

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rixdem 100 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de modafinilo:

Excipientes:

Lactosa monohidrato..... 49,4 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma redondeada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Los medicamentos que contienen modafinilo están indicados, en adultos para el tratamiento de la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia con o sin cataplejía

La somnolencia excesiva se define como la dificultad en mantener la vigilia y un aumento de la probabilidad de quedarse dormido en situaciones inapropiadas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe instaurar por un médico especialista en trastornos del sueño o bajo su supervisión (ver sección 4.1).

El diagnóstico de narcolepsia debe efectuarse de conformidad con la directriz Internacional de Clasificación de Alteraciones del Sueño (ICSD2).

Se debe realizar periódicamente la monitorización del paciente y la evaluación clínica de la necesidad del tratamiento.

Posología

Se recomienda una dosis inicial de 200 mg al día. La dosis diaria total se puede tomar repartida en dos administraciones, una por la mañana y otra al mediodía, o en una sola toma por la mañana, de acuerdo con la valoración del médico y la respuesta del paciente.

Se pueden utilizar dosis de hasta 400 mg administradas en una o dos tomas, en pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis inicial de 200 mg de modafinilo.

Tratamientos a largo plazo

Los médicos que prescriban modafinilo por períodos prolongados deben proceder a una re-evaluación periódica del uso a largo plazo en los pacientes individuales puesto que la eficacia de modafinilo a largo plazo no ha sido evaluada (> 9 semanas).

Pacientes con insuficiencia renal

No existe información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe reducir la dosis a la mitad (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles sobre el uso de modafinilo en pacientes ancianos son limitados. Se recomienda que los pacientes mayores de 65 años comiencen la terapia con 100 mg al día debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido y una exposición sistémica aumentada.

Población pediátrica

Modafinilo no se debe usar en niños de edad inferior a 18 años debido a problemas de seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Para uso oral. Los comprimidos se deben tragar enteros.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión grave o moderada no controlada y pacientes con arritmias cardíacas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diagnóstico de alteraciones del sueño

Modafinilo se debe utilizar únicamente en pacientes en los que se ha realizado una evaluación completa de su somnolencia excesiva y en los que se ha llegado a un diagnóstico de narcolepsia de conformidad con los criterios diagnósticos de la ICSD. Dicha evaluación consiste, además del historial del paciente, en el estudio en una instalación de laboratorio de mediciones del sueño y la exclusión de otras causas posibles de la hipersomnia observada.

Erupciones cutáneas graves, incluido síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos causado por fármacos.

Se ha descrito la aparición de erupciones cutáneas graves asociadas al uso de modafinilo entre 1 y 5 semanas después de iniciar el tratamiento, que obligaron a la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento. También se han descrito casos aislados con tratamiento prolongado (p.ej. 3 meses). En ensayos clínicos con modafinilo, la incidencia de erupción cutánea que motivara el abandono fue aproximadamente del 0,8% (13 de 1.585) en pacientes pediátricos (edad < 17 años); esto incluye la erupción cutánea grave. No se han notificado erupciones cutáneas graves en los ensayos clínicos de modafinilo en adultos (0 de 4.264). Se debe suspender la administración de modafinilo ante los primeros signos de erupciones cutáneas y no debe reiniciarse (ver sección 4.8).

En la experiencia mundial postcomercialización se han notificado, en raras ocasiones, casos de reacciones cutáneas graves o con compromiso vital, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y exantema acompañado de eosinofilia y síntomas sistémicos causado por fármacos (DRESS) en adultos y niños.

Uso pediátrico

No se recomienda el uso de modafinilo en niños, dado que la seguridad y la eficacia en estudios controlados en niños no ha sido establecida y debido al riesgo de hipersensibilidad cutánea grave y de reacciones adversas psiquiátricas.

