

DISPOSICIÓN N° 8180



BUENOS AIRES, 17 DE JULIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000201-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

DISPOSICIÓN N° 8180



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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 8180



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

ARTÍCULO 2º.-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 / 0 - 07/06/2017 15:25:29, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 07/06/2017 15:25:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/06/2016 15:51:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/06/2017 15:25:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/06/2017 15:25:29 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la

DISPOSICIÓN N° 8180



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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° 1-0047-2000-000201-16-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Arnifon

Armodafinilo 150 mg

Comprimidos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Este Medicamento es Libre de Gluten.



Lea todo la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES ARNIFON Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ARNIFON**
- 3. CÓMO TOMAR ARNIFON**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE ARNIFON**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES ARNIFON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Arnifon es un medicamento con receta utilizado para mejorar la vigilia en adultos que presentan somnolencia excesiva debido a uno de los siguientes trastornos del sueño diagnosticados:

- narcolepsia
- apnea obstructiva del sueño (AOS).
- trastorno del sueño por trabajo por turnos

Arnifon está indicado para pacientes que tienen niveles anormales de somnolencia. Se ha demostrado que **Arnifon** mejora, pero no elimina, esta tendencia anormal a quedarse dormido. Por lo tanto, los pacientes no deben alterar su comportamiento anterior con respecto a actividades potencialmente peligrosas (por ejemplo, conducir, manejar maquinarias) u otras actividades que requieran niveles apropiados de vigilia, hasta y a menos que se haya demostrado que el tratamiento con **Arnifon** produce niveles de vigilia que permiten tales actividades.

Arnifon no cura estos trastornos del sueño. **Arnifon** puede ser de ayuda en la somnolencia causada por estas afecciones, pero es posible que no la detenga. **Arnifon** no es un sustituto del

1

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: MissingAttribute

Operator: SetCharScale

Position: 32750

PROYECTO DE PROSPECTO

Arnifon

Armodafinilo 150 mg

Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Armodafinilo 150 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 120 mg; Almidón de Maíz 36 mg; Anhídrido Silícico Coloidal 4,50 mg; Copovidona 13,50 mg; Estearato de Magnesio 4,50 mg; Lactosa csp. 450 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulante del sistema nervioso central (SNC). Psicoanaléptico-simpaticomimético de acción central. Código ATC: N06BA

INDICACIONES

Arnifon está indicado para mejorar la vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño (AOS), narcolepsia (DSM IV) y trastorno del sueño por trabajo por turnos.

En la AOS, **Arnifon** está indicado para tratar la somnolencia excesiva y no como tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento de elección para un paciente es la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), debe hacerse todo lo posible para realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de iniciar la administración de **Arnifon** para la somnolencia excesiva.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Armodafinilo es un estimulante del SNC. Se desconoce el mecanismo a través del cual el Armodafinilo promueve la vigilia.

El Armodafinilo (R-modafinilo) tiene propiedades farmacológicas similares a las del modafinilo (una mezcla de R- y S-modafinilo), en la medida examinada en estudios en animales e in vitro. Los enantiómeros R y S presentan acciones farmacológicas similares en animales.

El Armodafinilo y el modafinilo tienen acciones promotoras de la vigilia similares a agentes simpaticomiméticos que incluyen la anfetamina y el metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

La vigilia inducida por el modafinilo puede ser atenuada por el antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico prazosina; sin embargo, el modafinilo es inactivo en otros sistemas de ensayo in vitro conocidos por ser sensibles a los agonistas alfa-adrenérgicos, como la preparación de conductos deferentes de rata.

El Armodafinilo es un agonista indirecto del receptor de dopamina; tanto el Armodafinilo como el modafinilo se unen *in vitro* al transportador de dopamina e inhiben la recaptación de la dopamina. Con respecto al modafinilo, esta actividad se ha asociado con un aumento *in vivo* de los niveles extracelulares de dopamina en algunas regiones del cerebro de los animales. En ratones genéticamente modificados que carecen del transportador de dopamina (DAT), el modafinilo no presentó actividad promotora de la vigilia, lo que sugiere que esta actividad era dependiente del DAT. Sin embargo, los efectos promotores de la vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la anfetamina, no son antagonizados por el antagonista del receptor de dopamina haloperidol en ratas. Además, la alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la anfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por el modafinilo.

Además de sus efectos promotores de la vigilia y la capacidad de aumentar la actividad locomotora en los animales, el modafinilo produce efectos psicoactivos y de euforia, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos propios de otros estimulantes del sistema nervioso central (SNC) en los seres humanos.

El modafinilo presenta propiedades de refuerzo, como lo evidencia su autoadministración en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína; el modafinilo también fue diferenciado parcialmente como de tipo estimulante.

