



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-56922872-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-56922872-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 BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada VIGICER / MODAFINILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MODAFINILO 100 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 49.190.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIGICER / MODAFINILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,

MODAFINILO 100 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-106570301-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.190, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-56922872-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.12.02 00:03:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.02 00:03:38 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**VIGICER  
MODAFINILO  
Comprimidos**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**FORMULAS**

**100mg**

Cada comprimido contiene:

Modafinilo 100 mg

Lactosa, celulosa microcristalina,  
almidón de maíz, povidona y  
estearato de magnesio c.s.

**200 mg**

Cada comprimido contiene:

Modafinilo 200 mg

Lactosa, celulosa microcristalina,  
almidón de maíz, povidona ,  
estearato de magnesio, croscarmelosa sódica,  
crospovidona y lauril sulfato sodico c.s

**ACCION TERAPEUTICA**

Vigicer® es un estimulante del SNC.

**INDICACIONES**

VIGICER® está indicado para mejorar el estado de alerta en pacientes con excesiva somnolencia diurna asociada con narcolepsia (según diagnóstico DSM IV), pacientes con somnolencia asociada al síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y en el trastorno de sueño ocasionado por turnos rotatorios de trabajo.

En pacientes con SAHOS, el modafinilo está indicado como tratamiento coadyuvante del tratamiento estándar. Si la administración de presión positiva continua de aire constituye el tratamiento de elección en pacientes con SAHOS, éste deberá continuarse por un período de tiempo adecuado antes de implementar el agregado de modafinilo. Cuando se estuviera realizando el tratamiento combinado, se deberá evaluar en forma periódica la tolerancia a la administración de presión positiva continua de aire.

**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

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 11

LABORATORIOS BETA S.A.

OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

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, H<sub>3</sub>, 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 del receptor dopaminérgico 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 antagonista de los receptores dopaminérgicos haloperidol.

El modafinilo tampoco parece actuar como un agonista directo o indirecto del receptor adrenérgico  $\alpha_1$ . Si bien el despertar inducido por modafinilo puede ser atenuado por el prazosín (un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ), no mostró actividad en ensayos realizados para medir respuesta a agonistas  $\alpha$  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 distintas regiones del cerebro. La relación entre estos hallazgos en gatos y los efectos del modafinilo en humanos permanece desconocida. Ambos enantiómeros ópticos de modafinilo (1- 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 activantes del modafinilo.

**Farmacocinética**

El modafinilo es un compuesto racémico, cuyos enantiómeros tienen diferentes farmacocinéticas (ej., la vida media del isómero L es aproximadamente 3 veces mayor que la del isómero D en humanos). Los enantiómeros no se interconvierten. En estado estacionario la exposición total al isómero L es aproximadamente 3 veces la del isómero D. La concentración mínima de modafinilo circulante (C<sub>mins</sub>) después de una dosis única diaria consiste en un 90% del isómero L y 10% del isómero D. La vida media efectiva de eliminación luego de múltiples dosis es de alrededor de 15 horas. Los enantiómeros del 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.

**Absorción y distribución**

La absorción de los comprimidos de modafinilo es rápida, produciéndose las concentraciones plasmáticas máximas entre las 2 y 4 horas. La biodisponibilidad de los comprimidos de modafinilo es aproximadamente igual a la de una suspensión acuosa. La biodisponibilidad oral absoluta no ha sido determinada debido a la insolubilidad acuosa del modafinilo (menor a 1 mg/mL), lo cual impide su 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 es tomado junto con las comidas.

