

DISPOSICIÓN N° 6629



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 19 DE AGOSTO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000329-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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° 6629



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° 6629



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO 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 MODIALEX y nombre/s genérico/s ARMODAFINILO, la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 02/02/2015 10:07:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 02/02/2015 10:07:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 05/01/2015 14:33:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 05/01/2015 14:33:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 05/01/2015 14:33:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF - 02/02/2015 10:07:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF - 02/02/2015 10:07:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF - 02/02/2015 10:07:53.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 6629



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- 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 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. Inscribese 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° 1-0047-0001-000329-13-1

DISPOSICIÓN N° 6629



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT



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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

- CONSULTE A SU MÉDICO -

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **MODIALEX** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es MODIALEX y para qué se usa?

MODIALEX es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para mejorar el estado de vigilia en adultos con mucha somnolencia debido a que se les ha diagnosticado uno de los siguientes trastornos del sueño: narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS) o trastorno del sueño por turnos de trabajo.

MODIALEX no curará estos trastornos del sueño. Es posible que **MODIALEX** ayude con la somnolencia provocada por estas afecciones, pero no podrá mejorar toda su somnolencia. **MODIALEX** no reemplaza la obtención de la cantidad adecuada de sueño. Siga los consejos de su médico sobre buenos hábitos de sueño y sobre el uso de otros tratamientos.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de MODIALEX?

MODIALEX puede provocar efectos adversos serios, como una erupción seria o una reacción alérgica seria, que pueden afectar partes de su cuerpo, como el hígado o las células sanguíneas. Consulte a su médico ya que es posible que haya que tratar cualquiera de estos efectos en un hospital.

Deje de tomar MODIALEX y llame a su médico de inmediato u obtenga atención de emergencia si tiene cualquiera de los siguientes síntomas:

- ✓ erupción cutánea, urticaria, llagas en la boca o ampollas y descamación en la piel
- ✓ hinchazón en el rostro, los ojos, los labios, la lengua o la garganta
- ✓ problemas para deglutir o respirar
- ✓ fiebre, falta de aire, hinchazón en las piernas, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos, u orina oscura.

¿Quién no debería tomar MODIALEX?

No tome **MODIALEX**:

- ✓ si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de **MODIALEX**.
- ✓ Si tuvo una erupción o una reacción alérgica al armodafinilo o modafinilo.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar MODIALEX?

Cuéntele a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- ✓ tiene antecedentes de problemas de salud mental, como psicosis.
- ✓ tiene problemas cardíacos o tuvo un infarto de miocardio.
- ✓ tiene presión arterial alta. Es posible que tenga que controlarse la presión arterial con mayor frecuencia mientras tome **MODIALEX**.
- ✓ tiene problemas hepáticos o renales.
- ✓ tiene antecedentes de abuso de drogas o alcohol o de adicciones.
- ✓ está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **MODIALEX** dañará a su bebé por nacer.
- ✓ se encuentra en período de lactancia. Se desconoce si **MODIALEX** pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma **MODIALEX**.

Dígale a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y sin ella, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. MODIALEX y muchos otros medicamentos pueden interactuar entre sí y, en ocasiones, provocar efectos secundarios. MODIALEX puede afectar el modo en que actúan otros medicamentos, y los demás medicamentos pueden afectar el modo en que actúa MODIALEX. Puede ser necesario cambiar su dosis de MODIALEX o de otros medicamentos determinados.

Especialmente, infórmele a su médico si usa o toma:

- ✓ un método anticonceptivo hormonal, como píldoras, inyecciones, implantes o parches anticonceptivos, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos (DIU). Es posible que los métodos anticonceptivos hormonales no funcionen mientras toma **MODIALEX**. Es posible que las mujeres que usen uno de estos métodos anticonceptivos tengan mayores probabilidades de quedar embarazadas mientras toman **MODIALEX**, y durante un mes después de dejar de tomar **MODIALEX**. Hable con su

médico sobre las opciones anticonceptivas más adecuadas para usted mientras toma **MODIALEX**.

Sepa los medicamentos que toma. Haga una lista con dichos medicamentos y muéstresela a su médico y a su farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo. Su médico o su farmacéutico le indicarán si es seguro tomar **MODIALEX** y otros medicamentos juntos. No comience a tomar ningún medicamento nuevo con **MODIALEX** a menos que su médico le haya indicado que está bien hacerlo.

¿Cómo debería tomar MODIALEX?

- ✓ **MODIALEX** está indicado para adultos mayores de 18 años.
- ✓ Tome **MODIALEX** exactamente como se lo haya recetado el médico. Su médico le recetará la dosis adecuada para usted de **MODIALEX**. No cambie su dosis de **MODIALEX** sin hablar con su médico.
- ✓ Su médico le indicará el momento adecuado del día para tomar **MODIALEX**.
- ✓ Las personas con narcolepsia o con AOS, por lo general, toman **MODIALEX** una vez por día, por la mañana.
- ✓ Las personas con trastorno del sueño por turnos de trabajo por lo general toman **MODIALEX** alrededor de 1 h antes de su turno de trabajo.
- ✓ No cambie el momento del día en que toma **MODIALEX** a menos que haya hablado con su médico. Si toma **MODIALEX** demasiado cerca de la hora de dormirse, es posible que tenga más dificultades para hacerlo.
- ✓ Puede tomar **MODIALEX** con o sin alimentos.

¿Qué debería evitar mientras tomo MODIALEX?

- ✓ No conduzca automóviles ni realice otras actividades peligrosas hasta saber cómo lo afecta **MODIALEX**. Las personas con trastornos del sueño siempre deben tener cuidado al hacer cosas que puedan ser peligrosas. No cambie sus hábitos cotidianos a menos que su médico le indique que está bien hacerlo.
- ✓ Debería evitar tomar alcohol. Se desconoce cómo el consumo de alcohol lo afectará cuando esté tomando **MODIALEX**.

MODIALEX en embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MODIALEX?

MODIALEX puede provocar efectos secundarios serios. Deje de tomar **MODIALEX** y llame a su médico de inmediato u obtenga atención de emergencia si experimenta cualquiera de los siguientes eventos:

- ✓ Erupción seria o reacción alérgica seria. (Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de MODIALEX?”)
- ✓ Síntomas de trastornos mentales (psiquiátricos), incluidos:
 - depresión
 - ansiedad
 - oír, ver, sentir o palpar cosas que no están en la realidad (alucinaciones)
 - aumento extremo en la actividad y en el habla (manía)
 - pensamientos suicidas
 - conducta agresiva
 - otros problemas mentales
- ✓ Síntomas de un problema cardíaco, como dolor de pecho, anomalías en la frecuencia cardíaca y problemas para respirar.

Efectos secundarios comunes que pueden sucederle a cualquier persona que tome MODIALEX:

- ✓ cefalea
- ✓ náuseas
- ✓ mareos
- ✓ problemas para dormir

Infórmele a su médico si tiene cualquier efecto secundario que le molesta o que no desaparece mientras toma **MODIALEX**.

Estos no son todos los efectos de **MODIALEX**. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Algunos efectos de **MODIALEX** en el cerebro son iguales a los de otros medicamentos denominados “estimulantes”. Estos efectos pueden llevar al abuso o la dependencia de **MODIALEX**.

¿Cómo conservar MODIALEX?

- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación: envases con 10, 30, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de MODIALEX de las que debiera

Si toma más de la dosis recetada o si toma una sobredosis de **MODIALEX**, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

Oportunamente otros Centros de Intoxicaciones.

“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://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires


firma Digital

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


firma Digital

COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General


firma Digital

CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO
MODIALEX
ARMODAFINILO, 50, 150 y 250 mg
Comprimidos
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmulas

Comprimidos x 50 mg

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	50,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	35,937 mg
Lactosa	12,500 mg
Almidón Pregelatinizado	12,500 mg
Povidona K30	5,000 mg
Croscarmelosa Sódica	7,500 mg
Estearato de magnesio	1,563 mg

Comprimidos x 150 mg

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	150,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	107,812 mg
Lactosa	37,500 mg
Almidón Pregelatinizado	37,500 mg
Povidona K30	15,000 mg
Croscarmelosa Sódica	22,500 mg
Estearato de magnesio	4,688 mg

Comprimidos x 250 mg

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	250,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	179,687 mg
Lactosa	62,500 mg
Almidón Pregelatinizado	62,500 mg
Povidona K30	25,000 mg
Croscarmelosa Sódica	37,500 mg
Estearato de Magnesio	7,813 mg

Acción Terapéutica: estimulante del SNC.

Código ATC: N06BA

Indicaciones: MODIALEX está indicado para mantener la vigilia en pacientes adultos con excesiva somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS), y trastorno del sueño por turnos de trabajo.

El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamiento(s) estándar(es) para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP.

En todos los casos, es muy importante prestar atención al diagnóstico y al tratamiento del (de los) trastorno(s) del sueño de base. Quienes lo receten deben saber que ciertos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva.

La eficacia de armodafinilo en el uso a largo plazo (más de 12 semanas) no se ha evaluado en forma sistemática en los estudios controlados con placebo. El médico que decida recetar MODIALEX durante un tiempo prolongado en pacientes debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo para el paciente en particular.

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción y farmacología

El (los) mecanismo(s) preciso(s) a través del (de los) cual(es) el armodafinilo (enantiómero R) o el modafinilo (mezcla de los enantiómeros R y S) promueven el

estado de vigilia se desconoce(n). En estudios preclínicos en animales e *in vitro*, se ha demostrado que tanto el armodafinilo como el modafinilo tienen propiedades farmacológicas similares en estudios no clínicos animales e *in vitro* en la medida evaluada.

En concentraciones relevantes desde el punto de vista farmacológico, el armodafinilo no se une a varios receptores y enzimas potencialmente relevantes para la regulación de sueño/vigilia ni los inhibe, incluidos los receptores de la 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 y colina o fosfodiesterasa VI, catecol-o-metiltransferasa (COMT), GABA transaminasa y tirosina hidroxilasa. El modafinilo no inhibe la actividad de la monoamino oxidasa B (MAO-B) ni de las fosfodiesterasas II-IV.

El estado de vigilia inducido por el modafinilo puede verse atenuado por el antagonista del receptor adrenérgico $\alpha 1$ prazosina; no obstante, el modafinilo se encuentra inactivo en otros sistemas de ensayos *in vitro* que, según se sabe, responden a los agonistas adrenérgicos α , como el preparado de conducto deferente de ratas.

El armodafinilo no es un agonista de los receptores de dopamina con acción directa ni indirecta. No obstante, *in vitro*, tanto el armodafinilo como el modafinilo se unen al transportador de la dopamina e inhiben la recaptación de la dopamina. Respecto del modafinilo, esta actividad se ha asociado *in vivo* con un aumento en los niveles extracelulares de dopamina en algunas regiones cerebrales de los animales. En ratones modificados genéticamente que carecen del transportador de dopamina (*dopamine transporter*, DAT), el modafinilo no tuvo una actividad que promoviera el estado de vigilia, lo que sugiere que esta actividad dependió del DAT. No obstante, los efectos de promoción del estado de vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la amfetamina, no se vieron antagonizados por el antagonista del receptor de la dopamina haloperidol en ratas. Además, alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la amfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por el modafinilo.

El armodafinilo y el modafinilo tienen acciones promotoras del estado de vigilia similares a los agentes simpaticomiméticos, incluidos la amfetamina y el metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

Además de sus efectos de promoción de la vigilia y de su capacidad para aumentar la actividad locomotora en animales, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, y alteraciones en el estado de ánimo, en la percepción, en el pensamiento y en los sentimientos típicas de otros estimulantes del SNC en seres humanos. El modafinilo tiene propiedades reforzadoras, tal como lo demuestra su autoadministración en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína; el modafinilo también se discriminó parcialmente como estimulante.

Sobre la base de los estudios preclínicos, dos de los principales metabolitos de modafinilo o armodafinilo, ácido y sulfona, no parecen contribuir a las propiedades de activación del SNC que tienen los compuestos originales.

Farmacocinética: el componente activo de **MODIALEX** es el armodafinilo, que es el enantiómero del modafinilo con la vida más prolongada. Armodafinilo presenta una cinética lineal, independiente del tiempo, después de la administración de dosis únicas y múltiples por vía oral. El aumento en la exposición sistémica es proporcional a lo largo del rango de dosis de 50 a 400 mg. No se observó ningún cambio dependiente del tiempo en la cinética durante 12 semanas de administración de la dosis. Se alcanzó el estado estacionario aparente de armodafinilo al cabo de 7 días de administración de la dosis. En el estado estacionario, 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 puro después de la administración de armodafinilo 50 mg o modafinilo 100 mg casi pueden superponerse.

Absorción

Armodafinilo se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta no se determinó debido a la insolubilidad acuosa de armodafinilo, que impidió la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan, aproximadamente, 2 h en ayunas. El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad general de armodafinilo se considera mínimo; no obstante, el tiempo hasta alcanzar la concentración pico ($t_{m\acute{a}x}$) puede verse demorado aproximadamente de 2 a 4 h con alimentos. Dado que la demora en el $t_{m\acute{a}x}$ también está asociada con el aumento de los niveles plasmáticos más tarde en el tiempo, potencialmente, los alimentos pueden afectar el inicio y el curso temporal de la acción farmacológica del armodafinilo

Distribución

Armodafinilo tiene un volumen de distribución aparente de aproximadamente 42 l. No hay datos específicos disponibles acerca de la unión a proteínas del armodafinilo. No obstante, el modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%), principalmente a la albúmina. El potencial de interacciones de armodafinilo con fármacos con una unión alta a proteínas se considera mínimo.

Metabolismo

Los datos *in vitro* e *in vivo* muestran que el armodafinilo sufre una desamidación hidrolítica, una S-oxidación y una hidroxilación del anillo aromático, con una posterior conjugación con glucurónido de los productos hidroxilados. La hidrólisis amida es la única vía metabólica más prominente, y la formación de sulfona por parte del citocromo P450 (CYP) 3A4/5 es la siguiente en importancia. Los demás productos oxidativos se forman demasiado despacio *in vitro* como para permitir la identificación de la(s) enzima(s) responsable(s). Solamente dos metabolitos alcanzan concentraciones apreciables en plasma (es decir, R modafinilo ácido y modafinilo sulfona).