Sobre la base de los estudios no clínicos, dos metabolitos principales del modafinilo o el Armodafinilo, el ácido y la sulfona, no parecen contribuir a las propiedades activadoras del SNC de los compuestos originales.

Farmacocinética

El Armodafinilo muestra una cinética lineal independiente del tiempo después de la administración de dosis orales únicas y múltiples. El aumento en la exposición sistémica es proporcional en el rango de dosis de 50 a 400 mg. No se observó un cambio dependiente del tiempo en la cinética durante 12 semanas de dosificación. El estado estacionario aparente del Armodafinilo se alcanzó en 7 días de dosificación. En el estado estacionario, la exposición sistémica del Armodafinilo es de 1,8 veces la exposición observada después de una dosis única. Los perfiles de concentración-tiempo del enantiómero R luego de la administración de una dosis única de 50 mg de Armodafinilo o 100 mg modafinilo, (una mezcla 1:1 de enantiómeros R y S) son casi superponibles. Sin embargo, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (ABC) del Armodafinilo en el estado estacionario fueron aproximadamente 37% y 70% mayores, respectivamente, luego de la administración de 200 mg de Armodafinilo que los valores correspondientes de modafinilo después de la administración de 200 mg de modafinilo debido al aclaramiento más rápido del enantiómero S (vida media de eliminación de aproximadamente 4 horas) en comparación con el enantiómero R.

Absorción

Arnifon se absorbe rápidamente luego de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta no se determinó debido a la insolubilidad del Armodafinilo en agua, lo que impidió la administración intravenosa. Las C_{máx} se alcanzan en aproximadamente 2 horas en ayunas. El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad global de **Arnifon** se considera mínimo. Sin embargo, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (t_{máx}) puede retrasarse en aproximadamente 2-4 horas al administrarse con alimentos. Dado que el retraso en el t_{máx} también se asocia con concentraciones plasmáticas elevadas posteriores en el tiempo, los alimentos pueden afectar potencialmente el inicio y el curso temporal de la acción farmacológica de **Arnifon**.

Distribución

Arnifon tiene un volumen de distribución aparente de aproximadamente 42 litros. No se dispone de datos específicos de unión del Armodafinilo a las proteínas. Sin embargo, el modafinilo se une a las proteínas plasmáticas moderadamente (aproximadamente 60%), principalmente a la albúmina. El potencial de interacciones de **Arnifon** con fármacos unidos a las proteínas en gran medida se considera mínimo.

Metabolismo

Datos *in vitro* e *in vivo* muestran que el Armodafinilo sufre desamidación hidrolítica, S-oxidación e hidroxilación de anillos aromáticos, con conjugación subsiguiente con glucurónidos de los productos hidroxilados. La hidrólisis de la amida es la vía metabólica individual más prominente, siendo la formación de sulfonas por el citocromo P450 (CYP) 3A4/5 la siguiente en importancia. Los otros productos oxidativos se forman muy lentamente *in vitro* para permitir la identificación de las enzimas responsables. Sólo dos metabolitos alcanzan concentraciones apreciables en plasma (es decir, R-modafinilo ácido y modafinilo sulfona). No se dispone de datos específicos sobre la disposición de **Arnifon**. Sin embargo, el modafinilo se elimina principalmente a través del metabolismo, predominantemente en el hígado, excretándose menos del 10% del compuesto original en la orina. Un total del 81% de la radioactividad administrada se recuperó en los 11 días posteriores a la dosis, principalmente en la orina (80% en comparación con 1% en las heces).

Eliminación

Después de su administración oral, el Armodafinilo muestra una declinación aparente mono-exponencial de la concentración plasmática máxima. La vida media terminal aparente es de aproximadamente 15 horas. El aclaramiento oral de Armodafinilo es de aproximadamente 33 ml/min.

Poblaciones especiales

Edad

En un estudio clínico, la exposición sistémica del Armodafinilo fue aproximadamente 15% mayor en los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad, N=24), lo que corresponde a un aclaramiento oral aproximadamente 12% menor en comparación con los sujetos jóvenes (18-45 años de edad, N=25). La exposición sistémica del Armodafinilo ácido (metabolito) fue aproximadamente 61% y 73% mayor para la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC(0-t), respectivamente, en comparación con los sujetos jóvenes. La exposición sistémica del metabolito sulfona fue aproximadamente 20% menor para los sujetos de edad avanzada en comparación con los sujetos jóvenes. Un análisis de subgrupos de sujetos de edad avanzada demostró que estos sujetos ≥ 75 años de edad y de 65-74 años de edad presentaban un aclaramiento oral aproximadamente 21% y 9% menor, respectivamente, en comparación con los sujetos jóvenes. La exposición sistémica fue aproximadamente 10% mayor en los sujetos de 65-74 años de edad (N=17) y 27% mayor en los sujetos ≥ 75 años de edad (N=7), respectivamente, en comparación con los sujetos jóvenes. Se considera poco probable que el cambio sea clínicamente significativo para los pacientes de edad avanzada, sin embargo, debido a que algunos de estos pacientes tienen mayor exposición al Armodafinilo, debe considerarse el uso de dosis más bajas.

