

# INTENSIT® MODAFINILO

Comprimidos  
Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

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

## COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene: Modafinilo 200,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 152,00 mg; Celulosa microcristalina 95,25 mg; Almidón de maíz 54,75 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Povidona 3,00 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N06BA  
Psicoanálogos, simpático mimético de acción central.

## INDICACIONES

Intensit® está indicado en adultos para el tratamiento de la somnolencia excesiva asociada con narcolepsia o con síndrome de fatiga crónica. La somnolencia excesiva se define como la dificultad para mantener la vigilia y una mayor probabilidad de quedarse dormido en situaciones inapropiadas.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

El modafinilo promueve la vigilia en una variedad de especies, incluyendo al hombre. El(l) mecanis(mo) exacto(s) a través del cual el modafinilo promueve la vigilia se desconoce(n).

En modelos no clínicos, el modafinilo tiene interacciones débiles a insignificantes con los receptores implicados en la regulación de los estados de sueño/vigilia (por ejemplo adenosina, benzodiazepinas, dopamina, GABA, histamina, melatonina, noradrenalina, orexina y serotonina). El modafinilo tampoco inhibe las actividades de adenilil ciclasa, catecol-O-metiltransferasa, decarboxilasa del ácido glutámico de la MAO-A o B, óxido nítrico sintetasa, fosfodiesterasas II-IV, o tirosina hidroxilasa. Mientras que el modafinilo no es un agonista con acción directa sobre receptores de dopamina, datos in vitro e in vivo indican que el modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Los efectos de la promoción de la vigilia del modafinilo son antagonizados por antagonistas de los receptores D1/D2 lo que sugiere que éste tiene una actividad agonista indirecta.

El modafinilo no parece ser un agonista directo  $\alpha_1$ -adrenérgico. Sin embargo, el modafinilo se une al transportador de norepinefrina e inhibe la recaptación de norepinefrina, pero estas interacciones son más débiles que las observadas con el transportador de dopamina. A pesar de que la vigilia inducida por el modafinilo puede ser atenuada por el antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , prazosin, en otros sistemas de ensayo (por ejemplo, conductos deferentes) que responden a agonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos, el modafinilo es inactivo.

En modelos no clínicos, dosis equivalentes que favorecen la vigilia de metilfenidato y anfetamina aumentan la activación neuronal en el cerebro, mientras que el modafinilo, a diferencia de los estimulantes psicostimulantes clínicos, afecta principalmente a las regiones del cerebro implicadas en la regulación de la excitación, el sueño, el despertar y la vigilia.

En seres humanos, el modafinilo restaura y/o mejora el nivel y la duración de la vigilia y alerta durante el día de una forma dependiente de la dosis. La administración de modafinilo da lugar a cambios electrofisiológicos indicativos del estado de alerta mayor y mejoras en las medidas objetivas de la capacidad para mantener la vigilia. La eficacia del modafinilo en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) que presentan somnolencia excesiva durante el día a pesar del tratamiento con presión positiva en vía aérea (CPAP) ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados aleatorizados a corto plazo. A pesar de que se observaron mejoras estadísticamente significativas en la somnolencia, la magnitud del efecto y la tasa de respuesta al modafinilo fueron pequeñas cuando se evaluó mediante mediciones objetivas y limitado a una pequeña sub-población de los pacientes tratados. En vista de esto, y debido a su perfil de seguridad conocido, el beneficio demostrado es superado por los riesgos.

### Propiedades farmacocinéticas

El modafinilo es un compuesto racémico y los enantiómeros tienen farmacocinéticas diferentes donde el 1/2 de eliminación del isómero R es tres veces mayor que el del isómero S en seres humanos adultos.

### Linealidad/no linealidad

Las propiedades farmacocinéticas del modafinilo son lineales e independientes del tiempo. La exposición sistémica aumenta de una manera proporcional a la dosis en el rango de 200-600 mg.

### Absorción

El modafinilo es bien absorbido, alcanzando la concentración plasmática pico aproximadamente dos a cuatro horas después de la administración.

Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad general del modafinilo; sin embargo, la absorción (tmáx) puede demorarse aproximadamente una hora si se toma con alimentos.

### Distribución

El modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 60%), principalmente a la albúmina, lo que indica que existe un riesgo bajo de interacción con los fármacos fuertemente ligados.

### Biotransformación

El modafinilo es metabolizado por el hígado. El metabolito principal (40 – 50 % de la dosis) es modafinil ácido, no tiene actividad farmacológica.

### Eliminación

La excreción del modafinilo y sus metabolitos es fundamentalmente renal, con una pequeña proporción eliminada sin cambios (<10% de la dosis).

La vida media efectiva de eliminación del modafinilo después de dosis múltiples es de aproximadamente 15 horas.

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica severa (clearance de creatinina hasta 20 ml/min) no afectó significativamente la farmacocinética del modafinilo administrado a 200 mg, pero la exposición al modafinil ácido se incrementó 9 veces. No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, el clearance tras la administración oral de modafinilo se redujo en aproximadamente un 60%, y la concentración en estado estacionario se duplicó, en comparación con los valores en sujetos sanos. La dosis de modafinilo debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Población de edad avanzada

Hay datos limitados disponibles sobre el uso del modafinilo en pacientes de edad avanzada. En vista de la posibilidad de que un clearance menor y el aumento de la exposición sistémica, se recomienda que los pacientes mayores de 65 años de edad comiencen el tratamiento con 100 mg al día.

### Población pediátrica

Para pacientes de 6 a 7 años de edad, la vida media estimada es de aproximadamente 7 horas y aumenta con el aumento de la edad hasta que los valores de vida media se aproximan a los de los adultos (aproximadamente 15 horas). Esta diferencia en el clearance es parcialmente compensada por el tamaño más pequeño y el peso menor de los pacientes más jóvenes lo cual da como resultado una exposición comparable después de la administración de dosis comparables.

En niños y adolescentes está presente una mayor concentración de uno de los metabolitos circulantes, modafinil sulfona, en comparación con los adultos. Además, tras la administración de dosis repetidas de modafinilo a niños y adolescentes, se observó una reducción sistémica dependiente del tiempo, cuya

meseta se alcanza en aproximadamente 6 semanas. Una vez que se alcanza el estado estacionario, las propiedades farmacocinéticas del modafinilo no parecen cambiar con la administración continuada de hasta 1 año.

### Datos pre-clínicos de seguridad

Los estudios de toxicología de dosis únicas y repetidas no han revelado ninguna acción tóxica en particular en animales.

El modafinilo no se considera mutagénico o carcinogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas y conejos mostraron una mayor incidencia de variaciones esqueléticas (cambios en el número de costillas y retraso en la osificación), mortalidad embrio-fetal (pérdida, peri-implantación y resorciones) y alguna evidencia de un aumento de nacidos muertos (solo en ratas), en la ausencia de toxicidad materna, a exposiciones clínicamente relevantes. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad y ninguna evidencia de potencial teratogénico a exposiciones sistémicas equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos. Estudios de toxicidad reproductiva no revelaron ningún efecto sobre la fertilidad, ni tampoco ningún efecto teratogénico, ni ningún efecto sobre la viabilidad, el crecimiento o el desarrollo de las crías.

La exposición de animales a modafinilo, en base a los niveles plasmáticos reales de los estudios de toxicidad general, reproductiva y de carcinogenicidad fue inferior o similar a la esperada en seres humanos. Esta circunstancia es el resultado de una auto-inducción metabólica observada en los estudios pre-clínicos. Sin embargo, la exposición de los animales en base a dosis mg/kg de modafinilo en los estudios de toxicidad general, reproductiva y de carcinogenicidad fue mayor que la exposición prevista, calculada sobre una base similar, en los seres humanos. En el estudio peri y post-natal de la rata, la concentración de modafinilo en la leche fue 11,5 veces mayor que en el plasma.

## POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse mediante o bajo la supervisión de un médico con conocimientos adecuados de los trastornos indicados (ver Indicaciones).

Un diagnóstico de narcolepsia debe realizarse de acuerdo con la Guía Internacional de Clasificación de Trastornos del sueño (ICSD2).

El monitoreo de los pacientes y la evaluación clínica de la necesidad de tratamiento debe realizarse en forma periódica.

### Posología

La dosis recomendada diaria inicial es de 200 mg. La dosis diaria total puede tomarse como una dosis única por la mañana o en dos dosis por la mañana y al mediodía, de acuerdo con la evaluación del paciente por el médico y la respuesta del paciente.

En pacientes con respuesta insuficiente a la dosis inicial de Intensit® de 200 mg pueden utilizarse dosis de hasta 400 mg en una o dos tomas.

### Uso a largo plazo

Los médicos que prescriben Intensit® durante un tiempo prolongado deben volver a evaluar periódicamente el uso a largo plazo para los pacientes individuales dado que la eficacia a largo plazo de Intensit® no ha sido evaluada (> 9 semanas).

### Pacientes con insuficiencia renal

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

### Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis de debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Propiedades Farmacocinéticas).

### Ancianos

Hay datos limitados disponibles sobre el uso de Intensit® en pacientes de edad avanzada. En vista de la posibilidad de un clearance menor y el aumento de la exposición sistémica, se recomienda que los pacientes mayores de 65 años de edad comiencen el tratamiento con 100 mg al día.

### Población pediátrica

Intensit® no debe usarse en niños menores de 18 años de edad debido a consideraciones de seguridad y eficacia (ver Advertencias y Precauciones).

### Método de administración

Para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Hipertensión moderada a severa no controlada y en pacientes con arritmias cardíacas.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Diagnóstico de los trastornos del sueño

Intensit® solo debe utilizarse en pacientes que han tenido una evaluación completa de su somnolencia excesiva, y en quienes el diagnóstico de narcolepsia se ha realizado de acuerdo con los criterios diagnósticos del ICSD. Esta evaluación por lo general consiste, además de los antecedentes del paciente, de pruebas de mediciones del sueño en una ambientación de laboratorio y la exclusión de otras causas posibles de la hipersomnia observada.

Rash grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y rash causado por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Se ha reportado rash grave con el uso de modafinilo, producido dentro de 1 a 5 semanas después de iniciar el tratamiento, que requirió hospitalización y la interrupción del tratamiento. También se han reportado casos aislados después de un tratamiento prolongado (por ejemplo, 3 meses). En los ensayos clínicos de modafinilo, la incidencia de rash que dio lugar a la discontinuación fue de aproximadamente 0,8% (13 por 1585) en pacientes pediátricos (edad <17 años), ésto incluye rash grave. No se reportaron erupciones cutáneas graves en ensayos clínicos de adultos (0 por 4264) de modafinilo. Intensit® debe suspenderse al primer signo de rash y no reiniciarse (ver Reacciones Adversas).

Se han reportado casos raros de rash grave o potencialmente mortales, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), y Rash por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en adultos y niños en la experiencia post-comercialización en todo el mundo.

### Uso pediátrico

Dado que la seguridad y la eficacia en estudios controlados en niños no han sido establecidas y debido al riesgo de hipersensibilidad cutánea seria y reacciones adversas psiquiátricas, no se recomienda el uso de Intensit®.

### Reacción de hipersensibilidad multiorgánica

Se han producido reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluyendo al menos una muerte, en la experiencia post-comercialización, en asociación temporal estrecha a la iniciación de modafinilo.

Aunque ha habido un número limitado de informes, las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica pueden dar lugar a hospitalización o ser potencialmente mortales. No se conocen factores que puedan predecir el riesgo de aparición o la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica asociada con modafinilo. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos, sin embargo, los pacientes generalmente, aunque no exclusivamente, se presentaron con fiebre y rash asociados con la participación de otros órganos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, anomalías en pruebas de función hepática, alteraciones hematológicas (por ejemplo eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia.

Debido a que la hipersensibilidad multiorgánica es variable en su expresión, pueden ocurrir síntomas y signos de otros sistemas de órganos, no indicados aquí. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, modafinilo debe discontinuarse.

### Trastornos psiquiátricos

Los pacientes debe ser monitoreados para detectar el desarrollo de novo o la exacerbación de trastornos psiquiátricos preexistentes (ver más abajo y Reacciones Adversas) en cada ajuste de dosis y luego periódicamente durante el tratamiento. Si se desarrollan síntomas psiquiátricos en asociación con el tratamiento de Intensit®, éste debe interrumpirse y no reiniciarse. Se debe tener precaución al dar Intensit® a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos como psicosis, depresión, manía, ansiedad mayor, agitación, insomnio o abuso de sustancias (ver a continuación).

### Ansiedad

Intensit® se asocia con la aparición o empeoramiento de la ansiedad. Los

