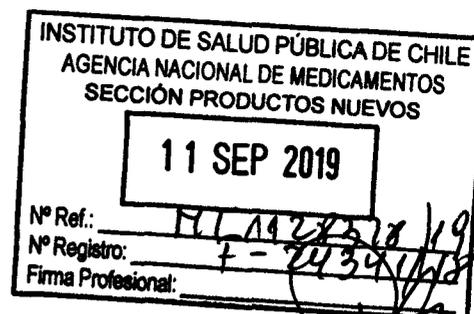


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg****FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1.- Denominación:**

Nombre NUVIGIL  
Principios Activos Armodafinilo  
Forma Farmacéutica Comprimidos.

**2.- Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:  
Armodafinilo 150 mg  
Excipientes: Lactosa Monohidrato, Almidón pregelatinizado, Povidona, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

**3.- Categoría**

Estimulante del sistema nervioso central.

**4.- Indicaciones terapéuticas:**

Nuvigil esta indicado para mantener el estado de vigilia en pacientes con somnolencia excesiva asociada con narcolepsia, síndrome de apnea / hipopnea obstructiva del sueño **y desorden del sueño por turnos de trabajo.**

**5.- Posología y forma de administración:**

Los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la cantidad total absorbida.

Las dosis promedio recomendadas son las siguientes:

**Adultos**

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

La dosis recomendada es de 150 mg o 250 mg, administrados como una dosis única en la mañana.

**Desorden del sueño por turnos de trabajo: 150 mg una hora antes del comienzo de su turno.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

Uso en pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, la eliminación del armodafinilo y sus metabolitos puede ser reducida como consecuencia de la edad y el efecto de la coadministración de múltiples medicamentos. Por lo tanto, se recomienda utilizar una dosis más baja en este tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda reducir la dosis en los pacientes con disfunción hepática severa.

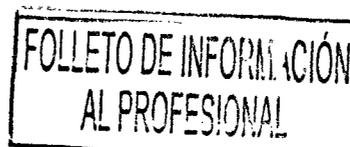
**Dosis pediátrica habitual:**

La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de ~~4~~**18** años de edad.

**6.- Farmacología:****Propiedades farmacodinámicas:****Mecanismo de acción:**

Si bien no se conoce el mecanismo de acción de Armodafinilo, así como ocurre con modafinilo, presenta efectos sobre diferentes sistemas de neurotransmisores centrales, principalmente dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico. Los trabajos experimentales acerca del efecto de este agente sobre estos sistemas muestran además, que la acción se ejercería en forma indirecta a través de la participación del sistema de la hipocretina/orexina. El sistema de hipocretinas se ubica en neuronas hipotalámicas, que se proyectan a través de numerosas áreas del encéfalo. Se propone que NUVIGIL y modafinilo actúan estimulando estas neuronas que a su vez liberan dopamina y noradrenalina en diferentes sinapsis, aumentando la cantidad del neurotransmisor. Además, podrían tener también un efecto de inhibir la recaptación de estos neurotransmisores. No presentan efectos directos sobre los receptores para dopamina, GABA, NA, A, H, melatonina, BZD.

Si bien la mayor parte de los efectos de estos agentes se ejercen a través de la estimulación desde el hipotálamo, existen otros mecanismos no conocidos. En animales donde se ha bloqueado el sistema de hipocretinas, modafinilo también ejerce un efecto sobre la vigilia, por lo que no es suficiente la explicación sobre este sistema para caracterizar su perfil terapéutico. Armodafinilo al interactuar sobre receptores de hipocretinas modularía en forma indirecta la neurotransmisión dopaminérgica, gabaérgica, noradrenérgica. Modafinilo y Armodafinilo promueven el despertar de forma similar a anfetaminas y metilfenidato, aunque no comparte todo su perfil de efectos.

**7.- Farmacocinética:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

---

**Absorción y biodisponibilidad:**

El mecanismo de acción preciso por el cual el Armodafinilo promueve el despertar permanece desconocido. Es un Psicoestimulante no anfetamínico.

Mejora el estado de alerta y aumenta la actividad motora. Aumentaría la actividad alfa-1 adrenérgica a nivel cerebral, con disminución de la neurotransmisión gabaérgica. A su vez el Armodafinilo se une al transportador de dopamina e inhibe la recaptación de la dopamina.

**Distribución:**

Presenta escasa unión a las proteínas plasmáticas con aproximadamente un 60%. El volumen de distribución aparente, es de 42 litros luego de una dosis única y de 47 litros luego de dosis acumulativas medidas al día 14.

**Metabolismo:**

La metabolización de Armodafinilo es muy significativa, excretándose solo 10% de la droga madre incambiada en orina. El metabolismo hepático consiste en procesos de fase 1 de deamidación, S-oxidación e hidroxilación del anillo aromático con posterior glucuronoconjugación. Estas vías de fase 1 no involucran el sistema de la citocromo P450 por tanto no existe interferencia significativa de la farmacocinética de Armodafinilo con medicamentos que involucren estos sistemas enzimáticos. Sin embargo lo que si ocurre es que armodafinilo (de la misma forma que el modafinil) puede modular este sistema, produciendo cambios en la cinética de otros medicamentos que involucran dichos sistemas, especialmente CYP3A4 y CYP219.

**Eliminación:**

El Clearance renal, es de 33 mililitros minuto y está reducido en aproximadamente un 20% en los sujetos de edad avanzada. Si bien la insuficiencia renal crónica no modifica significativamente la farmacocinética de Armodafinilo la falla hepática puede provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de hasta el doble, por tanto, debería reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia hepatocítica severa. El perfil de concentración del enantiómero R puro luego de la administración de 50 mg de Armodafinilo o 100 mg de Modafinilo son cercanos a la superposición. Pacientes de edad avanzada y con bajo peso corporal\_ Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal (p. ej. mujeres) y en voluntarios de edad avanzada.

**8.- Información para su prescripción:****Precauciones y Advertencias:**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

Se aconseja precaución y vigilancia especial en aquellos pacientes con antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda, prolapso de válvula mitral, cardiopatía isquémica, arritmias, hipertensión arterial. Manejar con precaución en pacientes con historia de angioedema, reacción de hipersensibilidad multiorgánica, y reacciones anafilácticas. También historia clínica de psicosis, depresión, ideación suicida, o manía.

**Se ha reportado la ocurrencia de rash grave que requiere hospitalización y discontinuación del tratamiento en pacientes que han usado armodafinilo o modafinilo. Se han reportado algunos casos de rash acompañado de riesgo vital, incluyendo síndrome de Steven-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica en niños y adultos. También se ha descrito un caso de hipersensibilidad multiorgánica asociado al uso de armodafinilo.** Debe ser muy cuidadoso de no administrar a pacientes que hayan sufrido de erupciones, graves y potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción cutánea con eosinofilia y sistémica. La administración de armodafinilo debe suspenderse ante los primeros signos de erupciones cutáneas y no debe reiniciarse.

Uso en el embarazo: Armodafinilo pertenece a la categoría C, por lo que no debe emplearse durante el embarazo ni durante la lactancia.

Uso en niños: No se ha aprobado el uso en la población menor de ~~47~~**18** años por lo que no debería indicarse en este grupo etario. Se han observado erupciones cutáneas graves incluido Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes pediátricos que recibieron modafinilo.

Uso geriátrico: La seguridad y eficacia no han sido establecidas en individuos mayores de 65 años de edad.

Pacientes con disfunción renal grave: Hay información insuficiente para determinar la seguridad y eficacia de dosificación en pacientes con disfunción renal **leve, moderada o 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 <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 modafinilo o armodafinilo en este tipo de pacientes.~~

Efectos cardiovasculares: 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!

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

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.

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.

Los efectos adversos postmarketing 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.

Es preciso 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 tiene una evaluación completa de su somnolencia excesiva y en quienes el diagnóstico de narcolepsia Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y 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 test de laboratorio.

Uso de CPAP en pacientes con SAHOS: En el síndrome de apnea 1 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.

Efectos sobre el SNC: El armodafinilo, como cualquier otra droga que afecta el SNC, puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motrices, por lo que se recomienda advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos, operar maquinarias pesadas o al realizar cualquier actividad peligrosa durante la terapia con armodafinilo.

Abuso potencial y dependencia: Aunque el abuso pote

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

sido específicamente estudiado, probablemente su potencial de abuso sea similar al de modafinilo. Por lo tanto, la terapia con armodafinilo debe ser estrechamente supervisada, especialmente en aquellos pacientes que presentan antecedentes de abuso de drogas estimulantes y/o de alcohol.