Reacción multiorgánica de hipersensibilidad

En la experiencia postcomercialización se han producido reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad, incluido un desenlace fatal, en asociación temporal estrecha con el inicio del tratamiento con modafinilo.

Aun cuando se han dado un número limitado de notificaciones, las reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad pueden resultar en hospitalización o constituir un riesgo para la vida. No existen factores de los que se conozca su carácter predictivo del riesgo de aparición o de la gravedad de las reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad asociados al modafinilo. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; no obstante, los pacientes presentaron, típicamente si bien no exclusivamente, fiebre y erupción cutánea asociadas a afectación de otros sistemas orgánicos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron miocarditis, hepatitis, alteraciones de los tests de funcionalidad hepática, alteraciones hematológicas (p.ej. eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurito y astenia.

Debido a que la expresión de hipersensibilidad multiorgánica es variable, se pueden producir otros síntomas en sistemas orgánicos no descritos aquí.

En caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad multiorgánica debe suspenderse la administración de modafinilo.

Trastornos psiquiátricos

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo *de novo* o la exacerbación de trastornos psiquiátricos preexistentes (ver más adelante y sección 4.8) en cada ajuste de dosis y periódicamente durante el tratamiento. En caso de desarrollo de síntomas psiquiátricos en asociación con el tratamiento de modafinilo, modafinilo debe suspenderse y no volver a administrarse. Es preciso actuar con precaución a la hora de administrar modafinilo a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos incluidos psicosis, depresión, manía, ansiedad mayor, agitación, insomnio o abuso de fármacos (ver más adelante).

Ansiedad

Modafinilo se ha asociado con la aparición o exacerbación de la ansiedad. Los pacientes con ansiedad mayor únicamente deben recibir tratamiento con modafinilo en una unidad especializada.

Comportamiento suicida

Se ha notificado comportamiento suicida (incluidos intentos de suicidio e ideación suicida) en pacientes tratados con modafinilo. En los pacientes tratados con modafinilo se debe controlar cuidadosamente la aparición o exacerbación del comportamiento suicida. Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas suicidas en asociación con modafinilo.

Síntomas psicóticos o maníacos

Modafinilo se ha asociado a la aparición o exacerbación de síntomas psicóticos o maníacos (incluyendo alucinaciones, ideas delirantes, agitación o manía). En los pacientes tratados con modafinilo se debe controlar cuidadosamente la aparición o exacerbación de síntomas psicóticos o maníacos. En caso de que aparecieran síntomas psicóticos o maníacos, pudiera ser necesaria la interrupción de modafinilo.

Trastornos bipolares

Se debe tener precaución con el uso de modafinilo en pacientes con comorbilidad de trastorno bipolar debido a la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco mixto en dichos pacientes.

Agresividad o comportamiento hostil

El tratamiento con modafinilo puede causar la aparición o exacerbación de comportamiento agresivo u hostil. En los pacientes tratados con modafinilo se debe controlar cuidadosamente la aparición o exacerbación de comportamiento agresivo u hostil. En caso de que aparecieran síntomas, pudiera ser necesaria la interrupción de modafinilo.

Riesgos cardiovasculares

Se recomienda la realización de un ECG en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con modafinilo. Los pacientes que presenten hallazgos anómalos se deben someter a ulterior evaluación o tratamiento, antes de considerar el tratamiento con modafinilo.

En los pacientes tratados con modafinilo se deben controlar periódicamente la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Se debe interrumpir el tratamiento con modafinilo en pacientes que desarrollen evaluado y tratado de forma adecuada.

No se recomienda la administración de comprimidos de modafinilo en pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda o *cor pulmonale* ni en pacientes con prolapso de la válvula mitral que han experimentado el síndrome de prolapso de la válvula mitral al ser tratados anteriormente con estimulantes del SNC. Este síndrome puede presentarse con cambios isquémicos del ECG, dolor torácico o arritmia.

Insomnio

Debido a que modafinilo promueve la vigilia, debe prestarse atención a los signos de insomnio.

