinilo aproximadamente 0,5 veces el AUC en humanos a la dosis diaria recomendada (RHD) de 200 mg. Sin embargo, en un estudio posterior de hasta 480 mg / kg / día (concentración plasmática de Modafinilo aproximadamente 2 veces el AUC en humanos a la RHD) no tiene efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal.

La administración oral de armodafinilo (el R-enantiómero de Modafinilo; 60, 200, o 600 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio lugar a una mayor incidencia de variaciones fetales viscerales y esqueléticas en la dosis intermedia o superior y la disminución del peso corporal fetal en la dosis más alta. La dosis sin efecto de toxicidad para el desarrollo embriofetal de la rata fueron asociados a una concentración plasmática de armodafinilo (AUC) aproximadamente una décima parte del AUC para armodafinilo en humanos tratados con Modafinilo a la RHD.

La administración de Modafinilo a ratas durante la gestación y lactancia a dosis orales de hasta 200 mg / kg / día resultó en disminución de la viabilidad de las crías a dosis superiores a 20 mg / kg / día (Modafinilo en plasma AUC aproximadamente 0,1 veces el AUC en humanos a la enfermedad hemorrágica del conejo). No se observaron efectos en el desarrollo postnatales y en los parámetros de la neuroconducta en crías sobrevivientes.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dos casos de retraso intrauterino del crecimiento y un caso de aborto espontáneo han sido reportados en asociación con armodafinilo y Modafinilo. Aunque la farmacología de Modafinilo y armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparten algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Algunos de estos fármacos se han asociado con retraso del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos. Se desconoce si los casos reportados están relacionados con las drogas.

Modafinilo se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Parto y trabajo de parto

El efecto del Modafinilo sobre el trabajo de parto no ha sido sistemáticamente investigado.

Lactancia

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

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos, por debajo de los 17 años, no se han establecido. Erupciones graves en la piel, incluyendo eritema multiforme mayor (EMM) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido asociados con el uso de Modafinilo en pacientes pediátricos (ver ADVERTENCIAS, Serio Rash, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson).

En un estudio controlado de 6 semanas, 165 pacientes pediátricos (edad 5-17 años) con narcolepsia fueron tratados con Modafinilo (n = 123), o placebo (n = 42). No hubo estadísticamente significativas diferencias a favor Modafinilo sobre el placebo en la prolongación de la latencia del sueño, medida por MSLT, o en la percepción de la somnolencia que determine la escala global Impresión Clínica médico-(CGI-C).

En estudios clínicos abiertos controlados, eventos adversos de Psiquiatría y Sistema nervioso incluido el síndrome de Tourette, insomnio, la hostilidad, aumento de cataplejía, aumento de alucinaciones hipnagógicas e ideación suicida. Leucopenia transitoria, que se resolvió sin intervención médica, también se observó. En un estudio clínico controlado, 3 de 38 niñas, de edades de 12 años o más, tratados con Modafinilo experimentaron dismenorrea en comparación con 0 de 10 niñas que recibieron placebo.

Uso geriátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en individuos mayores de 65 años de edad.

La experiencia en un número limitado de pacientes que eran mayores de 65 años de edad en ensayos clínicos mostraron una incidencia de reacciones adversas similar a grupos de otras edad.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del Modafinilo ha sido evaluada en alrededor de 3.500 sujetos, de los cuales más de 2.000 pacientes con trastornos primarios del sueño y/o de la vigilia recibieron al menos una dosis de Modafinilo. En general, el fármaco fue bien tolerado. En los ensayos clínicos controlados, la mayoría de las experiencias adversas fueron leves a moderadas.

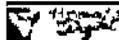
Los eventos adversos que ocurrieron con una prevalencia igual o mayor al 5% durante el uso de Modafinilo y en forma más frecuente con respecto al placebo en ensayos clínicos controlados fueron: cefalea, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, dolor de espalda, ansiedad, insomnio, mareos y dispepsia. En ensayos clínicos controlados, el 8% de los pacientes que recibieron Modafinilo discontinuaron el tratamiento debido a alguna experiencia adversa, en comparación con el 3% de los que recibieron placebo. Las causas más frecuentes que motivaron la discontinuación del tratamiento con tasa mayor en los pacientes que recibieron Modafinilo en comparación con los que recibieron placebo fueron: cefalea (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor de pecho y nerviosismo (todas < 1%).

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

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

Incidencia de experiencias adversas emergentes en ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con narcolepsia, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y trastorno del sueño en pacientes con turnos rotatorios de trabajo, tratados con Modafinilo a dosis de 200, 300 y 400 mg diarios.

