



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3836

BUENOS AIRES, 04 JUL 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013007-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita el cambio de condición de expendio y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto denominado INTENSIT / MODAFINILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, autorizado por el Certificado N° 54.270 y Disposición N° 0005/08.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que existen en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

MB



DISPOSICIÓN N° 3836

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Disposición ANMAT M° 5755/96 se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 93 obra el informe técnico favorable de la
Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros. 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

J, ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., titular del
Registro de la Especialidad Medicinal denominada INTENSIT /
MODAFINILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200
mg, a cambiar la condición de expendio del producto antes
mencionado, la que en lo sucesivo será de VENTA BAJO RECETA
ARCHIVADA.

ARTICULO 2º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos
presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTENSIT /
MODAFINILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200

MB

N



DISPOSICIÓN N° 3836

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

mg, aprobada por Certificado N° 54.270 y Disposición N° 0005/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 32 a 61 para los prospectos y de fojas 29 a 31 para los rótulos.

ARTICULO 3°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0005/08 los prospectos autorizados por las fojas 32 a 41 y los rótulos autorizados por las fojas 29, de las aprobadas en el artículo 2°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.270 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013007-11-0

DISPOSICIÓN N° 3836

js

MB

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3836**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.270, y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial /Genérico / s: INTENSIT / MODAFINILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0005/08.-

Expediente trámite de autorización: 1-47-0000-005266-07-4.-

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Cambio de Condición de Venta.	BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).-	BAJO RECETA ARCHIVADA.-
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N°: 0005/08.-	Rótulos de fs. 29 a 31, corresponde desglosar fs. 29. Prospectos de fs. 32 a 61, corresponde desglosar de fs. 32 a 41.-

MB



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a ASTRAZENECA S.A., Certificado de Autorización N° 54.270, en la Ciudad de Buenos Aires, 04 JUL 2012 a los días del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-013007-11-0

DISPOSICIÓN N° **3836**

js

MB

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

INTENSIT® **MODAFINILO** Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION

Cada comprimido contiene: Modafinilo 200,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 152,00 mg; Celulosa microcristalina 95,25 mg; Almidón de maíz 54,75 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Povidona 3,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N06BA

Psicoanalépticos, simpaticomimético de acción central.

INDICACIONES

Intensit® está indicado en adultos para el tratamiento de la somnolencia excesiva asociada con narcolepsia con o sin cataplejía.

La somnolencia excesiva se define como la dificultad para mantener la vigilia y una probabilidad mayor de quedarse dormido en situaciones inapropiadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El modafinilo promueve la vigilia en una variedad de especies, incluyendo al hombre. El(los) mecanismo(s) exacto(s) a través del cual el modafinilo promueve la vigilia se desconoce(n).

En modelos no clínicos, el modafinilo tiene interacciones débiles a insignificantes con los receptores implicados en la regulación de los estados de sueño/vigilia (por ejemplo, adenosina, benzodiazepinas, dopamina, GABA, histamina, melatonina, noradrenalina, orexina y serotonina). El modafinilo tampoco inhibe las actividades de adenilil ciclasa, catecol-O-metiltransferasa, decarboxilasa del ácido glutámico de la MAO-A o B, óxido nítrico sintetasa, fosfodiesterasas II-VI, o tirosina hidroxilasa. Mientras que el modafinilo no es un agonista con acción directa sobre receptores de dopamina, datos *in vitro* e *in vivo* indican que el modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Los efectos de la promoción de la vigilia del modafinilo son antagonizados por antagonistas de los receptores D1/D2 lo que sugiere que éste tiene una actividad agonista indirecta.

El modafinilo no parece ser un agonista directo α_1 -adrenérgico. Sin embargo, el modafinilo se une al transportador de norepinefrina e inhibe la recaptación de norepinefrina, pero estas interacciones son más débiles que las observadas con el transportador de dopamina. A pesar de que la vigilia inducida por el modafinilo puede ser atenuada por el antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 , prazosin, en otros sistemas de ensayo (por ejemplo, conductos deferentes) que responden a agonistas α -adrenérgicos, el modafinilo es inactivo.