Mantenimiento de la higiene del sueño

Se debe advertir a los pacientes que modafinilo no sustituye al sueño y de que debe mantenerse una buena higiene del mismo. Los pasos encaminados a asegurar una buena higiene del sueño pueden incluir una revisión de la ingesta de cafeína.

Pacientes que utilizan contraceptivos esteroideos

Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deben tener establecido un programa de contracepción antes del tratamiento con modafinilo. Dado que la efectividad de los anticonceptivos esteroideos puede verse disminuida al ser utilizados junto con modafinilo, se recomiendan métodos alternativos o concomitantes de contracepción, durante dos ciclos más tras la interrupción del tratamiento con modafinilo (ver también sección 4.5 en relación a la interacción potencial con contraceptivos esteroideos).

Abuso, uso indebido, desviación

Estudios llevados a cabo con modafinilo han demostrado un potencial de dependencia, por lo que no puede excluirse por completo la posibilidad de dependencia con el uso a largo plazo.

Modafinilo debe administrarse con cautela en pacientes con antecedentes de alcoholismo, abuso de medicamentos o sustancias ilícitas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El modafinilo puede aumentar su propia metabolización mediante la inducción de la actividad de la CYP 3A4/5, pero el efecto es moderado y no es probable que provoque consecuencias clínicas.

Anticonvulsivantes: La administración conjunta de inductores potentes de la actividad CYP junto con este medicamento, como carbamazepina y fenobarbital, pueden reducir la concentración plasmática de modafinilo.

Debido a una posible inhibición del CYP2C19 provocada por el modafinilo y la supresión del CYP2C9, puede verse reducido el aclaramiento de la fenitoína con la administración concomitante de modafinilo

Debe realizarse un control de los pacientes para determinar si existen signos de toxicidad por fenitoína y puede resultar apropiada la medición reiterada de los niveles plasmáticos de fenitoína tras el inicio o la interrupción del tratamiento con modafinilo.

Anticonceptivos esteroideos: La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse afectada por la inducción de la CYP3A4/5 provocada por el modafinilo. Se recomiendan métodos alternativos o concomitantes de contracepción, en pacientes tratados con modafinilo. Para obtener un efecto anticonceptivo adecuado, se debe proseguir la utilización de estos métodos durante dos ciclos más tras la interrupción del tratamiento con modafinilo.

Antidepresivos: Algunos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se metabolizan en gran medida por la CYP2D6. En pacientes con deficiencia de CYP2D6 (aproximadamente el 10% de la población caucásica), el metabolismo a través del CYP2C19, que normalmente desempeña un papel secundario, cobra mayor importancia. . Dado que el modafinilo puede inhibir la CYP2C19, puede ser necesario administrar dosis menores de antidepresivos a este tipo de pacientes.

Anticoagulantes: Debido a una posible supresión de la CYP2C9 provocada por el modafinilo, el aclaramiento de la warfarina puede disminuir con la administración simultánea de modafinilo. Deben

controlarse regularmente los tiempos de protrombina durante los dos primeros meses de tratamiento con modafinilo y después de cualquier cambio en la dosis de modafinilo.

Otros medicamentos:

El aclaramiento de los fármacos que se eliminan a través de la metabolización por la CYP2C19, como el diazepam, el propranolol y el omeprazol, puede verse reducido con la administración concomitante de modafinilo, por lo que puede ser necesaria la reducción de la dosis de los mismos. Además, se ha constatado la inducción *in vitro* de las actividades de la CYP1A2, la CYP2B6 y la CYP3A4/5 en hepatocitos humanos, lo que *in vivo* podría provocar el descenso de las concentraciones en sangre de los fármacos metabolizados por estas enzimas y, por consiguiente, podría reducir su eficacia terapéutica. Los resultados de los ensayos clínicos de interacción parecen indicar que los mayores efectos se darían en los sustratos de CYP3A4/5 que sufren una eliminación presistémica significativa, en especial a través de las enzimas CYP3A en el tracto gastrointestinal. Ejemplos de tales sustratos incluyen ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH, buspirona, triazolam, midazolam y la mayoría de los antagonistas de los canales del calcio y estatinas. En un caso clínico se observó una reducción del 50% de la concentración de ciclosporina en un paciente que recibía dicho fármaco y que comenzó un tratamiento simultáneo con modafinilo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de modafinilo en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de modafinilo durante el embarazo o en mujeres en edad fértil, a no ser que estén utilizando una contracepción eficaz. Debido a que modafinilo puede reducir la eficacia de los contraceptivos orales, se precisan métodos alternativos adicionales de contracepción (ver sección 4.5).

Lactancia

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales han puesto de manifiesto la excreción de modafinilo/metabolitos a través de la leche materna (para más detalles ver sección 5.3).

No se debe administrar modafinilo durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman modafinilo que su nivel de vigilia puede no volver a la normalidad. En los pacientes con somnolencia excesiva, incluidos aquellos que toman modafinilo se debe evaluar con frecuencia su grado de somnolencia y, si se considera apropiado, se les debe advertir de que se abstengan de conducir o realizar cualquier otra actividad peligrosa. Las reacciones adversas como visión borrosa o mareos también pueden afectar la capacidad para conducir (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia postcomercialización. La frecuencia de las reacciones adversas consideradas, al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento, en ensayos clínicos que incluyeron 1.561 pacientes tratados con modafinilo fueron las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la cefalea, que afectó aproximadamente al 21% de los pacientes. Generalmente es de carácter leve o moderado, dosis dependiente y desaparece en unos días.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: faringitis, sinusitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Eosinofilia, leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacción alérgica menor (p.ej. síntomas de fiebre del heno)

Frecuencia no conocida: angioedema, urticaria (habones), reacciones de hipersensibilidad (caracterizadas por síntomas como fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatía y afectación concurrente de otros órganos).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito.

Poco frecuentes: hipercolesterolemia, hiperglucemia, diabetes mellitas, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: nerviosismo, insomnio, ansiedad, depresión, pensamientos anormales, confusión.

Poco frecuentes: trastorno del sueño, debilidad emocional, disminución de la libido, hostilidad, despersonalización, trastorno de la personalidad, sueños anormales, agitación, agresividad, ideación suicida

Raras: alucinaciones, manía, psicosis

Frecuencia no conocida: ideas delirantes

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Frecuentes: mareos, somnolencia, parestesia

Poco frecuentes: discinesia, hipertonía, hipercinesia, amnesia,, migrañas, temblores, vértigo, estimulación del SNC, hipoestesia, incoordinación, trastornos del movimiento, trastornos del habla, alteraciones del gusto.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa.

Poco frecuentes: visión anormal, sequedad ocular.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia, palpitaciones

Poco frecuentes: extrasístoles, arritmia, bradicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: vasodilatación

Poco frecuentes: hipertensión, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea,, aumento de la tos, asma, epistaxis, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, sequedad bucal, diarrea, dispepsia, estreñimiento

Poco frecuentes: flatulencia, reflujo, vómitos, disfagia, glositis, úlceras bucales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: sudoración, erupción cutánea, acné, prurito

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos causado por fármacos (Síndrome DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: dolor de espalda, dolor cervical, mialgia, miastenia, calambres musculares en las piernas, artralgia, espasmo muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: micción anormal, , frecuencia miccional

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: trastorno menstrual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, dolor torácico

Poco frecuentes: edema periférico, sed

Exploraciones complementarias

Frecuentes: anomalías de los tests de funcionalidad hepática, se han observado aumentos dependientes de la dosis en la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil transferasa.

Poco frecuentes: alteración del ECG, aumento de peso, disminución de peso.

