



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7519

BUENOS AIRES, 03 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002851-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada FORCILIN / MODAFINILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 100 mg; 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.963.

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

5
-



DISPOSICIÓN N° 7519

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que a fojas 205 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:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FORCILIN / MODAFINILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 100 mg; 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.963 y Disposición N° 0474/05, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 98 a 112, 167 a 181, 186 a 200 (prospectos), 113 a 116, 182 a 185 y 201 a 204 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0474/05 los prospectos autorizados por las fojas 98 a 112 y los rótulos autorizados por las fojas 113 a 116, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



DISPOSICIÓN N° **7 5 1 9**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - 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° 51.963 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002851-11-7

DISPOSICIÓN N° **7 5 1 9**

nc

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...7519... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.963 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FORCILIN / MODAFINILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 100 mg; 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0474/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004769-03-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Disposición N° 0474/05.-	Prospectos de fs. 98 a 112, 167 a 181 y 186 a 200, corresponde desglosar de fs. 98 a 112.- Rótulos de fs. 113 a 116, 182 a 185 y 201 a 204, corresponde desglosar de fs. 113 a 116.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

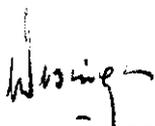
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.963 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{03 NOV 2011}....., del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-002851-11-7

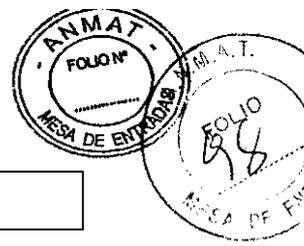
DISPOSICIÓN N° **7 5 1 9**

nc


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

7519



PROYECTO DE PROSPECTO

FORCILIN

MODAFINILO 100,0- 200,0 mg

COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

FORCILIN/MODAFINILO 100,0 mg comprimidos componentes por unidad

MODAFINILO	100,00 mg
Celulosa microcristalina pH 101	107,125 mg
Lactosa anhidra CD	25,0 mg
Croscarmelosa sódica	7,50 mg
Laurilsulfato de sodio	7,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Oxido de hierro amarillo N° 10	0,125 mg

FORCILIN/MODAFINILO 100,0 mg comprimidos componentes por unidad

MODAFINILO	200,00 mg
Celulosa microcristalina pH 101	214,25 mg
Lactosa anhidra CD	50,0 mg
Croscarmelosa sódica	15,0 mg
Laurilsulfato de sodio	15,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg
Oxido de hierro amarillo N° 10	0,25 mg

CODIGO ATC

N06BA07

ACCION TERAPEUTICA

Simpaticomimético de acción central.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

1-19

FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

INDICACIONES

FORCILIN está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, y trastornos del sueño por trabajo en turnos rotativos

En el caso del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS, por sus siglas en inglés), FORCILIN está indicado como tratamiento adyuvante estándar para la obstrucción subyacente.

NOTA

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

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

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



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

2-19



FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia

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

A concentraciones farmacológicamente activas, el Modafinilo no se une a los principales receptores involucrados en la regulación del estado de sueño y vigilia, incluyendo aquellos para noradrenalina, serotonina, Dopamina, GABA, adenosina, H3, melatonina o benzodiazepinas. El Modafinilo tampoco inhibe la actividad de la MAO B o de las fosfodiesterasas II-V.

El Modafinilo no constituye un agonista directo o indirecto de los receptores dopaminérgicos y es inactivo en varios modelos preclínicos empleados para detectar una mejoría en la neurotransmisión dopaminérgica. *In vitro*, el Modafinilo se une al sitio de recaptación de la Dopamina y aumenta la Dopamina extracelular pero no aumenta la liberación de Dopamina. En un modelo preclínico el despertar inducido por anfetamina, pero no por Modafinilo, fue antagonizado por el haloperidol, receptor antagonista de la Dopamina.