En modelos no clínicos, dosis equivalentes que favorecen la vigilia de metilfenidato y anfetamina aumentan la activación neuronal en el cerebro,

MB

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

mientras que el modafinilo, a diferencia de los estimulantes psicomotores clásicos, afecta principalmente a las regiones del cerebro implicadas en la regulación de la excitación, el sueño, el despertar y la vigilia.

En seres humanos, el modafinilo restaura y/o mejora el nivel y la duración de la vigilia y alerta durante el día de una forma dependiente de la dosis. La administración de modafinilo da lugar a cambios electrofisiológicos indicativos del estado de alerta mayor y mejoras en las medidas objetivas de la capacidad para mantener la vigilia.

La eficacia del modafinilo en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) que presentan somnolencia excesiva durante el día a pesar del tratamiento con presión positiva continua en vía aérea (CPAP) ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados aleatorizados a corto plazo. A pesar de que se observaron mejorías estadísticamente significativas en la somnolencia, la magnitud del efecto y la tasa de respuesta al modafinilo fueron pequeñas cuando se evaluó mediante mediciones objetivas y limitado a una pequeña sub-población de los pacientes tratados. En vista de esto, y debido a su perfil de seguridad conocido, el beneficio demostrado es superado por los riesgos.

Propiedades farmacocinéticas

El modafinilo es un compuesto racémico y los enantiómeros tienen farmacocinéticas diferentes donde el t_{1/2} de eliminación del isómero R es tres veces mayor que el del isómero S en seres humanos adultos.

Linealidad/no linealidad

Las propiedades farmacocinéticas del modafinilo son lineales e independientes del tiempo. La exposición sistémica aumenta de una manera proporcional a la dosis en el rango de 200-600 mg.

Absorción

El modafinilo es bien absorbido, alcanzando la concentración plasmática pico aproximadamente dos a cuatro horas después de la administración.

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad general del modafinilo; sin embargo, la absorción (t_{máx}) puede demorarse aproximadamente una hora si se toma con alimentos.

Distribución

El modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 60%), principalmente a la albúmina, lo que indica que existe un riesgo bajo de interacción con los fármacos fuertemente ligados.

Biotransformación

El modafinilo es metabolizado por el hígado. El metabolito principal (40 - 50% de la dosis), el modafinil ácido, no tiene actividad farmacológica.

Eliminación

La excreción del modafinilo y sus metabolitos es fundamentalmente renal, con una pequeña proporción eliminada sin cambios (<10% de la dosis).

La vida media efectiva de eliminación del modafinilo después de dosis múltiples es de aproximadamente 15 horas.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica severa (clearance de creatinina hasta 20 ml/min) no afectó significativamente la farmacocinética del modafinilo administrado a 200 mg, pero la exposición al modafinil ácido se incrementó 9 veces. No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, el clearance tras la administración oral de modafinilo se redujo en aproximadamente un 60%, y la concentración en estado estacionario

MS

GUARDO PEZZENATI
Farmacólogo
Dirección Médico-Asesorado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



se duplicó, en comparación con los valores en sujetos sanos. La dosis de modafinilo debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población de edad avanzada

Hay datos limitados disponibles sobre el uso de modafinilo en pacientes de edad avanzada. En vista de la posibilidad de que un clearance menor y el aumento de la exposición sistémica, se recomienda que los pacientes mayores de 65 años de edad, comiencen el tratamiento con 100 mg al día.

Población pediátrica

Para pacientes de 6 a 7 años de edad, la vida media estimada es de aproximadamente 7 horas y aumenta con el aumento de la edad hasta que los valores de vida media se aproximan a los de los adultos (aproximadamente 15 horas). Esta diferencia en el clearance es parcialmente compensada por el tamaño más pequeño y el peso menor de los pacientes más jóvenes lo cual da como resultado una exposición comparable después de la administración de dosis comparables. En niños y adolescentes está presente una mayor concentración de uno de los metabolitos circulantes, modafinil sulfona, en comparación con los adultos.

