



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-52812455-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-52812455-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOPRAL / MODAFINILO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MODAFINILO 200 mg; aprobada por Certificado N° 54147.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOPRAL / MODAFINILO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / MODAFINILO 200 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-75745551-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-75745294-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-75745750-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-46834345-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54147, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-52812455-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.27 10:41:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.27 10:41:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Nopral®
Modafinilo 200 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada (lista IV)

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo	Cantidad (mg)
Modafinilo	200,000
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	82,500
Lauril sulfato de sodio	10,000
Celulosa microcristalina PH 102	100,000
Crospovidona	15,000
Povidona K 30	15,000
Manitol CD	75,000
Estearato de magnesio	2,500
Hipromelosa 2910/5	4,840
Polietilenglicol 8000	1,320
Talco	5,300
Dióxido de titanio	0,310
Metilparabeno	0,063
Lactosa micronizada	2,380
Laca rojo punzó 4 R	0,790

Vía de administración: Oral.

INDICACIONES

Nopral® está indicado para mejorar la vigilia en pacientes adultos con somnolencia excesiva asociada con narcolepsia (DSM IV), apnea obstructiva del sueño (AOS) o trastorno del sueño debido a cambios de turnos de trabajo (trabajo nocturno o cambio repetido del turno de trabajo).

Limitaciones de uso

En la apnea obstructiva del sueño, Nopral® está indicado para tratar la somnolencia excesiva y no como tratamiento para la obstrucción subyacente. Si el tratamiento de elección para un paciente es una máquina de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), se debe hacer un esfuerzo máximo para tratar con CPAP durante un período de tiempo adecuado antes de iniciar y durante el tratamiento con Nopral® para el sueño excesivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica ATC: N06BA07

Mecanismo de Acción

El mecanismo (s) a través del cual modafinilo promueve la vigilia es desconocido. El modafinilo tiene acciones que promueven el despertar similares a los agentes simpaticomiméticos, como la anfetamina y el metilfenidato, aunque el perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas.

La vigilia inducida por modafinilo puede atenuarse mediante el antagonista del receptor adrenérgico α_1 , prazosina; sin embargo, el modafinilo es inactivo en otros sistemas de ensayo *in vitro* para los que se conoce que responde a los agonistas α -adrenérgicos, como la preparación de los vasos deferentes de la rata.

El modafinilo no es un agonista de los receptores de dopamina de acción directa o indirecta. Sin embargo, *in vitro*, se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Esta actividad se ha asociado *in vivo* con un aumento de los niveles de dopamina extracelular en algunas regiones del cerebro de los animales. En ratones genéticamente modificados que carecen del transportador de dopamina (DAT), el modafinilo carecía de actividad promotora de la vigilia, lo que sugiere que esta actividad era dependiente de la DAT. Sin embargo, los efectos promotores de la vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la anfetamina, no fueron 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.

En el gato, dosis iguales de metilfenidato y anfetamina que promueven la vigilia aumentaron la activación neuronal en todo el cerebro. El modafinilo a una dosis equivalente que promueve la vigilia incrementó de forma selectiva y prominente la activación neuronal en regiones más discretas del cerebro. Se desconoce la relación de este hallazgo en gatos con los efectos del modafinilo en humanos.

Además de sus efectos de promoción de la vigilia y su capacidad para aumentar la actividad locomotora en los animales, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos típicos de otros estimulantes del SNC en los seres humanos. El modafinilo tiene propiedades de refuerzo, como lo demuestra su autoadministración en monos previamente entrenados para auto-administrarse cocaína; El modafinilo también fue parcialmente discriminado como estimulante.

Los enantiómeros ópticos de modafinilo tienen acciones farmacológicas similares en animales. Dos metabolitos principales de modafinilo, ácido modafinilo y modafinil sulfona, no parecen contribuir a las propiedades de activación del SNC del modafinilo.

Propiedades farmacocinéticas

El modafinilo es un compuesto racémico 1: 1, cuyos enantiómeros tienen diferentes farmacocinéticas (por ejemplo, la vida media del R-modafinilo es aproximadamente tres veces mayor que la del S-modafinilo en humanos adultos). Los enantiómeros no se interconvierten. En estado estacionario, la exposición total al R-modafinilo es aproximadamente tres veces mayor que para el S-modafinilo. La concentración mínima ($C_{min, ss}$) de modafinilo circulante después de una dosis diaria consiste en 90% de R-modafinilo y 10% de S-modafinilo. La vida media de eliminación efectiva del modafinilo después de dosis múltiples es de aproximadamente 15 horas. Los enantiómeros de modafinilo exhiben una cinética lineal en dosis múltiples de 200-600 mg/día una vez al día en voluntarios sanos. Los estados estacionarios aparentes de modafinilo total y R-modafinilo se alcanzan después de 2-4 días de dosificación.

Absorción

Nopral® se absorbe fácilmente después de la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas que se producen a las 2-4 horas. La biodisponibilidad de los comprimidos de Nopral® es aproximadamente igual a la de una suspensión acuosa. La biodisponibilidad oral absoluta no se determinó debido a la insolubilidad acuosa (<1 mg/ml) de modafinilo, que impidió la administración intravenosa. Los alimentos no tienen efecto en la biodisponibilidad general de Nopral®; sin embargo, el tiempo para alcanzar la concentración máxima ($t_{máx}$) puede demorarse aproximadamente una hora si se toma con alimentos.

Distribución

Nopral® tiene un volumen aparente de distribución de aproximadamente 0,9 L/kg. En el plasma humano, *in vitro*, el modafinilo se une moderadamente a la proteína plasmática (aproximadamente el 60%), principalmente a la albúmina. El potencial de interacciones de Nopral® con fármacos altamente unidos a proteínas se considera mínimo.

Metabolismo y eliminación

La principal vía de eliminación es el metabolismo (aproximadamente el 90%), principalmente por el hígado, con la posterior eliminación renal de los metabolitos. La alcalinización de la orina no tiene efecto en la eliminación del modafinilo.

El metabolismo se produce a través de la desamidación hidrolítica, la oxidación S, la hidroxilación en anillo aromático y la conjugación con glucurónido. Menos del 10% de una dosis administrada se excreta como el compuesto original. Según publicaciones, en un estudio clínico con modafinilo radiomarcado, se recuperó un total del 81% de la radioactividad administrada 11 días después de la dosis, predominantemente en la orina (80% frente a 1,0% en las heces). La mayor fracción del fármaco en la orina era ácido modafinilo, pero al menos otros seis metabolitos estaban presentes en concentraciones más bajas. Solo dos metabolitos alcanzan concentraciones apreciables en plasma (ácido modafinilo y sulfona de modafinilo). En modelos preclínicos, el ácido modafinilo, la sulfona de modafinilo, el ácido 2 - [(difenilmetil) sulfonil] acético y el 4-hidroxi modafinilo estaban inactivos o no parecieron mediar los efectos de activación del modafinilo.

En adultos, según estudios publicados, a veces se han observado disminuciones en los niveles mínimos de modafinilo después de varias semanas de administración, lo que sugiere una autoinducción, pero la magnitud de las disminuciones y la inconsistencia de su ocurrencia sugieren que su importancia clínica es mínima. Se ha observado una acumulación significativa de sulfona de modafinilo después de dosis múltiples debido a su larga vida media de eliminación de 40 horas. La autoinducción de las enzimas metabolizadoras, especialmente el citocromo P-450 CYP3A4, también se ha observado *in vitro* después de la incubación de cultivos primarios de hepatocitos humanos con modafinilo e *in vivo* después de la administración prolongada de 400 mg/día de modafinilo.

Poblaciones especiales

Ancianos: Se observó una ligera disminución (aproximadamente 20%) en el aclaramiento oral (CL/F) de modafinilo en un estudio de dosis única a 200 mg en 12 sujetos con una edad media de 63 años (rango de 53 a 72 años), pero el cambio se consideró poco probable que fuera clínicamente significativo. En un estudio de dosis múltiples (300 mg/día) en 12 pacientes con una edad media de 82 años (rango 67 a 87 años), los niveles medios de modafinilo en plasma fueron aproximadamente dos veces los obtenidos históricamente en sujetos más jóvenes emparejados. Debido a los

efectos potenciales de los múltiples medicamentos concomitantes con los que la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados, la diferencia aparente en la farmacocinética de modafinilo puede no ser atribuible únicamente a los efectos del envejecimiento. Sin embargo, los resultados sugieren que el aclaramiento de modafinilo puede reducirse en los ancianos.

Género: La farmacocinética de modafinilo no se ve afectada por el género.

Raza: La influencia de la raza en la farmacocinética de modafinilo no ha sido estudiada.

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 de modafinilo, pero la exposición al ácido modafinilo (un metabolito inactivo) aumentó 9 veces.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética y el metabolismo de modafinilo se examinaron en pacientes con cirrosis hepática (6 hombres y 3 mujeres). Tres pacientes tenían cirrosis en etapa B o B + y 6 pacientes tenían cirrosis en etapa C o C + (según los criterios de puntuación de Child-Pugh). Clínicamente, 8 de 9 pacientes fueron ictericos y todos tenían ascitis. En estos pacientes, el aclaramiento oral de modafinilo disminuyó en aproximadamente un 60% y la concentración en estado estable se duplicó en comparación con los pacientes normales.

Interacciones medicamentosas

Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo induce débilmente las actividades del CYP1A2, el CYP2B6 y posiblemente el CYP3A, una forma relacionada, y que el modafinilo inhibe la actividad del CYP2C19 de manera reversible. Los datos *in vitro* también demostraron que el modafinilo produjo una supresión aparente relacionada con la concentración de la expresión de la actividad de CYP2C9. Otras actividades de CYP no parecieron verse afectadas por el modafinilo.

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

La existencia de múltiples vías para el metabolismo de modafinilo, así como el hecho de que una vía no relacionada con el CYP es la más rápida para metabolizar el modafinilo, sugiere que existe una baja probabilidad de efectos importantes en el perfil farmacocinético general de Nopral® debido a la Inhibición del CYP por medicamentos concomitantes. Sin embargo, debido a la participación parcial de las enzimas CYP3A en la eliminación metabólica de modafinilo, la administración conjunta de inductores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampina) o inhibidores de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina) podría alterar la concentración plasmática de modafinilo.

Potencial de Nopral® para alterar el metabolismo de otros fármacos por inducción o inhibición enzimática:

• *Fármacos metabolizados por CYP3A4/5*

Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo es un inductor débil de la actividad de CYP3A en una forma relacionada con la concentración. Por lo tanto, los niveles en sangre y la efectividad de los medicamentos que son sustratos para las enzimas CYP3A (por ejemplo, anticonceptivos esteroideos, ciclosporina, midazolam y triazolam) pueden reducirse después de iniciar el tratamiento concomitante con Nopral®.

- **Etinilestradiol:** la administración de modafinilo a mujeres voluntarias una vez al día a 200 mg/día durante 7 días, seguida de 400 mg/día durante 21 días, produjo una disminución media del 11% en la $C_{\text{máx}}$ media y una disminución del 18% en el AUC_{0-24} medio de etinilestradiol (EE2; 0,035 mg; administrado por vía oral con norgestimato). No hubo cambio aparente en la tasa de eliminación de etinilestradiol.
- **Triazolam:** en el estudio de interacción farmacológica entre Nopral® y etinilestradiol (EE2), en los mismos días que el muestreo de plasma para la farmacocinética de EE2, también se administró una dosis única de triazolam (0,125 mg). La $C_{\text{máx}}$ media y el $AUC_{0-\infty}$ de triazolam disminuyeron un 42% y un 59%, respectivamente, y su vida media de eliminación disminuyó aproximadamente una hora después del tratamiento con modafinilo.
- **Ciclosporina:** un caso de una interacción entre modafinilo y ciclosporina, un sustrato de CYP3A4, se informó en una mujer de 41 años que se había sometido a un trasplante de órganos. Después de un mes de administración de 200 mg/día de modafinilo, los niveles sanguíneos de ciclosporina disminuyeron en un 50%. Se postuló que la interacción se debía al aumento del metabolismo de la ciclosporina, ya que no se había cambiado ningún otro factor que afectara la disposición del fármaco.
- **Midazolam:** en un estudio clínico, la administración concomitante de armodafinilo 250 mg produjo una reducción de la exposición sistémica al midazolam en un 32% después de una dosis oral única (5 mg) y un 17% después de una dosis intravenosa única (2 mg).
- **Quetiapina:** en un estudio clínico separado, la administración concomitante de armodafinilo 250 mg con quetiapina (dosis diarias de 300 mg a 600 mg) produjo una reducción en la exposición sistémica media de quetiapina en aproximadamente el 29% de los individuos en estudio.
- **Fármacos metabolizados por el CYP1A2**
Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo es un inductor débil del CYP1A2 en una forma relacionada con la concentración. Sin embargo, en un estudio clínico con armodafinilo usando cafeína como sustrato de sonda, no se observó ningún efecto significativo sobre la actividad de CYP1A2.
- **Fármacos metabolizados por el CYP2B6**
Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo es un inductor débil de la actividad del CYP2B6 en una forma relacionada con la concentración.
- **Fármacos metabolizados por el CYP2C9**
Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo produjo una supresión aparente relacionada con la concentración de la expresión de la actividad del CYP2C9, lo que sugiere que existe un potencial para una interacción metabólica entre el modafinilo y los sustratos de esta enzima (por ejemplo, S-warfarina y fenitoína).
- **Warfarina:** la administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de la warfarina R y S. Sin embargo, dado que solo se probó una dosis única de warfarina en un estudio, no se puede descartar una interacción.
- **Fármacos metabolizados por el CYP2C19**
Los datos *in vitro* demostraron que el modafinilo es un inhibidor reversible de la actividad de CYP2C19. El modafinil sulfona, un metabolito circulante, también inhibe al

CYP2C19 de manera reversible, con una potencia similar al modafinilo. Aunque las concentraciones plasmáticas máximas de modafinil sulfona son mucho más bajas que las de modafinil parental, el efecto combinado de ambos compuestos podría producir una inhibición parcial sostenida de la enzima. Por lo tanto, la exposición a algunos medicamentos que son sustratos para CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína, diazepam, propranolol, omeprazol y clomipramina) puede aumentar cuando se usa concomitantemente con Nopral®.

En un estudio clínico, la administración concomitante de armodafinilo 400 mg produjo un aumento del 40% en la exposición al omeprazol después de una dosis oral única (40 mg), como resultado de una inhibición moderada de la actividad de CYP2C19.

Interacciones con drogas activas SNC

La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetamina no produjo alteraciones significativas en el perfil farmacocinético de modafinilo u otro estimulante, aunque la absorción de modafinilo se retrasó aproximadamente una hora. El modafinilo o la clomipramina concomitantes no alteraron el perfil farmacocinético de ninguno de los fármacos; sin embargo, se informó un incidente de aumento de los niveles de clomipramina y su metabolito activo desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo.

El CYP2C19 también proporciona una vía auxiliar para el metabolismo de ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clomipramina y desipramina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que se metabolizan principalmente por el CYP2D6. En pacientes tratados con tricíclicos con deficiencia de CYP2D6 (es decir, aquellos que son metabolizadores pobres de la debrisoquina; 7-10% de la población caucásica; similar o menor en otras poblaciones), la cantidad de metabolismo por CYP2C19 puede aumentar sustancialmente. Nopral® puede causar la elevación de los niveles de los tricíclicos en este subconjunto de pacientes.

La administración concomitante de armodafinilo con quetiapina redujo la exposición sistémica a la quetiapina.

• *Interacción con P-Glicoproteína*

Un estudio *in vitro* demostró que el armodafinilo es un sustrato de la P-glicoproteína. El impacto de la inhibición de la P-glicoproteína no se conoce.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

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

La dosis recomendada de Nopral® para pacientes con narcolepsia o AOS es de 200 mg por vía oral, una vez al día como dosis única por la mañana.

Las dosis de hasta 400 mg/día, administradas como una sola dosis, han sido bien toleradas, pero no hay pruebas consistentes de que esta dosis otorgue un beneficio adicional más allá de la dosis de 200 mg/día.

Dosis en el trastorno del sueño debido a cambios de turnos de trabajo (trabajo nocturno o cambio repetido del turno de trabajo)

La dosis recomendada de Nopral® para pacientes con trastorno del sueño debido a cambios de turnos de trabajo es de 200 mg por vía oral, una vez al día como una dosis única, aproximadamente 1 hora antes del inicio de su turno de trabajo.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática grave

La dosis de Nopral® debe reducirse a la mitad de la recomendada para pacientes con función hepática normal.

Ancianos

Se debe considerar el uso de dosis más bajas y la monitorización cercana en pacientes geriátricos.

CONTRAINDICACIONES

Nopral® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo o armodafinilo o sus ingredientes inactivos.

ADVERTENCIAS

Nopral® contiene lactosa en su formulación.

Erupción grave que incluye síndrome de Stevens-Johnson

Se ha informado erupción grave que requiere hospitalización y la interrupción del tratamiento con el uso de modafinilo.

Nopral® no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos para ninguna indicación.

Se han reportado casos raros de erupción grave o potencialmente mortal, como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y erupción de droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en adultos y niños en la experiencia mundial posterior a la comercialización. El reporte de la tasa de TEN y SJS asociada con el uso de modafinilo, que generalmente se acepta como una subestimación debido a la subinformación, supera la tasa de incidencia de fondo. Las estimaciones de la tasa de incidencia de fondo para estas reacciones cutáneas graves en la población general oscilan entre 1 y 2 casos por millón de personas por año.

No hay factores conocidos para predecir el riesgo de ocurrencia o la severidad de la erupción asociada con el uso de Nopral®. Casi todos los casos de erupción grave asociados con modafinilo ocurrieron dentro de 1 a 5 semanas después del inicio del tratamiento. Sin embargo, se han notificado casos aislados después de un tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses). Por consiguiente, no se puede confiar en la duración de la terapia como un medio para predecir el riesgo potencial anunciado para la primera aparición de una erupción.

Aunque también se producen erupciones benignas con Nopral®, no es posible predecir de manera confiable qué erupciones resultarán serias. En consecuencia, Nopral® debe suspenderse a la primera señal de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con las drogas. La interrupción del tratamiento puede no evitar que una erupción se vuelva potencialmente mortal o incapacitante o desfigurante de forma permanente.

Angioedema y reacciones de anafilaxia

Se observó angioedema e hipersensibilidad (con erupción, disfagia y broncoespasmo) en pacientes tratados con armodafinilo, el enantiómero R del modafinilo (mezcla

racémica). No se observaron casos de este tipo en ensayos clínicos con modafinilo. Sin embargo, se ha informado angioedema en la experiencia posterior a la comercialización con modafinilo. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la terapia e informen de inmediato a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema o anafilaxia (por ejemplo, hinchazón de la cara, ojos, labios, lengua o laringe; dificultad para tragar o respirar; afonía).

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Las reacciones de hipersensibilidad a múltiples órganos, que incluyen al menos una muerte en la experiencia posterior a la comercialización, se han producido en asociación temporal cercana (tiempo medio de detección 13 días: rango 4-33) al inicio del uso de modafinilo.

Aunque ha habido un número limitado de informes, las reacciones de hipersensibilidad a múltiples órganos pueden resultar en hospitalización o poner en peligro la vida. No hay factores conocidos para predecir el riesgo de aparición o la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad a múltiples órganos. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con la participación de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia.

Debido a que la hipersensibilidad a múltiples órganos es variable en su expresión, pueden aparecer otros síntomas y signos del sistema orgánico, que no se mencionan aquí.

Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad a múltiples órganos, se debe suspender Nopral®. Aunque no hay informes de casos que indiquen sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con fármacos asociados con hipersensibilidad a múltiples órganos indicaría que esto es una posibilidad.

Somnolencia persistente

Debe advertirse a los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman Nopral® que su nivel de vigilia puede no volver a la normalidad. Los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos los que toman Nopral®, deben ser reevaluados con frecuencia por su grado de somnolencia y, si corresponde, se les recomienda evitar conducir o cualquier otra actividad potencialmente peligrosa. Los prescriptores también deben ser conscientes de que los pacientes pueden no reconocer la somnolencia o el adormecimiento hasta que se les pregunte directamente sobre la somnolencia o el adormecimiento durante actividades específicas.

Síntomas psiquiátricos

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con modafinilo.

En los ensayos controlados con Nopral® en adultos, los síntomas psiquiátricos que dieron como resultado la interrupción del tratamiento (con una frecuencia $\geq 0,3\%$) y se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Nopral® en comparación con los tratados con placebo fueron ansiedad (1%), nerviosismo (1%), insomnio ($<1\%$), confusión ($<1\%$), agitación ($<1\%$) y depresión ($<1\%$).

Las reacciones adversas posteriores a la comercialización asociadas con el uso de modafinilo han incluido manía, delirios, alucinaciones, ideación suicida y agresión, algunas de las cuales resultan en hospitalización. Muchos, pero no todos, los

pacientes tenían antecedentes psiquiátricos anteriores. Un voluntario masculino sano desarrolló ideas de referencia, delirios paranoides y alucinaciones auditivas en asociación con dosis diarias múltiples de 600 mg de Nopral® (tres veces la dosis recomendada) y privación del sueño. No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la interrupción del fármaco.

Se debe tener precaución cuando se administra Nopral® a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía. Se debe considerar la posible aparición o exacerbación de los síntomas psiquiátricos en pacientes tratados con Nopral®. Si los síntomas psiquiátricos se desarrollan en asociación con la administración de Nopral®, considere suspender Nopral®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Aunque no se ha demostrado que Nopral® produzca deterioro funcional, cualquier medicamento que afecte el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes sobre el manejo de un automóvil u otra maquinaria peligrosa hasta que esté razonablemente seguro de que la terapia con Nopral® no afectará negativamente su capacidad para participar en tales actividades.

Eventos cardiovasculares

Según la bibliografía de referencia, en estudios clínicos con modafinilo, se produjeron reacciones adversas cardiovasculares, como dolor de pecho, palpitaciones, disnea y cambios transitorios de la onda T isquémica en el ECG en tres sujetos en asociación con prolapso de la válvula mitral o hipertrofia del ventrículo izquierdo. En otro ensayo clínico, un hombre narcoléptico obeso de 35 años con antecedentes de episodios sincopales experimentó un episodio de asistolia de 9 segundos después de 27 días de tratamiento con modafinilo (300 mg/día en dosis divididas). Nopral® no se recomienda en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes con prolapso de la válvula mitral que hayan experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral al recibir previamente estimulantes del SNC.

Los hallazgos que sugieren un síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen, entre otros, cambios en el ECG isquémico, dolor en el pecho o arritmia. Si se produce un nuevo inicio de cualquiera de estos hallazgos, considere realizar una evaluación cardíaca. Considere aumentar la frecuencia de la monitorización en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable.

El control de la presión arterial en ensayos controlados a corto plazo (≤ 3 meses) no mostró cambios clínicamente significativos en la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes que recibieron Nopral® en comparación con el placebo. Sin embargo, un análisis retrospectivo del uso de medicamentos antihipertensivos en estos estudios mostró que una mayor proporción de pacientes tratados con Nopral® requirió mayor concentración o el uso de otro medicamento antihipertensivo (2,4%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0,7%).

El uso diferencial fue ligeramente mayor cuando solo se incluyeron los estudios en AOS, con un 3,4% de los pacientes tratados con Nopral® y un 1,1% de los pacientes tratados con placebo que requirieron tales alteraciones en el uso de medicamentos antihipertensivos. El aumento de monitorización de la frecuencia cardíaca y la presión arterial puede ser apropiado en pacientes en tratamiento con Nopral®. Se debe tener precaución al prescribir Nopral® a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Efectos de Nopral® en los sustratos de CYP3A4/5

El aclaramiento de medicamentos que son sustratos para CYP3A4/5 (por ejemplo, anticonceptivos esteroideos, ciclosporina, midazolam y triazolam) puede aumentar por Nopral® mediante la inducción de enzimas metabólicas, lo que resulta en una menor exposición sistémica. El ajuste de la dosis de estos medicamentos se debe considerar cuando estos medicamentos se usan concomitantemente con Nopral®.

La efectividad de los anticonceptivos orales puede estar disminuida debida a la inducción del CYP3A4/5. Se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos.

Una anticoncepción adecuada requerirá continuar con estos métodos durante 2 meses luego de suspender el medicamento.

Los niveles sanguíneos de ciclosporina pueden reducirse cuando se usa Nopral®. El control de las concentraciones de ciclosporina circulante y el ajuste apropiado de la dosis de ciclosporina se deben considerar cuando se usa ciclosporina concomitantemente con Nopral®.

Efectos de Nopral® en los sustratos CYP2C19

La eliminación de fármacos que son sustratos para CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína, diazepam, propranolol, omeprazol y clomipramina) puede prolongarse por Nopral® mediante la inhibición de las enzimas metabólicas, resultando en mayor exposición sistémica. En individuos deficientes en la enzima CYP2D6, los niveles de sustratos de CYP2D6 que tienen rutas de eliminación auxiliares a través de CYP2C19, como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden aumentar mediante la administración conjunta de Nopral®. Los ajustes de dosis de estos medicamentos y otros medicamentos que son sustratos para CYP2C19 pueden ser necesarios cuando se usan concomitantemente con Nopral®.

Warfarina

Se debe considerar un monitoreo más frecuente de los tiempos de protrombina/INR cada vez que Nopral® se administre conjuntamente con warfarina.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)

Se debe tener precaución cuando se administran concomitantemente inhibidores de la MAO y Nopral®.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en los que se administró modafinilo (una mezcla de R y S-modafinilo) en la dieta a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas a dosis de 6, 30 y 60 mg/kg/día. Las dosis más altas estudiadas se asociaron con exposiciones a modafinilo en plasma (AUC) menores que en los humanos a la dosis recomendada en humanos (RHD) de Nopral® (200 mg/día). No hubo evidencia de tumorigénesis asociada con la administración de modafinilo en estos estudios. Sin embargo, el estudio con ratones fue inadecuado porque la dosis alta no era una dosis máxima tolerada (DMT). En un estudio de carcinogenicidad en ratones en el que se administró armodafinilo (el enantiómero R de modafinilo) a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día en hombres y 100 mg/kg/día en mujeres durante aproximadamente 2 años, no se observaron efectos tumorigénicos. Las dosis más

altas estudiadas, que se consideraron DMTs, se asociaron con exposiciones a armodafinilo en plasma menores que las correspondientes en humanos (mujeres) o 2 veces (hombres) con la dosis recomendada en humanos (RHD) de Nopral®.

Mutagénesis

El modafinilo fue negativo en una serie de *in vitro* (mutación bacteriana inversa, linfoma de ratón tk, aberración cromosómica en linfocitos humanos, transformación celular en células de embrión de ratón BALB/3T3) y en ensayos *in vivo* (micronúcleo de médula ósea de ratón).

Trastornos de la fertilidad

La administración oral de modafinilo (dosis de hasta 480 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y continuando en las hembras hasta el día 7 de gestación produjo un aumento en el tiempo para aparearse a la dosis más alta; no se observaron efectos sobre otros parámetros de fertilidad o reproductivos. La dosis sin efecto de 240 mg/kg/día se asoció con un AUC de modafinilo en plasma inferior al de los humanos en el RHD de Nopral®.

Empleo en poblaciones especiales

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de modafinilo en mujeres embarazadas.

Restricción del crecimiento intrauterino y aborto espontáneo se han reportado en asociación con modafinilo (una mezcla de R y S-modafinilo) y armodafinilo (el enantiómero R de modafinilo).

Aunque la farmacología del modafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Algunos de estos fármacos se han asociado con la restricción del crecimiento intrauterino y los abortos espontáneos. Se desconoce si los casos reportados con modafinilo están relacionados con la droga.

Existen datos limitados sobre el uso en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se recomienda el uso Nopral® durante el embarazo, o en mujeres en edad reproductiva a menos que utilicen una anticoncepción efectiva.

Como este medicamento puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales, se requieren métodos anticonceptivos adicionales.

Una anticoncepción adecuada requerirá continuar con estos métodos durante 2 meses luego de suspender el medicamento.

Datos de animales

En estudios con modafinilo y armodafinilo realizados en ratas (modafinilo, armodafinilo) y conejos (modafinilo), se observó toxicidad en el desarrollo a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes.

Nopral® debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El modafinilo (50, 100 o 200 mg/kg/día) administrado por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis causó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento en las resorciones y un aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en la descendencia en la dosis más alta probada. La dosis más alta sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas (100 mg/kg/día) se asoció con un AUC de modafinilo en plasma menor que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de Nopral® (200 mg/día). La administración oral de armodafinilo (60, 200 o 600 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis produjo un aumento de la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas fetales y una disminución del peso corporal fetal a la dosis más alta probada. La dosis más alta sin efecto para la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas (200 mg/kg/día) se asoció con un AUC de armodafinilo en plasma menor que en humanos con la RHD de Nopral®.

En un estudio de toxicidad del desarrollo posterior que evaluó dosis de 45, 90 y 180 mg/kg/día en conejas embarazadas, las incidencias de alteraciones estructurales fetales y muerte embriofetal aumentaron a la dosis más alta. La dosis más alta sin efecto para la toxicidad del desarrollo (100 mg/kg/día) se asoció con un AUC de modafinilo en plasma similar al de los humanos con la RHD de Nopral®.

La administración de modafinilo a ratas durante la gestación y la lactancia a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día resultó en una disminución de la viabilidad en la descendencia a dosis mayores de 20 mg/kg/día, una dosis que resultó en un AUC de modafinilo en plasma menor que en humanos con la RHD de Nopral®. No se observaron efectos en el desarrollo postnatal ni en los parámetros neuroconductuales en los descendientes supervivientes.

Lactancia

No se sabe si el modafinilo o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre Nopral® a una mujer lactante.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Nopral® no está aprobado en esta población para ninguna indicación.

Se han asociado con el uso de modafinilo en pacientes pediátricos erupciones cutáneas graves, como el eritema multiforme mayor (EMM) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS).

Empleo en ancianos

En los ensayos clínicos realizados por la referencia, la experiencia en un número limitado de pacientes tratados con modafinilo que tenían más de 65 años de edad mostró una incidencia de reacciones adversas similares a las de otros grupos de edad. En pacientes ancianos, la eliminación de modafinilo y sus metabolitos puede reducirse como consecuencia del envejecimiento. Por lo tanto, se debe considerar el uso de dosis más bajas y un monitoreo cercano en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis de Nopral® debe reducirse a la mitad de la recomendada para pacientes con función hepática normal.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en detalle en otras secciones del prospecto:

- Erupción grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson
- Reacciones de angioedema y anafilaxia
- Reacciones de hipersensibilidad a múltiples órganos
- Somnolencia persistente
- Síntomas psiquiátricos
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria
- Eventos cardiovasculares

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La mayoría de los pacientes que recibieron Nopral® presentaron somnolencia excesiva asociados con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño, trastorno del sueño debido a cambios de turnos de trabajo.

Reacciones adversas más comunes

Según la bibliografía de referencia, las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) observadas en ensayos clínicos controlados con placebo asociadas con el uso de Nopral® con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo fueron dolor de cabeza, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, dolor de espalda, ansiedad, insomnio, mareos y dispepsia. El perfil de reacción adversa fue similar en estos estudios.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 1% o más y fueron más frecuentes en pacientes tratados con Nopral® que en pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos agrupados controlados con placebo *en apnea obstructiva del sueño, trastorno del sueño debido a cambios de turnos de trabajo y narcolepsia

	Modafinilo (%) (n = 934)	Placebo (%) (n = 567)
Dolor de cabeza	34	23
Nausea	11	3
Nerviosismo	7	3
Rinitis	7	6
Dolor de espalda	6	5
Diarrea	6	5
Ansiedad	5	1
Mareo	5	4
Dispepsia	5	4
Insomnio	5	1
Anorexia	4	1
Boca seca	4	2
Faringitis	4	2
Dolor de pecho	3	1
Hipertensión	3	1
Función hepática anormal	2	1



Estreñimiento	2	1
Depresión	2	1
Palpitación	2	1
Parestesia	2	0
Somnolencia	2	1
Taquicardia	2	1
Vasodilatación	2	0
Visión anormal	1	0
Agitación	1	0
Asma	1	0
Resfriado	1	0
Confusión	1	0
Discinesia	1	0
Edema	1	0
Labilidad emocional	1	0
Eosinofilia	1	0
Epistaxis	1	0
Flatulencia	1	0
Hipercinesia	1	0
Hipertonía	1	0
Ulceración bucal	1	0
Transpiración	1	0
Perversión del gusto	1	0
Sed	1	0
Temblor	1	0
Anormalidad de la orina	1	0
Vértigo	1	0

* Reacciones adversas que ocurrieron en > 1% de los pacientes tratados con Nopral® (200, 300 o 400 mg una vez al día) y con mayor incidencia que el placebo.

Reacciones adversas dependientes de la dosis

En los ensayos clínicos controlados con placebo que compararon dosis de 200, 300 y 400 mg/día de Nopral® y placebo, las siguientes reacciones adversas fueron relacionadas con la dosis: dolor de cabeza y ansiedad.

Reacciones adversas que resultan en la interrupción del tratamiento

En ensayos clínicos controlados con placebo, 74 de los 934 pacientes (8%) que recibieron Nopral® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción que se produjeron a una tasa más alta para los pacientes con Nopral® que con placebo fueron dolor de cabeza (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor de pecho y nerviosismo (cada uno <1%).

Anormalidades de laboratorio

En estudios se controlaron los parámetros de química clínica, hematología y análisis de orina. Los niveles plasmáticos medios de gamma glutamiltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (AP) se encontraron más altos después de la administración de Nopral®, pero no de placebo. Sin embargo, pocos pacientes tuvieron elevaciones de GGT o AP fuera del rango normal. Se observó aumento de valores de GGT y AP, pero no fueron clínicamente significativo, que parecieron aumentar con el tiempo en la población tratada con Nopral® en los ensayos clínicos controlados con placebo. No se observaron diferencias en la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), proteína total, albúmina o bilirrubina total.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Nopral®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
IP 202045

1415459-APN-DGA#ANMAT

- Hematológica: agranulocitosis.
- Trastornos psiquiátricos: hiperactividad psicomotora.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Sustancia controlada

Nopral® contiene modafinilo, una sustancia controlada de la Lista IV.

Abuso

En los seres humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el estado de ánimo, percepción, pensamiento y sentimientos típicos de otros estimulantes del SNC. En estudios de unión *in vitro*, el modafinilo se une al sitio de recaptación de dopamina y causa un aumento en la dopamina extracelular, pero no un aumento en la liberación de dopamina. El modafinilo tiene propiedades de refuerzo, como lo demuestra su administración en monos previamente entrenados para auto-administrarse cocaína. En algunos estudios, el modafinilo también fue parcialmente discriminado como estimulante. Los médicos deben seguir de cerca a los pacientes, especialmente a aquellos con antecedentes de abuso de drogas y/o estimulantes (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina o cocaína). Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos de uso indebido o abuso (por ejemplo, aumento de dosis o comportamiento de búsqueda de drogas).

El potencial de abuso de modafinilo (200, 400 y 800 mg) se evaluó en relación con el metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio de pacientes hospitalizados en personas con experiencia con drogas de abuso. Los resultados de este estudio clínico demostraron que el modafinilo produjo efectos psicoactivos y eufóricos y sentimientos consistentes con otros estimulantes del SNC (metilfenidato).

Dependencia

En un ensayo clínico controlado con placebo, los efectos de la abstinencia de modafinilo fueron monitoreados luego de 9 semanas de uso de modafinilo. No se informaron síntomas de abstinencia con modafinilo durante los 14 días de observación, aunque la somnolencia regresó en pacientes narcolépticos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las reacciones adversas que se informaron en ensayos clínicos, a dosis estudiadas de 1000 a 1600 mg/día (5 a 8 veces la dosis diaria recomendada de Nopral®) incluyeron excitación o agitación, insomnio y elevaciones leves o moderadas en los parámetros hemodinámicos. Otros efectos observados de altas dosis en estudios clínicos han incluido ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitations, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

Además, se produjeron varias sobredosis agudas intencionales; los dos más grandes son 4500 mg y 4000 mg tomados por dos sujetos que participan en estudios de depresión en el extranjero. Ninguno de estos sujetos en estudio experimentó efectos inesperados o potencialmente mortales.

Desde la experiencia posterior a la comercialización, ha habido informes de sobredosis fatales que involucran a modafinilo solo o en combinación con otros medicamentos. Los síntomas que más a menudo acompañan a la sobredosis de Nopral®, solos o en combinación con otros medicamentos, incluyen el insomnio; síntomas del sistema

nervioso central, como inquietud, desorientación, confusión, agitación, ansiedad, excitación y alucinación; cambios digestivos como náuseas y diarrea; y cambios cardiovasculares, como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho.

Se han notificado casos de ingestión/sobredosis accidental en niños de hasta 11 meses de edad. La ingesta accidental más alta reportada en base a mg/kg ocurrió en un niño de tres años que ingirió 800-1000 mg (50-63 mg/kg) de Nopral®. El niño se mantuvo estable. Los síntomas asociados con la sobredosis en niños fueron similares a los observados en adultos.

No existe un antídoto específico para los efectos tóxicos de una sobredosis de Nopral®. Dichas sobredosis deben tratarse principalmente con cuidados suplementarios, incluida la monitorización cardiovascular.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666

- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 40, 60, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente, hasta 30 °C; proteger de la humedad.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.147**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

Elaborador en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Laboratorio Frasca S.R.L.

Acondicionado en:

Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Mario Cricca S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52812455 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.05 19:37:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.05 19:37:24 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**Nopral®
Modafinilo 200 mg
Comprimidos recubiertos**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo	Cantidad (mg)
Modafinilo	200,000
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	82,500
Lauril sulfato de sodio	10,000
Celulosa microcristalina PH 102	100,000
Crospovidona	15,000
Povidona K 30	15,000
Manitol CD	75,000
Estearato de magnesio	2,500
Hipromelosa 2910/5	4,840
Polietilenglicol 8000	1,320
Talco	5,300
Dióxido de titanio	0,310
Metilparabeno	0,063
Lactosa micronizada	2,380
Laca rojo punzó 4 R	0,790

Posología

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente, hasta 30 °C; proteger de la humedad.

Presentación

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.147**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

Elaborador en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Laboratorio Frasca S.R.L.

Acondicionado en:
Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Mario Cricca S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52812455 ROT UHE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.05 19:36:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.05 19:36:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**Nopral®
Modafinilo 200 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo	Cantidad (mg)
Modafinilo	200,000
Excipientes	
Almidón de maíz pregelatinizado	82,500
Lauril sulfato de sodio	10,000
Celulosa microcristalina PH 102	100,000
Crospovidona	15,000
Povidona K 30	15,000
Manitol CD	75,000
Estearato de magnesio	2,500
Hipromelosa 2910/5	4,840
Polietilenglicol 8000	1,320
Talco	5,300
Dióxido de titanio	0,310
Metilparabeno	0,063
Lactosa micronizada	2,380
Laca rojo punzó 4 R	0,790

Posología

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente, hasta 30 °C; proteger de la humedad.

Presentación

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.147**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

Elaborador en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Laboratorio Frasca S.R.L.

Acondicionado en:

Donato Zurlo
Vicrofer S.R.L.
Mario Cricca S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 40, 60 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52812455 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.05 19:35:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.05 19:35:36 -03:00