El Modafinilo tampoco parece actuar como un agonista directo o indirecto de los receptores adrenérgicos. Si bien el despertar inducido por el Modafinilo puede ser atenuado por el prazosín (un antagonista de los receptores adrenérgicos), no mostró actividad en ensayos realizados para medir respuesta de los agonistas adrenérgicos. A diferencia de los agentes simpaticomiméticos, el Modafinilo no reduce la cataplexia en perros narcolépticos y posee mínimo efecto sobre los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares.

En el gato, el Modafinilo a dosis inductoras del despertar produce una activación neuronal selectiva y prominente en discretas regiones del cerebro. La relación entre estos hallazgos en gatos y los efectos del Modafinilo en humanos permanece aún desconocida. Ambos enantiómeros ópticos de Modafinilo (l- y d-enantiómero) poseen acciones farmacológicas similares en animales. Los 2 metabolitos mayores del Modafinilo, el Modafinilo ácido y el Modafinilo sulfona, no parecen contribuir con las propiedades activadoras del Modafinilo.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

3-19



FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

Farmacocinética

Absorción y distribución

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

El Modafinilo tiene buena distribución en los tejidos con un volumen de distribución aparente (0,91/kg) mayor que el volumen total de agua corporal (0,6 L/kg). En plasma de humanos, in vitro, el Modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (60%, principalmente a la albúmina). A concentraciones séricas obtenidas en el estado de equilibrio, luego de la administración de dosis de 200 mg/día, el Modafinilo no mostró desplazamiento del sitio de unión de la Warfarina, Diazepam o Propranolol. Aún a mayores concentraciones, el Modafinilo no mostró efecto sobre la unión a Warfarina. El Modafinilo ácido a concentraciones superiores a 500 mg. disminuye la ligadura proteica de la Warfarina, pero estas concentraciones son 35 veces mayores a aquellas que se alcanzan terapéuticamente.

Metabolismo y eliminación

La principal vía de eliminación es el metabolismo (alrededor del 90%), principalmente hepático, con la subsiguiente eliminación renal de los metabolitos. La metabolización del Modafinilo se produce mediante desaminación hidrolítica, s-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y conjugación glucurónida. Menos del 10% de la dosis administrada se excreta como compuesto original.

En un estudio clínico en el que se usó Modafinilo marcado radiactivamente, el 81% de la dosis radiomarcada se recuperó en los 11 días siguientes a la administración, predominantemente en orina (80% vs 1% en heces). La principal fracción recuperada en orina fue el Modafinilo ácido, pero al menos otros 6 metabolitos alcanzaron concentraciones apreciables en plasma, como por ejemplo la



Modafinilo sulfona. En ensayos preclínicos, el Modafinilo ácido, la Modafinilo sulfona y otros metabolitos resultaron inactivos.

En humanos, el Modafinilo parece ejercer un posible efecto inductor de su propio metabolismo luego de la administración crónica de dosis iguales o superiores a 400 mg/día. La inducción de las enzimas hepáticas, principalmente CYP450 3A4, también ha sido observada luego de la incubación de Modafinilo en cultivos primarios, de hepatocitos humanos.

El Modafinilo es un compuesto racémico, cuyos enantiómeros poseen diferente farmacocinética (por ejemplo la vida media del l-enantiómero es aproximadamente 3 veces mayor que la del d-isómero en humanos). Los enantiómeros no se interconvierten. En el estado estacionario, la exposición total al l-isómero es aproximadamente 3 veces la del d-isómero. La vida media efectiva de eliminación luego de múltiples dosis es de alrededor de 15 horas. Los enantiómeros de Modafinilo poseen cinética lineal luego de dosis múltiples de 200 a 600 mg/día en una toma diaria en voluntarios sanos. El estado aparente de equilibrio del Modafinilo total y del l-Modafinilo se alcanza en 2 a 4 días.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis usual de FORCILIN es de 200 mg/día, administrada en una toma única por la mañana. Dosis de 400 mg/día, administradas en una sola toma, han sido bien toleradas, pero no existe evidencia consistente de que dosis superiores a 200 mg ofrezcan un beneficio adicional.

En pacientes con severo deterioro hepático, deberá reducirse la dosis de FORCILIN a la mitad de la habitual.

No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes que presentan severo deterioro renal.

En pacientes ancianos, la eliminación de Modafinilo y sus metabolitos puede estar reducida, por lo que es conveniente emplear dosis menores (100 mg).

CONTRAINDICACIONES

El Modafinilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

5-19


FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

ADVERTENCIAS

Generales

Si bien el Modafinilo no ha demostrado producir deterioro psicomotor, cualquier droga que afecte el sistema nervioso central (SNC) puede provocar alteraciones del juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Los pacientes deberán ser advertidos para que tengan precaución al manejar automóviles u operar maquinarias hasta que exista información suficiente que avale que el empleo del Modafinilo no afecta la realización de dichas tareas.

Aparato cardiovascular

Se recomienda no emplear Modafinilo en pacientes con historia de hipertrofia ventricular izquierda o cambios ECG isquémicos, dolor precordial, arritmia o manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de la válvula mitral.

No ha sido evaluado en forma exhaustiva el uso del Modafinilo en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o angina inestable, por lo tanto tales pacientes deberán ser tratados con precaución. El Modafinilo tampoco ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con hipertensión, por lo que se aconseja el monitoreo periódico de los pacientes hipertensos.

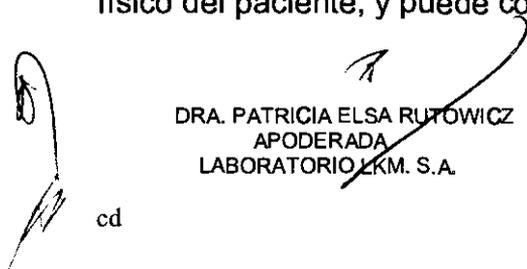
Sistema nervioso central

Se deberá tener precaución cuando se administre Modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos.

PRECAUCIONES

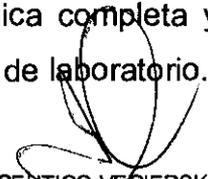
Diagnóstico de los trastornos del sueño

Modafinilo solo debe utilizarse en pacientes que han sido sometidos a una completa evaluación de su excesiva somnolencia, y en los que se halla arribado al diagnóstico de narcolepsia, OSAHS, y/o SWSD, de acuerdo con los criterios de diagnóstico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD por sus siglas en inglés) o DSM IV (principales criterios de clasificación para los trastornos del sueño). Dicha evaluación en general consiste en la historia clínica completa y el examen físico del paciente, y puede complementarse con pruebas de laboratorio.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

6-19



FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

Algunos pacientes pueden presentar más de un trastorno en el sueño que contribuya con el estado de excesiva somnolencia (por ejemplo, trastornos por OSAHS y SWSD coincidentes en el mismo paciente).

Generales

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

Uso de CPAP en pacientes con OSAHS

En pacientes con OSAHS, el Modafinilo está indicado como un tratamiento adyuvante estándar para la obstrucción subyacente. Si la terapia elegida para el paciente fuese la presión positiva y continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), deberán realizarse los esfuerzos máximos para tratar al paciente con dicha terapia durante un tiempo adecuado antes de iniciar el tratamiento con Modafinilo. Si Modafinilo se utilizase en forma coadyuvante de la CPAP, será necesario supervisar y realizar una evaluación periódica del tratamiento.

Sistema cardiovascular

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

En estudios clínicos con Modafinilo se observaron síntomas y signos como dolor torácico, palpitaciones, disnea y alteraciones isquémicas transitorias de la onda T en el ECG en tres pacientes en asociación con prolapso de válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda.

Se recomienda que no se utilicen los comprimidos de Modafinilo en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes con prolapso de válvula mitral en asociación con el uso de estimulantes del SNC.