Además, tras la administración de dosis repetidas de modafinilo a niños y adolescentes, se observó una reducción en la exposición sistémica dependiente del tiempo, cuya meseta se alcanza en aproximadamente 6 semanas. Una vez que se alcanza el estado estacionario, las propiedades farmacocinéticas del modafinilo no parecen cambiar con la administración continuada de hasta 1 año.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los estudios de toxicología de dosis únicas y repetidas no han revelado ninguna acción tóxica en particular en animales.

El modafinilo no se considera mutagénico o carcinogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas y conejos mostraron una mayor incidencia de variaciones esqueléticas (cambios en el número de costillas y retraso en la osificación), mortalidad embrio-fetal (pérdida peri-implantación y resorciones) y alguna evidencia de un aumento de nacidos muertos (sólo en ratas), en la ausencia de toxicidad materna, a exposiciones clínicamente relevantes. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad y ninguna evidencia de potencial teratogénico a exposiciones sistémicas equivalentes a la máxima dosis recomendada en humanos.

Estudios de toxicidad reproductiva no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad, ni tampoco ningún efecto teratogénico, ni ningún efecto sobre la viabilidad, el crecimiento o el desarrollo de las crías.

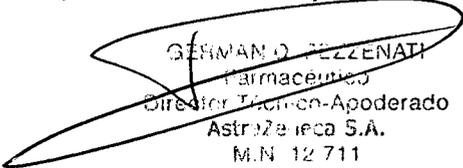
La exposición de animales a modafinilo, en base a los niveles plasmáticos reales de los estudios de toxicología general, reproductiva y de carcinogenicidad, fue inferior o similar a la esperada en seres humanos. Esta circunstancia es el resultado de una auto-inducción metabólica observada en los estudios pre-clínicos. Sin embargo, la exposición de los animales en base a dosis mg/kg de modafinilo en los estudios de toxicología general, reproductiva y de carcinogenicidad fue mayor que la exposición prevista, calculada sobre una base similar, en los seres humanos.

En el estudio peri y post-natal de la rata, la concentración de modafinilo en la leche fue de 11,5 veces mayor que en el plasma.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse mediante o bajo la supervisión de un médico con conocimientos adecuados de los trastornos indicados (ver Indicaciones).

MB



GERMANO D. PEZZINATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



Un diagnóstico de narcolepsia debe realizarse de acuerdo con la guía Internacional de Clasificación de Trastornos del Sueño (ICSD2).

El monitoreo de los pacientes y la evaluación clínica de la necesidad de tratamiento debe realizarse en forma periódica.

Posología

La dosis recomendada diaria inicial es de 200 mg. La dosis diaria total puede tomarse como una dosis única por la mañana o en dos dosis por la mañana y al mediodía, de acuerdo con la evaluación del paciente por el médico y la respuesta del paciente.

En pacientes con respuesta insuficiente a la dosis inicial de **Intensit®** de 200mg pueden utilizarse dosis de hasta 400 mg en una o dos tomas.

Uso a largo plazo

Los médicos que prescriben **Intensit®** durante un tiempo prolongado deben volver a evaluar periódicamente el uso a largo plazo para los pacientes individuales dado que la eficacia a largo plazo de **Intensit®** no ha sido evaluada (> 9 semanas).

Pacientes con insuficiencia renal

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis de **Intensit®** debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Ancianos

Hay datos limitados disponibles sobre el uso de **Intensit®** en pacientes de edad avanzada. En vista de la posibilidad de un clearance menor y el aumento de la exposición sistémica, se recomienda que los pacientes mayores de 65 años de edad comiencen el tratamiento con 100 mg al día.

Población pediátrica

Intensit® no debe usarse en niños menores de 18 años de edad debido a consideraciones de seguridad y eficacia (ver Advertencias y Precauciones).

Método de administración

Para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipertensión moderada a severa no controlada y en pacientes con arritmias cardíacas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diagnóstico de los trastornos del sueño

Intensit® sólo debe utilizarse en pacientes que han tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva, y en quienes el diagnóstico de narcolepsia se ha realizado de acuerdo con los criterios diagnósticos del ICSD. Esta evaluación por lo general consiste, además de los antecedentes del paciente, de pruebas de mediciones del sueño en una ambientación de laboratorio y la exclusión de otras causas posibles de la hipersomnia observada.

Rash grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y rash causado por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se ha reportado rash grave con el uso de modafinilo producido dentro de 1 a 5 semanas después de iniciar el tratamiento, que requirió hospitalización y la interrupción del tratamiento. También se han reportado casos aislados después

ARMANDO PEZZENATI
Farmacéutico
Médico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

de un tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses). En los ensayos clínicos de modafinilo, la incidencia de rash que dio lugar a la discontinuación fue de aproximadamente 0,8% (13 por 1585) en pacientes pediátricos (edad <17 años), esto incluye rash grave. No se reportaron erupciones cutáneas graves en ensayos clínicos de adultos (0 por 4264) de modafinilo. **Intensit® debe suspenderse al primer signo de rash y no reiniciarse** (ver Reacciones Adversas).

Se ha reportado casos raros de rash grave o potencialmente mortales, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), y Rash por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en adultos y niños en la experiencia post-comercialización en todo el mundo.

Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia en estudios controlados en niños no han sido establecidas y debido al riesgo de hipersensibilidad cutánea seria y reacciones adversas psiquiátricas, no se recomienda el uso de **Intensit®**.

Reacción de hipersensibilidad multiorgánica

Se han producido reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluyendo al menos una muerte, en la experiencia post-comercialización, en asociación temporal estrecha a la iniciación de modafinilo.

Aunque ha habido un número limitado de informes, las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica pueden dar lugar a hospitalización o ser potencialmente mortales. No se conocen factores que puedan predecir el riesgo de aparición o la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica asociada con modafinilo. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos, sin embargo, los pacientes generalmente, aunque no exclusivamente, se presentaron con fiebre y rash asociados con la participación de otros sistemas de órganos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en pruebas de función hepática, alteraciones hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia.

Debido a que la hipersensibilidad multiorgánica es variable en su expresión, pueden ocurrir síntomas y signos de otros sistemas de órganos, no indicados aquí.

Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, modafinilo debe discontinuarse.

Trastornos psiquiátricos

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar el desarrollo *de novo* o la exacerbación de trastornos psiquiátricos preexistentes (ver más abajo y Reacciones Adversas) en cada ajuste de dosis y luego periódicamente durante el tratamiento. Si se desarrollan síntomas psiquiátricos en asociación con el tratamiento con **Intensit®**, éste debe interrumpirse y no reiniciarse. Se debe tener precaución al dar **Intensit®** a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos como psicosis, depresión, manía, ansiedad mayor, agitación, insomnio o abuso de sustancias (ver a continuación).

Ansiedad

Intensit® se asocia con la aparición o empeoramiento de la ansiedad. Los pacientes con ansiedad mayor sólo deben recibir tratamiento con modafinilo en una unidad especializada.

Comportamiento relacionado con suicidio

Se ha informado comportamiento relacionado con suicidio (incluyendo intentos de suicidio e ideación suicida) en pacientes tratados con modafinilo. Los pacientes tratados con **Intensit®** deben monitorizarse cuidadosamente para detectar la aparición o empeoramiento de comportamiento relacionado con

M3



suicidio. Si se desarrollan síntomas relacionados con suicidio en asociación con modafinilo, el tratamiento debe discontinuarse.

Síntomas psicóticos o maníacos

Modafinilo se asocia con la aparición o empeoramiento de síntomas psicóticos o síntomas maníacos (como alucinaciones, delirios, agitación o manía). Los pacientes tratados con **Intensit®** deben monitorizarse cuidadosamente para detectar la aparición o empeoramiento de síntomas psicóticos o maníacos. Si se producen síntomas psicóticos o maníacos, puede requerirse la discontinuación de **Intensit®**.

Trastornos bipolares

Se debe tener cuidado en el uso de **Intensit®** en pacientes con trastorno bipolar co-mórbido, debido a la preocupación por posible precipitación de un episodio mixto/maníaco en estos pacientes.

Comportamiento agresivo u hostil

La aparición o empeoramiento de comportamiento agresivo u hostil puede ser causada por el tratamiento con modafinilo. Los pacientes tratados con **Intensit®** deben monitorizarse cuidadosamente para detectar la aparición o empeoramiento de comportamiento agresivo u hostil. Si se producen síntomas, puede requerirse la discontinuación de **Intensit®**.

Riesgos cardiovasculares

Se recomienda un ECG en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento **Intensit®**. Los pacientes con resultados anormales deben recibir una evaluación especializada y tratamiento antes del tratamiento **Intensit®**.

La presión arterial y la frecuencia cardiaca deben controlarse regularmente en pacientes que recibieron modafinilo. **Intensit®** debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan arritmia o hipertensión moderada a severa y no reiniciarse hasta que la condición haya sido evaluada y tratada adecuadamente.

Los comprimidos de **Intensit®** no se recomiendan en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o cor pulmonale y en pacientes con prolapso de la válvula mitral que hayan experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral cuando recibieron estimulantes del SNC con anterioridad. Este síndrome puede presentarse con cambios isquémicos del ECG, dolor de pecho o arritmias.

Insomnio

Debido a que **Intensit®** promueve la vigilia, debe ponerse atención a los signos de insomnio.

Mantenimiento de la higiene del sueño

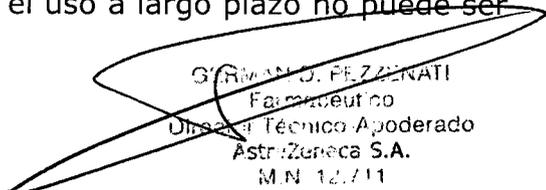
Los pacientes deben ser advertidos de que **Intensit®** no es un sustituto para el sueño y debe mantenerse la buena higiene del sueño. Las medidas para asegurar una buena higiene del sueño pueden incluir una revisión de la ingesta de caféina.

Pacientes que usan anticonceptivos esteroides

Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deben ser establecidas en un programa anticonceptivo antes de tomar **Intensit®**. Dado que la eficacia de los anticonceptivos esteroides puede reducirse cuando se utiliza con **Intensit®**, se recomiendan métodos alternativos o concomitantes de anticoncepción, y por dos meses después de suspender **Intensit®** (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciones, con respecto a la posible interacción con los anticonceptivos esteroides).

Abuso, mal uso, dependencia

Mientras que los estudios con modafinilo han demostrado un bajo potencial para dependencia, la posibilidad de dependencia con el uso a largo plazo ~~no puede ser~~ totalmente excluida.


GERMANO J. FELZENATI
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12/11



Se debe tener precaución en la administración de **Intensit®** en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, de sustancias o drogas ilícitas.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Intensit® puede aumentar su propio metabolismo mediante la inducción de la actividad de CYP3A4/5, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicas importantes.

Anticonvulsivantes: La administración concomitante de inductores potentes de la actividad del CYP, tales como carbamazepina y fenobarbital, pueden reducir los niveles plasmáticos de **Intensit®**. Debido a una inhibición posible de CYP2C19 por **Intensit®** y la supresión de CYP2C9, el clearance de fenitoína puede disminuir cuando se administra modafinilo concomitantemente. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de toxicidad por fenitoína, y pueden ser adecuadas, mediciones repetidas de los niveles plasmáticos de fenitoína, en el momento de la iniciación o interrupción del tratamiento con **Intensit®**.

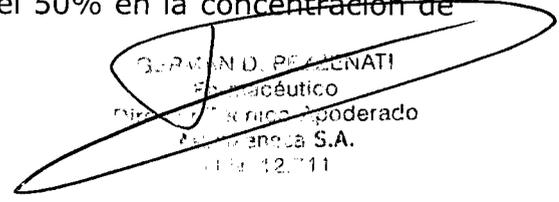
Anticonceptivos esteroideos: La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse afectada debido a la inducción de CYP3A4/5 por **Intensit®**. Se recomiendan métodos alternativos o concomitantes de anticoncepción para los pacientes tratados con **Intensit®**. Una anticoncepción adecuada requerirá la continuación de estos métodos durante dos meses después de suspender modafinilo.

Antidepresivos: Una serie de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son ampliamente metabolizados por CYP2D6. En pacientes con deficiencia de CYP2D6 (aproximadamente el 10% de una población caucásica) una vía metabólica normalmente secundaria que involucra a CYP2C19 se torna más importante. Como **Intensit®** puede inhibir CYP2C19, en tales pacientes pueden ser necesarias dosis más bajas de antidepresivos.

Anticoagulantes: Debido a la posible supresión de CYP2C9 por **Intensit®** el clearance de warfarina puede disminuir cuando se administra modafinilo concomitantemente. Los tiempos de protrombina deben controlarse regularmente durante los primeros 2 meses de uso de **Intensit®** y después de cambios en la dosificación de modafinilo.

Otros medicamentos: Sustancias que en gran medida son eliminadas mediante metabolismo por CYP2C19, tales como diazepam, propranolol y omeprazol pueden tener clearance reducido bajo coadministración de **Intensit®** y por lo tanto puede ser necesario reducir la dosificación. Además, se ha observado la inducción *in vitro* de las actividades de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 en hepatocitos humanos, que si ocurriera *in vivo*, podría disminuir los niveles en sangre de los fármacos metabolizados por estas enzimas, disminuyendo posiblemente de esta forma su eficacia terapéutica. Los resultados de estudios clínicos de interacción sugieren que los efectos mayores pueden ser sobre sustratos del CYP3A4/5 que sufren eliminación significativa presistémica, en particular a través de enzimas CYP3A en el tracto gastrointestinal. Los ejemplos incluyen ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH, buspirona, triazolam, midazolam y la mayoría de los bloqueadores de los canales de calcio y estatinas. En un caso informado, se observó una reducción del 50% en la concentración de

MB


GERARDO P. BENATI
Farmacéutico
Director Médico Apoderado
AstraZeneca S.A.
Tel: 12711

ciclosporina en un paciente tratado con ciclosporina en el que se inició tratamiento concomitante con modafinilo.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de modafinilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos pre-clínicos de seguridad).

Intensit® no está recomendado para uso durante el embarazo o en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz. Como **Intensit®** puede reducir la eficacia de la anticoncepción oral se requieren métodos de anticoncepción alternativos adicionales (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Lactancia materna

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado excreción de modafinilo/metabolitos en la leche (para más detalles ver Datos pre-clínicos de seguridad).

Intensit® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman **Intensit®** deben ser advertidos de que su nivel de vigilia puede no volver a la normalidad. Los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos aquellos que toman **Intensit®** deben ser reevaluados con frecuencia por su grado de somnolencia y, si se considera apropiado deben ser aconsejado evitar conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa. Efectos adversos, tales como visión borrosa o mareos también pueden afectar la capacidad para conducir (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas en ensayos clínicos y/o experiencia post-comercialización. La frecuencia de reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, en ensayos clínicos que incluyeron 1.561 pacientes que tomaron modafinilo fueron los siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La reacción adversa al fármaco más frecuentemente informada es cefalea, que afecta a aproximadamente el 21% de los pacientes. Esta suele ser leve o moderada, dependiente de la dosis y desaparece en pocos días.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: faringitis, sinusitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: eosinofilia, leucopenia

Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: reacción alérgica menor (por ejemplo, síntomas de la fiebre del heno)

Desconocida: Angioedema, urticaria (ronchas) Reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por rasgos tales como fiebre, rash, linfadenopatía y la evidencia de afectación concurrente de otros órganos)

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito

63

CECILIA D. PEZZINATI
Farmacéutica
Directora Técnico-Apoderada
AstraZeneca S.A.
M.H. 12.711

Poco frecuente: hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes mellitus, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: nerviosismo, insomnio, ansiedad, depresión, pensamientos anormales, confusión.

Poco frecuente: trastornos del sueño, inestabilidad emocional, disminución de la libido, la hostilidad, despersonalización, trastorno de la personalidad, sueños anormales, agitación, agresividad, ideación suicida.

Rara: Alucinaciones, manía, psicosis.

Desconocida: delirios

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: cefalea

Frecuente: mareos, somnolencia, parestesia

Poco frecuente: disquinesia, hipertonia, hiperquinesia, amnesia, cefalea, temblor, vértigo, estimulación del SNC, hipoestesia, incoordinación, trastornos del movimiento, trastornos del habla, alteración del gusto

Trastornos oculares

Frecuente: visión borrosa

Poco frecuente: visión anormal, ojo seco

Trastornos cardíacos

Frecuente: taquicardia, palpitaciones

Poco frecuente: extrasístoles, arritmias, bradicardia

Trastornos vasculares

Frecuente: vasodilatación

Poco frecuente: hipertensión, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuente: disnea, aumento de la tos, asma, epistaxis, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca, diarrea, dispepsia, constipación

Poco frecuente: flatulencia, reflujo, vómitos, disfagia, glositis, úlceras en la boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: sudoración, rash, acné, prurito

Desconocida: reacciones cutáneas graves, incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, y Rash por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: dolor de espalda, dolor en el cuello, mialgia, miastenia, calambres en las piernas, artralgias, espasmo muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: orina anormal, frecuencia miccional.

Trastornos del sistema reproductor y mama

Poco frecuente: trastorno menstrual

Trastornos generales y del sitio de administración

Frecuente: astenia, dolor en el pecho

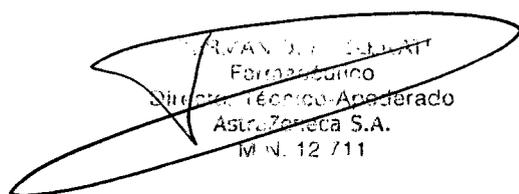
Poco frecuente: edema periférico, sed

Estudios complementarios

Frecuente: alteración de pruebas de función hepática, se han observado aumentos dependientes de la dosis en la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transferasa.

Poco frecuente: ECG anormal, aumento de peso, disminución de peso

MB


JUAN D. SUAREZ
Farmacólogo
Directo. Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12 711



SOBREDOSIS

Los síntomas que más frecuentemente acompañan a la sobredosis de modafinilo, solo o en combinación con otros medicamentos incluyeron: insomnio; síntomas del sistema nervioso central tales como inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones; cambios digestivos tales como náuseas y diarrea; y alteraciones cardiovasculares tales como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor torácico.

Manejo

Debe considerarse la inducción de la emesis o el lavado gástrico. Son recomendables hospitalización y vigilancia del estado psicomotor; monitoreo cardiovascular o vigilancia hasta que los síntomas del paciente se hayan resuelto.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 2, 5, 10, 20, 30 y 60 comprimidos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.270

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Pcia. de Bs. As.

AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de revisión: Julio 2011

Disposición ANMAT N°

Ref.: emc UK 27/07/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/11337/SPC

MS


GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE ROTULO

INTENSIT[®]
MODAFINILO
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada
Contenido: 10 comprimidos

Industria Argentina

COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

Modafinilo 200,00mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona c.s.

INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN: Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54.270

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.
AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

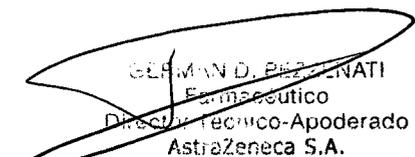
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: El mismo rótulo para las presentaciones por 2, 5, 10, 20, 30 y 60 comprimidos.

MB


GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711