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional no sugiere ningún efecto del sexo sobre la farmacocinética del Armodafinilo.

Raza

No se ha estudiado la influencia de la raza sobre la farmacocinética del Armodafinilo.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y el metabolismo del modafinilo se examinaron en pacientes con cirrosis hepática (6 hombres y 3 mujeres). Tres pacientes presentaban cirrosis estadio B o B+ y 6 pacientes presentaban cirrosis estadio C o C+ (según los criterios de puntuación de Child-Pugh). Clínicamente, 8 de 9 pacientes eran ictericos y todos tenían ascitis. En estos pacientes, el aclaramiento oral del modafinilo se redujo en alrededor de un 60% y la concentración en estado estacionario se duplicó en comparación con los pacientes normales (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis única de 200 mg de modafinilo, la insuficiencia renal crónica grave (aclaramiento de creatinina ≤ 20 ml/min) no influyó significativamente en la farmacocinética del modafinilo, pero la exposición al modafinilo ácido (metabolito) aumentó 9 veces.

Interacciones medicamentosas

Datos in vitro demostraron que el Armodafinilo induce débilmente las actividades del CYP1A2 y posiblemente del CYP3A de una manera relacionada con la concentración y que la actividad del CYP2C19 es inhibida reversiblemente por el Armodafinilo. Otras actividades del CYP no parecen ser afectadas por el Armodafinilo. Un estudio in vitro demostró que el Armodafinilo es un sustrato de la glicoproteína P.

Interacciones potenciales con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas hepáticas

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 más rápida en la metabolización del Armodafinilo, sugieren que hay una baja probabilidad de efectos sustantivos sobre el perfil farmacocinético global de Armodafinilo debido a la inhibición del CYP por medicamentos concomitantes. Sin embargo, debido a la implicación parcial de las enzimas del CYP3A en la eliminación metabólica del Armodafinilo, la coadministración de inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina) podría alterar las concentraciones plasmáticas del Armodafinilo.

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

- Fármacos metabolizados por el CYP3A4/5

Datos in vitro demostraron que el Armodafinilo es un inductor débil de la actividad del CYP3A de una manera relacionada con la concentración. En un estudio clínico, la administración concomitante de 250 mg de Armodafinilo dio lugar a una reducción en la exposición sistémica al midazolam en un 32% después de una dosis oral única (5 mg) y en un 17% después de una dosis intravenosa única (2 mg). Por lo tanto, los niveles sanguíneos y la eficacia de los fármacos que son sustratos de las enzimas del CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos esteroides, ciclosporina, midazolam y triazolam) pueden reducirse después del inicio del tratamiento concomitante con Armodafinilo.

En un estudio clínico independiente, la administración concomitante de 250 mg de Armodafinilo con quetiapina (dosis diarias de 300 mg a 600 mg) dio lugar a una reducción en la exposición sistémica media de la quetiapina de aproximadamente un 29%. No es necesario ajustar la dosis.

- Fármacos metabolizados por el CYP1A2

Datos in vitro demostraron que el Armodafinilo es un inductor débil del CYP1A2 de una manera relacionada con la concentración. Sin embargo, en un estudio clínico que utilizó

caféina como un sustrato de sonda, no se observó un efecto significativo sobre la actividad del CYP1A2.

- Fármacos metabolizados por el CYP2C19

Datos in vitro demostraron que el Armodafinilo es un inhibidor reversible de la actividad del CYP2C19. En un estudio clínico, la administración concomitante de 400 mg de Armodafinilo dio lugar a un aumento del 40% en la exposición al omeprazol después de una dosis oral única (40 mg), como resultado de la inhibición moderada de la actividad del CYP2C19.

- Interacciones con fármacos activos en el SNC

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

No se dispone de datos específicos del potencial de interacción farmacológica de Armodafinilo con otros fármacos activos en el SNC. Sin embargo, la siguiente información de interacción farmacológica disponible sobre el modafinilo debe ser aplicable a Armodafinilo.

La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetamina no produjo alteraciones significativas en el perfil farmacocinético del modafinilo o cualquiera de los estimulantes, aún cuando la absorción del modafinilo se retrasó durante aproximadamente una hora.

La administración concomitante de modafinilo o clomipramina no alteró el perfil farmacocinético de cualquiera de los fármacos; sin embargo, se informó de un incidente de aumento de los niveles de clomipramina y su metabolito activo desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo.

No se dispone de datos específicos del potencial de interacción farmacológica de Armodafinilo o modafinilo con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO)

- Interacción con la glicoproteína P

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

- Interacciones con otros fármacos

No se dispone de datos específicos del potencial de interacción farmacológica de Armodafinilo para otros fármacos adicionales. Sin embargo, la siguiente información de interacción farmacológica disponible sobre el modafinilo debe ser aplicable a Armodafinilo.

Warfarina: la administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de R- y S-warfarina. Sin embargo, como sólo se examinó una dosis única de warfarina en este estudio, no puede descartarse una interacción.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente, habitualmente 150 mg/día, dosis máxima 250 mg/día. Como posología media de orientación, se aconseja:

Adultos

Dosificación en la apnea obstructiva del sueño (AOS) y la narcolepsia

La dosificación recomendada de **Arnifon** para pacientes con AOS o narcolepsia es de 150 mg por vía oral, una vez al día, en una sola dosis 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 las dosis de 150 mg/día.

Dosificación en el trastorno del sueño por trabajo por turnos

La dosificación recomendada de **Arnifon** para pacientes con trastorno del sueño por trabajo por turnos es de 150 mg por vía oral, una vez al día, en una sola dosis aproximadamente 1 hora antes del comienzo de su turno de trabajo.

Modificación de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave

En pacientes con insuficiencia hepática grave la dosis de **Arnifon** debe reducirse.

Puede tomar **Arnifon** con o sin alimentos.

Uso en pacientes geriátricos

Debe considerarse el uso de dosis más bajas y una estrecha vigilancia en los pacientes geriátricos.

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.

CONTRAINDICACIONES

Arnifon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo o al Armodafinilo o sus excipientes. Embarazo y lactancia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Erupción cutánea seria, incluido el síndrome de Stevens-Johnson

Se ha informado erupción cutánea seria que requiere hospitalización e interrupción del tratamiento en asociación con el uso de Armodafinilo o modafinilo y, también 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 ensayos clínicos de modafinilo (una mezcla recémica de los enantiómeros S y R), la incidencia de erupción cutánea que dio lugar a la interrupción fue de aproximadamente 0,8% en pacientes pediátricos (edad <17 años); estas erupciones cutáneas incluyeron 1 caso de posible síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y 1 caso de reacción de hipersensibilidad multiorgánica aparente. Varios de los casos se asociaron con fiebre y otras anomalías (por ejemplo, vómitos, leucopenia). La mediana del tiempo hasta la erupción cutánea que dio lugar a la interrupción fue de 13 días. No se observaron tales casos entre los 380 pacientes pediátricos que recibieron placebo. No se informaron erupciones cutáneas serias en adultos en estudios clínicos de modafinilo ni de Armodafinilo.

Se han informado casos raros de erupción cutánea seria o potencialmente mortal, incluidos SSJ, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en adultos y niños en la experiencia poscomercialización en todo el mundo. La tasa de notificación de NET y SSJ asociados con el uso de modafinilo, que por lo general se acepta que es una subestimación debido a la subnotificación, es superior a la tasa de incidencia de fondo. Las estimaciones de la tasa de incidencia de fondo de estas reacciones cutáneas serias en el rango de la población general varía entre 1 a 2 casos por millón de personas-año.

Se han informado casos de erupción cutánea seria similares a los observados con modafinilo que incluyeron ampollas en la piel y la boca en adultos en la experiencia poscomercialización con Armodafinilo. No hay factores conocidos que pronostiquen el riesgo de aparición o la gravedad de la erupción cutánea asociada con el modafinilo o el Armodafinilo. Casi todos los casos de erupción cutánea seria asociada con estos fármacos se produjeron dentro de 1 a 5

semanas después de iniciar el tratamiento. Sin embargo, se han informado casos aislados después de un tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses).

En consecuencia, la duración de la terapia no puede ser considerada como un medio para predecir el riesgo potencial anunciado por la primera aparición de una erupción cutánea.

Aunque también se produjeron erupciones cutáneas benignas con Armodafinilo, no es posible predecir con fiabilidad qué erupciones cutáneas demostrarán ser serias. En consecuencia, debe suspenderse la administración de **Arnifon** a la primera señal de erupción cutánea, a menos que esta esté claramente no relacionada con el medicamento. Es posible que la interrupción del tratamiento no prevenga que una erupción cutánea se convierta en potencialmente fatal o que produzca discapacidad o cicatrices permanentes.

Angioedema y reacciones anafilácticas

Se observaron angioedema e hipersensibilidad (con erupción cutánea, disfagia y broncoespasmo) con Armodafinilo. Debe advertirse a los pacientes que interrumpan el tratamiento e informen inmediatamente a su médico de cualquier signo o síntomas que sugieran angioedema o anafilaxia (por ejemplo, hinchazón de la cara, ojos, labios, lengua o laringe, dificultad para tragar o respirar, ronquera).