Evento adverso	Modafinilo	Placebo
Generales		
Cefaleas	34	23
Dolor de espalda	6	5
Resfrío	4	3
Escalofrío	1	0
Rigidez de cuello	1	0
Aparato digestivo		
Náuseas	11	3
Diarrea	6	5
Dispepsia	5	4
Boca seca		



Anorexia	4	2
Constipación	4	1
Enzimas hepáticas elevadas	2	1
Flatulencia	2	1
Ulceraciones bucales	1	0
Sed	1	0
	1	0
Aparato respiratorio		
Rinitis	7	6
Faringitis	4	2
Trastornos pulmonares	2	1
Asma	1	0
Epistaxis	1	0
Sistema nervioso		
Nerviosismo	7	3
Insomnio	5	1
Ansiedad	5	1
Disquinesia	5	4
Depresión	2	1
Parestesia	2	0
Somnolencia	2	1
Hipertonía	1	0
Disquinesia	1	0
Hiperquinesia	1	0
Agitación	1	0
Confusión	1	0
Temblor	1	0
Labilidad emocional	1	0
Vértigo	1	0
Cardiovasculares		
Hipertensión	3	1
Vasodilatación	2	1
Taquicardia	2	1
Palpitaciones	2	0
Sistema hemolinfático		
Eosinofilia	1	0
Sentidos especiales		
Ambliopía	1	0
Visión anormal	1	0
Trastornos del gusto	1	0
Dolor ocular	1	0
Metabólico-nutricional		
Edema	1	0
Piel y anexos		
Herpes simples	1	0
Sudoración	1	0
Urogenital		
Orina anormal	1	0
Hematuria	1	0
Piuria	1	0

El médico debe considerar que los datos provistos no deben ser utilizados para predecir la frecuencia de experiencias adversas con el producto en el curso de su práctica médica habitual, ya que las características de los pacientes a ser tratados y otros factores (por ej.: tratamientos concomitantes) pueden variar respecto a lo ocurrido durante la realización de los ensayos clínicos. Estas frecuencias, no obstante, proveen una base a los médicos para estimar la relativa contribución de la droga y de factores no relacionados con la droga en la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Eventos adversos dosis-dependientes: en ensayos clínicos controlados con placebo en los que se compararon dosis de 200, 300 y 400 mg diarios de Modafinilo con placebo, los únicos eventos adversos claramente relacionados con la dosis fueron ansiedad y cefaleas.

Cambios en los signos vitales: si bien no se produjeron cambios sustanciales en los valores promedio de la frecuencia cardíaca y las presiones sistólica y diastólica, la necesidad de utilizar medicación antihipertensiva fue levemente mayor en el grupo tratado con Modafinilo, en comparación con el tratado con placebo.

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

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos se observó un incremento de la gammaglutamiltranspeptidasa y de la fosfatasa alcalina con el tratamiento con Modafinilo, lo cual no sucedió con la administración de placebo. No obstante, en pocos sujetos las elevaciones de esta enzima estuvieron por fuera del rango normal. El aumento de los valores de ambas enzimas, presentó una tendencia a incrementarse en el tiempo de tratamiento, aunque no resultó clínicamente significativo. No hubo modificaciones aparentes en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total.

Modificaciones electrocardiográficas: no se observaron anomalías electrocardiográficas emergentes del tratamiento con Modafinilo.

Reportes de efectos adversos detectados luego de la comercialización del producto: además de los eventos anteriormente mencionados, detectados en ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos han sido informados luego del uso clínico del producto. Debido a que estos eventos han sido informados en forma voluntaria, no es posible estimar la incidencia real en el total de la población. Los eventos adversos informados han sido: hematológicos (agranulocitosis), del sistema nervioso (síntomas de psicosis, síntomas de manía) y cuadros de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).

Potencial de abuso y dependencia

En humanos, el Modafinilo produce efectos psicoactivos y puede desencadenar otras reacciones típicamente asociadas al uso de estimulantes del SNC, tales como alteraciones del humor, la percepción, el pensamiento y sensaciones de tipo euforizante. En estudios *in vitro*, se observó que el Modafinilo se liga al sitio de recaptación de la dopamina y causa un incremento en la dopamina extracelular pero no incrementa la liberación de dopamina. El Modafinilo tiene propiedades reforzadoras, como se evidenció en pruebas realizadas en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína. En algunos estudios el Modafinilo presentó también propiedades discriminativas parciales de tipo estimulante. Los médicos deberán controlar a sus pacientes, en especial a aquellos con antecedentes de uso y/o abuso de drogas y/o psicoestimulantes (por ej.: metilfenidato, anfetaminas y cocaína). Los pacientes deberán ser observados para detectar signos de mal uso o abuso (por ej.: incremento de dosis o conductas de búsqueda de droga).

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

Retiro de la medicación

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

SOBREDOSIFICACION

Los efectos adversos en casos de altas dosis en ensayos clínicos incluyeron excitación o agitación, insomnio y un leve a moderado aumento de los parámetros hemodinámicos. Otros efectos adversos observados a altas dosis en ensayos clínicos incluyeron: ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

Los síntomas de más frecuente aparición en casos de sobredosis de Modafinilo fueron: insomnio, inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones, trastornos digestivos (náuseas y diarrea) y trastornos cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho).

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

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

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "Dr. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN

Mantener en su envase original, a temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 (UHE) y 1000 (UHE) comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. Morón.