**Contraindicaciones:**

Armodafinilo está contraindicado en los pacientes con historia de hipersensibilidad al modafinilo, armodafinilo y a cualquier componente de la formulación.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de hipertrofia ventricular izquierda en asociación con el uso de otros estimulantes del SNC.

Antecedentes de manifestaciones clínicamente significativas de prolapso de la válvulamitral en asociación con el uso de otros estimulantes del SNC.

**Interacciones e incompatibilidades:**

En estudios in vitro Armodafinilo ha demostrado que induce ligeramente las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 de una manera concentración-dependiente. Aunque los resultados basados en experimentos de inducción in vitro no son necesariamente predictivos de la respuesta in vivo, se debe tener precaución cuando se administra Nuvigil junto con fármacos (ej. Ciclosporina, midazolam, triazolam, etinilestradiol) que dependen de estas enzimas para su aclaramiento. En concreto, podría resultar en bajos niveles plasmáticos de dichos fármacos.

Los anticonceptivos orales, pueden ver disminuido su efecto al administrarse concomitantemente con Armodafinilo y hasta un mes de finalizado su consumo. Por lo tanto, se aconseja usar un anticonceptivo que contenga 50 microgramos o más de Etinilestradiol o indicar a las pacientes algún método anticonceptivo alternativo/concomitantes en tales circunstancias. Para obtener un efecto anticonceptivo adecuado, se debe proseguir la utilización de estos métodos durante dos ciclos tras la interrupción del tratamiento con Nuvigil.

Los fármacos que son extensamente eliminados por el citocromo CYP2C 19, tales como el diazepam, propranolol fenitoína omeprazol, clomipramina, pueden ver aumentadas sus concentraciones plasmáticas, por lo tanto puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de estos. La warfarina se metaboliza principalmente por las enzimas del CYP, incluida CYP2C19, por lo tanto, se recomienda un control más frecuente de los tiempos de protrombina e INR al menos durante los primeros meses de la administración del fármaco a un paciente anticoagulado.

Además, la coadministración de potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) o inhibidores del mismo (ketoconazol, itraconazol) puede afectar los niveles plasmáticos de Armodafinilo debido a la participación de la enzima en la metabolización del compuesto. Se desconocen si

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

existen interacciones entre el Armodafinilo y los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs). Sin embargo, se sabe que otros estimulantes del sistema nervioso central producen serias reacciones adversas si se administran con los IMAOs, por lo que se recomienda no utilizar conjuntamente ambos tipos de fármacos. Es más, si hubiera necesidad de administrar un IMAO, se deberá dejar pasar un plazo de al menos 2 semanas después de la retirada de Nuvigil.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas que requieren atención médica son los siguientes:

*Incidencia rara:* Rash o erupciones cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson.

*Incidencia menos frecuente:* Ataxia (torpeza o tambaleo); arritmias cardíacas (palpitaciones), hipotensión o hipertensión (vértigo o desmayos); dolor en el pecho; efectos sobre el SNC, incluida la amnesia (problemas de memoria), confusión, labilidad emocional (cambios rápidos de humor) o depresión mental; fiebre o escalofríos; discinesia, orofacial (movimientos descontrolados de la cara, boca o lengua); hiperglicemia (aumento de la sed y aumento de la micción); faringitis (dolor de garganta); sensación de falta de aire; retención urinaria; cambios en la visión, incluyendo visión anormal o ambliopía (visión borrosa u otros cambios en la visión).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren de atención médica, a menos que sean demasiado molestos o que no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

*Incidencia más frecuente:* Ansiedad; dolor de cabeza; insomnio; náuseas; nerviosismo.