Tales síntomas incluyen (sin estar limitados): alteraciones isquémicas del ECG, dolor torácico, o arritmias. Si cualquiera de estos síntomas se presentase nuevamente, deberá considerarse realizar una evaluación cardíaca del paciente.

El control de la presión sanguínea en los estudios controlados a corto plazo (<3 meses) no mostró cambios clínicamente significativos en la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes tratados con Modafinilo, en comparación con los tratados con un placebo. Sin embargo, el análisis retrospectivo del uso de medicamentos antihipertensivos en estos estudios mostró que una mayor proporción de los pacientes tratados con Modafinilo requirieron una nueva medicación o aumentaron el uso de antihipertensivos (2,4%) en comparación con los pacientes tratados con el placebo (0,7%). El uso diferencial fue ligeramente mayor cuando solo se incluyeron los estudios relacionados con el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; en este caso el 3,4% de los pacientes tratados con Modafinilo y el 1,1% de los pacientes tratados con el placebo requirieron tales alteraciones en el uso de la medicación antihipertensiva. Puede ser conveniente aumentar los controles de la presión sanguínea en los pacientes tratados con Modafinilo.

Pacientes que toman anticonceptivos esteroides

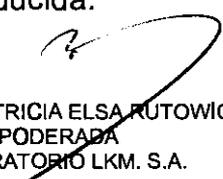
La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede verse reducida durante el tratamiento con Modafinilo y hasta un mes después de finalizado el mismo. Se aconseja indicar a los pacientes algún método anticonceptivo alternativo en tales circunstancias.

Pacientes que toman ciclosporina

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

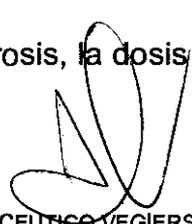
Pacientes con severo deterioro hepático

En pacientes con severo deterioro hepático, con o sin cirrosis, la dosis de Modafinilo debe ser reducida.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

8-19



FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

Pacientes con severo deterioro renal

No se dispone de información suficiente como para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de Modafinilo en pacientes con severo deterioro renal.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos, la eliminación del Modafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia de la edad. Por lo tanto, se debería considerar una reducción de la dosis de Modafinilo en este grupo de pacientes.

Interacciones medicamentosas

Drogas que actúan a nivel del SNC

Metilfenidato: en un estudio a dosis simples en voluntarios sanos, la coadministración de Modafinilo (200 mg) con Metilfenidato (40 mg) no produjo alteraciones significativas en la farmacocinética de ninguna de las drogas. De todos modos, la absorción del Modafinilo puede verse retrasada aproximadamente una hora cuando se administra en forma conjunta con Metilfenidato.

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

Triazolam: en un estudio farmacodinámico de dosis simples en voluntarios sanos con Modafinilo (50, 100 o 200 mg) y Triazolam (0,25 mg), no se detectaron alteraciones clínicas importantes en el perfil de seguridad de ninguna de las drogas.

Inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO): no se han realizado estudios de interacción con IMAO. De todos modos, deberá tenerse precaución al emplear IMAO y Modafinilo en forma concomitante.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

9-19



FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.



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

En un estudio controlado en pacientes con narcolepsia, la administración crónica de Modafinilo a dosis de 400 mg/día en una toma diaria resultó en un descenso de alrededor del 20% en las concentraciones plasmáticas, en la semana 9 en relación a aquellas obtenidas durante la semana 3, lo que sugiere que la administración crónica de Modafinilo, por lo menos en dosis altas, puede causar inducción de su propio metabolismo, además, la coadministración de potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo Carbamazepina, Fenobarbital, Rifampicina) o inhibidores del mismo (Ketoconazol, Itraconazol) puede afectar los niveles del Modafinilo debido a la participación de la enzima en la metabolización del compuesto.