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Se han producido reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que incluyeron al menos una muerte en la experiencia poscomercialización, en asociación temporal cercana (mediana del tiempo hasta la detección de 13 días: rango 4-33) con el inicio de la administración de modafinilo. No puede descartarse un riesgo similar de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con Armodafinilo.

Aunque ha habido un número limitado de informes, las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica pueden dar lugar a la hospitalización o ser potencialmente fatales. No hay factores conocidos que pronostiquen el riesgo de aparición o la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes presentaron comúnmente, aunque no de forma exclusiva, fiebre y erupción cutánea asociadas con la afectación de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en las 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 producirse otros síntomas y signos en los sistemas orgánicos no indicados aquí.

Debe interrumpirse la administración de **Arnifon** si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica. Aunque no hay informes de casos que indiquen sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica indicaría que esto es posible.

Somnolencia persistente

Debe advertirse a los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman **Arnifon** que es posible que su nivel de vigilia no vuelva a la normalidad. Los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos los que toman **Arnifon**, deben ser reevaluados con frecuencia para determinar su grado de somnolencia y, si corresponde, se les aconsejará que eviten conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa. Los médicos también deben ser conscientes de que es posible que los pacientes no reconozcan la somnolencia o el sopor hasta haberseles interrogado directamente acerca de los mismos durante actividades específicas.

Síntomas psiquiátricos

En los ensayos controlados de narcolepsia, AOS y trastorno del sueño por trabajo por turnos de Armodafinilo previos a la aprobación, la ansiedad, la agitación, el nerviosismo y la irritabilidad fueron motivos para la interrupción del tratamiento más frecuentes en pacientes tratados con Armodafinilo en comparación con el placebo (Armodafinilo 1,2% y placebo 0,3%). La depresión también fue un motivo para la interrupción del tratamiento más frecuente en pacientes tratados con Armodafinilo en comparación con el placebo (0,6% y placebo 0,2%). Se observaron casos de ideación suicida en ensayos clínicos.

Debe tenerse precaución cuando se administra **Arnifon** a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía. Si se desarrollan síntomas psiquiátricos en asociación con la administración **Arnifon**, considerar la interrupción del mismo.

Se han informado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con modafinilo. El modafinilo y el Armodafinilo están relacionados muy estrechamente. Por lo tanto, se espera que la incidencia y el tipo de los síntomas psiquiátricos asociados con Armodafinilo sean similares a la incidencia y el tipo de estos eventos asociados con el modafinilo.

Las reacciones adversas poscomercialización asociadas con el uso de modafinilo han incluido manía, delirios, alucinaciones, ideación suicida y agresión, provocando en algunos casos la hospitalización. Muchos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes psiquiátricos. Un voluntario sano, de sexo masculino, desarrolló ideas autoreferenciales, delirios paranoides y alucinaciones auditivas en asociación con dosis diarias múltiples de 600 mg de modafinilo y privación del sueño. No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la interrupción de la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Si bien no se ha demostrado que Armodafinilo produzca un deterioro funcional, cualquier medicamento que afecta el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Los pacientes deben tener cuidado al conducir un automóvil o utilizar otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con **Arnifon** no afectará negativamente a su capacidad de participar en dichas actividades.

Eventos cardiovasculares

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 modafinilo se observaron reacciones adversas cardiovasculares que incluyeron dolor torácico, palpitaciones, disnea y cambios de la onda T isquémicos transitorios en el ECG en tres sujetos en asociación con prolapso de la válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda no utilizar los comprimidos de **Arnifon** en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes con prolapso de la válvula mitral que han experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral al recibir previamente estimulantes del SNC.

Los hallazgos sugestivos de síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen entre otros a cambios isquémicos en el ECG, dolor torácico o arritmias. Si se produce una nueva aparición de cualquiera de estos hallazgos, considerar una evaluación cardíaca.

El monitoreo de la presión arterial en ensayos controlados de AOS, trastorno del sueño por trabajo por turnos y narcolepsia, de corta duración (≤ 3 meses), previos a la aprobación mostró pequeños incrementos promedio en la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes que recibían Armodafinilo en comparación con el placebo (1,2 a 4,3 mmHg en los distintos grupos experimentales). También hubo una proporción ligeramente mayor de pacientes tratados con Armodafinilo que requirieron un uso nuevo o incrementado de medicamentos

antihipertensivos (2,9%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (1,8%). Hubo un aumento promedio pequeño, pero consistente, en la frecuencia del pulso por sobre el placebo en ensayos controlados previos a la aprobación. Este aumento varió de 0,9 a 3,5 latidos por minuto. Puede ser apropiado incrementar el monitoreo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes tratados con **Arnifon**. Debe tenerse precaución cuando se prescribe **Arnifon** a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

Diagnóstico de los trastornos del sueño

Arnifon 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 (DSM IV), AOS y/o trastorno del sueño por trabajo por turnos. Tal evaluación, por lo general, consiste en una anamnesis completa y un examen físico y puede complementarse con pruebas complementarias. Es posible que algunos pacientes tengan más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva (por ejemplo AOS y trastorno del sueño por trabajo por turnos concomitantes en el mismo paciente).

Uso de CPAP en pacientes con AOS

El caso de la AOS, **Arnifon** se indica como un adyuvante al o 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 por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con **Arnifon**. Si se usa **Arnifon** 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.

Pacientes que usan anticonceptivos esteroides

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

Pacientes que usan ciclosporinas

Es posible que los niveles de ciclosporinas en la sangre se reduzcan cuando se las usa con **Arnifon** (ver "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 "Farmacocinética"), **Arnifon** debe administrarse en una dosis reducida (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - 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 (ver "Farmacocinética").

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 "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Alcohol

Se les debe advertir a los pacientes que no se ha estudiado el uso de **Arnifon** en combinación con el alcohol. Se les debe advertir a los pacientes que es prudente evitar el alcohol mientras tomen **Arnifon**.

Interacciones farmacológicas

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 (por 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").

Fármacos metabolizados por el CYP3A4/5 (por ejemplo, ciclosporina, etinilestradiol, niidazolam 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 (por ejemplo, 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. Tales efectos (concentraciones reducidas) también se observaron ante la administración concomitante de modafinilo con ciclosporina, etinilestradiol, anticonceptivos orales y triazolam). Es posible que se requiera un ajuste de la dosis (ver "Farmacocinética"). La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede reducirse si se utilizan con Armodafinilo y durante un mes después de la interrupción del tratamiento. Se recomiendan métodos de anticoncepción alternativos o concomitantes para los pacientes que toman anticonceptivos esteroideos (por ejemplo, etinilestradiol) cuando son tratados de forma concomitante con Armodafinilo y durante un mes después de la interrupción de dicho tratamiento.

Fármacos metabolizados por el CYP2C19 (por 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 (por ej., fenitoína, diazepam, 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 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

10

disponible sobre interacciones medicamentosas del modafinilo puede aplicarse al Armodafinilo.

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 y 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. Na 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 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 lo tanto, se debe considerar la posibilidad de una monitorización más frecuente de los tiempos de protrombina y de la Razón Internacional Normalizada (RIN) siempre que Armodafinilo se administre de manera concomitante con warfarina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad en ratones, se administró Armodafinilo en dosis orales de hasta 300 mg/kg/día en machos y de 100 mg/kg/día en hembras durante aproximadamente dos años; no se observaron efectos tumorigénicos.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, se administró modafinilo en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día durante dos años; no se observaron efectos tumorigénicos.

A las dosis más altas estudiadas en ratones y ratas, las exposiciones de Armodafinilo en plasma (ABC) fueron menores que las humanas correspondientes a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD según su sigla en inglés) de Armodafinilo (250 mg/día).

Mutagénesis

El Armodafinilo fue negativo en un ensayo de mutación inversa en bacterias *in vitro* y en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos.

El modafinilo fue negativo en una serie de ensayos *in vitro* (es decir, mutación inversa en bacterias, linfoma tk de ratón, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, transformación celular en células BALB/3T3 de embrión de ratón) o *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratón).

Deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano (hasta la implantación) con Armodafinilo solo.

La administración oral de modafinilo (dosis de hasta 480 mg/kg/día) a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento, y continuando en las hembras hasta el día 7 de

gestación, produjo un aumento en el tiempo hasta el apareamiento a la dosis más alta; no se observaron efectos sobre otros parámetros de la fertilidad o reproductivos. La dosis sin efecto de 240 mg/kg/día se asoció con un ABC de Armodafinilo en plasma menor que la humana correspondiente a la MRHD de Armodafinilo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Armodafinilo en mujeres embarazadas, por lo tanto no deberá usarse durante el embarazo.

Se han informado restricción del crecimiento intrauterino y aborto espontáneo en asociación con Armodafinilo y modafinilo. Aunque la farmacología del Armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Algunos de estos fármacos se han asociado con restricción del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos. Se desconoce si los casos informados con Armodafinilo están relacionados con el fármaco. En estudios de Armodafinilo (R-modafinilo) y modafinilo (una mezcla de R- y S-modafinilo) llevados a cabo en ratas (Armodafinilo, modafinilo) y en conejos (modafinilo), se observó toxicidad para el desarrollo a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes. **Arnifon** debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La administración oral de Armodafinilo (60, 200 o 600 mg/kg/día) a ratas preñadas durante toda la organogénesis dio lugar a mayores incidencias de variaciones viscerales y esqueléticas fetales y disminución del peso corporal fetal a la dosis más alta. La dosis más alta sin efecto correspondiente a la toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas (200 mg/kg/día) se asoció con una exposición de Armodafinilo en plasma (ABC) menor que la humana correspondiente a la MRHD de Armodafinilo (250 mg/día).

El modafinilo (50, 100 ó 200 mg/kg/día) administrado por vía oral a ratas preñadas durante toda la organogénesis causó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento de las reabsorciones y una mayor incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en la descendencia a la dosis más alta examinada. La dosis más alta sin efecto correspondiente a la toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas (100 mg/kg/día) se asoció con un ABC en plasma de Armodafinilo menor que la humana correspondiente a la MRHD de Armodafinilo. Sin embargo, en un estudio posterior de hasta 480 mg/kg/día de modafinilo no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal.

El modafinilo administrado por vía oral a conejas preñadas durante toda la organogénesis a dosis de hasta 100 mg/kg/día no tuvo efecto sobre el desarrollo embriofetal; sin embargo, las dosis utilizadas fueron demasiado bajas para evaluar adecuadamente los efectos del modafinilo sobre el mismo. En un estudio de toxicidad para el desarrollo posterior que evaluó dosis de 45, 90 y 180 mg/kg/día en conejas preñadas, las incidencias de alteraciones de las estructurales fetales y muerte embriofetal se incrementaron con la dosis más alta. La dosis más alta sin efecto correspondiente a la toxicidad para el desarrollo (100 mg/kg/día) se asoció con un ABC en plasma de Armodafinilo menor que la humana correspondiente a la MRHD de Armodafinilo.

La administración de modafinilo a ratas durante la gestación y la lactancia a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día dio lugar a la disminución de la viabilidad de la descendencia a dosis superiores a 20 mg/kg/día, una dosis que da lugar a un ABC en plasma de Armodafinilo menor que la humana correspondiente a la MRHD de Armodafinilo. No se observaron efectos en los parámetros de desarrollo y neuroconductuales post-natales en la descendencia sobreviviente.

Registro de embarazo

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a:

Correo electrónico: farmacovigilancia@bago.com.ar

Teléfono: 011-4344-2216.

Madres lactantes

Se desconoce si el Armodafinilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. **Arnifon** no deberá utilizarse durante la lactancia; el médico decidirá en caso necesario suspender la lactancia.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Armodafinilo no ha sido estudiado en pacientes pediátricos en ningún contexto y no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos para ninguna indicación.

Se ha observado erupción cutánea seria en pacientes pediátricos que reciben modafinilo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Uso geriátrico

En pacientes de edad avanzada la eliminación del Armodafinilo y sus metabolitos puede reducirse como consecuencia del envejecimiento. Por lo tanto, debe considerarse el uso de dosis más bajas y una estrecha vigilancia en esta población.

Insuficiencia hepática

La dosificación de **Arnifon** debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen a continuación y en otras partes en la rotulación:

- Erupción cutánea seria, incluido el síndrome de Stevens-Johnson.
- Angioedema y reacciones anafilácticas.
- Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica.
- Somnolencia persistente.
- Síntomas psiquiátricos.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
- Eventos cardiovasculares.

Reacciones adversas más comunes

Se ha evaluado la seguridad de Armodafinilo en más de 1.100 pacientes con somnolencia excesiva asociada con AOS, trastorno del sueño por trabajo por turnos y narcolepsia.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) asociadas con el uso de Armodafinilo con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron cefalea, náuseas, mareos e insomnio. El perfil de reacciones adversas fue similar en todos los estudios.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que se produjeron a una tasa del 1% o más y fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Armodafinilo que en los pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: reacciones adversas en ensayos clínicos agrupados controlados con placebo* en AOS, narcolepsia y trastorno del sueño por trabajo por turnos con Armodafinilo (150 mg y 250 mg)

Clasificación por sistema y órgano Término preferente de MedDRA	Armodafinilo (%) N = 645	Placebo (%) N = 445
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	7	3
Diarrea	4	2
Sequedad bucal	4	1
Dispepsia	2	0
Dolor abdominal superior	2	1
Estreñimiento	1	0
Vómitos	1	0
Heces blandas	1	0
Trastornos generales		
Fatiga	2	1
Sed	1	0
Síndrome gripal	1	0
Dolor	1	0
Pirexia	1	0
Trastornos del sistema inmunológico		
Alergia estacional	1	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de la gamma glutamil transpeptidasa	1	0
Aumento del ritmo cardíaco	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 de 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

Clasificación por sistema y órgano Término preferente de MedDRA	Armodafinilo (%) N = 645	Placebo (%) N = 445
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	1	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción	2	0
Dermatitis por contacto	1	0
Hiperhidrosis	1	0

* Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Armodafinilo y con incidencia mayor que con el placebo.

Dependencia de la dosis de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados con placebo que compararon dosis de 150 mg/día y 250 mg/día de Armodafinilo y el placebo, las siguientes reacciones adversas se relacionaron con la dosis: cefalea, erupción cutánea, depresión, boca seca, insomnio y náuseas (tabla 2).

Tabla 2: Reacciones adversas dependientes de la dosis en ensayos clínicos agrupados controlados con placebo en AOS, narcolepsia y trastorno del sueño por trabajo por turnos

	Armodafinilo 250 mg (%) N = 198	Armodafinilo 150 mg (%) N = 447	Armodafinilo Combinado (%) N = 645	Placebo (%) N = 445
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	9	6	7	3
Boca seca	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 cutánea	4	1	2	<1

Reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento

En ensayos clínicos controlados con placebo, 44 de los 645 pacientes (7%) que recibieron Armodafinilo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con 16 de los 445 pacientes (4%) que recibieron el placebo. El motivo más frecuente para la interrupción fue la cefalea (1%).

Anomalías de laboratorio

En los estudios se monitorearon parámetros de química clínica, hematología y análisis de orina. Se halló que los niveles plasmáticos medios de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) eran más altos después de la administración de Armodafinilo pero no del placebo. Sin embargo, pocos pacientes tuvieron elevaciones de GGT o FA fuera del rango normal. No hubo diferencias evidentes en la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), proteínas totales, albúmina o bilirrubina total, aunque hubo casos raros de elevaciones aisladas de AST y/o ALT. Se observó un solo caso de pancitopenia leve después de 35 días de tratamiento que se resolvió con la interrupción de la administración del medicamento.

En los ensayos clínicos se observó una pequeña disminución media con respecto al valor inicial en el ácido úrico en suero en comparación con el placebo. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se informó sobredosis en los estudios clínicos con Armodafinilo. Es probable que los síntomas de sobredosis con Armodafinilo sean similares a los del modafinilo. Los síntomas de sobredosis en los ensayos clínicos de modafinilo incluyeron excitación o agitación, insomnio y elevaciones leves o moderadas en los parámetros hemodinámicos. A partir de la experiencia poscomercialización con modafinilo, ha habido informes de sobredosis fatales con dicho fármaco solo o en combinación con otros medicamentos. Los síntomas que más a menudo acompañaron la sobredosis con modafinilo, solo o en combinación con otros medicamentos han incluido insomnio, síntomas del sistema nervioso central (como inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones), cambios digestivos como náuseas y diarrea y cambios cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor torácico.

No existe un antídoto específico para los efectos tóxicos de una sobredosis de Armodafinilo. Dicha sobredosis debe ser tratada principalmente con atención de soporte que incluya el monitoreo cardiovascular.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 30, 500 y 1000 Comprimidos de color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura entre 15 °C y 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ARNIFON DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.





Firma
Digital

APELLA Juan Manuel



anmat
anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

18

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Arnifon
Armodafinilo 150 mg


Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



APELLA Juan Manuel



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Arnifon
Armodafinilo 150 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Armodafinilo 150 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Almidón de Maíz; Anhídrido Silícico Coloidal; Copovidona; Estearato de Magnesio; Lactosa.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 500 Comprimidos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura entre 15 °C y 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

1



APELLA Juan Manuel



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO

Arnifon
Armodafinilo 150 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Armodafinilo 150 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Almidón de Maíz; Anhídrido Silícico Coloidal; Copovidona; Estearato de Magnesio; Lactosa.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 10 Comprimidos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura entre 15 °C y 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.


Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 15 y 30 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

1



**firma
Digital**

APELLA Juan Manuel



anmat
anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



25 de julio de 2017

DISPOSICIÓN N° 8180

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

CERTIFICADO N° 58442

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000201-16-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ARMODAFINILO 150 mg - COMPRIMIDO

647800



**SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798**

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 17 DE JULIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 8180

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58442

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 BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARNIFON

Nombre Genérico (IFA/s): ARMODAFINILO

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

ARMODAFINILO 150 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 120 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 36 mg NÚCLEO 1
SILICIO COLOIDAL ANHIDRIDO 4,5 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 13,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA CSP 450 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS, BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON 1 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS; ESTUCHE CON 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS; ESTUCHE CON 2 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS; ESTUCHE CON 3 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS.

USO HOSPITALARIO: ESTUCHE CON 50 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS; ESTUCHE CON 100 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 10, 15, 30, 50 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: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06BA13

Acción terapéutica: PSICOANALEPTICOS-SIMPATICOMIMETICO DE ACCION CENTRAL

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Arnifon está indicado para mejorar la vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño (AOS), narcolepsia (DSM IV) y trastorno del sueño por trabajo por turnos. En la AOS, Arnifon está indicado para tratar la somnolencia excesiva y no como tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento de elección para un paciente es la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), debe hacerse todo lo posible para realizar el tratamiento con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de iniciar la administración de Arnifon para la somnolencia excesiva.

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 BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N°1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	---------	----------------	-------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N°1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000201-16-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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