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 11

LABORATORIOS BETA S.A.  
OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

El modafinilo tiene buena distribución en los tejidos corporales con un volumen aparente de distribución ( $\approx 0,9$  L/kg) mayor que el volumen total de agua corporal (0,6 L/kg). En plasma humano, *in vitro*, el modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas ( $\approx 60\%$ , principalmente a la albúmina). A concentraciones séricas obtenidas en el estado de equilibrio luego de dosis de 200 mg/día, el modafinilo no modificó la unión a proteínas de la warfarina, diazepam ni propranolol. Aún a mayores concentraciones (1000  $\mu$ M; mayor a 25 veces la  $C_{max}$  con 400 mg/día en estado estacionario), el modafinilo no mostró efecto sobre la unión de la warfarina. El modafinilo ácido a concentraciones mayores a 500  $\mu$ M disminuye la ligadura proteica de la warfarina, pero estas concentraciones son más de 35 veces mayores a aquéllas que se alcanzan terapéuticamente.

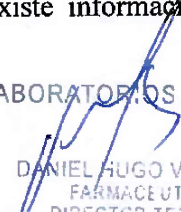
**Metabolismo y eliminación**

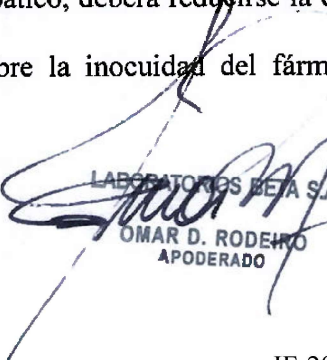
La principal vía de eliminación es el metabolismo (alrededor del 90%) principalmente hepático, con la subsiguiente eliminación renal de los metabolitos. La alcalinización de la orina no tiene efectos sobre la eliminación del modafinilo. La metabolización del modafinilo se produce mediante desaminación oxidativa, S-oxidación, hidroxilación del anillo aromático y conjugación con ácido glucurónico. Menos del 10% de la dosis administrada se excreta como droga madre. En un estudio clínico en el que se usó modafinilo marcado radioactivamente, 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 modafinilo ácido, pero se detectaron al menos otros 6 metabolitos en concentraciones menores. Sólo dos metabolitos alcanzaron concentraciones apreciables en plasma (modafinilo ácido y modafinilo sulfona). En ensayos preclínicos, el modafinilo ácido, el modafinilo sulfona, 2-[(difenilmetil)sulfonyl]ácido acético y el 4-hidroximodafinilo resultaron inactivos o no parecieron mediar los efectos despertadores del modafinilo.

En humanos, el modafinilo mostró un posible efecto inductor de su propio metabolismo luego de la administración crónica de dosis iguales o mayores a 400 mg/día. La inducción de las enzimas metabolizadores hepáticas, principalmente CYP450 3A4, también ha sido observado luego de la incubación de cultivos primarios de hepatocitos humanos con modafinilo.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

La dosis usual de Vigicer® es de 200 mg/día, administrada en una toma diaria. Para pacientes con narcolepsia y apnea-hipopnea obstructiva del sueño, el modafinilo deberá administrarse en una dosis única por la mañana. En pacientes con trastorno del sueño por turnos rotatorios de trabajo, el modafinilo deberá administrarse aproximadamente una hora antes de comenzar el turno de trabajo. No existe evidencia consistente de que dosis superiores a 200 mg ofrezcan un beneficio adicional, sin embargo, se han administrado dosis de hasta 400 mg en una toma única con buena tolerancia. Se deberán realizar ajustes de dosis en pacientes que recibieran en forma concomitante, fármacos que se metabolizan por el CYP3A4 y CYP2D19 (ver: **Interacciones medicamentosas**). En pacientes con severo deterioro hepático, deberá reducirse la dosis de modafinilo a la mitad de la dosis habitual. No existe información suficiente sobre la inocuidad del fármaco en pacientes con severo

LABORATORIOS BETA S.A.  
  
 DANIEL HUGO VENTURA  
 FARMACEUTICO  
 DIRECTOR TECNICO  
 MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.  
  
 OMAR D. RODEIRO  
 APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

deterioro renal.

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

## CONTRAINDICACIONES

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

## ADVERTENCIAS

Los pacientes con somnolencia excesiva que reciban tratamiento con modafinilo, deberán ser advertidos que su estado de alerta puede no retomar a los niveles normales. Además, los pacientes con excesiva somnolencia, aún los tratados con modafinilo, deberán ser reevaluados en forma periódica y, si se considerara necesario, deberán ser advertidos sobre la inconveniencia de manejar o de realizar otras tareas riesgosas. Los médicos deberán estar advertidos de que muchos pacientes pueden no ser conscientes de su grado de somnolencia hasta que son interrogados directamente sobre el asunto.

La efectividad del modafinilo en ensayos de largo plazo (más de 9 semanas) no ha sido sistemáticamente evaluado en ensayos controlados. Los médicos que indiquen modafinilo para narcolepsia por períodos prolongados, deberán reevaluar en forma periódica su utilidad a largo plazo en cada paciente en particular.

## PRECAUCIONES

### 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 VIGICER® no afecta su capacidad para desarrollar tales actividades.

### Diagnóstico de trastornos del sueño

El modafinilo deberá ser administrado en pacientes que han recibido una evaluación completa de su cuadro de somnolencia excesiva y en quienes se haya realizado el diagnóstico correcto de narcolepsia, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño o trastorno del sueño en trabajadores con turno rotatorio de trabajo. Algunos pacientes pueden presentar más de un trastorno del sueño que contribuya con su cuadro de somnolencia.

### Utilización de presión positiva continua de aire en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

En pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, el modafinilo está indicado como tratamiento coadyuvante al tratamiento estándar. Si el tratamiento de elección en los pacientes con este cuadro es la utilización de presión positiva continua de aire, deberá intentarse este tratamiento por un período suficiente de tiempo antes de comenzar el tratamiento con modafinilo.

### Pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales

La efectividad de los anticonceptivos orales puede resultar reducida cuando se administra modafinilo, aún luego de transcurrido un mes de suspendida su administración. Por lo tanto, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo durante el tratamiento con modafinilo y luego de transcurrido un mes de suspendido el mismo.

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 13223 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

UMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

### **Aparato cardiovascular**

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 utilice VIGICER® en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones isquémicas del ECG, dolor torácico, arritmias u otras manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de válvula mitral en asociación con el uso de estimulantes del SNC:

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.

Se ha monitoreado la presión arterial en pacientes tratados con modafinilo en ensayos clínicos controlados, durante un lapso de 3 meses, no detectándose cambios clínicamente significativos. Sin embargo, en análisis retrospectivos de ensayos clínicos, se ha detectado una tendencia al aumento de uso de medicación antihipertensiva (2,4% de pacientes tratados con modafinilo en comparación con el 0,7% de los tratados con placebo), sobre todo en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (3,4% vs. 1,1% en los pacientes tratados con placebo). Por lo tanto, puede resultar apropiado el control periódico de los pacientes hipertensos.

### **Sistema nervioso central**

Se deberá tener precaución cuando se administre modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos. Se registró un caso de ideas paranoides, ilusiones y alucinaciones auditivas en un varón voluntario sano, en asociación con una ingesta de dosis múltiples de 600 mg y privación de sueño (ver: **SOBREDOSIFICACION**). No hubo evidencia de psicosis 36 horas después de la suspensión de la droga.

### **Pacientes con severo deterioro renal**

En pacientes con severo deterioro renal (clearance de creatinina = 16,6 mL/minuto), la administración de una dosis única de 200 mg de modafinilo no aumentó la exposición a la droga, pero resultó en una concentración mucho mayor de uno de sus metabolitos inactivos, el modafinilo ácido. Hay poca información disponible sobre la seguridad de tales niveles del metabolito.

### **Pacientes con severo deterioro hepático**

En pacientes con severo deterioro hepático (con o sin cirrosis), la dosis de modafinilo debe ser reducida, dado que su depuración se encontró descendida en comparación con sujetos normales.

### **Pacientes ancianos**

Dado que los pacientes ancianos pueden tener una función renal y/o hepática disminuida, se debería considerar una reducción de la dosis de modafinilo. La seguridad y eficacia en individuos mayores de 65 años no ha sido establecida. No obstante, el empleo de modafinilo en un número limitado de pacientes (15) mayores de 65 años, durante los ensayos clínicos, no estuvo asociado con una incidencia mayor de experiencias adversas.

### **Pacientes pediátricos**

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la droga en pacientes menores de 16 años. En pacientes pediátricos tratados con modafinilo se han comunicado casos de leucopenia.

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 13223 - LÍCRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.  
OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

### Medicaciones concomitantes

Los pacientes deberían ser advertidos para que informen a sus médicos si están tomando o planean ingerir cualquier droga bajo prescripción o de venta libre, debido a las potenciales interacciones entre el modafinilo y otras drogas (ver: **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

### Alcohol

Se debería advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol y VIGICER® no ha sido estudiado y que es prudente evitar la ingesta de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo este medicamento.

### Reacciones alérgicas

Los pacientes deberían ser advertidos para que notifiquen a sus médicos si desarrollan rash, ronchas o reacciones alérgicas relacionadas.

### Interacciones medicamentosas

#### *Drogas que actúan a nivel del SNC:*

**Metilfenidato:** en un estudio de dosis única 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.

**Dextroanfetamina:** en un estudio de dosis única en voluntarios sanos, la administración simultánea de 200 mg de modafinilo con 10 mg de dextroanfetamina no produjo ninguna interacción farmacocinética significativa en la farmacocinética de ninguna de las 2 drogas. De todos modos, la absorción de modafinilo puede resultar enlentecida en aproximadamente una hora cuando se administra en forma conjunta con dextroanfetamina.

**Clomipramina:** la administración en forma conjunta de una dosis única de clomipramina (50 mg) durante el primero de 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 metabolito activo desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo (ver: **Interacciones potenciales con drogas que inhiben, inducen o son metabolizadas por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas hepáticas**).

**Triazolam:** en un estudio de interacciones medicamentosas entre modafinilo y estradiol, se administró 0,125 mg de triazolam durante los mismos días en los que se tomaron las muestras plasmáticas para realizar determinaciones farmacocinéticas de estradiol. Luego de las determinaciones se detectaron modificaciones en la  $C_{máx}$  promedio y el  $AUC_{0-\infty}$  del triazolam, con un descenso del 42% y del 59%, respectivamente, y una disminución de su vida media de eliminación de aproximadamente una hora, luego de la administración de modafinilo.

**Inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO):** no se han realizado estudios de interacción con IMAO. Por lo tanto, deberá tenerse precaución al emplear IMAO en forma concomitante con modafinilo.

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL RICO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

MAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT



### ***Otras drogas***

***Warfarina:*** no se produjeron cambios significativos en la farmacocinética del fármaco luego de la administración de una dosis única de warfarina en pacientes tratados crónicamente con modafinilo.

***Etinilestradiol:*** la administración de 200 mg/día de modafinilo durante 7 días, seguidos por 400 mg diarios del fármaco durante 21 días, produjo una disminución del 11% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 18% en el AUC del etinilestradiol (administrado por vía oral con norgestimato).

***Ciclosporina:*** se ha informado de un caso de interacción entre modafinilo y ciclosporina en una mujer de 41 años sometida a trasplante. Al cabo de un mes de administración de 200 mg/día de modafinilo, los niveles sanguíneos de ciclosporina descendieron un 50%. La interacción se consideró debida a un aumento del metabolismo de la ciclosporina, dado que no se había observado ningún cambio de otro factor que afecte la biodisponibilidad de la droga.

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

En estudios *in vitro* con cultivos primarios de hepatocitos humanos, el modafinilo produjo una leve inducción concentración dependiente de los CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Si bien la inducción resultante en ensayos *in vitro* no predice necesariamente la respuesta *in vivo*, se debe tener precaución cuando se administre modafinilo con drogas que son metabolizadas por estas enzimas, ya que se podría producir una disminución de los niveles plasmáticos de dichas drogas (ver ***Otras drogas: Ciclosporina***).

La exposición de hepatocitos humanos al modafinilo *in vitro*, produjo una supresión aparentemente concentración dependiente de la expresión del CYP2C9, lo que sugiere una interacción potencial entre el modafinilo y los sustratos de ese sistema enzimático (por ejemplo, warfarina y fenitoína). Sin embargo, en un ensayo clínico en voluntarios sanos, la administración crónica de modafinilo no produjo una interacción significativa en la farmacocinética de la warfarina cuando se administró una dosis única de este fármaco.

Los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos mostraron que el modafinilo, a concentraciones farmacológicamente relevantes, tiene una capacidad de inhibir en forma reversible el CYP2C19. Este sistema enzimático es también inhibido en forma reversible con similar potencia por el metabolito modafinilo sulfona. Si bien la concentración plasmática máxima de modafinilo sulfona es mucho menor que la de la droga madre, el efecto combinado de ambos compuestos puede ocasionar una inhibición parcial sostenida de la enzima. Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C19, tales como el diazepam, propranolol, fenitoína o S-mefenitoína, 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.

***Antidepresivos tricíclicos:*** el CYP2C19 provee una vía alternativa de metabolización para ciertos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo clomipramina y desipramina, los cuales son principalmente metabolizados por el CYP2D6. En aquellos pacientes tratados con tricíclicos y que tienen déficit del CYP2D6 (por ejemplo los metabolizadores pobres de debrisoquina, que se estima constituyen un 7 a 10% de la población caucásica), el metabolismo vía el CYP2C19 puede estar sustancialmente incrementado. Por lo tanto, el modafinilo puede causar un aumento de los niveles de tricíclicos en este subgrupo de

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FCLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

pacientes. Los médicos deben estar alertas acerca de que puede ser necesaria una reducción de la dosis de antidepresivos tricíclicos en tales pacientes.

Fármacos que interactúan con el CYP3A4: debido a que el CYP3A4 participa en forma parcial en el metabolismo del modafinilo, la coadministración con potentes inductores de este sistema (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o itraconazol), puede modificar los niveles plasmáticos del modafinilo.

Anticonceptivos orales: la efectividad de los anticonceptivos orales puede estar disminuida debido 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 tratamiento.

**Carcinogénesis**

Los estudios a largo plazo llevados a cabo en ratones (78 semanas) y en ratas (104 semanas) a dosis de 6; 30 y 60 mg/kg/día no dieron evidencia de inducción de tumores. Las dosis más altas estudiadas representan 1,5 veces (ratón) y 3 veces (ratas), la máxima dosis recomendada en humano (200 mg, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). No obstante, el potencial carcinogénico del modafinilo no ha sido completamente evaluado, dado que en el estudio en ratones se empleó una dosis alta que no fue representativa de la dosis máxima tolerada.

**Mutagénesis**

El modafinilo ha demostrado no ejercer efectos mutagénicos 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 por vía oral antes y durante el apareamiento y la gestación, modafinilo en dosis de hasta 100 mg/kg/día (4,8 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos, en base a mg/m<sup>2</sup>), no se observaron efectos sobre la fertilidad. No obstante, en este estudio no se emplearon dosis suficientemente altas o bien un tamaño de muestra grande como para valorar adecuadamente 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 en humanos) se observó un aumento en las reabsorciones, hidronefrosis y alteraciones esqueléticas. El nivel sin efecto observable fue de 100 mg/kg/día en este estudio (5 veces la dosis máxima recomendada diaria en humanos en base a mg/m<sup>2</sup>). En conejos que recibieron modafinilo oral durante la organogénesis a dosis de 100 mg/kg/día (10 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos) no se observó embriotoxicidad. De todos modos, ninguno de estos estudios utilizó la dosis óptima para la evaluación de embriotoxicidad. Si bien la dosis umbral para embriotoxicidad ha sido identificada, el espectro completo de potenciales efectos adversos para el feto no ha sido caracterizado. Cuando se expusieron ratas a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante la gestación y lactancia, no se presentó una toxicidad sobre el desarrollo de

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
MAT. N° 12220 - LIBRO 147 - FOLIO 11

LABORATORIOS BETA S.A.

OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

las crías a nivel postnatal.

Existen datos limitados sobre el uso en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda para su uso 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 alternativos adicionales.

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

**Parto y trabajo de parto**

El efecto del modafinilo sobre el trabajo de parto no ha sido sistemáticamente investigado. Se registraron siete nacimientos normales en pacientes que habían recibido modafinilo durante el embarazo. En un caso, el recién nacido fue sano pero el parto ocurrió 3 semanas antes de la fecha estimada por ecografía. En otro caso, una mujer con antecedentes de abortos espontáneos sufrió un aborto espontáneo mientras estaba medicada con modafinilo.

**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.

Si el profesional indica modafinilo a una madre en período de amantamiento, suspenderá la lactancia.

**EFFECTOS ADVERSOS**

La seguridad del modafinilo ha sido evaluada en alrededor de 3500 sujetos, de los cuales más de 2000 pacientes con trastornos primarios del sueño y/o de la vigilia recibieron al menos una dosis de modafinilo. En general, el fármaco fue bien tolerado. En los ensayos clínicos controlados, la mayoría de las experiencias adversas fueron leves a moderadas.

Los eventos adversos que ocurrieron con una prevalencia igual o mayor al 5% durante el uso de modafinilo y en forma más frecuente con respecto al placebo en ensayos clínicos controlados fueron: cefalea, náuseas, nerviosismo, rinitis, diarrea, dolor de espalda, ansiedad, insomnio mareos y dispepsia.

En ensayos clínicos controlados, el 8% de los pacientes que recibieron modafinilo discontinuaron el tratamiento debido a alguna experiencia adversa, en comparación con el 3 % de los que recibieron placebo. Las causas más frecuentes que motivaron la discontinuación del tratamiento con tasa mayor en los pacientes que recibieron modafinilo en comparación con los que recibieron placebo fueron: cefalea (2%), náuseas, ansiedad, mareos, insomnio, dolor de pecho y nerviosismo (todas < 1%). En ensayos clínicos realizados en otros países, las causas de discontinuación fueron similares a las de los ensayos realizados en Estados Unidos.

En un ensayo clínico efectuado 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).

La siguiente tabla presenta las experiencias adversas que se presentaron en pacientes a una tasa del 1% o más y que fueron más frecuentes en los pacientes tratados con modafinilo en comparación con los que recibieron placebo en ensayos clínicos controlados:

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 10020 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

GILMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

**Incidencia de experiencias adversas emergentes en ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con narcolepsia, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y trastorno del sueño en pacientes con turnos rotatorios de trabajo, tratados con modafinilo a dosis de 200; 300 y 400 mg diarios.**

<b>Tipo de evento</b>	<b>Modafinilo (n = 934) %</b>	<b>Placebo (n = 567) %</b>
<b>Generales</b>		
Cefaleas	34	23
Dolor de espalda	6	5
Resfríos	4	3
Escalofríos	1	0
Rigidez de cuello	1	0
<b>Aparato digestivo</b>		
Náuseas	11	3
Diarrea	6	5
Dispepsia	5	4
Boca seca	4	2
Anorexia	4	1
Constipación	2	1
Enzimas hepáticas elevadas	2	1
Flatulencia	1	0
Ulceraciones bucales	1	0
Sed	1	0
<b>Aparato respiratorio</b>		
Rinitis	11	6
Faringitis	4	2
Trastornos pulmonares	2	1
Asma	1	0
Epistaxis	1	0

**Sistema nervioso**

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL BUCCO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 10229 - LIBRO 147 - FOLIO 14

LABORATORIOS BETA S.A.

OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

Nerviosismo	7	3
Mareos	5	4
Depresión	2	1
Ansiedad	5	1
Insomnio	5	1
Parestesias	2	0
Somnolencia	2	1
Disquinesia	1	0
Hipertonía	1	0
Hiperquinesia	1	0
Agitación	1	0
Confusión	1	0
Labilidad emocional	1	
Vértigo	1	
Temblor	1	
<b>Cardiovasculares</b>		
Hipertensión	3	1
Vasodilatación	2	0
Taquicardia	2	1
Palpitaciones	2	1
<b>Sistema hemolinfático</b>		
Eosinofilia	1	0
<b>Sentidos especiales</b>		
Ambliopía	1	0
Visión anormal	1	0
Trastornos del gusto	1	0
Dolor ocular	1	0
<b>Metabólico-nutricional</b>		
Edema	1	0
<b>Piel y anexos</b>		
Heper simplex	1	0
Sudoración	1	0
<b>Urogenital</b>		
Orina anormal	1	0
Hematuria	1	0
Piuria		0

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
MAT. N° 122.9 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

JOMAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

El médico debe considerar que los datos provistos no deben ser utilizados para predecir la frecuencia de experiencia adversas con el producto en el curso de su práctica médica habitual, ya que las características de los pacientes a ser tratados y otros factores (ej.: tratamientos concomitantes) pueden variar respecto a lo ocurrido durante la realización de los ensayos clínicos.

Estas frecuencias, no obstante, proveen una base a los médicos para estimar la relativa contribución de la droga y de factores no relacionados con la droga en la incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Eventos adversos dosis-dependientes: en ensayos clínicos controlados con placebo en los que se compararon dosis de 200; 300 y 400 mg diarios de modafinilo con placebo, los únicos eventos adversos claramente relacionados con la dosis fueron ansiedad y cefaleas.

Cambios en los signos vitales: si bien no se produjeron cambios sustanciales en los valores promedio de la frecuencia cardíaca y las presiones sistólica y diastólica, la necesidad de utilizar medicación antihipertensiva fue levemente mayor en el grupo tratado con modafinilo, en comparación con 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 placebo.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos se observó un incremento de la gammaglutamiltranspeptidasa y de la fosfatasa alcalina con el tratamiento con modafinilo, lo cual no sucedió con la administración de placebo. No obstante, en pocos sujetos las elevaciones de esta enzima estuvieron por fuera del rango normal. El aumento de los valores de ambas enzimas, presentó una tendencia a incrementarse en el tiempo de tratamiento, aunque no resultó clínicamente significativo. No hubo modificaciones aparentes en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total.

Modificaciones electrocardiográficas: no se observaron anomalías electrocardiográficas emergentes del tratamiento con modafinilo.

Reportes de efectos adversos detectados luego de la comercialización del producto: además de los eventos anteriormente mencionados, detectados en ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos han sido informados luego del uso clínico del producto. Debido a que estos eventos han sido informados en forma voluntaria, no es posible estimar la incidencia real en el total de la población. Los eventos adversos informados han sido: hematológicos (agranulocitosis), del sistema nervioso (síntomas de psicosis, síntomas de manía) y cuadros de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).

**Potencial de abuso y dependencia**

En humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y puede desencadenar otras reacciones típicamente asociadas al uso de estimulantes del SNC, tales como alteraciones del humor, la percepción, el pensamiento y sensaciones de tipo euforizante. En estudios *in vitro*, se observó que el modafinilo se liga al sitio de recaptación de la dopamina y causa un incremento en la dopamina extracelular pero no incrementa la liberación de dopamina. El modafinilo tiene propiedades reforzadoras, como se evidenció en pruebas realizadas en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína. En algunos estudios el modafinilo presentó también propiedades discriminativas parciales de tipo estimulante. Los médicos deberán controlar a sus pacientes, en especial a aquellos con antecedentes de uso y/o abuso de drogas y/o

LABORATORIOS BETA S.A.  
DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.  
OMAR D. RODEIRO  
APODERADO

psicoestimulantes (ej.: metilfenidato, anfetaminas y cocaína). Los pacientes deberían ser observados para detectar signos de mal uso o abuso (ej.: incremento de dosis o conductas de búsqueda de droga).

El potencial de abuso de modafinilo (200; 400 y 800 mg) fue evaluado en comparación con el metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio realizado con individuos con experiencia en drogas de abuso. Los resultados de este ensayo clínico, demostraron que el modafinilo produce efectos psicoactivos y euforizantes de los que caracterizan a los estimulantes del sistema nervioso central (ej.: metilfenidato).

#### **Retiro de la medicación**

Los potenciales efectos de abstinencia al modafinilo fueron monitoreados, durante 9 semanas, en un ensayo clínico controlado de fase III. No se observaron síntomas específicos de abstinencia durante 14 días de observación, aunque la somnolencia retomó en los pacientes narcolépticos.

#### **SOBREDOSIFICACION**

Se comunicaron un total de 151 casos de ingestas de dosis elevadas establecidas por protocolo, de 1000 a 1600 mg diarios (5 a 8 veces la máxima dosis diaria recomendada de 200 mg), en 32 individuos, incluyendo 13 sujetos que recibieron dosis diarias de 1000 a 1200 mg diarios de 7 a 21 días consecutivos. En 2 casos, la sobredosis fue intencional y se ingirieron 4500 mg y 4000 mg diarios, siendo los efectos adversos observados de naturaleza limitada y no generaron compromiso de vida. Los efectos adversos incluyeron excitación o agitación, insomnio y un leve a moderado aumento de los parámetros hemodinámicos. Otros efectos adversos observados a altas dosis en ensayos clínicos incluyeron: ansiedad, irritabilidad, agresividad, confusión, nerviosismo, temblor, palpitaciones, trastornos del sueño, náuseas, diarrea y disminución del tiempo de protrombina.

En experiencias de postmarketing, no se reportaron casos de sobredosis fatales por modafinilo, aún con dosis de hasta 12 gramos. Las sobredosis que involucraron varias drogas, entre ellas modafinilo, sí han registrado algunos casos fatales. Los síntomas de más frecuente aparición en casos de sobredosis de modafinilo fueron: insomnio, inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones, trastornos digestivos (náuseas y diarrea) y trastornos cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho).

También se han reportado casos de ingestas accidentales en niños de hasta 11 meses de edad. La más alta ingesta reportada en relación mg/kg se produjo en un niño de 3 años que ingirió 800-1000 mg de modafinilo (50-63 mg/kg). El niño permaneció estable y los síntomas registrados fueron similares a los que se presentan en cuadros de intoxicación en adultos.

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. Debe contemplarse el empleo de vómito inducido o lavado gástrico, 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 del modafinilo.

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

\* **Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. N° 11220 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.

OSCAR D. RODEIRO  
APODERADO

IF-2020-57381230-APN-DGA#ANMAT

(011) 4962 - 6666/2247.

\* **Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

(011) 4300 – 2115/4362-6063

\* **Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

(011) 4654-6648/ 4658-7777.

\* **Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

(0221) 451-5555.

### **PRESENTACIONES**

Envases con 10; 15; 20; 30; 50 y 60 comprimidos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a los 30° C.

### **MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Directora técnico: Daniel H. Ventura Farmacéutico

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque industrial – La Rioja.

### **ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE.**

Certificado N°: 49.190.

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA."**

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

DANIEL HUGO VENTURA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
MAT. N° 13220 - LIBRO 147 - FOLIO 13

LABORATORIOS BETA S.A.  
OSCAR S. RODEIRO  
APODERADO





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-56922872- BETA - Prospectos - Certificado N49.190

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.11.04 11:40:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.11.04 11:40:10 -03:00