No hay datos específicos disponibles sobre la eliminación de armodafinilo. No obstante, el modafinilo se elimina, principalmente, a través del metabolismo, predominantemente en el hígado, y menos del 10% del compuesto original se excreta en la orina. Se recuperó un total del 81% de la radioactividad administrada 11 días después de la dosis, predominantemente en la orina (el 80% en comparación con el 1,0% en las heces).

Eliminación

Después de su suministro oral, armodafinilo presenta una disminución monoexponencial aparente respecto de la concentración plasmática máxima. La $t_{1/2}$ terminal aparente es, aproximadamente, de 15 h. El clearance oral de armodafinilo es aproximadamente 33 ml/min.

Interacciones medicamentosas

La existencia de múltiples vías para el metabolismo del armodafinilo, así como el hecho de que una vía no relacionada con el CYP es la que metaboliza el armodafinilo más rápido, sugieren que hay una baja probabilidad de los efectos sustantivos sobre el perfil farmacocinético global de armodafinilo debido a la inhibición del CYP por medicamentos concomitantes.

Los datos *in vitro* demostraron que el armodafinilo presenta una respuesta inductiva débil respecto de las actividades del CYP1A2 y, posiblemente, del CYP3A de una forma relacionada con la concentración y que una actividad del CYP2C19 se ve inhibida en forma reversible por el armodafinilo. Otras actividades del CYP no

parecieron verse afectadas por el armodafinilo. Un estudio *in vitro* demostró que el armodafinilo es un sustrato de la glucoproteína P.

La administración crónica de armodafinilo 250 mg redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32% y en un 17% después de las dosis únicas oral (5 mg) e intravenosa (2 mg), respectivamente, lo que sugiere que la administración de armodafinilo induce la actividad de CYP3A en forma moderada. Es posible que los fármacos que son sustratos de CYP3A4/5, como la ciclosporina, puedan requerir un ajuste de la dosis. (*Ver Precauciones, Interacciones Medicamentosas*).

La administración crónica de armodafinilo 250 mg no afectó la farmacocinética de la cafeína (200 mg), un sustrato de prueba de la actividad del CYP1A2.

La administración concomitante de una única dosis de 400 mg de armodafinilo con omeprazol (40 mg) aumentó la exposición sistémica al omeprazol aproximadamente en un 40%, lo que indica que el armodafinilo inhibe en forma moderada la actividad de CYP2C19. Es posible que los fármacos que son sustratos del CYP2C19 requieran la reducción de la dosis. (*Ver Precauciones, Interacciones Medicamentosas*).

Efecto del sexo: el análisis de la farmacocinética poblacional no sugiere efecto alguno del sexo en la farmacocinética del armodafinilo.

Poblaciones especiales

No hay datos específicos disponibles sobre el armodafinilo en las poblaciones especiales.

Efecto de la edad: se observó una ligera disminución (~20%) en el clearance oral (CL/F) del modafinilo en un estudio de dosis única con 200 mg en 12 sujetos con una media de edad de 63 años (rango de 53 a 72 años), pero no se consideró probable que el cambio fuera significativo desde el punto de vista clínico. En un estudio de dosis múltiples (300 mg/día) en 12 pacientes con una media de edad de 82 años (rango de 67 a 87 años), los niveles medios del modafinilo en el plasma fueron aproximadamente el doble de aquellos obtenidos históricamente en sujetos más jóvenes de características equivalentes. Debido a los potenciales efectos de los múltiples medicamentos concomitantes con los que se estaba tratando a la mayoría de los pacientes, es posible que la diferencia aparente en la farmacocinética del modafinilo no pueda atribuirse únicamente a los efectos del envejecimiento. No obstante, los resultados sugieren que el clearance del modafinilo puede reducirse en las personas de edad avanzada (*Ver Posología y Modo de Administración*).

Efecto de la raza: no se ha estudiado la influencia de la raza en la farmacocinética del

modafinilo.

Deterioro renal: en un estudio de dosis única con modafinilo 200 mg, la insuficiencia renal crónica grave (clearance de creatinina ≤ 20 ml/min) no influyó significativamente en la farmacocinética del modafinilo, pero la exposición al modafinilo ácido aumentó 9 veces (*Ver Precauciones*).

Deterioro hepático: se examinaron la farmacocinética y el metabolismo del modafinilo en pacientes con cirrosis hepática (6 hombres y 3 mujeres). Tres pacientes tuvieron cirrosis en estadio B o B+ y 6 pacientes tuvieron cirrosis en estadio C o C+ (según los criterios de puntaje de la escala Child-Pugh). Desde el punto de vista clínico, 8 de 9 pacientes tuvieron ictericia y todos tenían ascitis. En estos pacientes, el clearance oral del modafinilo disminuyó en alrededor del 60% y la concentración en estado estacionario se duplicó en comparación con los pacientes normales. La dosis de **MODIALEX** debe reducirse en los pacientes con deterioro hepático grave (*Ver Precauciones y Posología y Modo de Administración*).

Posología y Modo de administración

En adultos mayores de 18 años

Apnea obstructiva del sueño (AOS) y narcolepsia

La dosis recomendada de **MODIALEX** para los pacientes con AOS o narcolepsia es 150 mg o 250 mg administrados como dosis única, por la mañana. En pacientes con AOS, las dosis de hasta 250 mg/día, administradas como dosis únicas, han sido bien toleradas, pero no hay pruebas concluyentes de que esta dosis confiera beneficios adicionales sumados a los de la dosis de 150 mg/día (*Ver Farmacología*).

Trastorno del sueño por turnos de trabajo (SWD)

La dosis recomendada de **MODIALEX** para pacientes con SWD es 150 mg administrados a diario, aproximadamente 1 h antes del inicio del turno de trabajo.

Posologías especiales: otras medicaciones,, pacientes añosos, con trastorno renal y/o hepático

Debe considerarse la posibilidad de ajustar la dosis en función de medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A4/5, como anticonceptivos esteroides, triazolam y ciclosporinas (*Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas*).

Es posible que los fármacos que, en gran medida, se eliminan a través del metabolismo del CYP2C19, como diazepam, propranolol y fenitoína tengan una eliminación

prolongada ante la administración concomitante con **MODIALEX** y que requieran una reducción de la dosis y monitorización para detectar toxicidades (*Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas*).

En pacientes con deterioro hepático grave, **MODIALEX** debe administrarse en una dosis reducida (*Ver Farmacología Clínica y Precauciones*).

La información existente no es adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de la dosis en pacientes con deterioro renal grave (*Ver Farmacología y Precauciones*)

En pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (*Ver Farmacología Clínica y Precauciones*).

Contraindicaciones: **MODIALEX** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo y al armodafinilo o a sus excipientes.

Advertencias

Erupción seria, incluido el síndrome de Stevens-Johnson

Se han informado casos de erupción seria que requiere internación y discontinuación del tratamiento asociada con el uso de modafinilo y armodafinilo y en niños, asociada con el uso de modafinilo.

El armodafinilo no se ha estudiado en pacientes pediátricos en ningún entorno y no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos para ninguna indicación.

En estudios clínicos de modafinilo (una mezcla racémica de los enantiómeros S y R), la incidencia de la erupción que dio lugar a la discontinuación fue, aproximadamente, del 0,8% (13 de 1585) en pacientes pediátricos (edad: <17 años); estas erupciones incluyeron 1 caso de posible Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y 1 caso de aparente hipersensibilidad multiorgánica. Varios de los casos se asociaron con fiebre y otras anomalías (p. ej., vómitos, leucopenia). La mediana de tiempo hasta la erupción que dio lugar a la discontinuación fue de 13 días. No se observaron casos de esta índole en 380 pacientes pediátricos que recibieron placebo. No se informaron erupciones cutáneas serias en estudios clínicos en adultos (0 de 4264) de modafinilo. Se informaron casos infrecuentes de erupción seria o con riesgo de muerte, incluidos SJS, necrólisis tóxica epidérmica (*Toxic Epidermal Necrolysis, TEN*), y erupción por el fármaco con

eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) en adultos y niños en la experiencia mundial posterior a la comercialización en todo el mundo con modafinilo. La tasa de informes de TEN y SJS asociada con el uso de modafinilo, que generalmente se acepta como un valor subestimado debido a la elaboración de subinformes, supera la tasa de incidencia de base. Los cálculos de la tasa de incidencia de base respecto de estas reacciones cutáneas serias en la población en general van de 1 a 2 casos por millón de personas-años.

No se informaron erupciones cutáneas serias en estudios clínicos en adultos de armodafinilo. No obstante, se han informado casos de erupción seria similares a los observados con modafinilo, lo que incluye la aparición de ampollas en la piel y en la boca en adultos, en la experiencia posterior a la comercialización.

No se conocen factores que predigan el riesgo de aparición o la gravedad de las erupciones asociadas con armodafinilo o modafinilo. Casi todos los casos de erupciones serias asociadas con estos fármacos se produjeron al cabo de 1 a 5 semanas después del inicio del tratamiento. Sin embargo, se han informado casos aislados después de un tratamiento prolongado con modafinilo (p. ej., 3 meses). En consecuencia, no se puede confiar en la duración del tratamiento como un medio para predecir el riesgo posible anunciado por la primera aparición de una erupción.

Si bien también se producen erupciones benignas con armodafinilo, no es posible predecir de manera confiable qué erupciones se demostrará que son serias. En consecuencia, el armodafinilo debería discontinuarse de manera ordinaria ante el primer signo de erupción, a menos que la erupción claramente no esté relacionada con el fármaco. Es posible que la discontinuación del tratamiento no impida que una erupción pase a representar un riesgo para la vida o provoque una discapacidad o una desfiguración permanentes.

Angioedema y reacciones anafilactoides

Se observaron un caso serio de angioedema y un caso de hipersensibilidad (con erupción, disfagia y broncoespasmo) en 1595 pacientes tratados con armodafinilo. Se les debe advertir a los pacientes que discontinúen el tratamiento e informen a su médico de inmediato cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema o anafilaxia (p. ej., hinchazón en el rostro, los ojos, los labios, la lengua o la laringe; dificultad para deglutir o respirar; ronquera).

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluido, al menos, un caso mortal en

la experiencia posterior a la comercialización, se produjeron con una asociación temporal breve (mediana de tiempo hasta la detección de 13 días: rango de 4 a 33) respecto de la iniciación del modafinilo. No puede descartarse un riesgo similar de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con armodafinilo.

Si bien ha habido una cantidad limitada de informes, es posible que las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica den lugar a la internación o causen un riesgo de muerte. No se conocen factores que predigan el riesgo de la aparición de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica asociadas con el modafinilo ni la gravedad de estas. Los signos y los síntomas de este trastorno fueron diversos; no obstante, típicamente aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con el compromiso de otros sistemas de órganos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en los análisis de la función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia. Dado que la hipersensibilidad multiorgánica es variable en su expresión, pueden producirse síntomas y signos en otros sistemas de órganos que no se indican en este prospecto.

Si se sospecha que se ha producido una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe discontinuar la administración de **MODIALEX**. Si bien no hay informes de caso que indiquen una sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con fármacos asociados con la sensibilidad multiorgánica indicaría que esta es una posibilidad.

Somnolencia persistente

Se debe advertir a los pacientes con niveles anormales de somnolencia que tomen **MODIALEX** que es posible que su nivel de estado de vigilia no vuelva a la normalidad. Los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos los que tomen **MODIALEX**, deben ser frecuentemente revaluados con respecto a su grado de somnolencia y, si corresponde, se les debe advertir que eviten conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa. Quienes lo receten, también deben saber que es posible que los pacientes no reconozcan la somnolencia ni el adormecimiento, hasta que se realicen preguntas directas sobre el adormecimiento o la somnolencia durante actividades específicas.

Síntomas psiquiátricos

Se han informado experiencias adversas psiquiátricas en pacientes tratados con modafinilo. El modafinilo y el armodafinilo están íntimamente relacionados. Por ende, se espera que la incidencia y el tipo de síntomas psiquiátricos asociados con

armodafinilo sean similares a la incidencia y el tipo de estos eventos con modafinilo.

Los eventos adversos posteriores a la comercialización asociados con el uso del modafinilo incluyeron manía, delirios, alucinaciones, ideación suicida y agresión; algunos dieron lugar a la internación. Muchos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes psiquiátricos. Un voluntario sano de sexo masculino desarrolló ideas de referencia, delirios paranoides y alucinaciones auditivas asociados con múltiples dosis diarias de 600 mg de modafinilo y privación de sueño. No hubo indicios de psicosis 36 h después de la discontinuación del fármaco.

En la base de datos del estudio controlado de armodafinilo, la ansiedad, la agitación, el nerviosismo y la irritabilidad fueron motivos para discontinuar el tratamiento con mayor frecuencia en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (con armodafinilo, el 1,2%; con placebo, 0,3%). En los estudios controlados de armodafinilo, la depresión también fue un motivo para discontinuar el tratamiento con mayor frecuencia en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (con armodafinilo, el 0,6%; con placebo, el 0,2%). Se observaron dos casos de ideación suicida en los estudios clínicos. Se debe tener precaución cuando se administre **MODIALEX** a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía. Si se desarrollan síntomas psiquiátricos asociados con la administración de **MODIALEX**, se debe considerar la posibilidad de discontinuar e con **MODIALEX**.

Precauciones

Diagnóstico de los trastornos del sueño

MODIALEX debe usarse únicamente en pacientes que hayan tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva, y a quienes se les haya dado un diagnóstico de narcolepsia, AOS y/o SWD de conformidad con los criterios de diagnóstico de ICSD o DSM. Tal evaluación, por lo general, consiste en una anamnesis completa y un examen físico, y puede complementarse con pruebas en un entorno de laboratorio. Es posible que algunos pacientes tengan más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva (p. ej., AOS y SWD concomitantes en el mismo paciente).

Uso de CPAP en pacientes con AOS

El caso de la AOS, **MODIALEX** se indica como un adyuvante al (a los) tratamientos estándares para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con

MODIALEX. Si se usa **MODIALEX** como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP. Hubo una ligera tendencia hacia una reducción del uso de CPAP durante el tiempo (reducción media de 18 minutos en pacientes tratados con armodafinilo y reducción de 6 minutos en pacientes tratados con placebo a partir de un uso basal medio de 6,9 h por noche) en los estudios con armodafinilo.

Generales

Si bien no se ha demostrado que armodafinilo produzca un deterioro funcional, cualquier fármaco que afecte el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Los pacientes deben tener precaución con respecto a la operación de un automóvil u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con **MODIALEX** no afectará negativamente su capacidad de realizar tales actividades.

Sistema cardiovascular

Armodafinilo no se ha evaluado ni utilizado en la medida suficiente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, y se debe tratar a tales pacientes con precaución.

En estudios clínicos con armodafinilo se observaron signos y síntomas que incluyeron dolor de pecho, palpitaciones, disnea y cambios isquémicos transitorios en las ondas T del ECG en tres sujetos, asociados con el prolapso de la válvula mitral o la hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda que los comprimidos de **MODIALEX** no se usen en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda ni en pacientes con prolapso de la válvula mitral que hayan experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral al recibir estimulantes del SNC con anterioridad. Los signos del síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen, a modo de ejemplo, cambios isquémicos en el ECG, dolor de pecho o arritmia. Si se produce una nueva aparición de cualquiera de estos síntomas, se debe considerar la posibilidad de realizar una evaluación cardíaca.

En estudios controlados a corto plazo (≤ 3 meses) con monitorización de la presión arterial, se observaron únicamente pequeños aumentos en promedio en la media de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (de 1,2 a 4,3 mmHg en los diversos grupos experimentales). También hubo una proporción ligeramente superior de pacientes que recibían armodafinilo y que requirieron un uso nuevo o mayor de medicamentos antihipertensivos (2,9%) en comparación con pacientes que recibían placebo (1,8%). Es

posible que sea adecuado aumentar la monitorización de la presión arterial en los pacientes que reciban **MODIALEX**.

Pacientes que usan anticonceptivos esteroides

Es posible que la eficacia de los anticonceptivos esteroides se vea reducida cuando se los usa con **MODIALEX** y durante un mes después de la discontinuación del tratamiento (*Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas*). Se recomienda usar métodos anticonceptivos alternativos o concomitantes en pacientes tratadas con **MODIALEX** y durante un mes después de la discontinuación del tratamiento con **MODIALEX**.

Pacientes que usan ciclosporinas

Es posible que los niveles de ciclosporinas en la sangre se reduzcan cuando se las usa con **MODIALEX** (*Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas*). Debe considerarse la posibilidad de monitorizar las concentraciones de ciclosporinas circulantes y de ajustar la dosis adecuada de ciclosporinas cuando se usen estos fármacos en forma concomitante.

Pacientes con deterioro hepático grave

En los pacientes con deterioro hepático grave, con o sin cirrosis (*Ver Farmacología Clínica*), **MODIALEX** debe administrarse en una dosis reducida (*Ver Posología y Modo de Administración*).

Pacientes con deterioro renal grave

Hay información inadecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de la dosis en pacientes con deterioro renal grave. (Para obtener información de la farmacocinética en el deterioro renal, ver *Farmacología Clínica*).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (*Ver Farmacología Clínica y Posología y Modo de Administración*).

Medicamentos concomitantes

Se les debe advertir a los pacientes que le informen a su médico si están tomando cualquier medicamento de venta con receta o de venta libre, o si planean hacerlo, debido a las posibles interacciones entre **MODIALEX** y otros fármacos.

Alcohol

Se les debe advertir a los pacientes que no se ha estudiado el uso de **MODIALEX** en

combinación con el alcohol. Se les debe advertir a los pacientes que es prudente evitar el alcohol mientras tomen **MODIALEX**.

Reacciones alérgicas

Se les debe advertir a los pacientes que dejen de tomar **MODIALEX** y que le notifiquen a su médico si desarrollan una erupción, urticaria, llagas en la boca, ampollas, descamación de la piel, hinchazón en la lengua o un fenómeno alérgico respiratorio o relacionado.

Interacciones medicamentosas

Posibles interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas hepáticas

Debido al compromiso parcial de las enzimas del CYP3A en la eliminación metabólica del armodafinilo, la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, rifampina) o de inhibidores del CYP3A4/5 (p. ej., ketoconazol, eritromicina) podría alterar los niveles plasmáticos de armodafinilo.

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

Fármacos metabolizados por el CYP1A2

Los datos *in vitro* demostraron que el armodafinilo presenta una respuesta inductiva débil respecto de las actividades del CYP1A2 y, posiblemente, del CYP3A de una forma relacionada con la concentración y demostraron que la actividad del CYP2C19 se ve inhibida en forma reversible por el armodafinilo. No obstante, desde el punto de vista clínico, no se observó el efecto de la actividad del CYP1A2 en un estudio de interacción realizado con cafeína (*Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas*).

Fármacos metabolizados por el CYP3A4/5 (p. ej., ciclosporina, etinilestradiol, midazolam y triazolam)

La administración crónica de armodafinilo dio lugar a la inducción moderada de la actividad del CYP3A. Por ende, la eficacia de los fármacos que son sustratos de enzimas del CYP3A (p. ej., ciclosporina, etinilestradiol, anticonceptivos orales midazolam y triazolam) puede verse reducida después del inicio del tratamiento concomitante con armodafinilo. Se observó una reducción del 32% en la exposición sistémica del midazolam oral con la administración concomitante de armodafinilo con midazolam. Es posible que se requiera un ajuste de la dosis (*Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas*). Tales efectos (concentraciones reducidas) también se observaron ante la administración concomitante de modafinilo con ciclosporina,

etinilestradiol, anticoncepcionales orales y triazolam.

Fármacos metabolizados por el CYP2C19 (p. ej., omeprazol, diazepam, fenitoína y propranolol)

La administración de armodafinilo dio lugar a la inhibición moderada de la actividad del CYP2C19. Por ende, es posible que se requiera una reducción de la dosis con ciertos fármacos que son sustratos del CYP2C19 (p. ej., fenitoína, diazepam y propranolol, omeprazol y clomipramina) cuando se los use en forma concomitante con armodafinilo. Se observó un aumento del 40% en la exposición ante la administración concomitante de armodafinilo con omeprazol. (*Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas*).

Interacciones con fármacos activos en el SNC

No hay datos específicos disponibles respecto del potencial de interacciones medicamentosas de armodafinilo con fármacos activos en el SNC. No obstante, la siguiente información disponible sobre interacciones medicamentosas del modafinilo debe aplicarse al armodafinilo (*Ver Farmacología Clínica*).

La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetaminas no produjo alteraciones significativas en el perfil farmacocinético del modafinilo ni de ningún estimulante, aunque la absorción del modafinilo fue retardada, 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 de los niveles de clomipramina y de su metabolito activo, desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo.

No hay datos específicos disponibles sobre el potencial para tener interacciones medicamentosas del armodafinilo o del modafinilo con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO). Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar inhibidores de la MAO y armodafinilo en forma concomitante.

Interacciones con otros fármacos

No hay datos específicos disponibles sobre el potencial para tener interacciones medicamentosas del armodafinilo respecto de otros fármacos adicionales. No obstante, la siguiente información disponible sobre interacciones medicamentosas del modafinilo debe aplicarse al armodafinilo.

Warfarina: la administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de la warfarina R y S. Sin embargo, dado que únicamente se evaluó una dosis única de warfarina en este estudio,

no puede descartarse una interacción farmacodinámica. Por ende, se debe considerar la posibilidad de una monitorización más frecuente de los tiempos de protrombina/del índice internacional normalizado (IIN) siempre que armodafinilo se administre de manera concomitante con la warfarina.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con armodafinilo solo. Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis en los que se administró el modafinilo en la dieta a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, en dosis de 6, 30 y 60 mg/kg/día. La dosis más alta estudiada representa 1,5 (ratones) o 3 (ratas) veces la dosis diaria recomendada de modafinilo (200 mg) para seres humanos adultos en función de un cálculo de mg/m². No hubo indicio alguno de tumorigenia asociada con la administración de modafinilo en estos estudios. Sin embargo, dado que el estudio en ratones utilizó una dosis alta inadecuada que no era representativa de una dosis máxima tolerada, se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis posterior en ratones transgénicos Tg.AC. Las dosis evaluadas en el ensayo en ratones Tg.AC fueron 125, 250 y 500 mg/kg/día, y se administraron por vía dérmica. No hubo indicios de tumorigenia asociada con la administración de modafinilo; no obstante, es posible que este modelo dérmico no evalúe en forma adecuada el potencial carcinogénico de un fármaco administrado por vía oral.

Mutagénesis

Se evaluó el armodafinilo en un ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* y en un ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro*, en linfocitos humanos. El armodafinilo arrojó resultados negativos en estos ensayos, tanto en ausencia como en presencia de la activación metabólica.

El modafinilo no arrojó prueba alguna de potencial mutágeno o clastógeno en una serie de ensayos *in vitro* (es decir, ensayo de mutación bacteriana inversa, ensayo de linfoma de ratón en el gen tk, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ensayo de transformación celular en células embrionarias de ratón BALB/3T3), en ausencia o presencia de activación metabólica, ni en ensayos *in vivo* (micronúcleo de médula ósea de ratón). El modafinilo también arrojó resultados negativos en el ensayo de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de ratas.

Fertilidad

No se llevó a cabo ningún estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano

(hasta la implantación) con armodafinilo solo.

La administración oral de modafinilo (dosis de hasta 480 mg/kg/día) en ratas macho y hembra antes del apareamiento y durante éste, que se continuó en hembras hasta el día 7 de gestación, produjo un aumento en el tiempo hasta el apareamiento con la dosis más alta; no se observaron efectos en otros parámetros de fertilidad o reproductivos. La dosis sin efectos de 240 mg/kg/día se asoció con una exposición plasmática al modafinilo (AUC) aproximadamente equivalente a la de los seres humanos con la dosis recomendada de 200 mg.

Embarazo

En estudios realizados en ratas (armodafinilo, modafinilo) y conejos (modafinilo), se observó toxicidad del desarrollo a exposiciones relevantes desde el punto de vista clínico. La administración oral de armodafinilo (60, 200 o 600 mg/kg/día) en ratas preñadas durante el período de organogenia dio lugar a un aumento en las incidencias de variaciones viscerales y esqueléticas en los fetos con la dosis intermedia y a aumentos y disminuciones en los pesos corporales de los fetos con la dosis más alta. La dosis sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo embrionario en ratas se asoció con una exposición plasmática al armodafinilo (AUC) de, aproximadamente, 0,03 veces el AUC en seres humanos con la dosis diaria máxima recomendada de 250 mg.

El modafinilo (50, 100 o 200 mg/kg/día) administrado por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogenia provocó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento en las reabsorciones y un aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en las crías, con la dosis más alta. La dosis más alta sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo embrionario en ratas se asoció con una exposición plasmática al modafinilo de, aproximadamente, 0,5 veces el AUC en seres humanos con la dosis diaria recomendada (RHD) de 200 mg. Sin embargo, en un estudio posterior de hasta 480 mg/kg/día (exposición plasmática al modafinilo de aproximadamente 2 veces el AUC en seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos [*recommended human dose*, RHD]) no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario.

El modafinilo administrado por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogenia en dosis de hasta 100 mg/kg/día (AUC de niveles plasmáticos de modafinilo aproximadamente equivalente al AUC en seres humanos con la RHD) no tuvo efectos en el desarrollo embrionario; no obstante, las dosis utilizadas fueron muy bajas como para evaluar en forma adecuada los efectos del modafinilo en el desarrollo embrionario. En un estudio de toxicidad posterior en el cual 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 con la dosis más alta. La dosis más alta sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo se asoció con una AUC de niveles plasmáticos de modafinilo aproximadamente equivalente al AUC en seres humanos con la RHD.

La administración de modafinilo a ratas durante la gestación y la lactancia, con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día dio lugar a una disminución de la viabilidad en las crías, con las dosis mayores que 20 mg/kg/día (el AUC de niveles plasmáticos de modafinilo fue, aproximadamente, 0,1 vez el AUC en seres humanos con la RHD). No se observaron efectos en los parámetros de desarrollo posnatal ni neuroconductuales en las crías que sobrevivieron.

No hay estudios adecuados ni bien controlados de armodafinilo ni de modafinilo en mujeres embarazadas. Se informaron dos casos de retraso del crecimiento intrauterino y un caso de aborto espontáneo en asociación con armodafinilo y modafinilo. Si bien la farmacología del armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Ciertos fármacos de dicha clase se han asociado con retraso del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos. Se desconoce si los casos informados con armodafinilo están relacionados con el fármaco. El armodafinilo o el modafinilo deben utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Trabajo de parto y parto

No se ha investigado sistemáticamente el efecto del armodafinilo en el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia: no deberá utilizarse durante la lactancia; el médico en caso necesario suspenderá la lactancia.

Uso pediátrico: El producto está indicado para mayores de 18 años. No se ha determinado la seguridad y la eficacia del uso de armodafinilo en personas de menores de 18 años. Se han observado erupciones cutáneas serias en pacientes pediátricos que recibieron modafinilo (*Ver Advertencias, Erupción Seria, incluido el Síndrome de Stevens-Johnson*).

Uso geriátrico: en pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (*Ver Farmacología Clínica y Precauciones*).

Reacciones adversas: el armodafinilo se ha evaluado para determinar la seguridad en más de 1100 pacientes con somnolencia excesiva asociada con trastornos primarios del sueño y la vigilia. En estudios clínicos, se determinó que el armodafinilo es, generalmente, bien tolerado y que la mayoría de las experiencias adversas eran de leves a moderadas.

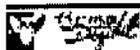
En los estudios clínicos controlados con placebo, los eventos adversos que se observaron más comúnmente ($\geq 5\%$) asociados con el uso de armodafinilo y que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron cefalea, náuseas, mareos e insomnio. El perfil de eventos adversos fue similar en los diferentes estudios.

En los estudios clínicos controlados con placebo, 44 de los 645 pacientes (el 7%) que recibieron armodafinilo discontinuaron el uso debido a una experiencia adversa, en comparación con 16 de los 445 (el 4%) pacientes que recibieron placebo. El motivo más frecuente de la discontinuación fue cefalea (1%).

Incidencia en estudios controlados

La siguiente tabla (Tabla 1) presenta las experiencias adversas que se produjeron a una tasa del 1% o más y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con armodafinilo que en pacientes del grupo de placebo, en los estudios clínicos controlados con placebo. Quienes lo receten deben saber que las cifras que se brindan a continuación no pueden usarse para predecir la frecuencia de las experiencias adversas en el transcurso de la práctica médica habitual, en que las características de los pacientes y otros factores pueden diferir de los que se presentan en los estudios clínicos. De modo similar, las frecuencias citadas no pueden compararse directamente con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas en las que intervengan diferentes tratamientos, usos o investigadores. Una revisión de estas frecuencias, no obstante, les brinda a quienes receten el fármaco una base para calcular la contribución relativa del fármaco y de factores ajenos al fármaco a la incidencia de los eventos adversos en la población estudiada.

Tabla 1. Incidencia $>1\%$ (en porcentaje) de experiencias adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos, controlados con placebo^a en pacientes con AOS, narcolepsia y SWD tratados con armodafinilo (150 mg y 250 mg)



Clasificación por sistema y órgano Término preferente del MedDRA	ARMODAFINILO (porcentaje, N=645)	Placebo (porcentaje, N=445)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	7	3
Diarrea	4	2
Sequedad bucal	4	1
Dispepsia	2	0
Dolor abdominal superior	2	1
Estreñimiento	1	0
Vómitos	1	0
Heces blandas	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	2	1
Sed	1	0
Enfermedad pseudogripal	1	0
Dolor	1	0
Pirexia	1	0
Trastornos del sistema inmunológico		
Alergia estacional	1	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de la gammaglutamiltransferasa	1	0
Aumento de la frecuencia cardíaca	1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	1	0
Disminución del apetito	1	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	9
Mareos	5	2
Alteraciones en la atención	1	0
Temblores	1	0
Migraña	1	0
Parestesia	1	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5	1
Ansiedad	4	1
Depresión	2	0
Agitación	1	0
Nerviosismo	1	0
Estado de ánimo deprimido	1	0
Trastornos renales y urinarios		
Poliuria	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	2	0
Dermatitis por contacto	1	0
Hiperhidrosis	1	0

*Cuatro estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en pacientes con SWD, OSA y narcolepsia; la incidencia se redondea al porcentaje entero más próximo. Se incluyen únicamente aquellos eventos respecto de los cuales la incidencia de armodafinilo es mayor que la de placebo.

Dependencia de la dosis de los eventos adversos

En los estudios clínicos controlados con placebo en que se compararon las dosis de 150 mg/día y 250 mg/día de armodafinilo y placebo, los únicos eventos adversos que parecieron estar relacionados con la dosis fueron cefalea, erupción, depresión, sequedad bucal, insomnio y náuseas.

Tabla 2. Incidencia (en porcentaje) de experiencias adversas dependientes de la dosis, emergentes del tratamiento, por dosis y por tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos, controlados con placebo^a en pacientes con AOS, narcolepsia y SWD tratados con armodafinilo (150 mg y 250 mg)

Clasificación por sistema y órgano Término preferente del MedDRA	ARMODAFINILO 250 mg (porcentaje, N=198)	ARMODAFINILO 150 mg (porcentaje, N=447)	ARMODAFINILO Combinado (porcentaje, N=645)	Placebo (porcentaje, N=445)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	9	6	7	3
Sequedad bucal	7	2	4	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	23	14	17	9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	6	4	5	1
Depresión	3	1	2	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	4	1	2	<1

^aCuatro estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en pacientes con SWD, OSA y narcolepsia.

Cambios en los signos vitales

Hubo aumentos pequeños, pero constantes, en los valores promedio de la media de presión arterial sistólica y diastólica en estudios controlados (*Ver Precauciones*). Hubo un aumento promedio pequeño, pero constante, en la frecuencia cardíaca con respecto al placebo en los estudios controlados. Este aumento varió de 0,9 a 3,5 lpm.

Cambios en los análisis de laboratorio

En los estudios, se monitorizaron los parámetros de bioquímica clínica, hematología y análisis de orina. Se determinó que los niveles plasmáticos medios de gammaglutamiltransferasa (GGT) y de fosfatasa alcalina (FA) eran más altos después de la administración de armodafinilo, pero no de placebo. No obstante, unos pocos sujetos tuvieron elevaciones de GGT o AP fuera del rango normal. No hubo diferencias aparentes en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total, aunque hubo casos infrecuentes de elevaciones aisladas de AST y/o ALT. Se observó un solo caso de pancitopenia leve

después de 35 días de tratamiento, y se resolvió al discontinuar el fármaco. En los estudios clínicos, se observó una media de disminución pequeña respecto del nivel basal en el ácido úrico sérico en comparación con placebo. La significación clínica de este hallazgo se desconoce.

Cambios en el ECG

No hay ningún patrón de anomalías en el ECG que pueda atribuirse a la administración de armodafinilo en estudios clínicos controlados con placebo.

ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA

Potencial de abuso y dependencia

Si bien no se ha estudiado específicamente el potencial del armodafinilo para el abuso, es probable que este sea similar al del modafinilo. En los seres humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos típicas de otros estimulantes del SNC. En estudios de unión *in vitro*, el modafinilo se une al lugar de recaptación de la dopamina y provoca un aumento en la dopamina extracelular, pero no aumenta la liberación de la dopamina. El modafinilo se refuerza, tal como lo demuestra su autoadministración en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína. En algunos estudios, el modafinilo también se discriminó parcialmente como estimulante. Los médicos deben realizar un seguimiento atento de los pacientes, especialmente de aquellos con antecedentes de abuso de drogas y/o estimulantes (p. ej., metilfenidato, anfetaminas o cocaína). Se debe observar a los pacientes para detectar signos de uso inadecuado o abuso (p. ej., aumento de las dosis o apetencia de reconsumo compulsivo del fármaco). Se evaluó el potencial del modafinilo (200, 400 y 800 mg) para el abuso en comparación con el metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio de pacientes internados en personas que habían experimentado previamente con drogas. Los resultados de este estudio clínico demostraron que el modafinilo produjo efectos y sentimientos psicoactivos y eufóricos, que coinciden con los de otros estimulantes del SNC programados (metilfenidato).

Sobredosificación

Experiencia en seres humanos

No se informaron casos de sobredosis en los estudios clínicos con armodafinilo. Los síntomas de sobredosis de armodafinilo probablemente sean similares a los del

modafinilo. La sobredosis de modafinilo en estudios clínicos incluyó excitación o agitación, insomnio y elevaciones ligeras o moderadas de los parámetros hemodinámicos. Desde la experiencia posterior a la comercialización con modafinilo, no ha habido informes de sobredosis mortales que implicaran el uso de modafinilo solo (dosis de hasta 12 g). Las sobredosis que implicaron el uso de múltiples fármacos, incluido el modafinilo, han dado lugar a resultados mortales. Los síntomas que con mayor frecuencia acompañan la sobredosis de modafinilo, ya sea solo o en combinación con otros fármacos, han incluido lo siguiente: insomnio; síntomas en el sistema nervioso central, como agitación, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones; cambios digestivos, como náuseas y diarrea; y cambios cardiovasculares, como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho.

Manejo de sobredosis

No existe ningún antídoto específico para los efectos tóxicos de una sobredosis de modafinilo. Tales sobredosis deben controlarse, principalmente, con atención de soporte, incluida la monitorización cardiovascular. Si no hay contraindicaciones, se debe considerar la posibilidad de inducir la emesis o de realizar un lavado gástrico. No hay datos que sugieran la utilidad de la diálisis ni de la acidificación o alcalinización urinaria en el aumento de la eliminación del fármaco. El médico debe considerar la posibilidad de comunicarse con un centro de control de intoxicaciones para pedir asesoramiento a fin de tratar cualquier sobredosis.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 30, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



firma Digital

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



firma Digital

COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General



firma Digital

CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MODIALEX
ARMODAFINILO 50 mg
Comprimidos

Lote N°
Vencimiento



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



COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General



CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MODIALEX

ARMODAFINILO 150 mg

Comprimidos

Lote N°

Vencimiento



firma Digital

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



firma Digital

COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General



firma Digital

CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MODIALEX
ARMODAFINILO 250 mg
Comprimidos

Lote N°
Vencimiento



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



COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General



CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

MODIALEX

ARMODAFINILO, 250 mg

Comprimidos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos.

Fórmula

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	250,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	179,687 mg
Lactosa	62,500 mg
Almidón Pregelatinizado	62,500 mg
Povidona K30	25,000 mg
Croscarmelosa Sódica	37,500 mg
Estearato de Magnesio	7,813 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$



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

Laboratorios CASASCO S

Boyacá 237 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

El mismo rótulo llevará el envase con 30, 50 y 1.000 comprimidos, siendo los
de 1.000 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivo.


COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General


CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

MODIALEX

ARMODAFINILO, 150 mg

Comprimidos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos.

Fórmula

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	150,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	107,812 mg
Lactosa	37,500 mg
Almidón Pregelatinizado	37,500 mg
Povidona K30	15,000 mg
Croscarmelosa Sódica	22,500 mg
Estearato de magnesio	4,688 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$



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

Laboratorios CASASCO S.A.

Boyacá 237 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

El mismo rótulo llevará el envase con 30, 50 y 1.000 comprimidos, siendo los
dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.


COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General


CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

MODIALEX

ARMODAFINILO, 50 mg

Comprimidos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos.

Fórmula

Cada comprimido contiene

ARMODAFINILO	50,000 mg
Excipientes	
Celulosa Microcristalina	35,937 mg
Lactosa	12,500 mg
Almidón Pregelatinizado	12,500 mg
Povidona K30	5,000 mg
Croscarmelosa Sódica	7,500 mg
Estearato de Magnesio	1,563 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$


Firma Digital

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

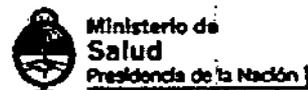
Laboratorios CASASCO S.A.
Boyacá 237 Ciudad Autónoma de Buenos Aires


El mismo rótulo llevará el envase con 30, 50 y 1.000 comprimidos, siendo los
dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.


COSTANZO Ricardo Felipe
Co Director Técnico
Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia General


Firma Digital

CARAMÉS Adriana Claudia
APODERADA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
30-50159608-2



24 de agosto de 2015

DISPOSICIÓN N° 6629

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

CERTIFICADO N° 57768

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000329-13-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ARMODAFINILO 50 mg - COMPRIMIDO	636239
ARMODAFINILO 150 mg - COMPRIMIDO	636242
ARMODAFINILO 250 mg - COMPRIMIDO	636255

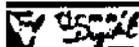
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 1402

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



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



Buenos Aires, 19 DE AGOSTO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 6629

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57768

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: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MODIALEX

Nombre Genérico (IFA/s): ARMODAFINILO

Concentración: 50 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)
--

ARMODAFINILO 50 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 35,937 mg NÚCLEO
LACTOSA 12,5 mg NÚCLEO
ALMIDON DE MAÍZ PREGELATINIZADO 12,5 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 5 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 7,5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,563 mg NÚCLEO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENV. X 10 COMP: 1 BLISTER CON 10 COMP.

ENV. X 30 COMP: 3 BLISTERS CON 10 COMP. C/U.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BISTER X 10 COMP.

1CAJA CONTENINEDO 3 BLISTERS X 10 COMP. C/U

1 CAJA CONTENIENDO 50 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

1 CAJA CONTENIENDO 100 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Presentaciones: 10, 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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA

Clasificación farmacológica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MODIALEX está indicado para mantener la vigilia en pacientes adultos con excesiva somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS), y trastorno del sueño por turnos de trabajo. El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamiento(s) estándar(es) para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP. En todos los casos, es muy importante prestar atención al diagnóstico y al tratamiento del (de los) trastorno(s) del sueño de base. Quienes lo receten deben saber que ciertos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva. La eficacia de armodafinilo en el uso a largo plazo (más de 12 semanas) no se ha evaluado en forma sistemática en los estudios controlados con placebo. El médico que decida recetar MODIALEX durante un tiempo prolongado en pacientes debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo para el paciente en particular.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: MODIALEX

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

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 107,812 mg NÚCLEO ALMIDON DE MAÍZ PREGELATINIZADO 37,5 mg NÚCLEO POVIDONA K 30 15 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 22,5 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 4,688 mg NÚCLEO LACTOSA 37,5 mg NÚCLEO

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENV. X 10 COMP: 1 BLISTER CON 10 COMP.
ENV. X 30 COMP: 3 BLISTERS CON 10 COMP. C/U.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER X 10 COMP.

1 CAJA CONTENIENDO 30 BLISTERS X 10 COMP. C/U

1 CAJA CONTENIENDO 50 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

1 CAJA CONTENIENDO 100 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Presentaciones: 10, 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

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA

Clasificación farmacológica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MODIALEX está indicado para mantener la vigilia en pacientes adultos con excesiva somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño

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

(AOS), y trastorno del sueño por turnos de trabajo. El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamiento(s) estándar(es) para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP. En todos los casos, es muy importante prestar atención al diagnóstico y al tratamiento del (de los) trastorno(s) del sueño de base. Quienes lo receten deben saber que ciertos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva. La eficacia de armodafinilo en el uso a largo plazo (más de 12 semanas) no se ha evaluado en forma sistemática en los estudios controlados con placebo. El médico que decida recetar MODIALEX durante un tiempo prolongado en pacientes debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo para el paciente en particular.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

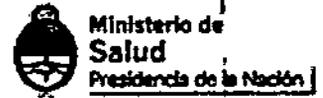
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: MODIALEX

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)
CELULOSA MICROCRISTALINA 179,687 mg NÚCLEO
LACTOSA 62,5 mg NÚCLEO
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 62,5 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 25 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 37,5 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,813 mg NÚCLEO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENV. X 10 COMP: 1 BLISTER CON 10 COMP.

ENV. X 30 COMP: 3 BLISTERS CON 10 COMP. C/U.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER X 10 COMP.

1 CAJA CONTENIENDO 3 BLISTERS X 10 COMP. C/U

1 CAJA CONTENIENDO 50 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO)

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



EXCLUSIVO)

1 CAJA CONTENIENDO 100 BLISTERS X 10 COMP. C/U (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Presentaciones: 10, 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

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA

Clasificación farmacológica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MODIALEX está indicado para mantener la vigilia en pacientes adultos con excesiva somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS), y trastorno del sueño por turnos de trabajo. El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamiento(s) estándar(es) para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP. En todos los casos, es muy importante prestar atención al diagnóstico y al tratamiento del (de los) trastorno(s) del sueño de base. Quienes lo receten deben saber que ciertos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva. La eficacia de armodafinilo en el uso a largo plazo (más de

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Céspedes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

12 semanas) no se ha evaluado en forma sistemática en los estudios controlados con placebo. El médico que decida recetar MODIALEX durante un tiempo prolongado en pacientes debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo para el paciente en particular.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000329-13-1

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caberos 2161
 (C1261AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 859
 (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