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



Página 1 de 1

**ARI 135
MODAFINILO
COMPRIMIDOS**

-ENVASE PRIMARIO-

Texto del Envase primario

**ARI 135
MODAFINILO 200 mg
Comprimidos
Química Ariston S.A.I.C.
Conservar a temperatura menor de 30 ° C
Lote N°
Vencimiento:**

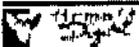


LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



**DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
Directora Técnica
Química Ariston S.A.I.C.I.F
30-50125795-4**

Página 1 de 1



Proyecto de rótulos:

ARI 135
MODAFINILO 200 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos.

FÓRMULAS:

Cada comprimido de 200 mg de Modafinilo contiene:

Modafinilo	200,00 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina pH 101	214,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
PVP	12,00 mg
Lauril sulfato de sodio	15,00 mg
Dióxido de silicio	0,50 mg
Oxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Mantener en su envase original, a temperatura menor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 20, 30 comprimidos recubiertos.

Proyecto de rótulos:

ARI 135
MODAFINILO 200 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

FÓRMULAS:

Cada comprimido de 200 mg de Modafinilo contiene:

Modafinilo	200,00 mg
Excipientes	
Celulosa microcristalina pH 101	214,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	15,00 mg
PVP	12,00 mg
Lauril sulfato de sodio	15,00 mg
Dióxido de silicio	0,50 mg
Oxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Mantener en su envase original, a temperatura menor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 comprimidos recubiertos.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



11 de agosto de 2015

DISPOSICIÓN N° 6310

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

CERTIFICADO N° 57753

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000361-13-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MODAFINILO 200 mg - COMPRIMIDO

636039

Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

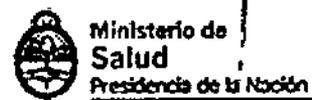
INAME
Av. Corrientes 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 07 DE AGOSTO DE 2015.

DISPOSICIÓN N° 6310

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57753

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

Razón Social: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6283

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARI 135

Nombre Genérico (IFA/s): MODAFINILO

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

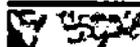
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

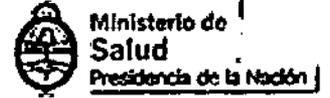
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





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

MODAFINILO 200 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 214 mg Núcleo
LACTOSA 50 mg Núcleo
CROSCARMELOSA SODICA 15 mg Núcleo
POLIVINILPIRROLIDONA 12 mg Núcleo
LAURIL SULFATO DE SODIO 15 mg Núcleo
DIOXIDO DE SILICIO 0,5 mg Núcleo
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,5 mg Núcleo
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg Núcleo

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE X 10 COMP: 1 BLISTER X 10 COMP, 1 PROSPECTO

ESTUCHE X 20 COMP: 2 BLISTER X 10 COMP, 1 PROSPECTO

ESTUCHE X 30 COMP: 3 BLISTER X 10 COMP, 1 PROSPECTO

ESTUCHE X 500 COMP(UEH): 50 BLISTER X 10 COMP, 10 PROSPECTOS

ESTUCHE X 1000 COMP(UEH): 100 BLISTER X 10 COMP, 20 PROSPECTOS

Presentaciones: 10, 20, 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA07

Clasificación farmacológica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ARI 135 está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes adultos con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia (según diagnóstico DSM IV), síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSA; por sus siglas en inglés) , y trastornos del sueño por trabajo nocturno (SWSD) En el caso del síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSA), Modafinilo está indicado como tratamiento adyuvante estándar para la obstrucción subyacente. Si la terapia elegida para el paciente fuese la presión positiva y continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), deberán realizarse los esfuerzos máximos para tratar al paciente con dicha terapia durante un tiempo adecuado antes de iniciar el tratamiento con ARI 135. Si ARI 135 se utilizase en forma coadyuvante de la CPAP, será necesario supervisar y realizar una evaluación periódica del tratamiento. En todos los casos, será de vital importancia dirigir una atención cuidadosa al diagnóstico y al tratamiento del trastorno del sueño subyacente. Quienes estén a cargo de dicho diagnóstico y del tratamiento a seguir, deberán tener en cuenta que en algunos pacientes los trastornos del sueño que contribuyen con el estado de excesiva somnolencia diurna pueden ser más de uno. La eficacia del Modafinilo utilizado como terapia a largo plazo (más de 9 semanas en los ensayos clínicos de narcolepsia, y 12 semanas en los ensayos clínicos de OSA y de trastorno del sueño por trabajo nocturno (SWSD) aún no ha sido evaluada sistemáticamente en los estudios controlados con placebo. El médico que decida prescribir ARI 135 durante un tiempo prolongado en pacientes con narcolepsia OSA o SWSD deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la terapia a largo plazo para cada paciente en forma individual.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON SAIC	6526/14	O CONNOR 555 - VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON SAIC	6526/14	O CONNOR 555 - VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON SAIC	6526/14	O CONNOR 555 - VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000361-13-7

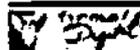
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

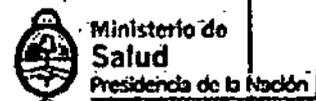
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

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

