MODIALEX®

COMPRIMIDOS

ARMODAFINILO

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

Fórmula
Comprimidos x 150 mg
Cada comprimido contiene: ARMODAFINILO 150,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 107,812 mg, lactosa 37,500 mg, almidón de maíz pregelatinizado 37,500 mg, povidona K30 15,000 mg, croscarmelosa sódica 22,500 mg, estearato de magnesio 4,688 mg.

Acción Terapéutica: estimulante del SNC.
Código ATC: N06BA

Indicaciones: MODIALEX está indicado para mantener la vigilia en pacientes adultos con excesiva somnolencia asociada con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS), y trastorno del sueño por turnos de trabajo.
El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamiento(s) estándar(es) para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP.
En todos los casos, es muy importante prestar atención al diagnóstico y al tratamiento del (de los) trastorno(s) del sueño de base. Quienes lo receten deben saber que ciertos pacientes pueden tener más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva.
La eficacia de armodafinilo en el uso a largo plazo (más de 12 semanas) no se ha evaluado en forma sistemática en los estudios controlados con placebo. El médico que decida recetar MODIALEX durante un tiempo prolongado en pacientes debe revaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo para el paciente en particular.

Acción Farmacológica
Mecanismo de acción y farmacología
El (los) mecanismo(s) preciso(s) a través del (de los) cual(es) el armodafinilo (enantiómero R) o el modafinilo (mezcla de los enantiómeros R y S) promueven el estado de vigilia se desconoce(n). En estudios preclínicos en animales e in vitro, se ha demostrado que tanto el armodafinilo como el modafinilo tienen propiedades farmacológicas similares en estudios no clínicos animales e in vitro en la medida evaluada.
En concentraciones relevantes desde el punto de vista farmacológico, el armodafinilo no se une a varios receptores y enzimas potencialmente relevantes para la regulación de sueño/vigilia ni los inhibe, incluidos los receptores de la serotonina, dopamina, adenosina, galanina, melatonina, melanocortina, orexina 1, orfanina, polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la hipófisis (pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) o benzodiazepinas, o transportadores de ácido γ-aminobutírico (gamma-aminobutyric acid, GABA), serotonina, norepinefrina y colina o fosfodiesterasa VI, catecol-o-metiltransferasa (COMT), GABA transaminasa y tirosina hidroxilasa. El modafinilo no inhibe la actividad de la monoamino oxidasa B (MAO-B) ni de las fosfodiesterasas II-IV.
El estado de vigilia inducido por el modafinilo puede verse atenuado por el antagonista del receptor adrenérgico α_1 prazosina; no obstante, el modafinilo se encuentra inactivo en otros sistemas de ensayos in vitro que, según se sabe, responden a los agonistas adrenérgicos α, como el preparado de conducto deferente de ratas.
El armodafinilo no es un agonista de los receptores de dopamina con acción directa ni indirecta. No obstante, in vitro, tanto el armodafinilo como el modafinilo se unen al transportador de la dopamina e inhiben la recaptación de la dopamina. Respecto del modafinilo, esta actividad se ha asociado in vivo con un aumento en los niveles extracelulares de dopamina en algunas regiones cerebrales de los animales. En ratones modificados genéticamente que carecen del transportador de dopamina (dopamine transporter, DAT), el modafinilo no tuvo una actividad que promoviera el estado de vigilia, lo que sugiere que esta actividad dependió del DAT. No obstante, los efectos de promoción del estado de vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la anfetamina, no se vieron antagonizados por el antagonista del receptor de la dopamina haloperidol en ratas. Además, 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.
El armodafinilo y el modafinilo tienen acciones promotoras del estado de vigilia similares a los agentes simpaticomiméticos, incluidos la anfetamina y el metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas. Además de sus efectos de promoción de la vigilia y de su capacidad para aumentar la actividad locomotora en animales, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, y alteraciones en el estado de ánimo, en la percepción, en el pensamiento y en los sentimientos típicas de otros estimulantes del SNC en seres humanos. El modafinilo tiene propiedades reforzadoras, tal como lo demuestra su autoadministración en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína; el modafinilo también se discriminó parcialmente como estimulante.
Sobre la base de los estudios preclínicos, dos de los principales metabolitos de modafinilo o armodafinilo, ácido y sulfona, no parecen contribuir a las propiedades de activación del SNC que tienen los compuestos originales.