*Incidencia ,menos recuente:* Anorexia (pérdida del apetito); dolor de espalda; estreñimiento; diarrea; mareos; sequedad de la boca; sequedad de la piel; dispepsia (acidez estomacal; eructos; ardor; indigestión; malestar o dolor estomacal); edema; eosinofilia (heces de color negro alquitranado; dolor en el pecho; escalofríos; tos; fiebre; dificultad o dolor al orinar; sensación de falta de aire; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca o en los labios; glándulas inflamadas; hemorragia o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); epistaxis (hemorragia nasal); síndrome de tipo gripal (escalofríos; tos; diarrea; fiebre; sensación general de malestar; dolor de cabeza; dolor de las articulaciones; pérdida del apetito; dolor muscular); hipertonia (rigidez muscular); nmtls (aumento de la secreción nasal); parestesia (sensaciones de hormigueo, ardor o escozor en la piel); trastorno del gusto; temblores; vaso dilatación (dolor de cabeza; enrojecimiento de la piel); vértigo; vómitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

---

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican según lo siguiente:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- comunes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ )
- raras ( $1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ )
- muy raro ( $<1 / 10.000$ )
- desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Alergia estacional

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito, Anorexia

Desórdenes psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, Depresión, Agitación, Depresión, Insomnio, Nerviosismo

Desconocido: Ideación suicida, Agresión, Manía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: mareos, perturbaciones en la atención, migraña, parestesia

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, Diarrea, Dispepsia, Boca seca, Dolor abdominal superior, Estreñimiento, Heces sueltas, Vómitos

No se conoce: Llagas en la boca (incluyendo ampollas en la boca y ulceración)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, Dermatitis de contacto, Hiperhidrosis

Desconocido: Síndrome de Steven-Johnson, Reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, enfermedad similar a la influenza, dolor, pirexia, sed

Investigaciones

Frecuentes: aumento de la gamma-glutamyltransferasa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg****Fertilidad, embarazo y lactancia****Anticoncepción en hombres y mujeres:**

La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede reducirse cuando se utiliza con armodafinil y durante un mes después de suspender el tratamiento (ver sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomiendan métodos alternativos o concomitantes de anticoncepción para pacientes que toman anticonceptivos esteroidales (por ejemplo, etinilestradiol) cuando se tratan concomitantemente con el armodafinilo y durante un mes después de la interrupción del tratamiento con armodafinilo.

**El Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados de armodafinilo en mujeres embarazadas. Se ha reportado retraso en el crecimiento intrauterino y aborto espontáneo en asociación con el armodafinilo y el modafinilo. La tasa de aborto espontáneo no supera la tasa esperada dentro de la población general.

Para monitorear los resultados materno-fetales de las mujeres embarazadas expuestas al armodafinil, se estableció un registro de embarazo para el armodafinil y el modafinil. Se reconoció una señal potencial con respecto al retraso del crecimiento intrauterino e infantil. Dado que la recopilación de datos por un registro de exposición al embarazo está sujeta a un bajo reclutamiento, a una falta de medidas de crecimiento estandarizadas y validadas y a la variabilidad entre evaluadores, no se ha establecido una relación causal entre el armodafinilo y el retardo del crecimiento.

En estudios de modafinilo (una mezcla de R- y S-modafinilo) realizados en ratas y conejos, no se observó toxicidad de desarrollo incluso a dosis tóxicas para la madre. En un estudio de armodafinil (R-modafinil) realizado en ratas, los efectos de desarrollo asociados con la toxicidad materna se observaron en la dosis más alta. Aunque la farmacología del armodafinil no es idéntica a la de las aminas simpaticomiméticas, comparte algunas propiedades farmacológicas con esta clase. Algunos de estos fármacos se han asociado con retraso del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos.

Se desconoce si los casos reportados con armodafinil están relacionados con drogas. Armodafinil debe usarse durante el embarazo y / o la lactancia solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto o el bebé.

**Amamantamiento**

No se sabe si el armodafinilo o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Sin embargo, se encontró que la concentración de modafinilo en la leche de rata era aproximadamente 11,5 veces mayor que en el plasma sanguíneo. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para armodafinil y cualquier efecto adverso

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NUVIGIL COMPRIMIDOS 150 mg**

---

potencial sobre el niño amamantado de armodafinilo o de la condición maternal subyacente.

**Información Toxicológica:****Sobredosis:**

No existe un antídoto específico para Armodafinilo. En caso de sobredosis accidental, se pueden presentar cuadros con excitación, agitación, insomnio, y una ligera elevación de los parámetros hemodinámicos. No ha habido informes de sobredosis mortales con modafinilo en dosis mayor a 12 gramos. En caso de sobredosis se aconseja hacer tratamiento sintomático. e Si no hay contraindicaciones, se debe considerar inducir el vómito o lavado gástrico. Además se debe manejar con soporte vital e incluyendo monitorización cardiovascular. La diálisis no modifica la eliminación del fármaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL