

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBSECTOR REGIONAL DE REGULACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS
2011
Nº Ref.: RF265717/11
Nº Registro: F-19169/11
Firma Profesional:

ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Armodafinilo 200 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, esencia guinda cereza, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, colorante FD&C rojo N° 40, c.s.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC).

MECANISMO DE ACCIÓN

Se desconoce el mecanismo de acción preciso mediante el cual Armodafinilo (R-enantiómero) o modafinilo (mezcla de R y S-enantiómeros) promueven la vigilia. Armodafinilo y modafinilo han mostrado propiedades farmacológicas similares en estudios preclínicos en animales y estudios in vitro.

A concentraciones farmacológicamente relevantes, armodafinilo no se une o inhibe varios receptores y enzimas potencialmente relevantes en la regulación del sueño y vigilia, incluyendo aquellos para serotonina, dopamina, adenosina, galanina, melatonina, melanocortina, orexina-1, orfanina, PACAP o benzodiazepinas, o transportadores para GABA, serotonina, norepinefrina, colina o fosfodiesterasa VI, COMT, GABA transaminasa y tirosina hidroxilasa. Modafinilo no inhibe la actividad de la MAO-B o de la fosfodiesterasas II-IV.

La vigilia inducida por el modafinilo puede ser atenuada por el antagonista del receptor $\alpha 1$ adrenérgico, prazocina, sin embargo, el modafinilo es inactivo en otros sistemas de ensayo in vitro que responden a agonistas α -adrenérgicos.

El armodafinilo no es un agonista directo o indirecto del receptor de dopamina. Sin embargo, in vitro, el armodafinilo y el modafinilo se unen al transportador de dopamina e inhiben la recaptación de dopamina. Para modafinilo, esta actividad ha sido asociada in vivo con un aumento en los niveles extracelulares de dopamina en algunas regiones del cerebro de animales. En ratones modificados genéticamente que carecen del transportador de dopamina (DAT, por sus siglas en inglés), modafinilo carece de actividad promotora de la vigilia, sugiriendo que esta actividad fue DAT-dependiente. Sin embargo, los efectos promotores de la vigilia del modafinilo, a diferencia de los de la amfetamina, no fueron antagonizados por el antagonista del receptor de dopamina, haloperidol, en ratas. Además, alfa-metil-p-tirosina, un inhibidor de la síntesis de dopamina, bloquea la acción de la amfetamina, pero no bloquea la actividad locomotora inducida por el modafinilo.

Armodafinilo y modafinilo tienen acciones promotoras de la vigilia similares a los agentes simpaticomiméticos incluyendo amfetamina y metilfenidato, aunque su perfil farmacológico no es idéntico al de las aminas simpaticomiméticas. Además de sus efectos que promueven la vigilia y la capacidad para aumentar la actividad locomotora en animales, modafinilo produce efectos psicoactivo y eufórico, alteraciones en el estado de ánimo, percepción, pensamiento y sensaciones típicas de otros estimulantes del SNC en humanos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 1 de 11

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP N°:F-19160/11

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Basado en estudios preclínicos, los 2 principales metabolitos, ácido y sulfona, del modafinilo y armodafinilo, no parecen contribuir a las propiedades activadoras del SNC de los componentes iniciales.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El Armodafinilo se absorbe rápidamente después de la administración oral. No se determinó la biodisponibilidad oral absoluta debido a que armodafinilo es insoluble en agua, lo cual impide su administración vía intravenosa. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas aproximadamente a las 2 horas en ayuno. Se considera que el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad total de armodafinilo es mínimo, sin embargo, el tiempo para alcanzar la concentración máxima (tmáx) podría ser retrasado en aproximadamente 2 a 4 horas si es tomado junto con los alimentos. Ya que el retraso en tmáx también está asociado con una elevación tardía de los niveles plasmáticos, los alimentos pueden potencialmente afectar el inicio y la evolución temporal de la acción farmacológica del armodafinilo.

Distribución

El volumen de distribución aparente de armodafinilo es aproximadamente de 42 L. No se dispone de los datos específicos sobre la unión a proteínas de armodafinilo. Sin embargo, el modafinilo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (app 60%) principalmente a la albúmina. Se considera que el potencial de interacciones de armodafinilo con medicamentos que se unen altamente a proteínas es mínimo.

Metabolismo

Datos in vivo e in vitro muestran que armodafinilo sufre desamidación hidrolítica, S-oxidación e hidroxilación del anillo aromático, con la subsiguiente glucurónido conjugación de los productos hidroxilados. La hidrólisis de la amida es la única vía metabólica más destacada, siguiendo en importancia la formación de sulfona por el citocromo P450 (CYP) 3A4/5. Sólo 2 metabolitos alcanzan concentraciones apreciables en el plasma (R-modafinilo ácido y modafinilo sulfona).

No se dispone de los datos específicos sobre la disposición de armodafinilo. Sin embargo, el modafinilo es eliminado principalmente a través de metabolismo, predominantemente en el hígado, con menos del 10% del compuesto de origen excretado en la orina. Un total del 81% de la radioactividad administrada fue recuperada en los 11 días post-dosis, predominantemente en la orina (80% vs 1% en las heces).

Eliminación

Después de la administración oral, armodafinilo exhibe un descenso monoexponencial aparente a partir de la concentración plasmática máxima. La vida media de eliminación es de aproximadamente 15 horas. El clearance del armodafinilo es de aproximadamente 33 mL/min.

Edad avanzada:

Datos provenientes de estudios realizados en pacientes de edad avanzada sugieren que el clearance del modafinilo puede ser reducido en estos pacientes, como consecuencia directa de la edad y la coadministración de múltiples medicamentos. Por lo tanto, se recomienda utilizar una dosis más baja en este tipo de pacientes.

Insuficiencia renal:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

En un estudio de dosis única de 200 mg de modafinilo, la insuficiencia renal crónica grave (clearance de creatinina \leq 20mL/min) no influyó significativamente en la farmacocinética de modafinilo, pero la exposición al modafinilo ácido aumentó 9 veces.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética y metabolismo de modafinilo fueron examinados en pacientes con cirrosis hepática, el 90% tenía ictericia y todos tenían ascitis. En estos pacientes el clearance disminuyó en aproximadamente un 60% y la concentración en el estado estacionario fue el doble comparada con pacientes normales. La dosis de armodafinilo debe ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

INDICACIONES

Arvigil está indicado para mantener el estado de vigilia en pacientes con somnolencia excesiva, asociada con narcolepsia y síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Erupciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson:**

Se ha reportado la aparición de erupciones cutáneas graves que requirieron hospitalización e interrupción del tratamiento asociado al uso de armodafinilo y modafinilo en adultos, y en niños asociado al uso de modafinilo.

El armodafinilo no ha sido estudiado en pacientes pediátricos y no está aprobado para su uso en estos pacientes para ninguna indicación.

En los estudios clínicos de modafinilo (una mezcla racémica de enantiómeros R y S), la incidencia de la erupción con resultado la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente 0,8% (**13 de 1585**) en pacientes pediátricos (edad <17 años), estas erupciones incluyeron un caso de posible síndrome de Stevens – Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y un caso de aparente reacción de hipersensibilidad multiorgánica.

Varios de los casos fueron asociados con fiebre y otras anomalías (por ejemplo, vómitos, leucopenia). La media de tiempo a la cual la erupción dio lugar a la interrupción del tratamiento fue de 13 días. No se observaron casos entre los **380** pacientes pediátricos que recibieron placebo. No se han reportado casos de erupciones cutáneas graves en ensayos clínicos de modafinilo en adultos (**0 de 4264**). En la experiencia post-comercialización de modafinilo se han reportado raros casos de erupción grave o potencialmente mortales, incluyendo SJS, necrólisis epidérmica tóxica (NET), y erupción cutánea asociada a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) en adultos y niños en todo el mundo.

No se han reportado casos de erupciones cutáneas graves (**0 de 1595**) en ensayos clínicos de armodafinilo en adultos. Sin embargo, se han reportado casos de erupciones cutáneas similares a las observadas con modafinilo, incluyendo ampollas en la piel y en la boca, en adultos en la experiencia post-comercialización.

No hay factores conocidos que puedan predecir el riesgo de ocurrencia o la severidad de las erupciones cutáneas asociadas con modafinilo o armodafinilo. Casi todos los casos de erupciones cutáneas graves asociadas con estos medicamentos ocurrieron entre 1 a 5 semanas después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, se han reportados casos aislados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP N°:F-19160/11

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

después de un tratamiento prolongado con modafinilo (por ej.: 3 meses). En consecuencia, la duración de la terapia no puede ser considerada como un medio para predecir el riesgo potencial precedido por la primera aparición de una erupción.

Aunque también se producen erupciones cutáneas benignas con armodafinilo, no es posible predecir de forma fiable que las erupciones resultarán ser graves. En consecuencia, armodafinilo debe interrumpirse al primer signo de erupción, a menos que la erupción claramente no esté relacionada con el medicamento. La interrupción del tratamiento no puede prevenir que una erupción se convierta en un peligro para la vida o incapacidad permanente.

Angioedema y Reacciones anafilactoideas:

Se observó un caso serio de angioedema y un caso de hipersensibilidad (con erupción cutánea, disfagia y broncoespasmo) entre 1595 pacientes tratados con armodafinilo. Se debe advertir a los pacientes de discontinuar la terapia y reportar inmediatamente a su médico ante cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema o anafilaxis (por ejemplo: inflamación del rostro, ojos, labios, garganta o laringe, dificultad para tragar o respirar, ronquera).

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica:

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, incluyendo por lo menos una muerte en la experiencia post-comercialización, se han producido en estrecha asociación temporal (tiempo medio de detección de 13 días: rango 4-33) para el inicio de modafinilo. No se debe descartar un riesgo similar de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con armodafinilo.

Aunque ha habido un número limitado de informes, las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica pueden dar lugar a hospitalización o poner en riesgo la vida. No hay factores conocidos que puedan predecir el riesgo de ocurrencia o la severidad de las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica asociada con modafinilo. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos, sin embargo, los pacientes presentaron típicamente, aunque no exclusivamente, fiebre y erupción cutánea asociada con la participación de otros órganos y sistemas. Otras manifestaciones asociadas incluyen la miocarditis, hepatitis, anomalías en las 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, otros síntomas y signos no mencionados aquí, se pueden producir.

Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, armodafinilo debe ser suspendido.

Somnolencia persistente

Pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman armodafinilo deben ser advertidos que su nivel de vigilia puede no regresar al normal. Pacientes con excesiva somnolencia, incluyendo los que toman armodafinilo, deben reevaluar frecuentemente su grado de somnolencia y si es apropiado, advertirles de evitar conducir o realizar cualquier actividad potencialmente peligrosa.

Síntomas psiquiátricos

Se han reportado reacciones adversas de carácter psiquiátrico en pacientes tratados con modafinilo. El modafinilo y armodafinilo están estrechamente relacionados, por lo tanto, es esperable que la incidencia y tipo de síntomas psiquiátricos asociados con armodafinilo sea similar a la registrada para modafinilo.

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Los efectos adversos post-marketing asociados con el uso de modafinilo han incluido manía, decepción, alucinaciones, y pensamientos suicidas, alguno de los cuales ha requerido hospitalización. Muchos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes psiquiátricos previos.

Se debe tener precaución al administrar armodafinilo a pacientes con antecedentes de psicosis, depresión o manía, ante la posible aparición o exacerbación de los síntomas psiquiátricos. Si se manifiestan síntomas psiquiátricos con el uso del armodafinilo, la terapia debe suspenderse y no volver a administrarse.

Diagnóstico del trastorno del sueño

El armodafinilo debe ser utilizado sólo en pacientes que tienen una evaluación completa de su somnolencia excesiva y en quienes el diagnóstico de narcolepsia y Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) haya sido realizado de acuerdo con el criterio de diagnóstico ICSI o DSM. Tal evaluación consiste usualmente de una anamnesis y examen físico completos, que pueden estar suplementados por tests de laboratorio. Algunos pacientes pueden tener 1 ó más trastornos del sueño que contribuyen a su excesiva somnolencia.

Uso de CPAP en pacientes con SAHOS

En el Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño, el armodafinilo es indicado como una terapia adyuvante al tratamiento estándar de la obstrucción subyacente. Si la presión positiva continua en vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para el paciente, se debe realizar el máximo esfuerzo para tratar con CPAP por un período adecuado de tiempo previo al inicio de la terapia con armodafinilo. Si armodafinilo es usado en conjunto con CPAP, es necesaria la evaluación periódica del cumplimiento de CPAP.

Sistema cardiovascular

Se recomienda que el armodafinilo no sea utilizado en pacientes que presentan antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o en pacientes que han experimentado el prolapso de la válvula mitral asociado al uso de otros estimulantes del SNC. Los signos del síndrome de prolapso de la válvula mitral incluyen cambios isquémicos en el ECG, dolor en el pecho o arritmia. Si se manifiesta cualquiera de estos síntomas, se debe considerar la realización de una evaluación cardíaca.

El armodafinilo se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio reciente o con angina de pecho inestable, ya que este medicamento no ha sido evaluado en este tipo de pacientes.

La terapia de armodafinilo en pacientes con hipertensión arterial debería ser supervisada periódicamente, puesto que este fármaco no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes hipertensos. Se recomienda monitorear la presión arterial cuando se usa armodafinilo en pacientes hipertensos.

Pacientes que usan anticonceptivos esteroidales

El armodafinilo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos esteroidales, incluso un mes después de que el tratamiento con este medicamento ha sido discontinuado. Se recomienda recurrir a un método anticonceptivo no hormonal alternativo o concomitante en los pacientes tratados con armodafinilo y durante un mes después de la suspensión del tratamiento con este medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP N°:F-19160/11

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Pacientes que usan ciclosporina

Los niveles sanguíneos de ciclosporina pueden disminuir cuando se usa con armodafinilo. Se debe considerar el monitoreo de las concentraciones circulantes y el ajuste adecuado de la dosis de ciclosporina cuando estos medicamentos se usen concomitantemente.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

En pacientes con insuficiencia hepática severa, con o sin cirrosis, armodafinilo debe ser administrado a dosis reducidas.

Pacientes con insuficiencia renal grave

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave.

Estudios con dosis únicas de 200 mg de modafinilo en pacientes con disfunción renal grave, demuestran que no existen variaciones farmacocinéticas significativas del modafinilo, pero sí existe un aumento en la exposición del metabolito inactivo, el modafinilo ácido, de hasta nueve veces en pacientes con clearance de creatinina \leq a 20 ml/min comparado con pacientes cuya función renal es normal. La seguridad de la exposición a altas concentraciones de este metabolito es desconocida. Se recomienda tener precaución con el uso de de modafinilo o armodafinilo en este tipo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la eliminación de armodafinilo y sus metabolitos pueden reducirse como consecuencia de la edad **y la coadministración de múltiples medicamentos.** Por lo tanto, se debe considerar el uso de dosis más bajas en esta población.

Abuso potencial y dependencia

Aunque el abuso potencial de armodafinilo no se ha estudiado específicamente, probablemente su potencial de abuso sea similar al de modafinilo. En humanos, el modafinilo produce efectos psicoactivos y eufóricos, alteraciones en el estado de ánimo, percepción, pensamientos y sensaciones típicas de otros estimulantes del SNC. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados, especialmente los que tienen un historial de abuso de drogas estimulantes (por ej., metilfenidato, amfetamina) y/o alcohol.

Embarazo:

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

La administración oral de armodafinilo (60, 200 ó 600 mg/kg/día) a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a una mayor incidencia de variaciones fetales viscerales y esqueléticas en la dosis intermedia o superior y la disminución del peso corporal fetal a la dosis más alta. **La dosis máxima sin efecto de toxicidad para el desarrollo se asoció con un AUC de modafinilo aproximadamente 0.03 veces el AUC en humanos a la dosis diaria recomendada de 250 mg.**

El modafinilo (50, 100 ó 200 mg/kg/día), administrado por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, produjo, en ausencia de toxicidad materna, un aumento de la resorción y un aumento en la incidencia de las variaciones viscerales y esqueléticas en las crías a la dosis más alta.

ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Modafinilo administrado por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 100 mg/kg/día no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo embrionario, sin embargo, las dosis utilizadas fueron demasiado bajas como para evaluar adecuadamente los efectos del modafinilo en el desarrollo embrionario. En un estudio de toxicidad posterior se evaluaron dosis de 45, 90 y 180 mg/kg/día en conejas preñadas, la incidencia de alteraciones estructurales del feto y la muerte embrionaria se incrementaron en la dosis más alta. La dosis máxima sin efecto de toxicidad para el desarrollo se asoció con un **ABUC** de modafinilo aproximadamente igual al **ABUC** en humanos a la Dosis Diaria Recomendada.

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

Se han reportado 2 casos de retardo del crecimiento uterino y un caso de aborto espontáneo en asociación con el armodafinilo y modafinilo. Aunque la farmacología del armodafinilo no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, éste comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase de medicamentos. Ciertos fármacos de esta clase han sido asociados con el retraso del crecimiento intrauterino y aborto espontáneo. Se desconoce si los casos reportados con armodafinilo están relacionados con el medicamento. Por lo tanto, el armodafinilo o modafinilo deben ser usados durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el armodafinilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando el armodafinilo es administrado a mujeres que están en período de lactancia.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Armodafinilo en menores de 17 años de edad. **Se han observado erupciones cutáneas graves, incluido Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes pediátricos que recibieron modafinilo.**

CONTRAINDICACIONES

Arvigil no debe ser utilizado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Armodafinilo, Modafinilo o a alguno de los excipientes.
- **Antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda en asociación con el uso de otros estimulantes del SNC.**
- **Antecedentes de manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de la válvula mitral en asociación con el uso de otros estimulantes del SNC.**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han descrito las siguientes interacciones:

- *Interacciones potenciales con medicamentos que inhiben, inducen o son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 y otras enzimas hepáticas:*
Debido a la participación parcial de las enzimas CYP3A4 en la eliminación metabólica del armodafinilo, la coadministración de inductores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP N°:F-19160/11

ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores de CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina) podrían alterar los niveles plasmáticos de armodafinilo.

• *Potencial del armodafinilo para alterar el metabolismo de otros medicamentos por inducción o inhibición enzimática:*

• *Medicamentos metabolizados por CYP1A2:*

Datos in Vitro demostraron que el armodafinilo exhibe una respuesta inductora débil de las actividades de CYP1A2 y posiblemente de CYP3A en una forma relacionada con la concentración y también demostraron que la actividad de CYP2C19 es reversiblemente inhibida por el armodafinilo. Sin embargo, el efecto sobre la actividad de CYP1A2 no se observó clínicamente en un estudio de interacción realizado con caféina.

• *Medicamentos metabolizados por CYP3A4/5 (por ejemplo, ciclosporina, etinilestradiol, midazolam y triazolam):*

La administración crónica de armodafinilo produjo una inducción moderada de la actividad de CYP3A. Así, la eficacia de los medicamentos que son sustrato para las enzimas CYP3A (por ejemplo, ciclosporina, etinilestradiol, midazolam y triazolam) puede ser reducida después del inicio del tratamiento simultáneo con armodafinilo. Se observó un 32% de reducción de la exposición sistémica de midazolam oral durante la administración concomitante de armodafinilo. Puede ser requerido ajustar la dosis. Tales efectos (concentraciones reducidas) también fueron observados durante la administración concomitante de modafinilo con ciclosporina, etinilestradiol y triazolam.

• *Medicamentos metabolizados por CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, diazepam, fenitoína y propanolol):*

La administración de armodafinilo produjo una inhibición moderada de la actividad de CYP2C19. Así, la reducción de dosis puede ser requerida para algunos medicamentos que son sustrato para CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína, diazepam, propanolol, omeprazol y clomipramina) cuando son usados concomitantemente con armodafinilo. Se observó un 40% de aumento en la exposición durante la administración concomitante de armodafinilo con omeprazol.

• *Interacciones con medicamentos que actúan sobre el SNC:*

No hay datos específicos disponibles sobre potenciales interacciones medicamentosas de armodafinilo con medicamentos que actúan sobre el SNC. Sin embargo, la siguiente información disponible de interacciones para modafinilo puede ser aplicable a armodafinilo.

La administración concomitante de modafinilo con metilfenidato o dextroanfetamina no produjo alteraciones significativas sobre el perfil farmacocinético de modafinilo, aunque la absorción del modafinilo fue retardada en aproximadamente 1 hora.

La administración concomitante de modafinilo y clomipramina no altera el perfil farmacocinético de cualquiera de estos medicamentos, sin embargo, se reportó un incidente de niveles aumentados de clomipramina y su metabolito activo desmetilclomipramina, en un paciente con narcolepsia durante el tratamiento con modafinilo.

• *Interacciones con inhibidores de la MAO:*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 8 de 11

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

No hay datos específicos disponibles sobre potenciales interacciones medicamentosas de armodafinilo o modafinilo con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran concomitantemente los inhibidores de la MAO con armodafinilo.

• *Interacciones con otros medicamentos:*

No hay datos específicos disponibles sobre potenciales interacciones medicamentosas de armodafinilo con otros medicamentos. Sin embargo, la siguiente información disponible de interacciones para modafinilo puede ser aplicable a armodafinilo.

La administración concomitante de modafinilo con warfarina no produjo cambios significativos en los perfiles farmacocinéticos de R y S-warfarina. Sin embargo, dado que sólo una dosis única de warfarina fue testeada en este estudio, no puede ser descartada una interacción farmacodinámica. Por lo tanto, se debe considerar la realización de un monitoreo más frecuente del tiempo de protrombina/INR cuando el armodafinilo sea coadministrado con warfarina.

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos, Armodafinilo generalmente ha sido bien tolerado y la mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Los efectos adversos más comúnmente observados ($\geq 5\%$) asociados al uso de armodafinilo fueron dolor de cabeza, náusea, mareo e insomnio.

A continuación se presentan las reacciones adversas en pacientes tratados con Armodafinilo, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos (MedRA). Estas reacciones adversas tuvieron una incidencia $\geq 1\%$.

Trastornos cardíacos:

Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales:

Náusea, diarrea, boca seca, dispepsia, dolor abdominal superior, constipación, vómito, heces blandas.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Fatiga, sed, síndrome de tipo gripal, dolor, pirexia.

Trastornos del sistema inmune:

Alergia estacional.

Alteraciones de pruebas y/o exámenes médicos:

Aumento de gama glutamiltransferasa, aumento en frecuencia cardíaca.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Anorexia, disminución del apetito.

Trastornos sistema nervioso:

Cefalea, mareos, desconcentración, temblor, migraña, parestesia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF265717/11

Reg.ISP N°:F-19160/11

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio, ansiedad, depresión, agitación, nerviosismo, estado de ánimo depresivo.

Trastornos renales y urlnarios:

Poliuria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Dispepsia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Rash, dermatitis de contacto, hiperhidrosis.

SOBREDOSIS

No hay reportes de sobredosis en los estudios clínicos de armodafinilo. Probablemente, los síntomas de la sobredosis de armodafinilo son similares a los de modafinilo.

Los síntomas de sobredosis en los estudios clínicos de modafinilo incluyeron excitación o agitación, insomnio y elevaciones leves o moderadas de los parámetros hemodinámicos. A partir de la experiencia post-marketing con modafinilo, no existen reportes de sobredosis fatal que involucre al modafinilo solo (dosis de hasta 12 gramos). La sobredosis que involucra múltiples drogas, incluyendo el modafinilo, han tenido resultados fatales. Los síntomas más frecuentes de la sobredosis de modafinilo, solo o en combinación con otros medicamentos, han incluido: insomnio, síntomas del sistema nervioso central como agitación, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones, síntomas digestivos como náusea y diarrea y síntomas cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor en el pecho.

Tratamiento:

No existe antídoto específico para los efectos tóxicos de la sobredosis de armodafinilo. Tal sobredosis debe ser manejada con medidas de apoyo, incluyendo el monitoreo cardiovascular. Si no hay contraindicaciones, se debe considerar la inducción de emesis o lavado gástrico. No hay datos que sugieran la utilidad de la diálisis o de la acidificación o alcalinización urinaria en la mejoría de la eliminación del medicamento.

POSOLOGÍA

La vía de administración de Arvigil es oral.

Este medicamento puede ser administrado con o sin los alimentos.

Adultos:

Narcolepsia y Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS):

La dosis recomendada 150, 200 ó 250 mg, administrados como una dosis única en la mañana.

Niños:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de este medicamento en menores de 17 años de edad.

Dosis en pacientes de edad avanzada:

**ARVIGIL COMPRIMIDOS 200 mg
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Se recomienda ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

Dosis en caso de Insuficiencia renal:

No hay información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave.

Dosis en caso de insuficiencia hepática:

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Elaborado y distribuido en Chile por
Laboratorios Andrómaco S.A.
Av. Quilín 5273, Peñalolén, Santiago.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