En estudios in vitro con cultivos primarios de hepatocitos humanos, el Modafinilo mostró una leve inducción dosis dependiente de los CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Si bien la inducción resultante de ensayos in vitro no predice necesariamente la respuesta in vivo, se debe tener precaución cuando se administre Modafinilo con drogas que necesiten estas enzimas para su metabolismo.

El potencial de inducción del CYP3A4, fue indicado también por otros resultados, como lo muestran los niveles aumentados de Ciclosporina, anticonceptivos orales y, en menor grado, Teofilina cuando se administraron en forma conjunta con Modafinilo

La exposición in vitro de hepatocitos humanos al Modafinilo produce una concentración aparentemente relacionada con la supresión de la expresión CYP2C9. La importancia clínica de este hallazgo permanece incierta, pero es conveniente controlar estrictamente los pacientes medicados con Warfarina y Fenitoína, ambas substratos del CYP2C9, durante los primeros meses de tratamiento y ante un cambio de dosis.

Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C19, tales como el Diazepam, Propranolol, Fenitoína o s-mefentoína, pueden ver prolongada su eliminación cuando se administran en forma conjunta con Modafinilo y por lo tanto puede ser necesario realizar un ajuste de dosis. En aquellos pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y que tienen déficit del CYP2D6 (por ejemplo los metabolizadores pobres de debrisoquina), el metabolismo vía el CYP2C19

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

10-19

FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

puede estar sustancialmente incrementado. Por lo tanto, el Modafinilo puede causar un aumento de los niveles de antidepressivos tricíclicos en este subgrupo de pacientes.

Pacientes que toman anticonceptivos

La eficacia de los anticonceptivos puede verse reducida durante el tratamiento con Modafinilo y un mes después de finalizado el mismo. Por lo tanto, se aconseja indicar a las pacientes algún método anticonceptivo alternativo en tales circunstancias.

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

El Modafinilo ha demostrado no ejercer efectos mutagénico o clastogénicos potenciales en ensayos tales como el test de Ames, el test in vitro de linfoma de ratón/locus TK, el test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, el test de micronúcleos en médula ósea de ratón, el test de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata y el test de transformación celular en células embrionarias de ratón Balb/3T3.

Deterioro de la fertilidad

En estudios llevados a cabo en ratas de ambos sexos a las que se administró Modafinilo por vía oral en dosis de hasta 100 mg/kg/día (4,8 veces la dosis máxima diaria recomendada), antes y durante el apareamiento y la gestación, no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Embarazo

Categoría C: se observó embriotoxicidad en ratas que recibieron Modafinilo oral durante el período de organogénesis. A dosis de 200 mg/kg/día (10 veces la dosis diaria máxima recomendada) se observó un aumento en las reabsorciones,

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

11-19

FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.


cd



hidronefrosis y alteraciones esqueléticas. En conejos que recibieron Modafinilo oral durante la organogénesis a dosis de 100 mg/kg/día (10 veces la dosis diaria máxima recomendada) no se observó embriotóxicidad. Dado que no se han realizado ensayos clínicos adecuadamente controlados con Modafinilo en mujeres embarazadas, el fármaco deberá usarse durante la gestación sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos posibles. El efecto del Modafinilo sobre el trabajo de parto no ha sido sistemáticamente investigado.

Lactancia

No se posee información suficiente sobre si el Modafinilo y/o sus metabolitos se excretan en leche materna. Debido a que muchos fármacos sufren excreción en leche materna, se deberá tener precaución al administrar Modafinilo a pacientes en período de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del Modafinilo ha sido evaluada en alrededor de 3500 pacientes, de los cuales más de 2000 pacientes con somnolencia excesiva asociada con trastornos primarios del sueño recibieron al menos una dosis de Modafinilo. En general, el fármaco fue bien tolerado en los estudios clínicos, y la mayoría de las experiencias adversas fueron leves a moderadas.

Los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con el uso de Modafinilo con respecto al placebo en los estudios clínicos realizados para evaluar los trastornos primarios del sueño y la vigilia fueron: cefalea, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, dolor de espalda, ansiedad, insomnio, mareo, y dispepsia. El perfil de los eventos adversos fue similar en todos los estudios realizados.

En los estudios clínicos controlados con placebo, 74 de los 934 pacientes (8%) que recibieron Modafinilo discontinuaron el tratamiento debido a alguna experiencia adversa, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. Las causas más frecuentes que motivaron a la discontinuación del tratamiento y que ocurrieron con una frecuencia mayor en los pacientes que recibieron Modafinilo, en comparación con los que recibieron el placebo, fueron: cefalea (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor torácico y nerviosismo (todos en $<1\%$).

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

12-19

FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

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

Eventos adversos dosis-dependientes

En los estudios clínicos controlados con placebo realizados con pacientes adultos, en los que se compararon dosis de 200, 300, y 400 mg/día de Modafinilo y de placebo, los únicos eventos adversos claramente dosis-dependientes fueron la cefalea y la ansiedad.

Cambios en los signos vitales

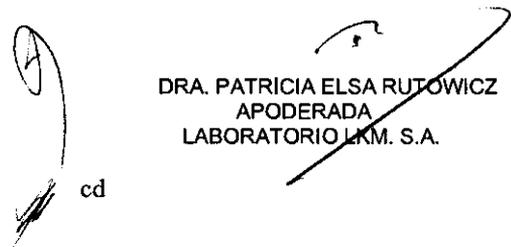
Si bien no se presentaron cambios consistentes en los valores medios de la presión arterial diastólica y sistólica o del pulso cardíaco, la necesidad de una medicación antihipertensiva fue ligeramente mayor entre los pacientes que recibieron Modafinilo que entre los que recibieron el placebo.

Variaciones de peso

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

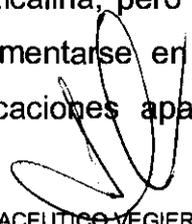
Alteraciones en las pruebas de laboratorio

En los estudios de Fase 1, 2 y 3 se monitorearon los parámetros de laboratorio tanto hematológicos, urinarios, y para determinar la química sanguínea. En estos estudios, los valores medios en plasma de gamma glutamiltransferasa (GGT) y de fosfatasa alcalina (FA) aumentaron después de la administración de Modafinilo, pero no después de administrar el placebo. Sin embargo, algunos pacientes mostraron valores elevados de gamma glutamiltransferasa y de fosfatasa alcalina, fuera de los valores normales. En los estudios clínicos de Fase 3 se observaron aumentos en los valores de gamma glutamiltransferasa y de fosfatasa alcalina, pero que no fueron clínicamente significativos, con una tendencia a incrementarse en el tiempo en la población tratada con Modafinilo. No hubo modificaciones aparentes en los



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

13-19



FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total.

Modificaciones electrocardiográficas

No se observaron anomalías electrocardiográficas emergentes del tratamiento con Modafinilo en los estudios clínicos controlados con placebo.

SOBREDOSIFICACION

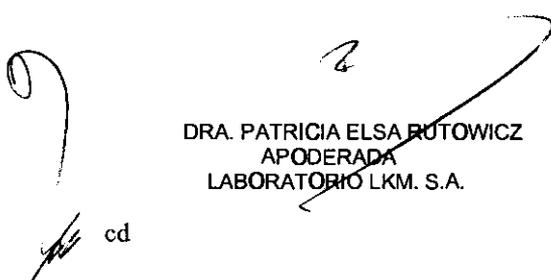
Se comunicaron un total de 151 ingestas de 1,0 gr o más (5 veces la máxima dosis recomendada), en 32 individuos. En 2 casos de sobredosis con 4,5 gr y 4,0 gr, los efectos adversos observados fueron limitados y no generaron compromiso de vida, recuperándose los pacientes al día siguiente. Los efectos adversos incluyeron excitación o agitación, insomnio y un leve a moderado aumento de los parámetros hemodinámicos. En ninguno de los casos o en otras instancias de dosis superiores a 1,0 gr/día, se produjo algún efecto adverso inesperado o algún tipo de toxicidad orgánica específica.

Otros efectos adversos a altas dosis observados en ensayos clínicos incluyeron: ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

En un caso de múltiples ingestas diarias de 600 mg de Modafinilo se observaron ideas delirantes paranoides y alucinaciones auditivas, con reversión del cuadro 36 horas después de la discontinuación de la droga.

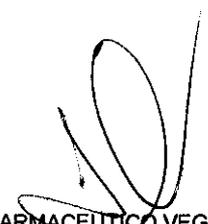
No se conoce ningún antídoto específico para casos de sobredosis de Modafinilo. Por lo tanto, tales casos deberán manejarse con medidas primarias de soporte y deberá efectuarse un monitoreo cardiovascular.

El empleo de vómito inducido o lavado gástrico debe contemplarse, siempre que no existan circunstancias que los contraindiquen. No existe información que sugiera la utilidad de la diálisis o de la acidificación o alcalinización de la orina para aumentar la eliminación de Modafinilo.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

14-19



FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

7519



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

En su envase original, a temperatura menor a 30° C. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

FORCILIN/MODAFINILO 100,0 mg comprimidos: en envases por 10, 20, 30, 100, 120, 150, 200, 300, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos siete últimos para uso hospitalario.

FORCILIN/MODAFINILO 200,0 mg comprimidos: en envases por 10, 20, 30, 100, 120, 150, 200, 300, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos siete últimos para uso hospitalario.

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas”

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

“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 51.963

LABORATORIO LKM SA

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina- Farmacéutico.

Elaboración: Virgilio 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión: .../.../...

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

15-19

FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

7519



PROYECTO DE ROTULO

FORCILIN

MODAFINILO 100 mg

COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

FORCILIN/MODAFINILO 100,0 mg comprimidos componentes por unidad

MODAFINILO	100,00 mg
Celulosa microcristalina pH 101	107,125 mg
Lactosa anhidra CD	25,0 mg
Croscarmelosa sódica	7,50 mg
Laurilsulfato de sodio	7,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,25 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Oxido de hierro amarillo N° 10	0,125 mg

CONSERVACION

En su envase original, a temperatura menor a 30° C. Proteger de la luz.

CONTENIDO

*10 comprimidos.

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”

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

“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

16-19

FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

7519



“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 51.963

LABORATORIO LKM SA

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina- Farmacéutico.

Elaboración: Virgilio 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión:

*Mismo texto para 20, 30, 100, 120, 150, 200, 300, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos siete últimos para uso hospitalario.

(Handwritten mark)

(Handwritten signature)
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

17-19

(Handwritten signature)
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

(Handwritten mark) cd

7519



PROYECTO DE ROTULO

FORCILIN

MODAFINILO 200 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

FORCILIN/Modafinilo 200 mg Comprimidos

Componentes por unidad:

Modafinilo	200,00 mg
Celulosa microcristalina pH 101	214,25 mg
Lactosa anhidra CD	50,0 mg
Croscarmelosa sódica	15,0 mg
Laurilsulfato de sodio	15,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,5 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg
Oxido de hierro amarillo N° 10	0,25 mg

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a 30° C. Proteger de la luz.

CONTENIDO

*10 comprimidos

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas”

B
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

18-19

[Signature]
FARMACEUTICD VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

7519



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

“Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia”.

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 51.963

LABORATORIO LKM SA

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina- Farmacéutico.

Elaboración: Virgilio 844, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de ultima revisión:

*Mismo texto para 20, 30, 100, 120, 150, 200, 300, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos siete últimos para uso hospitalario.

DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM. S.A.

19-19

FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM. S.A.

cd