Farmacocinética: el componente activo de MODIALEX es el armodafinilo, que es el enantiómero del modafinilo con la vida más prolongada. Armodafinilo presenta una cinética lineal, independiente del tiempo, después de la administración de dosis únicas y múltiples por vía oral. El aumento en la exposición sistémica es proporcional a lo largo del rango de dosis de 50 a 400 mg. No se observó ningún cambio dependiente del tiempo en la cinética durante 12 semanas de administración de la dosis. Se alcanzó el estado estacionario aparente de armodafinilo al cabo de 7 días de administración de la dosis. En el estado estacionario, la exposición sistémica de armodafinilo es 1,8 veces la exposición observada después de una dosis única. Los perfiles de concentración-tiempo del enantiómero R puro después de la administración de armodafinilo 50 mg o modafinilo 100 mg casi pueden superponerse.
Absorción
Armodafinilo se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta no se determinó debido a la insolubilidad acuosa de armodafinilo, que impidió la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan, aproximadamente, 2 h en ayunas. El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad general de armodafinilo se considera mínimo; no obstante, el tiempo hasta alcanzar la concentración pico (tmáx.) puede verse demorado aproximadamente de 2 a 4 h con alimentos. Dado que la demora en el tmáx también está asociada con el aumento de los niveles plasmáticos más tarde en el tiempo, potencialmente, los alimentos pueden afectar el inicio y el curso temporal de la acción farmacológica del armodafinilo
Distribución
Armodafinilo tiene un volumen de distribución aparente de aproximadamente 42 l. No hay datos específicos disponibles acerca de la unión a proteínas del armodafinilo. No obstante, el modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%), principalmente a la albúmina. El potencial de interacciones de armodafinilo con fármacos con una unión alta a proteínas se considera mínimo.
Metabolismo
Los datos in vitro e in vivo muestran que el armodafinilo sufre una desamidación hidrolítica, una S-oxidación y una hidroxilación del anillo aromático, con una posterior conjugación con glucurónido de los productos hidroxilados. La hidrólisis amida es la única vía metabólica más prominente, y la formación de sulfona por parte del citocromo P450 (CYP) 3A4/5 es la siguiente en importancia. Los demás productos oxidativos se forman demasiado despacio in vitro como para permitir la identificación de la(s) enzima(s) responsable(s). Solamente dos metabolitos alcanzan concentraciones apreciables en plasma (es decir, R modafinilo ácido y modafinilo sulfona).
No hay datos específicos disponibles sobre la eliminación de armodafinilo. No obstante, el modafinilo se elimina, principalmente, a través del metabolismo, predominantemente en el hígado, y menos del 10% del compuesto original se excreta en la orina. Se recuperó un total del 81% de la radioactividad administrada 11 días después de la dosis, predominantemente en la orina (el 80% en comparación con el 1,0% en las heces).
Eliminación
Después de su suministro oral, armodafinilo presenta una disminución monoexponencial aparente respecto de la concentración plasmática máxima. La $t_{1/2}$ terminal aparente es, aproximadamente, de 15 h. El clearance oral de armodafinilo es aproximadamente 33 ml/min.
Interacciones medicamentosas
La existencia de múltiples vías para el metabolismo del armodafinilo, así como el hecho de que una vía no relacionada con el CYP es la que metaboliza el armodafinilo más rápido, sugieren que hay una baja probabilidad de los efectos sustantivos sobre el perfil farmacocinético global de armodafinilo debido a la inhibición del CYP por medicamentos concomitantes.
Los datos in vitro demostraron que el armodafinilo presenta una respuesta inductiva débil respecto de las actividades del CYP1A2 y, posiblemente, del CYP3A de una forma relacionada con la concentración y que una actividad del CYP2C19 se ve inhibida en forma reversible por el armodafinilo. Otras actividades del CYP no parecieron verse afectadas por el armodafinilo. Un estudio in vitro demostró que el armodafinilo es un sustrato de la glucoproteína P.
La administración crónica de armodafinilo 250 mg redujo la exposición sistémica a midazolam en un 32% y en un 17% después de las dosis únicas oral (5 mg) e intravenosa (2 mg), respectivamente, lo que sugiere que la administración de armodafinilo induce la actividad de CYP3A en forma moderada. Es posible que los fármacos que son sustratos de CYP3A4/5, como la ciclosporina, puedan requerir un ajuste de la dosis. (Ver Precauciones, Interacciones Medicamentosas).
La administración crónica de armodafinilo 250 mg no afecto la farmacocinética de la cafeína (200 mg), un sustrato de prueba de la actividad del CYP1A2.
La administración concomitante de una única dosis de 400 mg de armodafinilo con omeprazol (40 mg) aumentó la exposición sistémica al omeprazol aproximadamente en un 40%, lo que indica que el armodafinilo inhibe en forma moderada la actividad de CYP2C19. Es posible que los fármacos que son sustratos del CYP2C19 requieran la reducción de la dosis. (Ver Precauciones, Interacciones Medicamentosas).
Efecto del sexo: el análisis de la farmacocinética poblacional no sugiere efecto alguno del sexo en la farmacocinética del armodafinilo.
Poblaciones especiales
No hay datos específicos disponibles sobre el armodafinilo en las poblaciones especiales.
Efecto de la edad: se observó una ligera disminución (~20%) en el clearance oral (CL/F) del modafinilo en un estudio de dosis única con 200 mg en 12 sujetos con una media de edad de 63 años (rango de 53 a 72 años), pero no se consideró probable que el cambio fuera significativo desde el punto de vista clínico. En un estudio de dosis múltiples (300 mg/día) en 12 pacientes con una media de edad de 82 años (rango de 67 a 87 años), los niveles medios del modafinilo en el plasma fueron aproximadamente el doble de aquellos obtenidos históricamente en sujetos más jóvenes de características equivalentes. Debido a los potenciales efectos de los múltiples medicamentos concomitantes con los que se estaba tratando a la mayoría de los pacientes, es posible que la diferencia aparente en la farmacocinética del modafinilo no pueda atribuirse únicamente a los efectos del envejecimiento. No obstante, los resultados sugieren que el clearance del modafinilo puede reducirse en las personas de edad avanzada (Ver Posología y Modo de Administración).
Efecto de la raza: no se ha estudiado la influencia de la raza en la farmacocinética del modafinilo.
Deterioro renal: en un estudio de dosis única con modafinilo 200 mg, la insuficiencia renal crónica grave (clearance de creatinina ≤20 ml/min) no influyó significativamente en la farmacocinética del modafinilo, pero la exposición al modafinilo ácido aumentó 9 veces (Ver Precauciones).
Deterioro hepático: se examinaron la farmacocinética y el metabolismo del modafinilo en pacientes con cirrosis hepática (6 hombres y 3 mujeres). Tres pacientes tuvieron cirrosis en estadio B o B+ y 6 pacientes tuvieron cirrosis en estadio C o C+ (según los criterios de puntaje de la escala Child-Pugh). Desde el punto de vista clínico, 8 de 9 pacientes tuvieron ictericia y todos tenían ascitis. En estos pacientes, el clearance oral del modafinilo disminuyó en alrededor del 60% y la concentración en estado estacionario se duplicó en comparación con los pacientes normales. La dosis de MODIALEX debe reducirse en los pacientes con deterioro hepático grave (Ver Precauciones y Posología y Modo de Administración).

Posología y Modo de administración
En adultos mayores de 18 años
Apnea obstructiva del sueño (AOS) y narcolepsia
La dosis recomendada de MODIALEX para los pacientes con AOS o narcolepsia es 150 mg o 250 mg administrados como dosis única, por la mañana. En pacientes con AOS, las dosis de hasta 250 mg/día, administradas como dosis únicas, han sido bien toleradas, pero no hay pruebas concluyentes de que esta dosis confiera beneficios adicionales sumados a los de la dosis de 150 mg/día (Ver Farmacología).
Trastorno del sueño por turnos de trabajo (SWD)
La dosis recomendada de MODIALEX para pacientes con SWD es 150 mg administrados a diario, aproximadamente 1 h antes del inicio del turno de trabajo.

Posologías especiales: otras medicaciones, pacientes añosos, con trastorno renal y/o hepático
Debe considerarse la posibilidad de ajustar la dosis en función de medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A4/5, como anticonceptivos esteroides, triazolam y ciclosporinas (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas).
Es posible que los fármacos que, en gran medida, se eliminan a través del metabolismo del CYP2C19, como diazepam, propranolol y fenitoína tengan una eliminación prolongada ante la administración concomitante con MODIALEX y que requieran una reducción de la dosis y monitorización para detectar toxicidades (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas).
En pacientes con deterioro hepático grave, MODIALEX debe administrarse en una dosis reducida (Ver Farmacología Clínica y Precauciones).
La información existente no es adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de la dosis en pacientes con deterioro renal grave (Ver Farmacología y Precauciones)
En pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (Ver Farmacología Clínica y Precauciones).

Contraindicaciones: MODIALEX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al modafinilo y al armodafinilo o a sus excipientes.

Advertencias
Erupción seria, incluido el síndrome de Stevens-Johnson
Se han informado casos de erupción seria que requiere internación y discontinuación del tratamiento asociada con el uso de modafinilo y armodafinilo y en niños, asociada con el uso de modafinilo.
El armodafinilo no se ha estudiado en pacientes pediátricos en ningún entorno y no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos para ninguna indicación.
En estudios clínicos de modafinilo (una mezcla racémica de los enantiómeros S y R), la incidencia de la erupción que dio lugar a la discontinuación fue, aproximadamente, del 0,8% (13 de 1585) en pacientes pediátricos (edad: <17 años); estas erupciones incluyeron 1 caso de posible Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y 1 caso de aparente hipersensibilidad multiorgánica. Varios de los casos se asociaron con fiebre y otras anomalías (p. ej., vómitos, leucopenia). La mediana de tiempo hasta la erupción que dio lugar a la discontinuación fue de 13 días. No se observaron casos de esta índole en 380 pacientes pediátricos que recibieron placebo. No se informaron erupciones cutáneas serias en estudios clínicos en adultos (0 de 4264) de modafinilo. Se informaron casos infrecuentes de erupción seria o con riesgo de muerte, incluidos SJS, necrólisis tóxica epidérmica (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN), y erupción por el fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) en adultos y niños en la experiencia mundial posterior a la comercialización en todo el mundo con modafinilo. La tasa de informes de TEN y SJS asociada con el uso de modafinilo, que generalmente se acepta como un valor subestimado debido a la elaboración de subinformes, supera la tasa de incidencia de base. Los cálculos de la tasa de incidencia de base respecto de estas reacciones cutáneas serias en la población en general van de 1 a 2 casos por millón de personas-años.
No se informaron erupciones cutáneas serias en estudios clínicos en adultos de armodafinilo. No obstante, se han informado casos de erupción seria similares a los observados con modafinilo, lo que incluye la aparición de ampollas en la piel y en la boca en adultos, en la experiencia posterior a la comercialización.
No se conocen factores que predigan el riesgo de aparición o la gravedad de las erupciones asociadas con armodafinilo o modafinilo. Casi todos los casos de erupciones serias asociadas con estos fármacos se produjeron al cabo de 1 a 5 semanas después del inicio del tratamiento. Sin embargo, se han informado casos aislados después de un tratamiento prolongado con modafinilo (p. ej., 3 meses). En consecuencia, no se puede confiar en la duración del tratamiento como un medio para predecir el riesgo posible anunciado por la primera aparición de una erupción.
Si bien también se producen erupciones benignas con armodafinilo, no es posible predecir de manera confiable qué erupciones se demostrará que son serias. En consecuencia, el armodafinilo debería discontinuarse de manera ordinaria ante el primer signo de erupción, a menos que la erupción claramente no esté relacionada con el fármaco. Es posible que la discontinuación del tratamiento no impida que una erupción pase a representar un riesgo para la vida o provoque una discapacidad o una desfiguración permanentes.
Angioedema y reacciones anafilactoides
Se observaron un caso serio de angioedema y un caso de hipersensibilidad (con erupción, disfagia y broncoespasmo) en 1595 pacientes tratados con armodafinilo. Se les debe advertir a los pacientes que discontinúen el tratamiento e informen a su médico de inmediato cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema o anafilaxia (p. ej., hinchazón en el rostro, los ojos, los labios, la lengua o la laringe; dificultad para deglutir o respirar; ronquera).
Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica
Las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluido, al menos, un caso mortal en la experiencia posterior a la comercialización, se produjeron con una asociación temporal breve (mediana de tiempo hasta la detección de 13 días: rango de 4 a 33) respecto de la iniciación del modafinilo. No puede descartarse un riesgo similar de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con armodafinilo.
Si bien ha habido una cantidad limitada de informes, es posible que las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica den lugar a la internación o causen un riesgo de muerte. No se conocen factores que predigan el riesgo de la aparición de reacciones de

hipersensibilidad multiorgánica asociadas con el modafinilo ni la gravedad de estas. Los signos y los síntomas de este trastorno fueron diversos; no obstante, típicamente aunque no exclusivamente, los pacientes presentaron fiebre y erupción asociadas con el compromiso de otros sistemas de órganos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en los análisis de la función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia. Dado que la hipersensibilidad multiorgánica es variable en su expresión, pueden producirse síntomas y signos en otros sistemas de órganos que no se indican en este prospecto.
Si se sospecha que se ha producido una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, se debe discontinuar la administración de MODIALEX. Si bien no hay informes de caso que indiquen una sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome, la experiencia con fármacos asociados con la sensibilidad multiorgánica indicaría que esta es una posibilidad.
Somnolencia persistente
Se debe advertir a los pacientes con niveles anormales de somnolencia que tomen MODIALEX que es posible que su nivel de estado de vigilia no vuelva a la normalidad. Los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos los que tomen MODIALEX, deben ser frecuentemente revaluados con respecto a su grado de somnolencia y, si corresponde, se les debe advertir que eviten conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa. Quienes lo receten, también deben saber que es posible que los pacientes no reconozcan la somnolencia ni el adormecimiento, hasta que se realicen preguntas directas sobre el adormecimiento o la somnolencia durante actividades específicas.
Síntomas psiquiátricos
Se han informado experiencias adversas psiquiátricas en pacientes tratados con modafinilo. El modafinilo y el armodafinilo están íntimamente relacionados. Por ende, se espera que la incidencia y el tipo de síntomas psiquiátricos asociados con armodafinilo sean similares a la incidencia y el tipo de estos eventos con modafinilo.
Los eventos adversos posteriores a la comercialización asociados con el uso del modafinilo incluyeron manía, delirios, alucinaciones, ideación suicida y agresión; algunos dieron lugar a la internación. Muchos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes psiquiátricos. Un voluntario sano de sexo masculino desarrolló ideas de referencia, delirios paranoides y alucinaciones auditivas asociados con múltiples dosis diarias de 600 mg de modafinilo y privación de sueño. No hubo indicios de psicosis 36 h después de la discontinuación del fármaco.
En la base de datos del estudio controlado de armodafinilo, la ansiedad, la agitación, el nerviosismo y la irritabilidad fueron motivos para discontinuar el tratamiento con mayor frecuencia en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (con armodafinilo, el 1,2%; con placebo, 0,3%). En los estudios controlados de armodafinilo, la depresión también fue un motivo para discontinuar el tratamiento con mayor frecuencia en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (con armodafinilo, el 0,6%; con placebo, el 0,2%). Se observaron dos casos de ideación suicida en los estudios clínicos. Se debe tener precaución cuando se administre MODIALEX a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía. Si se desarrollan síntomas psiquiátricos asociados con la administración de MODIALEX, se debe considerar la posibilidad de discontinuar con MODIALEX.

Precauciones
Diagnóstico de los trastornos del sueño
MODIALEX debe usarse únicamente en pacientes que hayan tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva, y a quienes se les haya dado un diagnóstico de narcolepsia, AOS y/o SWD de conformidad con los criterios de diagnóstico de ICSD o DSM. Tal evaluación, por lo general, consiste en una anamnesis completa y un examen físico, y puede complementarse con pruebas en un entorno de laboratorio. Es posible que algunos pacientes tengan más de un trastorno del sueño que contribuya a su somnolencia excesiva (p. ej., AOS y SWD concomitantes en el mismo paciente).
Uso de CPAP en pacientes con AOS
El caso de la AOS, MODIALEX se indica como un adyuvante al (a los) tratamientos estándares para la obstrucción de base. Si la presión positiva de las vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento de elección para un paciente, se debe realizar un esfuerzo máximo por tratarlo con CPAP durante un período antes de iniciar el tratamiento con MODIALEX. Si se usa MODIALEX como adyuvante con CPAP, es necesario incentivar y evaluar en forma periódica el cumplimiento de la CPAP. Hubo una ligera tendencia hacia una reducción del uso de CPAP durante el tiempo (reducción media de 18 minutos en pacientes tratados con armodafinilo y reducción de 6 minutos en pacientes tratados con placebo a partir de un uso basal medio de 6,9 h por noche) en los estudios con armodafinilo.
Generales
Si bien no se ha demostrado que armodafinilo produzca un deterioro funcional, cualquier fármaco que afecte el SNC puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Los pacientes deben tener precaución con respecto a la operación de un automóvil u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con MODIALEX no afectará negativamente su capacidad de realizar tales actividades.
Sistema cardiovascular
Armodafinilo no se ha evaluado ni utilizado en la medida suficiente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, y se debe tratar a tales pacientes con precaución.
En estudios clínicos con armodafinilo se observaron signos y síntomas que incluyeron dolor de pecho, palpitaciones, disnea y cambios isquémicos transitorios en las ondas T del ECG en tres sujetos, asociados con el prolapso de la válvula mitral o la hipertrofia ventricular izquierda. Se recomienda que los comprimidos de MODIALEX no se usen en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda ni en pacientes con prolapso de la válvula mitral que hayan experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral al recibir estimulantes del SNC con anterioridad. Los signos del síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen, a modo de ejemplo, cambios isquémicos en el ECG, dolor de pecho o arritmia. Si se produce una nueva aparición de cualquiera de estos síntomas, se debe considerar la posibilidad de realizar una evaluación cardíaca.
En estudios controlados a corto plazo (≤3 meses) con monitorización de la presión arterial, se observaron únicamente pequeños aumentos en promedio en la media de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con placebo (de 1,2 a 4,3 mmHg en los diversos grupos experimentales). También hubo una proporción ligeramente superior de pacientes que recibían armodafinilo y que requirieron un uso nuevo o mayor de medicamentos antihipertensivos (2,9%) en comparación con pacientes que recibían placebo (1,8%). Es posible que sea adecuado aumentar la monitorización de la presión arterial en los pacientes que reciban MODIALEX.
Pacientes que usan anticonceptivos esteroides
Es posible que la eficacia de los anticonceptivos esteroides se vea reducida cuando se los usa con MODIALEX y durante un mes después de la discontinuación del tratamiento (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas). Se recomienda usar métodos anticonceptivos alternativos o concomitantes en pacientes tratadas con MODIALEX y durante un mes después de la discontinuación del tratamiento con MODIALEX.
Pacientes que usan ciclosporinas
Es posible que los niveles de ciclosporinas en la sangre se reduzcan cuando se las usa con MODIALEX (Ver Precauciones, Interacciones medicamentosas). Debe considerarse la posibilidad de monitorizar las concentraciones de ciclosporinas circulantes y de ajustar la dosis adecuada de ciclosporinas cuando se usen estos fármacos en forma concomitante.
Pacientes con deterioro hepático grave
En los pacientes con deterioro hepático grave, con o sin cirrosis (Ver Farmacología Clínica), MODIALEX debe administrarse en una dosis reducida (Ver Posología y Modo de Administración).
Pacientes con deterioro renal grave
Hay información inadecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la administración de la dosis en pacientes con deterioro renal grave. (Para obtener información de la farmacocinética en el deterioro renal, ver Farmacología Clínica).
Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (Ver Farmacología Clínica y Posología y Modo de Administración)
Medicamentos concomitantes
Se les debe advertir a los pacientes que le informen a su médico si están tomando cualquier medicamento de venta con receta o de venta libre, o si planean hacerlo, debido a las posibles interacciones entre MODIALEX y otros fármacos.
Alcohol
Se les debe advertir a los pacientes que no se ha estudiado el uso de MODIALEX en combinación con el alcohol. Se les debe advertir a los pacientes que es prudente evitar el alcohol mientras tomen MODIALEX.
Reacciones alérgicas
Se les debe advertir a los pacientes que dejen de tomar MODIALEX y que le notifiquen a su médico si desarrollan una erupción, urticaria, llagas en la boca, ampollas, descamación de la piel, hinchazón en la lengua o un fenómeno alérgico respiratorio o relacionado.
Interacciones medicamentosas
Posibles interacciones con fármacos que inhiben, inducen o son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas hepáticas
Debido al compromiso parcial de las enzimas del CYP3A en la eliminación metabólica del armodafinilo, la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, rifampina) o de inhibidores del CYP3A4/5 (p. ej., ketoconazol, eritromicina) podría alterar los niveles plasmáticos de armodafinilo.
Potencial de armodafinilo para alterar el metabolismo de otros fármacos mediante inducción o inhibición enzimática
Fármacos metabolizados por el CYP1A2
Los datos in vitro demostraron que el armodafinilo presenta una respuesta inductiva débil respecto de las actividades del CYP1A2 y, posiblemente, del CYP3A de una forma relacionada con la concentración y demostraron que la actividad del CYP2C19 se ve inhibida en forma reversible por el armodafinilo. No obstante, desde el punto de vista clínico, no se observó el efecto de la actividad del CYP1A2 en un estudio de interacción realizado con cafeína (Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas).
Fármacos metabolizados por el CYP3A4/5 (p. ej., ciclosporina, etinilestradiol, midazolam y triazolam)
La administración crónica de armodafinilo dio lugar a la inducción moderada de la actividad del CYP3A. Por ende, la eficacia de los fármacos que son sustratos de enzimas del CYP3A (p. ej., ciclosporina, etinilestradiol, anticonceptivos orales midazolam y triazolam) puede verse reducida después del inicio del tratamiento concomitante con armodafinilo. Se observó una reducción del 32% en la exposición sistémica del midazolam oral con la administración concomitante de armodafinilo con midazolam. Es posible que se requiera un ajuste de la dosis (Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas). Tales efectos (concentraciones reducidas) también se observaron ante la administración concomitante de modafinilo con ciclosporina, etinilestradiol, anticoncetivos orales y triazolam.
Fármacos metabolizados por el CYP2C19 (p. ej., omeprazol, diazepam, fenitoína y propranolol)
La administración de armodafinilo dio lugar a la inhibición moderada de la actividad del CYP2C19. Por ende, es posible que se requiera una reducción de la dosis con ciertos fármacos que son sustratos del CYP2C19 (p. ej., fenitoína, diazepam y propranolol, omeprazol y clomipramina) cuando se los use en forma concomitante con armodafinilo. Se observó un aumento del 40% en la exposición ante la administración concomitante de armodafinilo con omeprazol. (Ver Farmacocinética, Interacciones medicamentosas).
Interacciones con fármacos activos en el SNC
No hay datos específicos disponibles respecto del potencial de interacciones medicamentosas de armodafinilo con fármacos activos en el SNC. No obstante, la siguiente información disponible sobre interacciones medicamentosas del modafinilo debe aplicarse al armodafinilo (Ver Farmacología Clínica).
La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetaminas no produjo alteraciones significativas en el perfil farmacocinético del modafinilo ni de ningún estimulante, aunque la absorción del modafinilo fue retardada, aproximadamente, una hora.
El modafinilo 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 de su metabolito activo, desmetilclomipramina en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo.
No hay datos específicos disponibles sobre el potencial para tener interacciones medicamentosas del armodafinilo o del modafinilo con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO). Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar inhibidores de la MAO y armodafinilo en forma concomitante.
Interacciones con otros fármacos
No hay datos específicos disponibles sobre el potencial para tener interacciones medicamentosas del armodafinilo respecto de otros fármacos adicionales. No obstante, la siguiente información disponible sobre interacciones medicamentosas del modafinilo debe aplicarse al armodafinilo.
Warfarina: la administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de la warfarina R y S. Sin embargo, dado que únicamente se evaluó una dosis única de warfarina en este estudio, no puede descartarse una interacción farmacodinámica. Por ende, se debe considerar la posibilidad de una monitorización más frecuente de los tiempos de protrombina/del índice internacional normalizado (IIN) siempre que armodafinilo se administre de manera concomitante con la warfarina.
Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad
Carcinogénesis
No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con armodafinilo solo. Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis en los que se administró el modafinilo en la dieta a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, en dosis de 6, 30 y 60 mg/kg/día. La dosis más alta estudiada representa 1,5 (ratones) o 3 (ratas) veces la dosis diaria recomendada de modafinilo (200 mg) para seres humanos adultos en función de un cálculo de mg/m^2. No hubo indicio alguno de tumorigenia asociada con la administración de modafinilo en estos estudios. Sin embargo, dado que el estudio en ratones utilizó una dosis alta inadecuada que no era representativa de una dosis máxima tolerada, se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis posterior en ratones transgénicos Tg.AC. Las dosis evaluadas en el ensayo en ratones Tg.AC fueron 125, 250 y 500 mg/kg/día, y se administraron por vía dérmica. No hubo indicios de tumorigenia asociada con la administración de modafinilo; no obstante, es posible que este modelo dérmico no evalúe en forma adecuada el potencial carcinogénico de un fármaco administrado por vía oral.
Mutagénesis
Se evaluó el armodafinilo en un ensayo de mutación bacteriana inversa in vitro y en un ensayo de aberración cromosómica en mamíferos in vitro, en linfocitos humanos. El armodafinilo arrojó resultados negativos en estos ensayos, tanto en ausencia como en presencia de la activación metabólica.
El modafinilo no arrojó prueba alguna de potencial mutágeno o clastógeno en una serie de ensayos in vitro (es decir, ensayo de mutación bacteriana inversa, ensayo de linfoma de ratón en el gen tk, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ensayo de transformación celular en células embrionarias de ratón BALB/3T3), en ausencia o presencia de activación metabólica, ni en ensayos in vivo (micronúcleo de médula ósea de ratón). El modafinilo también arrojó resultados negativos en el ensayo de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de ratas.
Fertilidad
No se llevó a cabo ningún estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano (hasta la implantación) con armodafinilo solo.
La administración oral de modafinilo (dosis de hasta 480 mg/kg/día) en ratas macho y hembra antes del apareamiento y durante éste, que se continuó en hembras hasta el día 7 de gestación, produjo un aumento en el tiempo hasta el apareamiento con la dosis más alta; no se observaron efectos en otros parámetros de fertilidad o reproductivos. La dosis sin efectos de 240 mg/kg/día se asoció con una exposición plasmática al modafinilo (AUC) aproximadamente equivalente a la de los seres humanos con la dosis recomendada de 200 mg.
Embarazo
En estudios realizados en ratas (armodafinilo, modafinilo) y conejos (modafinilo), se observó toxicidad del desarrollo a exposiciones relevantes desde el punto de vista clínico. La administración oral de armodafinilo (60, 200 o 600 mg/kg/día) en ratas preñadas durante el período de organogenia dio lugar a un aumento en las incidencias de variaciones viscerales y esqueléticas en los fetos con la dosis intermedia y a aumentos y disminuciones en los pesos corporales de los fetos con la dosis más alta. La dosis sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas se asoció con una exposición plasmática al armodafinilo (AUC) de, aproximadamente, 0,03 veces el AUC en seres humanos con la dosis diaria máxima recomendada de 250 mg.
El modafinilo (50, 100 o 200 mg/kg/día) administrado por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogenia provocó, en ausencia de toxicidad materna, un aumento en las reabsorciones y un aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas en las crías, con la dosis más alta. La dosis más alta sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas se asoció con una exposición plasmática al modafinilo de, aproximadamente, 0,5 veces el AUC en seres humanos con la dosis diaria recomendada (RHD) de 200 mg. Sin embargo, en un estudio posterior de hasta 480 mg/kg/día (exposición plasmática al modafinilo de aproximadamente 2 veces el AUC en seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos [recommended human dose, RHD]) no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal.
El modafinilo administrado por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogenia en dosis de hasta 100 mg/kg/día (AUC de niveles plasmáticos de modafinilo aproximadamente equivalente al AUC en seres humanos con la RHD) no tuvo efectos en el desarrollo embriofetal; no obstante, las dosis utilizadas fueron muy bajas como para evaluar en forma adecuada los efectos del modafinilo en el desarrollo embriofetal. En un estudio de toxicidad posterior en el cual se evaluaron dosis de 45, 90 y 180 mg/kg/día en conejas preñadas, las incidencias de alteraciones estructurales fetales y de muerte embriofetal aumentaron con la dosis más alta. La dosis más alta sin efectos respecto de la toxicidad del desarrollo se asoció con una AUC de niveles plasmáticos de modafinilo aproximadamente equivalente al AUC en seres humanos con la RHD.
La administración de modafinilo a ratas durante la gestación y la lactancia, con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día dio lugar a una disminución de la viabilidad en las crías, con las dosis mayores que 20 mg/kg/día (el AUC de niveles plasmáticos de modafinilo fue, aproximadamente, 0,1 vez el AUC en seres humanos con la RHD). No se observaron efectos en los parámetros de desarrollo posnatal ni neuroconductuales en las crías que sobrevivieron.
No hay estudios adecuados ni bien controlados de armodafinilo ni de modafinilo en mujeres embarazadas. Se informaron dos casos de retraso del crecimiento intrauterino y un caso de aborto espontáneo en asociación con armodafinilo y modafinilo. Si bien la farmacología del armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Ciertos fármacos de dicha clase se han asociado con retraso del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos. Se desconoce si los casos informados con armodafinilo están relacionados con el fármaco.
El armodafinilo o el modafinilo deben utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.
Trabajo de parto y parto
No se ha investigado sistemáticamente el efecto del armodafinilo en el trabajo de parto y el parto en seres humanos.
Lactancia: no deberá utilizarse durante la lactancia; el médico en caso necesario suspenderá la lactancia.
Uso pediátrico: El producto esta indicado para mayores de 18 años. No se ha determinado la seguridad y la eficacia del uso de armodafinilo en personas de menores de 18 años. Se han observado erupciones cutáneas serias en pacientes pediátricos que recibieron modafinilo (Ver Advertencias, Erupción Seria, incluido el Síndrome de Stevens-Johnson).
Uso geriátrico: en pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede verse reducida como consecuencia del envejecimiento. Por ende, se debe considerar la posibilidad de usar dosis más bajas en esta población (Ver

Farmacología Clínica y Precauciones).

Reacciones adversas: el armodafinilo se ha evaluado para determinar la seguridad en más de 1100 pacientes con somnolencia excesiva asociada con trastornos primarios del sueño y la vigilia. En estudios clínicos, se determinó que el armodafinilo es, generalmente, bien tolerado y que la mayoría de las experiencias adversas eran de leves a moderadas.
En los estudios clínicos controlados con placebo, los eventos adversos que se observaron más comúnmente (≥5%) asociados con el uso de armodafinilo y que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron cefalea, náuseas, mareos e insomnio. El perfil de eventos adversos fue similar en los diferentes estudios.
En los estudios clínicos controlados con placebo, 44 de los 645 pacientes (el 7%) que recibieron armodafinilo discontinuaron el uso debido a una experiencia adversa, en comparación con 16 de los 445 (el 4%) pacientes que recibieron placebo. El motivo más frecuente de la discontinuación fue cefalea (1%).
Incidencia en estudios controlados
La siguiente tabla (Tabla 1) presenta las experiencias adversas que se produjeron a una tasa del 1% o más y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con armodafinilo que en pacientes del grupo de placebo, en los estudios clínicos controlados con placebo.
Quienes lo receten deben saber que las cifras que se brindan a continuación no pueden usarse para predecir la frecuencia de las experiencias adversas en el transcurso de la práctica médica habitual, en que las características de los pacientes y otros factores pueden diferir de los que se presentan en los estudios clínicos. De modo similar, las frecuencias citadas no pueden compararse directamente con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas en las que intervengan diferentes tratamientos, usos o investigadores. Una revisión de estas frecuencias, no obstante, les brinda a quienes receten el fármaco una base para calcular la contribución relativa del fármaco y de factores ajenos al fármaco a la incidencia de los eventos adversos en la población estudiada.

Tabla 1. Incidencia >1% (en porcentaje) de experiencias adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos, controlados con placeboa en pacientes con AOS, narcolepsia y SWD tratados con armodafinilo (150 mg y 250 mg)

Clasificación por sistema y órgano Término preferente del MedDRA	ARMODAFINILO (porcentaje, N=645)	Placebo (porcentaje, N=445)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	7	3
Diarrea	4	2
Sequedad bucal	4	1
Dispepsia	2	0
Dolor abdominal superior	2	1
Estreñimiento	1	0
Vómitos	1	0
Heces blandas	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	2	1
Sed	1	0
Enfermedad pseudogripal	1	0
Dolor	1	0
Pirexia	1	0
Trastornos del sistema inmunológico		
Alergia estacional	1	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de la gammaglutamiltransferasa	1	0
Aumento de la frecuencia cardíaca	1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	1	0
Disminución del apetito	1	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	9
Mareos	5	2
Alteraciones en la atención	1	0
Temblores	1	0
Migraña	1	0
Parestesia	1	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	5	1
Ansiedad	4	1
Depresión	2	0
Agitación	1	0
Nerviosismo	1	0
Estado de ánimo deprimido	1	0
Trastornos renales y urinarios		
Poliuria	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	2	0
Dermatitis por contacto	1	0
Hiperhidrosis	1	0

[a] Cuatro estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en pacientes con SWD, OSA y narcolepsia; la incidencia se redondea al porcentaje entero más próximo. Se incluyen únicamente aquellos eventos respecto de los cuales la incidencia de armodafinilo es mayor que la de placebo.

Dependencia de la dosis de los eventos adversos
En los estudios clínicos controlados con placebo en que se compararon las dosis de 150 mg/día y 250 mg/día de armodafinilo y placebo, los únicos eventos adversos que parecieron estar relacionados con la dosis fueron cefalea, erupción, depresión, sequedad bucal, insomnio y náuseas.

Tabla 2. Incidencia (en porcentaje) de experiencias adversas dependientes de la dosis, emergentes del tratamiento, por dosis y por tratamiento en estudios clínicos de grupos paralelos, controlados con placeboa en pacientes con AOS, narcolepsia y SWD tratados con armodafinilo (150 mg y 250 mg)

Clasificación por sistema y órgano Término preferente del MedDRA	ARMODAFINILO 250 mg (porcentaje, N=198)	ARMODAFINILO 150 mg (porcentaje, N=447)	ARMODAFINILO Combinado (porcentaje, N=645)	Placebo (porcentaje, N=445)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	9	6	7	3
Sequedad bucal	7	2	4	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	23	14	17	9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	6	4	5	1
Depresión	3	1	2	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	4	1	2	<1

[a] Cuatro estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en pacientes con SWD, OSA y narcolepsia.

Cambios en los signos vitales
Hubo aumentos pequeños, pero constantes, en los valores promedio de la media de presión arterial sistólica y diastólica en estudios controlados (Ver Precauciones). Hubo un aumento promedio pequeño, pero constante, en la frecuencia cardíaca con respecto al placebo en los estudios controlados. Este aumento varió de 0,9 a 3,5 lpm.
Cambios en los análisis de laboratorio
En los estudios, se monitorizaron los parámetros de bioquímica clínica, hematología y análisis de orina. Se determinó que los niveles plasmáticos medios de gammaglutamiltransferasa (GGT) y de fosfatasa alcalina (FA) eran más altos después de la administración de armodafinilo, pero no de placebo. No obstante, unos pocos sujetos tuvieron elevaciones de GGT o AP fuera del rango normal. No hubo diferencias aparentes en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteínas totales, albúmina o bilirrubina total, aunque hubo casos infrecuentes de elevaciones aisladas de AST y/o ALT. Se observó un solo caso de pancitopenia leve después de 35 días de tratamiento, y se resolvió al discontinuar el fármaco. En los estudios clínicos, se observó una media de disminución pequeña respecto del nivel basal en el ácido úrico sérico en comparación con placebo. La significación clínica de este hallazgo se desconoce.
Cambios en el ECG
No hay ningún patrón de anomalías en el ECG que pueda atribuirse a la administración de armodafinilo en estudios clínicos controlados con placebo.

ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA
Potencial de abuso y dependencia
Si bien no se ha estudiado específicamente el potencial del armodafinilo para el abuso, es probable que este sea similar al del modafinilo. En los seres humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y los sentimientos típicas de otros estimulantes del SNC. En estudios de unión in vitro, el modafinilo se une al lugar de recaptación de la dopamina y provoca un aumento en la dopamina extracelular, pero no aumenta la liberación de la dopamina. El modafinilo se refuerza, tal como lo demuestra su autoadministración en monos previamente entrenados para autoadministrarse cocaína. En algunos estudios, el modafinilo también se discriminó parcialmente como estimulante. Los médicos deben realizar un seguimiento atento de los pacientes, especialmente de aquellos con antecedentes de abuso de drogas y/o estimulantes (p. ej., metilfenidato, anfetaminas o cocaína). Se debe observar a los pacientes para detectar signos de uso inadecuado o abuso (p. ej., aumento de las dosis o apetencia de reconsumo compulsivo del fármaco).
Se evaluó el potencial del modafinilo (200, 400 y 800 mg) para el abuso en comparación con el metilfenidato (45 y 90 mg) en un estudio de pacientes internados en personas que habían experimentado previamente con drogas. Los resultados de este estudio clínico demostraron que el modafinilo produjo efectos y sentimientos psicoactivos y eufóricos, que coinciden con los de otros estimulantes del SNC programados (metilfenidato).

Sobredosificación
Experiencia en seres humanos
No se informaron casos de sobredosis en los estudios clínicos con armodafinilo. Los síntomas de sobredosis de armodafinilo probablemente sean similares a los del modafinilo. La sobredosis de modafinilo en estudios clínicos incluyó excitación o agitación, insomnio y elevaciones ligeras o moderadas de los parámetros hemodinámicos. Desde la experiencia posterior a la comercialización con modafinilo, no ha habido informes de sobredosis mortales que implicaran el uso de modafinilo solo (dosis de hasta 12 g). Las sobredosis que implicaron el uso de múltiples fármacos, incluido el modafinilo, han dado lugar a resultados mortales. Los síntomas que con mayor frecuencia acompañan la sobredosis de modafinilo, ya sea solo o en combinación con otros fármacos, han incluido lo siguiente: insomnio; síntomas en el sistema nervioso central, como agitación, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones; cambios digestivos, como náuseas y diarrea; y cambios cardiovasculares, como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor de pecho.
Manejo de sobredosis
No existe ningún antídoto específico para los efectos tóxicos de una sobredosis de armodafinilo. Tales sobredosis deben controlarse, principalmente, con atención de soporte, incluida la monitorización cardiovascular. Si no hay contraindicaciones, se debe considerar la posibilidad de inducir la emesis o de realizar un lavado gástrico. No hay datos que sugieran la utilidad de la diálisis ni de la acidificación o alcalinización urinaria en el aumento de la eliminación del fármaco. El médico debe considerar la posibilidad de comunicarse con un centro de control de intoxicaciones para pedir asesoramiento a fin de tratar cualquier sobredosis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 comprimidos.
Fecha de última revisión: agosto 2015

Forma de conservación
- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 57.768
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INFORMACION PARA EL PACIENTE - CONSULTE A SU MÉDICO -

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar MODIALEX y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es MODIALEX y para qué se usa?
MODIALEX es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para mejorar el estado de vigilia en adultos con mucha somnolencia debido a que se les ha diagnosticado uno de los siguientes trastornos del sueño: narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS) o trastorno del sueño por turnos de trabajo.

MODIALEX no curará estos trastornos del sueño. Es posible que MODIALEX ayude con la somnolencia provocada por estas afecciones, pero no podrá mejorar toda su somnolencia. MODIALEX no reemplaza la obtención de la cantidad adecuada de sueño. Siga los consejos de su médico sobre buenos hábitos de sueño y sobre el uso de otros tratamientos.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de MODIALEX?
MODIALEX puede provocar efectos adversos serios, como una erupción seria o una reacción alérgica seria, que pueden afectar partes de su cuerpo, como el hígado o las células sanguíneas. Consulte a su médico ya que es posible que haya que tratar cualquiera de estos efectos en un hospital.

Deje de tomar MODIALEX y llame a su médico de inmediato u obtenga atención de emergencia si tiene cualquiera de los siguientes síntomas:
- erupción cutánea, urticaria, llagas en la boca o ampollas y descamación en la piel
- hinchazón en el rostro, los ojos, los labios, la lengua o la garganta
- problemas para deglutir o respirar
- fiebre, falta de aire, hinchazón en las piernas, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos, u orina oscura.

¿Quién no debería tomar MODIALEX?
No tome MODIALEX:
- si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de MODIALEX.
- Si tuvo una erupción o una reacción alérgica al armodafinilo o modafinilo.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar MODIALEX?
Cuéntele a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:
- tiene antecedentes de problemas de salud mental, como psicosis.
- tiene problemas cardíacos o tuvo un infarto de miocardio.
- tiene presión arterial alta. Es posible que tenga que controlarse la presión arterial con mayor frecuencia mientras tome MODIALEX.
- tiene problemas hepáticos o renales.
- tiene antecedentes de abuso de drogas o alcohol o de adicciones.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si MODIALEX dañará a su bebé por nacer.
- se encuentra en período de lactancia. Se desconoce si MODIALEX pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma MODIALEX.

Dígale a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y sin ella, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. MODIALEX y muchos otros medicamentos pueden interactuar entre sí y, en ocasiones, provocar efectos secundarios. MODIALEX puede afectar el modo en que actúan otros medicamentos, y los demás medicamentos pueden afectar el modo en que actúa MODIALEX. Puede ser necesario cambiar su dosis de MODIALEX o de otros medicamentos determinados.

Especialmente, infórmele a su médico si usa o toma:
- un método anticonceptivo hormonal, como píldoras, inyecciones, implantes o parches anticonceptivos, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos (DIU). Es posible que los métodos anticonceptivos hormonales no funcionen mientras toma MODIALEX. Es posible que las mujeres que usen uno de estos métodos anticonceptivos tengan mayores probabilidades de quedar embarazadas mientras toman MODIALEX, y durante un mes después de dejar de tomar MODIALEX. Hable con su médico sobre las opciones anticonceptivas más adecuadas para usted mientras toma MODIALEX.
Sepa los medicamentos que toma. Haga una lista con dichos medicamentos y muéstresela a su médico y a su farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.
Su médico o su farmacéutico le indicarán si es seguro tomar MODIALEX y otros medicamentos juntos. No comience a tomar ningún medicamento nuevo con MODIALEX a menos que su médico le haya indicado que está bien hacerlo.

¿Cómo debería tomar MODIALEX?
- MODIALEX está indicado para adultos mayores de 18 años.
- Tome MODIALEX exactamente como se lo haya recetado el médico. Su médico le recetará la dosis adecuada para usted de MODIALEX. No cambie su dosis de MODIALEX sin hablar con su médico.
- Su médico le indicará el momento adecuado del día para tomar MODIALEX .
- Las personas con narcolepsia o con AOS, por lo general, toman MODIALEX una vez por día, por la mañana.
- Las personas con trastorno del sueño por turnos de trabajo por lo general toman MODIALEX alrededor de 1 h antes de su turno de trabajo.
- No cambie el momento del día en que toma MODIALEX a menos que haya hablado con su médico. Si toma MODIALEX demasiado cerca de la hora de dormirse, es posible que tenga más dificultades para hacerlo.
- Puede tomar MODIALEX con o sin alimentos.

¿Qué debería evitar mientras tomo MODIALEX?
- No conduzca automóviles ni realice otras actividades peligrosas hasta saber cómo lo afecta MODIALEX. Las personas con trastornos del sueño siempre deben tener cuidado al hacer cosas que puedan ser peligrosas. No cambie sus hábitos cotidianos a menos que su médico le indique que está bien hacerlo.
- Debería evitar tomar alcohol. Se desconoce cómo el consumo de alcohol lo afectará cuando esté tomando MODIALEX.

MODIALEX en embarazo y lactancia
Si usted está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MODIALEX?
MODIALEX puede provocar efectos secundarios serios. Deje de tomar MODIALEX y llame a su médico de inmediato u obtenga atención de emergencia si experimenta cualquiera de los siguientes eventos:
* Erupción seria o reacción alérgica seria. (Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de MODIALEX?")
* Síntomas de trastornos mentales (psiquiátricos), incluidos:
- depresión
- ansiedad
- oír, ver, sentir o palpar cosas que no están en la realidad (alucinaciones)
- aumento extremo en la actividad y en el habla (manía)
- pensamientos suicidas
- conducta agresiva
- otros problemas mentales
* Síntomas de un problema cardíaco, como dolor de pecho, anomalías en la frecuencia cardíaca y problemas para respirar.
Efectos secundarios comunes que pueden sucederle a cualquier persona que tome MODIALEX:
* cefalea
* náuseas
* mareos
* problemas para dormir
Infórmele a su médico si tiene cualquier efecto secundario que le molesta o que no desaparece mientras toma MODIALEX.
Estos no son todos los efectos de MODIALEX. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.
Algunos efectos de MODIALEX en el cerebro son iguales a los de otros medicamentos denominados "estimulantes". Estos efectos pueden llevar al abuso o la dependencia de MODIALEX.

¿Cómo conservar MODIALEX?
- Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación: envases con 30 comprimidos.

Si Ud. toma dosis mayores de MODIALEX de las que debiera
Si toma más de la dosis recetada o si toma una sobredosis de MODIALEX, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas". "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°57.768
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-2346-01 / D2668 / Act.: 08/2015

CASASCO