4.9 Sobredosis

Los síntomas observados con mayor frecuencia tras una sobredosis de modafinilo, solo o en combinación con otros medicamentos, incluyeron insomnio; síntomas del sistema nervioso central como inquietud , desorientación, confusión, excitación, y alucinaciones; trastornos digestivos tales como náuseas y diarrea; y trastornos cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor torácico.

Tratamiento:

Se debe considerar la inducción de la emesis o el lavado gástrico. Se recomienda la hospitalización y vigilancia de la condición psicomotora, control o vigilancia cardiovascular hasta la resolución de los los síntomas del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanaléptico, agentes simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA

Modafinilo favorece la alerta en diversas especies, incluido el hombre. Se desconoce el mecanismo o los mecanismos precisos a través de los cuales modafinilo favorece la alerta.

En modelos no clínicos, modafinilo presenta interacciones débiles o insignificantes con los receptores implicados en la regulación de los estados de sueño/vigilia (p.ej. adenosina, benzodiazepina, dopamina, GABA, histamina, melatonina, norepinefrina, orexina y serotonina). Modafinilo tampoco inhibe las actividades de la adenililciclasa, catecol-O-metiltransferasa, ácido glutámico descarboxilasa MAO-A o B, óxido nítrico sintetasa, fosfodiesterasas II-VI o tirosin hidroxilasa. Aunque modafinilo no es un agonista de acción directa del receptor de dopamina, los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el modafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Los efectos que favorecen la alerta de modafinilo son antagonizados por los antagonistas de los receptores D1/D2, lo que sugiere que posee una actividad agonista indirecta.

Modafinilo no parece ser un agonista directo del adrenoceptor α_1 . Sin embargo, 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. Aun cuando la alerta inducida por modafinilo puede

atenuarse mediante el antagonista del adrenoceptor α_1 , prazosina, en otros sistemas de ensayo (p.ej. conducto deferente) que responden a los agonistas de adrenoceptores α , modafinilo es inactivo.

En modelos no clínicos, dosis equivalentes que favorecen la alerta, de metilfenidato y anfetamina aumentan la activación neuronal en el cerebro, mientras que modafinilo a diferencia de los estimulantes psicomotores clásicos, afecta predominantemente las regiones cerebrales implicadas en la regulación de la excitación, sueño, alerta y vigilia.

En humanos, modafinilo restaura y/o mejora el nivel y la duración de la vigilia y la alerta diurna proporcionalmente a la dosis. La administración de modafinilo produce cambios electrofisiológicos indicativos de aumento de la alerta y mejoras en las mediciones objetivas de la capacidad de mantener la vigilia.

La eficacia de modafinilo en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) que presentan somnolencia diurna excesiva a pesar del tratamiento con presión respiratoria positiva continua (Chasido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados de corta duración. A pesar de haberse observado mejorías estadísticamente significativas en la somnolencia, la magnitud del efecto y la tasa de respuesta a modafinilo resultó reducida al ser evaluada en mediciones objetivas y limitada a una reducida subpoblación de los pacientes tratados. En vista de ello, y debido a su conocido perfil de seguridad, los riesgos superan el beneficio demostrado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Modafinilo es un compuesto racémico y sus enantiómeros presentan farmacocinéticas diferentes, siendo la $t_{1/2}$ de eliminación del isómero R tres veces la del isómero S, en humanos adultos.

Linealidad/no linealidad

Las propiedades farmacocinéticas de modafinilo son lineales e independientes del tiempo. La exposición sistémica aumenta en forma proporcional a la dosis, en el intervalo comprendido entre 200 y 600 mg.

Absorción

La absorción de modafinilo es buena alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las dos o cuatro horas después de la administración. La ingesta de alimento no posee efecto sobre la biodisponibilidad global de modafinilo. No obstante, la absorción (t_{max}) puede verse retardada en aproximadamente una hora cuando se administra con la comida.

Distribución

Modafinilo se fija moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 60%), esencialmente a la albúmina, lo que indica un bajo riesgo de interacción con fármacos fuertemente ligados.

Biotransformación

Modafinilo se metaboliza en el hígado. El metabolito principal (40 a 50 % de la dosis), modafinilo ácido, carece de actividad farmacológica.

Eliminación

La excreción de modafinilo y de sus metabolitos es fundamentalmente renal, con una pequeña proporción que se elimina de forma inalterada (<10% de la dosis).

La semivida de eliminación es de aproximadamente 15 horas.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica severa (aclaramiento de creatinina hasta 20 ml/min) no afectó de manera significativa la farmacocinética de modafinilo administrado a la dosis de 200 mg, aunque la exposición al modafinilo ácido aumentó 9 veces. No existe información adecuada para determinar la seguridad y la eficacia de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, el aclaramiento tras administración oral de modafinilo se redujo en aproximadamente el 60% y se duplicó la concentración en el estado de equilibrio, en comparación con los

valores de sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe reducir la dosis de modafinilo a la mitad.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles sobre el uso de modafinilo en pacientes ancianos son limitados. Se recomienda que los pacientes mayores de 65 años comiencen la terapia con 100 mg al día debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido y una exposición sistémica aumentada.

Población pediátrica

En pacientes de 6 a 7 años de edad, la vida media estimada es de aproximadamente 7 horas y aumenta con la edad aproximándose sus valores a los correspondientes a los adultos (aproximadamente 15 horas). Esta diferencia en el aclaramiento se ve parcialmente contrarrestada por la menor talla de los pacientes jóvenes y su menor peso, lo que resulta en una exposición comparable tras la administración de dosis comparables. En comparación con los adultos, en los niños y adolescentes se presentan concentraciones superiores de uno de los metabolitos circulantes, modafinilsulfona.

Adicionalmente, tras la administración de dosis repetidas de modafinilo a niños y adolescentes se observa una reducción en la exposición sistémica dependiente del tiempo, que se estabiliza aproximadamente en la semana 6. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las propiedades farmacocinéticas de modafinilo no muestran cambios con la administración continuada a lo largo de un año.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales, los estudios toxicológicos a dosis únicas y repetidas no han revelado ninguna acción tóxica particular.

Modafinilo no se considera mutagénico o carcinogénico.

Los estudios de toxicidad para la reproducción llevados a cabo en ratas y conejos mostraron un aumento de la incidencia en las variaciones esqueléticas (alteración del número de costillas y retraso en la osificación), letalidad embrio-fetal (pérdida peri-implantacional y resorciones) y cierta evde un aumento en las crías nacidas muertas (sólo ratas), en ausencia de toxicidad materna, en exposiciones de relevancia clínica. No se observó efecto alguno sobre la fertilidad ni evidencia de potencial teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a la dosis máxima recomendada en humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no han revelado efectos sobre la fertilidad, ni efecto teratogénico alguno o efecto sobre la viabilidad, crecimiento o desarrollo de la descendencia.

La exposición animal a modafinilo, basada en los niveles plasmáticos observados en los estudios de toxicología general, de función reproductora y de carcinogenicidad, fue inferior o similar a la esperada en humanos. Este hecho es consecuencia de la autoinducción metabólica observada en los estudios preclínicos. Sin embargo, la exposición animal a modafinilo, sobre la base de dosis en mg/kg, observada en los estudios de toxicología general, de función reproductora y de carcinogenicidad, fue superior a la esperada, calculada sobre una base similar, en humanos.

En el estudio peri-post-natal en ratas, la concentración de modafinilo en la leche fue aproximadamente 11,5 veces superior que en el plasma.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Estearato magnésico

Croscarmelosa sódica

Povidona

Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC / Aluminio.

Tamaño de envase de 30 y 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cantabria Pharma, S.L.U.

C/ Ribera del Loira, 46

28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO