

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA,  
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Cephalon GmbH Landsberger Straße 94 80339 München, Germany	Modasomil 100 mg - Tabletten	100 mg	comprimidos	vía oral
Austria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Modafinil TEVA 100 mg Tabletten	100 mg	comprimidos	vía oral
Bélgica	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	MODAFINIL TEVA 100MG	100 mg	comprimidos	vía oral
Bélgica	N.V. Organon Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	vía oral
Chipre	GENESIS PHARMA (CYPRUS) LTD, 2 Amfipoleos, 1st floor, P.O.Box 23638, 2025 Strovolos, Lefkosia, Cyprus	MODIODAL	100MG	comprimidos	vía oral
República Checa	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Anděl City Radlická 1c 150 00 Praha 5 Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100mg	comprimidos	vía oral
República Checa	Torrex Chiesi CZ, s.r.o. Na Květnici 33 140 00 Praha 4 Czech Republic	Vigil	100mg	comprimidos	vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Cephalon France, 20, rue Charles Matigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal	100 mg	comprimidos	vía oral
Dinamarca	Teva Denmark A/S, Parallelvej 10, 2800 Kongens Lyngby, Denmark	Modafinil "Teva"	100 mg	comprimidos	vía oral
Finlandia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	100 mg	comprimidos	vía oral
Finlandia	ORCHID EUROPE LTD Building 3, Chiswick park 556, Chiswick High Road London W4 5YA United Kingdom	MODAFINIL	200 mg	comprimidos	vía oral
Francia	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODIODAL 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	vía oral
Francia	CEPHALON France 20, rue Charles Martigny 94701 Maisons-Alfort Cedex France	MODAFINIL LAFON 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	TEVA SANTE Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	MODAFINIL TEVA 100 mg, comprimé	100 mg	comprimidos	vía oral
Alemania	Cephalon Pharma GmbH Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried Germany	Vigil 100 mg Tabletten	100. mg	comprimidos	vía oral
Grecia	GENESIS PHARMA Kiffissias Avenue 274 Halandri Athens 152 32 Greece	MODIODAL	100MG/TA B	comprimidos	vía oral
Hungría	TORREX Chiesi Kft. 1052 Budapest Kristóf tér 4. III/1-3. Hungary	VIGIL	100mg	comprimidos	vía oral
Islandia	Cephalon France 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimidos	vía oral
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 100 mg tablets	100 MG	comprimidos	vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	PROVIGIL 200 mg tablets	200 MG	comprimidos	vía oral
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542DR Utrecht The Netherlands	Modafinil Teva 100mg tablet	100 MG	comprimidos	vía oral
Italia	CEPHALON SRL Piazza G. Marconi, 25 00144 ROMA Italia	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	vía oral
Italia	TEVA ITALIA S.R.L. Via Messina, 38 20154 Milano Italia	MODAFINIL TEVA	100 mg	comprimidos	vía oral
Luxemburgo	ORGANON N.V Kloosterstraat 6 NL-5349 AB Oss The Netherlands	PROVIGIL	100 mg	comprimidos	vía oral
Holanda	Cephalon France, 20 rus Charles Martigny, 94700 Maisons-Alfort, France	Modiodal, 100 mg tabletten	100 mg	comprimidos	vía oral
Polonia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, A-1010 Vienna, Austria	Vigil	100 mg	comprimidos	vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Cephalon France 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons-Alfort France	Modiodal	100 mg	comprimidos	vía oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edificio 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Modafinil Generis	100 mg	comprimidos	vía oral
Eslovaquia	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c 150 00, Prague, Czech Republic	Modafinil-Teva 100 mg	100 mg	comprimidos	vía oral
Eslovaquia	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010, Vienna, Austria	VIGIL 100 mg	100 mg	comprimidos	vía oral
España	CEPHALON FRANCE, 20, Rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	MODIODAL	100 mg	comprimidos	vía oral
España	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq.. 28003 Madrid Spain	MODAFINILO TEVA	100 mg	comprimidos	vía oral
Suecia	Cephalon France, 20, rue Charles Martigny 94700 Maisons Alfort France	Modiodal®	100 mg	comprimidos	vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Teva Sweden AB, Box 1070 251 10 Helsingborg, Sverige	Modafinil Teva	100 mg	comprimidos	vía oral
Reino Unido	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdon	Provigil 100mg Tablets	100mg	comprimidos	vía oral
Reino Unido	Cephalon UK Limited 1 Albany Place Hyde Way Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3BT United Kingdom	Provigil 200mg Tablets	200mg	comprimidos	vía oral
Reino Unido	Teva UK Limited, Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Modafinil 100mg Tablets	100mg	comprimidos	vía oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMA**



## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### Resumen general de la evaluación científica de los productos que contienen modafinilo (véase Anexo I)

#### 1. Introducción

El modafinilo es un fármaco que favorece el estado de vigilia. Está actualmente autorizado en 21 países europeos, y las indicaciones aprobadas varían según el Estado miembro. La somnolencia asociada a la narcolepsia es la única indicación aprobada en todos los Estados miembros en los que está autorizado el producto. Las otras indicaciones del modafinilo son somnolencia excesiva asociada a:

- hipersomnia idiopática (HI), aprobada en 4 Estados miembros;
- apnea obstructiva del sueño (AOS), aprobada en 11 Estados miembros;
- trastorno del sueño por trabajo en turnos (TSTT) crónico, moderado a grave, aprobada en 10 Estados miembros.

El modafinilo fue autorizado por primera vez en la UE en Francia, en junio de 1992. El mecanismo de acción no se conoce bien, pero los resultados más claros obtenidos en los distintos estudios realizados hasta la fecha son los referidos a los efectos inhibidores de la dopamina y los transportadores de norepinefrina.

En 2007, los problemas relacionados con trastornos psiquiátricos graves (pensamientos y conductas suicidas, síntomas de psicosis y manía) y con trastornos graves de la piel y del tejido subcutáneo (como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson) llevaron al Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) a revisar los datos obtenidos en ensayos clínicos y los informes espontáneos de reacciones adversas. Los datos obtenidos en ensayos clínicos eran especialmente preocupantes, porque relacionaban el uso de modafinilo en niños con el riesgo de trastornos graves de la piel que precisaban hospitalización. En consecuencia, se actualizó la Información del Producto para el modafinilo en toda Europa con la inclusión de advertencias reforzadas.

Un análisis realizado posteriormente por la MHRA reveló problemas adicionales con la relación entre beneficio y riesgo de algunas de las indicaciones para las que existen datos de eficacia muy limitados. Debido a los riesgos identificados recientemente de reacciones psiquiátricas y cutáneas que acompañan a los riesgos cardiovasculares, además de otros datos que indican el uso frecuente del medicamento para indicaciones no aprobadas y los problemas relacionados con el riesgo de abuso, uso incorrecto o desviación, el CHMP inició una revisión formal de la relación entre beneficio y riesgo del modafinilo por medio de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31.

En esta evaluación de la relación entre beneficio y riesgo del modafinilo en sus distintas indicaciones, el CHMP examinó los datos obtenidos en estudios preclínicos y clínicos, las notificaciones espontáneas, la bibliografía publicada y otros datos presentados por los TAC. También se consultó al Grupo de Asesoramiento Científico del CHMP (SAG).

#### 2. Eficacia

##### Narcolepsia

En los dos estudios en fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos presentados, los resultados obtenidos con respecto a los dos criterios objetivos de eficacia fueron similares y demostraron un beneficio estadísticamente significativo del modafinilo en comparación con el placebo. Se constataron también mejoras en los criterios subjetivos. En conjunto, estos estudios

demuestran la eficacia a corto plazo del modafinilo para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva en pacientes con narcolepsia.

No obstante, se hace notar que la relación entre dosis y respuesta no parece ser lineal. De hecho, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de modafinilo empleadas (200 y 400 mg) en ninguna de las determinaciones.

No se ha demostrado que la eficacia se mantenga a largo plazo, puesto que los datos disponibles a largo plazo no proceden de estudios controlados.

#### Apnea obstructiva del sueño

En los dos estudios en fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos presentados, se observó una mejora modesta en los parámetros objetivos evaluados. En el estudio 303, la administración de 200 mg y 400 mg de modafinilo prolongó el tiempo de mantenimiento de la vigilia (MWT) en 1,6 y 1,4 minutos, respectivamente, respecto al valor basal. Además, la diferencia entre modafinilo y placebo fue muy pequeña (6-10 %) para diferencias robustas en el MWT. En el estudio 402, el tiempo de latencia múltiple del sueño (MSLT) aumentó de un valor basal de 7,6 minutos a 8,6 minutos. Estas diferencias, aunque estadísticamente significativas, son tan pequeñas que llevan a cuestionar su importancia clínica. Después de 4 semanas de tratamiento, los sujetos del estudio 402 siguieron presentando valores de MSLT inferiores a lo normal (es decir, 10 minutos). Por otra parte, no se observaron diferencias significativas entre placebo y modafinilo en cuanto al porcentaje de pacientes que normalizaron sus valores de MSLT, lo que significa que no ha podido demostrarse la importancia clínica del efecto de este medicamento. En cambio, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros subjetivos (ESS y CGI-C).

Debe decirse que ninguno de los estudios incluyó una determinación objetiva de la somnolencia en los criterios de inclusión, lo que lleva a cuestionar también la idoneidad de la población incluida en el estudio.

Aunque se observaron pequeñas mejoras a corto plazo en las determinaciones objetivas del sueño, los efectos más pronunciados se observaron en las determinaciones subjetivas de la somnolencia. Los efectos del modafinilo en la somnolencia subjetiva deben interpretarse con precaución, debido a la posibilidad de desenmascaramiento del tratamiento durante los estudios como consecuencia del perfil neuropsiquiátrico del modafinilo.

El SAG consideró que en los pacientes con AOS que consiguen un estado plenamente optimizado con un tratamiento modificador de la enfermedad (como presión nasal positiva continua, CPAP) y en los que se han tratado todas las otras causas de somnolencia, el tratamiento con modafinilo es eficaz únicamente en una pequeña subpoblación de pacientes. Sin embargo, después de evaluar un análisis por subgrupos de pacientes con AOS basado en posibles factores de pronóstico, el CHMP concluyó que no había ningún subgrupo específico con una mayor probabilidad de eficacia del modafinilo. Además, se señaló que las diferencias que probablemente tuvieran importancia clínica en las determinaciones objetivas de la somnolencia entre modafinilo y placebo se limitaban a un porcentaje muy pequeño de la población de pacientes en los ensayos clínicos con modafinilo.

Al igual que en los estudios de la narcolepsia, no se observó ningún efecto de dosis-respuesta. En el estudio 303, la dosis de 400 mg no deparó diferencias mayores en el MWT ni una mejor puntuación en la escala ESS que la dosis de 200 mg.

Tampoco se ha demostrado su eficacia a largo plazo, puesto que los datos disponibles a largo plazo proceden de estudios no controlados en los que sólo se evaluaron parámetros subjetivos.

#### Trastorno del sueño por trabajo en turnos

En el estudio 305 (estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) se observó una mejora modesta, aunque estadísticamente significativa, en el MSLT. Ahora bien, la importancia

clínica de ese incremento es cuestionable porque, al final del estudio, los pacientes seguirían considerándose gravemente enfermos (según la clasificación ICSD-1, la enfermedad grave se corresponde generalmente con valores de MSLT por debajo de 5). Además, al final del estudio los pacientes presentaron la suficiente somnolencia como para cumplir los criterios de inclusión en el estudio (MSLT < 6 minutos).

Aunque se observó una mejora significativa en los valores de CGI-C y PVT en los sujetos tratados con modafinilo, ambos parámetros son determinaciones subjetivas y no está claro que sean válidos para este tipo específico de trastorno.

Aunque se notificó una disminución del número de accidentes o cuasi accidentes durante los desplazamientos diarios al trabajo, no se tuvo en cuenta ni el tipo ni la duración de dichos desplazamientos, ni se registraron los valores basales. Por lo tanto, esa información tiene una utilidad limitada.

Tampoco se ha demostrado la eficacia a largo plazo. Los datos existentes a largo plazo proceden de estudios no controlados, se basan en un parámetro subjetivo y no han conseguido demostrar un efecto significativo del modafinilo.

Después de haber consultado con el SAG, el CHMP concluyó que los efectos en las determinaciones tanto objetivas como subjetivas no proporcionaban pruebas claras de un efecto globalmente beneficioso.

### Hipersomnia idiopática

Los datos presentados en apoyo de esta indicación se refieren a un total de 6 pacientes, de los cuales al menos dos presentaban un exceso real de somnolencia por apnea del sueño. Aunque se cree que la prevalencia de hipersomnia idiopática es muy baja (entre 1/10 000 y 1/25 000 para la HI con un tiempo de sueño largo y entre 1/11 000 y 1/100 000 para la HI sin un tiempo de sueño largo), y se reconocen las dificultades para realizar estudios a gran escala, no se pueden extraer conclusiones a favor de la eficacia del producto con un conjunto de datos tan limitado.

### *3. Seguridad*

#### Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Se han notificado un total de 16 casos con el síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica/eritema multiforme en la fase posterior a la comercialización. Tres de ellos tuvieron un desenlace mortal y en la mayoría no pudo descartarse una relación causal. En los ensayos clínicos se han producido otros tres casos de reacciones adversas graves cutáneas graves (RAGC), lo que resulta especialmente preocupante porque la tasa de incidencia de esos acontecimientos suele ser baja. El hecho de que las tres RAGC observadas en los estudios clínicos de modafinilo afectaran a niños indica una incidencia mayor de tales reacciones en la población pediátrica.

La relación causal entre las reacciones de hipersensibilidad y el modafinilo está respaldada por los datos posteriores a la comercialización y los datos de ensayos clínicos. En los ensayos clínicos, todos los episodios relacionados con la hipersensibilidad fueron mencionados con más frecuencia en relación con modafinilo que con placebo. La asociación temporal contribuye también a confirmar la relación causal.

A pesar de no existir una definición clara de hipersensibilidad multiorgánica, los informes de reacciones alérgicas con afectación multiorgánica (incluido un caso bien documentado que tuvo un desenlace fatal) son motivo de especial preocupación. Al tratarse de un tipo de acontecimientos poco frecuentes, la observación de casos en el contexto de un estudio clínico no era un hecho previsible, por lo que se considera indicativa de una incidencia mayor de la esperada en un principio.

## Trastornos del sistema nervioso

Se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas graves que afectan al sistema nervioso y que se atribuyen al modafinilo, como trastornos cerebrovasculares, convulsiones y síntomas extrapiramidales. Este tipo de acontecimientos se ha observado también en estudios clínicos y, en muchos de ellos, el tiempo transcurrido hasta su aparición sugiere una asociación temporal con el producto. En algunos casos se ha descrito también la reanudación o suspensión positiva de la exposición al fármaco. En los ensayos clínicos, todos los episodios relacionados con el sistema nervioso, salvo cefalea, mareo y cataplejía, se produjeron casi exclusivamente en los pacientes tratados con modafinilo.

## Trastornos psiquiátricos

Se han notificado espontáneamente un número considerable de reacciones adversas relacionadas con trastornos psiquiátricos: 517 casos de hostilidad/agresividad (4 de ellos con un desenlace mortal), 331 casos de psicosis/trastornos psicóticos (1 de ellos con un desenlace mortal), 330 casos de depresión y 118 casos de suicidio/autolesiones (15 de ellos con un desenlace mortal). La mayoría de las notificaciones espontáneas analizadas indican que los acontecimientos aparecen en los primeros meses de tratamiento con modafinilo y se ha descrito también una suspensión o reanudación positiva de la exposición al fármaco.

El porcentaje de pacientes que experimentan un acontecimiento adverso psiquiátrico en los ensayos clínicos es también significativo, especialmente si se compara con placebo. En los ensayos clínicos, los acontecimientos más frecuentes que motivaron la retirada del estudio fueron insomnio, ansiedad, depresión y agitación. Además, se notificaron algunos casos de ideaciones suicidas, hostilidad, agresividad y episodios psicóticos.

## Trastornos cardiovasculares

En una revisión de la base de datos de farmacovigilancia del TAC se encontraron 873 notificaciones espontáneas de trastornos cardiovasculares, 171 de ellos graves y 17 con un desenlace mortal. Entre ellos había 69 acontecimientos de *torsade de pointes*/prolongación de QT, 405 casos de arritmias cardíacas, 74 casos de insuficiencia cardíaca, 205 casos de hipertensión, 462 casos de miocardiopatía y 57 casos de cardiopatía isquémica. En algunos casos se notificó una suspensión y/o reanudación positiva de la exposición al fármaco.

En estudios controlados con placebo, algunos acontecimientos cardiovasculares se produjeron casi exclusivamente en el grupo tratado con modafinilo, entre ellos algunos casos serios de dolor torácico moderado, atribuido a prolapso sintomático de la válvula mitral, aumento de la frecuencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, palpitaciones, síncope y bradicardia. En tres casos el desenlace fue mortal (miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y síncope).

Se destaca que en una serie de casos que motivaron la suspensión del tratamiento, se apreció una asociación temporal muy estrecha entre el modafinilo y los acontecimientos, y que muchos de ellos se produjeron en pacientes jóvenes sin factores de riesgo conocidos. El elevado número de notificaciones espontáneas parece respaldar esta asociación. A pesar de que la mayoría de los informes espontáneos parecen estar mal documentados, muchos incluyeron información sobre la suspensión o reanudación de la exposición al fármaco, lo que también respalda una relación causal del modafinilo con el aumento del riesgo cardiovascular.

La tasa más alta de acontecimientos adversos observados en el grupo de modafinilo en los estudios de la AOS es motivo de especial preocupación, debido a los riesgos cardiovasculares conocidos en esta población. En estudios controlados con placebo en esta indicación, 6 pacientes tuvieron que ser retirados del grupo de modafinilo debido a un acontecimiento adverso cardiovascular, frente a sólo un paciente que tuvo que ser retirado en el grupo de placebo. Las enfermedades cardiovasculares concomitantes en la AOS dificultan la interpretación de esta observación. No obstante, en los estudios

clínicos del modafinilo se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares que parece mantenerse para todas las indicaciones y no es exclusiva de los pacientes con AOS.

#### Niños y adolescentes

El modafinilo no está autorizado para uso pediátrico, pese a lo cual se han descrito algunas reacciones adversas graves en niños. Concretamente en lo que respecta a trastornos graves de la piel, los datos indican una mayor incidencia en la población pediátrica.

#### Embarazo y lactancia

Aunque algunos de los estudios preclínicos han demostrado toxicidad para la reproducción, los datos disponibles en seres humanos no son suficientes para saber si existe toxicidad en los seres humanos durante el embarazo y la lactancia.

#### Riesgo de abuso, uso incorrecto y desviación

En una búsqueda realizada en la base de datos de farmacovigilancia del TAC se encontraron 485 casos de abuso, uso incorrecto, dependencia y tolerancia asociados al modafinilo. Entre 1999 y 2007 se llevó a cabo un programa de seguimiento para evaluar el riesgo de abuso y uso incorrecto del modafinilo, que consistió en un seguimiento por Internet de referencias y mensajes relacionados con este fármaco. El uso incorrecto y el uso ilegal representaron menos del 3 % de los mensajes enviados a través de Internet. No obstante, se han dado casos de uso del modafinilo para aumentar el rendimiento.

Los datos presentados por el TAC sobre el abuso, el uso incorrecto y la desviación no permiten extraer ninguna conclusión sobre el riesgo de abuso y uso incorrecto de este medicamento, pero es posible que estos resultados se hayan visto afectados por el hecho de no haber incluido a poblaciones relevantes (como estudiantes).

#### Uso para indicaciones no aprobadas

Casi la mitad de todos los acontecimientos adversos notificados con relación al modafinilo parecen producirse cuando este medicamento se utiliza para indicaciones no aprobadas.

#### *4. Relación global entre beneficio y riesgo*

Una vez examinados los datos presentados, el Comité considera que el modafinilo se asocia a un riesgo infrecuente de reacciones cutáneas graves o potencialmente mortales. Este riesgo parece ser mayor en los niños.

Se han observado también acontecimientos psiquiátricos graves y relacionados con el sistema nervioso, como ideaciones suicidas, episodios psicóticos y depresión, que se atribuyen al modafinilo.

Se han documentado acontecimientos adversos cardiovasculares, como hipertensión arterial y arritmias, que se atribuyen al modafinilo. El perfil cardiovascular del modafinilo plantea un problema especial en los pacientes con AOS, por su riesgo basal ya elevado.

El Comité consideró que los datos que demuestran la eficacia clínicamente significativa de los productos que contienen modafinilo en la somnolencia excesiva asociada al trastorno por apnea obstructiva del sueño, el trastorno del sueño por trabajo en turnos y la hipersomnia idiopática son muy limitadas y que, en consecuencia, cualquier posible beneficio para los pacientes es menor que los riesgos identificados.

En la narcolepsia, sin embargo, se han realizado estudios clínicos doble ciego y controlados que demuestran de forma clara y significativa los beneficios del modafinilo, tanto en determinaciones

objetivas como subjetivas. En consecuencia, se considera que la relación entre beneficio y riesgo es favorable para esta indicación en condiciones normales de uso.

No obstante, ante los problemas de seguridad encontrados en esta revisión, se considera necesaria la adopción de medidas de minimización de riesgos para garantizar un uso seguro y eficaz del producto. En consecuencia, se recomienda la actualización del resumen de las características del producto para reflejar las reacciones adversas cutáneas, de hipersensibilidad, neuropsiquiátricas y cardiovasculares observadas. Se considera también necesaria la inclusión de una contraindicación en los pacientes con hipertensión arterial no controlada o arritmia cardíaca, para evitar complicaciones graves en los pacientes con estas enfermedades concomitantes.

La aparición de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, así como de reacciones neuropsiquiátricas, parece estar estrechamente relacionada con la dosis de modafinilo. Por consiguiente, el tratamiento con modafinilo debe iniciarse siempre con la dosis más baja recomendada (200 mg), para aumentarlo gradualmente hasta alcanzar 400 mg solo en los pacientes con una respuesta insuficiente.

En el resumen de las características del producto se debe indicar también con claridad que no se recomienda el uso de modafinilo en poblaciones pediátricas, ni durante el embarazo y la lactancia.

Los importantes problemas de seguridad que se han identificado en esta revisión (reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, acontecimientos cardiovasculares) justifican la necesidad de realizar nuevos estudios. Debe obtenerse también información adicional sobre el uso durante el embarazo y la lactancia, el riesgo de abuso, uso incorrecto y desviación y el uso para indicaciones no aprobadas.

#### *5. Procedimiento de revisión*

Tras conocerse las conclusiones y recomendaciones del CHMP sobre los medicamentos que contienen modafinilo, un TAC presentó motivos detallados para solicitar la revisión del dictamen del CHMP.

#### **Motivos detallados para solicitar la revisión del dictamen del CHMP presentados por el titular de la autorización de comercialización**

El TAC expresó su desacuerdo con el dictamen del CHMP y centró sus alegaciones en la reconsideración de los puntos siguientes:

- El dictamen no reflejó debidamente los datos que apoyan la eficacia del modafinilo en la indicación de somnolencia excesiva asociada a apnea obstructiva del sueño. En concreto, el TAC planteó las siguientes cuestiones en sus motivos detallados:
  - la importancia clínica de las diferencias observadas en determinaciones objetivas de la vigilia;
  - la idoneidad de los criterios de participación en los estudios;
  - la ausencia de datos indicativos de un posible desenmascaramiento;
  - el beneficio para algunos grupos específicos de pacientes.
- Interpretación errónea de los riesgos asociados al modafinilo
- En el dictamen se aprobó una Información del Producto que no refleja debidamente todos los datos de seguridad del modafinilo

A petición del TAC, el CHMP reunió a un Grupo de asesoramiento científico (SAG) sobre NCC durante el procedimiento de revisión.

Tras examinar los datos presentados, el CHMP reconoce la existencia de un efecto a corto plazo del modafinilo en todas las variables medidas. No obstante, la magnitud del efecto es pequeña y no refleja necesariamente un beneficio clínicamente significativo. El modafinilo no trata la causa subyacente de la obstrucción y, en un entorno clínico en el que se espera que los tratamientos duren bastante tiempo, la ausencia de datos controlados sobre la eficacia a largo plazo es un problema.

El perfil cardiovascular del modafinilo sigue siendo el problema más importante en la población de AOS por su riesgo basal ya elevado. Se sigue considerando necesario disponer de datos adecuados sobre la seguridad cardiovascular del modafinilo en pacientes con AOS para poder evaluar la magnitud del problema. En las conversaciones con el TAC se destacó que en los ensayos clínicos se había producido una elevación media de la presión arterial sistólica de 2-3 mm Hg durante la extensión a largo plazo de estudios fundamentales. Puede que ese incremento absoluto parezca pequeño, pero si se considera el riesgo cardiovascular asociado a esta población y el hecho de que se trata de una consecuencia asintomática del tratamiento, no puede ser ignorado. El Comité consideró que otras medidas de minimización de riesgos no resolverían debidamente el problema, puesto que no se ha determinado plenamente la magnitud del riesgo. Al no haber cambiado la opinión del Comité sobre la información de seguridad después de la revisión, tampoco se ha modificado la Información del Producto.

## Motivos de la modificación del resumen de las características del producto y el prospecto

Considerando

- que el CHMP examinó la remisión efectuada de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos que contienen modafinilo;
- que el Comité examinó todos los datos disponibles presentados sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos que contienen modafinilo;
- que el Comité concluyó que existen riesgos importantes relacionados con el uso de modafinilo, como el riesgo de trastornos cardiovasculares graves, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos cutáneos y de hipersensibilidad;
- que el Comité opinó que los datos que demuestran una eficacia clínicamente significativa de los productos que contienen modafinilo en la somnolencia excesiva asociada al trastorno por apnea obstructiva del sueño, el trastorno del sueño por trabajo en turnos y la hipersomnia idiopática son muy limitados y que, por tanto, cualquier posible beneficio para los pacientes es menor que los riesgos identificados;
- que el Comité concluyó, por tanto, que la relación entre beneficio y riesgo:
  - es positiva en condiciones normales de uso para la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia;
  - no es positiva en condiciones normales de uso para la somnolencia excesiva asociada a la apnea obstructiva del sueño;
  - no es positiva en condiciones normales de uso para la somnolencia excesiva asociada al trastorno del sueño por trabajo en turnos;
  - no es positiva en condiciones normales de uso para la somnolencia excesiva asociada al hipersomnia idiopática.

En consecuencia, el CPMP ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización, sujetas a las condiciones establecidas en el Anexo IV, con las modificaciones que se indican en el Anexo III en el resumen de las características del producto y el prospecto para los productos que contienen modafinilo (véase Anexo I).



### **ANEXO III**

#### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTO**

**Nota: Esta Ficha Técnica y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.**

**Tras la emisión de la Decisión de la Comisión las Autoridades Competentes de cada Estado Miembro, en coordinación con el Estado Miembro de Referencia, actualizarán la información del producto según sea necesario. Por consiguiente, esta Ficha Técnica y prospecto puede no representar necesariamente el texto actual.**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Medicamentos que contienen modafinilo (ver Anexo I) 100 mg comprimidos  
Medicamentos que contienen modafinilo (ver Anexo I) 200 mg comprimidos  
Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

[Para completar a nivel nacional]

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

[Para completar a nivel nacional]

## **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 pre-existentes (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

arritmias o hipertensión de moderada a grave y no reinstaurarse hasta que la condición clínica se haya 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 de la CYP junto con este medicamento, como la carbamazepina y el fenobarbital, pueden reducir la concentración plasmática de modafinilo. Debido a una posible inhibición de la CYP2C19 provocada por el modafinilo y la supresión de la 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 déficit de CYP2D6 (aproximadamente un 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 mellitus, 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, migraña, temblores, vértigo, estimulación del SNC, hipoestesia, incoordinación, trastorno del movimiento, trastorno del habla, alteración del gusto.

#### **Trastornos oculares**

Frecuentes: visión borrosa

Poco frecuentes: visión anormal, sequedad ocular

#### **Trastornos cardiacos**

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, necrólisis 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 fármacos, incluyeron insomnio, síntomas del sistema nervioso central como inquietud, desorientación, confusión, excitación y alucinaciones; trastornos digestivos como náuseas y diarrea; y trastornos cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, hipertensión y dolor torácico.

### Tratamiento:

Se debe considerar la inducción de la émesis o el lavado gástrico. Se recomienda la hospitalización y vigilancia de la condición psicomotora, control o vigilancia cardiovascular hasta la resolución de 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 adenililciclase, 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  $\alpha_1$ . 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  $\alpha_1$ , prazosina, en otros sistemas de ensayo (p.ej. conducto deferente) que responden a los agonistas de adrenoceptores  $\alpha$ , 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 (CPAP) ha sido 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 a 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 de modafinilo tras dosis múltiples es de aproximadamente 15 horas.

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica severa (aclaramiento de creatinina hasta 20 ml/min) no afectó de modo significativo 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 evidencia de 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 plasma.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.2 Incompatibilidades**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.3 Periodo de validez**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Nombre y dirección

teléfono

fax

e-mail

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

[Para completar a nivel nacional]

**PROSPECTO**

## PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Medicamentos que contienen modafinilo 100 mg comprimidos  
Medicamentos que contienen modafinilo 200 mg comprimidos

Modafinilo

### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Medicamentos que contienen modafinilo y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Medicamentos que contienen modafinilo
3. Cómo tomar Medicamentos que contienen modafinilo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Medicamentos que contienen modafinilo
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE MODAFINILO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de los comprimidos es modafinilo.

Modafinilo se puede usar por adultos que sufren de narcolepsia para ayudarles a mantenerse despiertos.

La narcolepsia es una condición que provoca una somnolencia diurna excesiva y una tendencia a dormirse de forma repentina en situaciones inadecuadas (ataques de sueño). Modafinilo puede mejorar la narcolepsia y reducir la probabilidad de que sufra ataques de sueño aunque también pueden haber otras vías para mejorar su condición y su médico le informará de ellas.

## 2. ANTES DE TOMAR MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN MODAFINILO

### No tome medicamentos que contienen modafinilo

- si es **alérgico** (hipersensible) a modafinilo o a cualquiera de los demás componentes de estos comprimidos (ver sección 6 “Composición de los medicamentos que contienen modafinilo”).
- si sufre de **irregularidad en los latidos del corazón**
- si tiene la **presión sanguínea alta moderada o grave, no controlada** (hipertensión).

### Tenga especial cuidado con los medicamentos que contienen modafinilo

- si padece **problemas del corazón** o **presión sanguínea alta**. Su médico le practicará controles regulares mientras esté en tratamiento con medicamentos que contienen modafinilo.
- si alguna vez ha padecido **depresión, abatimiento, ansiedad, psicosis** (pérdida de contacto con la realidad) o **manía** (hiperexcitación o sentimiento de exaltación del humor ) o **trastorno bipolar**, puesto que los medicamentos que contienen modafinilo pueden empeorar su condición.
- 
- si padece una **enfermedad del riñón** o **del hígado** (puesto que necesitará tomar una dosis menor).
- si en el pasado ha tenido problemas con el **alcohol** o con **drogas**.

**Los niños de edad inferior a 18 años no deben tomar este medicamento.**

### **Otros aspectos a comentar con su médico o su farmacéutico**

Algunas personas han notificado **pensamientos o comportamientos suicidas** o **agresivos** mientras tomaban este medicamento. **Informe a su médico inmediatamente** si nota que se encuentra **deprimido, siente agresividad u hostilidad** hacia otras personas o tiene **pensamientos suicidas** u otros cambios en su comportamiento (ver sección 4). Puede pedirle a un miembro de su familia o un amigo cercano que le ayude a vigilar si presenta signos de depresión u otros cambios en su comportamiento.

Este medicamento puede hacerle sentir que lo necesita (dependencia) tras usarlo durante largo tiempo. Si necesita tomarlo durante una largo período de tiempo, su médico controlará periódicamente si sigue siendo el medicamento apropiado para usted.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los medicamentos que contienen modafinilo y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente y es posible que su médico necesite ajustar las dosis que esté tomando. Es especialmente importante si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos junto con medicamentos que contienen modafinilo

- **Anticonceptivos** hormonales (incluidos píldora anticonceptiva, implantes, dispositivos intrauterinos (DIUs) y parches). Deberá considerar otros métodos anticonceptivos mientras tome medicamentos que contienen modafinilo y durante al menos dos meses más tras interrumpir el tratamiento, puesto que los medicamentos que contienen modafinilo disminuyen su eficacia.
- **Omeprazol** (para la acidez de reflujo, indigestión o úlceras).
- Medicamentos antivirales para el tratamiento de la infección del VIH (inhibidores de la proteasa p.ej. indinavir o ritonavir).
- **Ciclosporina** (utilizada para prevenir el rechazo de órganos trasplantados o para la artritis o la psoriasis).
- Medicamentos para la **epilepsia** (p.ej. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína).
- Medicamentos para la **depresión** (p.ej. amitriptilina, citalopram o fluoxetina) o la **ansiedad** (p.ej. diazepam).
- Medicamentos para diluir la sangre (p.ej. **warfarina**). Su médico controlará su tiempo de coagulación durante el tratamiento.
- Antagonistas de los canales del calcio o beta-bloqueantes para la **presión sanguínea alta** o problemas cardíacos (p.ej. amlodipino, verapamilo o propranolol).
- Estatinas, medicamentos para reducir el **colesterol** (p.ej. atorvastatina o simvastatina).

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada (o cree que pudiera estarlo), si está planeando quedarse embarazada o está en período de lactancia, no debe tomar medicamentos conteniendo modafinilo. No se conoce si este medicamento puede dañar al feto.

Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados para usted mientras esté en tratamiento con medicamentos que contienen modafinilo (y dos meses después de interrumpirlo) o si tiene cualquier otra duda.

### **Conducción y uso de máquinas**

Los medicamentos que contienen modafinilo pueden producir visión borrosa o mareos en 1 de cada 10 pacientes. Si nota alguno de estos efectos o nota que aún siente somnolencia mientras toma esta medicación, evite conducir vehículos o utilizar máquinas.

## **Información importante sobre algunos de los componentes de medicamentos que contienen modafinilo**

[Para completar a nivel nacional]

### **3. CÓMO TOMAR MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN MODAFINILO**

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de los medicamentos que contienen modafinilo indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua.

#### **Adultos**

La dosis habitual es de 200 mg al día. Se puede tomar una vez al día (por la mañana) o repartida en dos dosis al día (100 mg por la mañana y 100 mg a mediodía).

En determinados casos, es posible que su médico decida aumentarle la dosis diaria hasta 400 mg.

#### **Pacientes ancianos (edad superior a 65 años)**

La dosis habitual es de 100 mg al día. Se puede tomar una vez al día (por la mañana) o repartida en dos dosis al día (50 mg por la mañana y 50 mg a mediodía).

Su médico únicamente aumentará la dosis diaria (hasta un máximo de 400 mg al día) si usted no padece trastornos de hígado o riñón.

#### **Adultos con trastornos graves de hígado o riñón**

La dosis habitual es de 100 mg al día.

Su médico revisará periódicamente el tratamiento para comprobar que es adecuado para usted.

#### **Si toma más medicamento que contienen modafinilo del que debiera**

Si usted ha tomado demasiados comprimidos, puede sentir malestar, inquietud, desorientación, confusión o excitación. También puede experimentar dificultades para dormir, diarrea, alucinaciones (sensaciones que no son reales), dolor torácico, un cambio en la velocidad de los latidos de su corazón o un aumento de su presión sanguínea.

Contacte el departamento de emergencias del hospital más cercano o consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Lleve consigo este prospecto y el resto de los comprimidos.

#### **Si olvidó tomar el medicamento que contiene modafinilo**

Si olvida tomar su medicamento, tome la siguiente dosis en el momento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, los medicamentos que contienen modafinilo pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Interrumpa la toma** de este medicamento e **informe inmediatamente a su médico** si

- Padece jadeo repentino, dificultad respiratoria o comienza a experimentar hinchazón de la cara, de la boca o la garganta.
- Padece erupción cutánea o picor (especialmente si afectan a todo el cuerpo). Las erupciones cutáneas graves pueden causar ampollas o descamación de la piel, llagas en la boca, ojos, nariz o genitales. También puede padecer un aumento de la temperatura corporal (fiebre) y presentar resultados anormales en los análisis de sangre.



- Nota cualquier cambio en su salud mental y bienestar. Estos signos pueden incluir:
  - o cambios de humor o pensamientos anormales,
  - o agresión u hostilidad,
  - o olvidos o confusión,
  - o sensación de extrema felicidad,
  - o hiperexcitación o hiperactividad,
  - o ansiedad o nerviosismo,
  - o depresión, pensamientos o comportamiento suicida,
  - o agitación y/o psicosis (pérdida de contacto con la realidad que puede incluir ideas delirantes o sensaciones que no son reales), sentimiento de aislamiento o trastorno de la personalidad.

Otros efectos secundarios incluyen los siguientes:

Efectos secundarios **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de cabeza

Efectos secundarios **frecuentes** (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Mareos
- Somnolencia, cansancio extremo o dificultad para conciliar el sueño (insomnio)
- Sensación de latidos, que pueden ser más rápidos de lo normal
- Dolor en el pecho
- Rubor
- Sequedad de boca
- Pérdida de apetito, malestar, dolor de estómago, indigestión, diarrea o estreñimiento
- Debilidad.
- Entumecimiento u hormigueo en manos o pies
- Visión borrosa
- Resultados anormales en los análisis de sangre que muestran la función del hígado (aumento de los enzimas hepáticos).

Efectos secundarios **poco frecuentes** (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de los músculos, debilidad de los músculos, calambres en las piernas, dolor en las articulaciones, espasmos o temblores
- Vértigo (sensación de que la cabeza da vueltas)
- Dificultad para mover los músculos suavemente u otras dificultades de movimiento, tensión en los músculos, dificultades de coordinación
- Síntomas de fiebre del heno incluidos goteo y picores en la nariz u ojos lagrimosos
- Aumento de la tos, asma o falta de aliento
- Erupción en la piel, acné o picores en la piel
- Sudoración
- Cambios en la presión sanguínea (aumento o disminución), alteración del registro del corazón (ECG) y latidos del corazón irregulares o inusualmente lentos
- Dificultad para tragar, hinchazón de la lengua o llagas en la boca
- Exceso de gases, reflujo (regurgitación del líquido del estómago), aumento del apetito, cambios de peso, sed o alteración del gusto
- Ganas de vomitar
- Migraña
- Trastornos al hablar
- Diabetes con aumento del azúcar en sangre
- Aumento del colesterol en sangre
- Hinchazón de manos y pies
- Interrupción del sueño o sueños anormales
- Pérdida de apetito sexual
- Hemorragia nasal, dolor de garganta o inflamación de los conductos nasales (sinusitis)
- Visión anormal o sequedad de ojos
- Orina anormal o mayor frecuencia de micción
- Trastornos menstruales

- Resultados anormales en los análisis de sangre que muestran cambios en los glóbulos blancos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN MODAFINILO**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No tome este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y el blister después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de los medicamentos que contienen modafinilo**

Cada comprimido contiene modafinilo (100 mg ó 200 mg) como principio activo. Los comprimidos también contienen [para completar a nivel nacional] como componentes no activos.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

[Para completar a nivel nacional]

### **Titular de la autorización de comercialización y responsables de la fabricación**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

### **Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

### **Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

[Para completar a nivel nacional]

## **ANEXO IV**

### **CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas en su caso por el Estado miembro de referencia, deben asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

### **Comunicación**

Los TAC deberán informar a los profesionales sanitarios del resultado de esta revisión del modafinilo a través de una carta de comunicación directa con los profesionales sanitarios (DHPC) que se enviará el lunes después de haber transcurrido 5 días desde la adopción de la Decisión de la Comisión Europea. Los mensajes básicos han sido acordados con el CHMP y todos los Estados miembros se asegurarán de que se incluya la información relevante en la traducción a su lengua nacional, si procede.

### **Efectos cardiovasculares**

Los TAC presentarán, en los tres meses siguientes a la Decisión de la Comisión, un análisis de la viabilidad de un estudio epidemiológico de la seguridad cardiovascular. Los criterios de valoración en este estudio serán: primer infarto de miocardio, muerte cardiovascular, hospitalización cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Si el análisis de la viabilidad indica que se puede realizar un estudio científicamente válido, correctamente diseñado y con la potencia suficiente, el TAC se compromete a presentar un protocolo detallado en el plazo de dos meses y a presentar el informe final del estudio en los seis meses siguientes a la finalización del mismo.

### **Uso para indicaciones no aprobadas**

Los TAC realizarán un estudio retrospectivo del uso de modafinilo en el ámbito de la atención primaria, con recogida y análisis de datos obtenidos, como mínimo, de la base de datos GPRD (*General Practice Research Database*) del Reino Unido. Se considerará también el uso de bases de datos de otros países de la UE, como la base de datos PHARMO (*Institute for Drug Outcomes Research*) en los Países Bajos y CegeDim en Francia. El estudio debe iniciarse en los dos meses siguientes a conocerse la Decisión de la Comisión, y el informe final debe presentarse en los seis meses siguientes al inicio del estudio.

### **Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad**

Los TAC realizarán un estudio farmacoepidemiológico utilizando grandes bases de datos cruzadas de casos notificados en los Estados Unidos para evaluar la incidencia del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Está previsto iniciar el estudio en septiembre de 2010 y presentar el informe final en el cuarto trimestre de 2011.

Los TAC seguirán vigilando las reacciones cutáneas graves en el registro alemán de Reacciones Adversas Graves Cutáneas (RAGC). Los datos se presentarán en los próximos IPS del modafinilo.

### **Abuso, uso incorrecto y desviación**

Los TAC tendrán acceso y presentarán datos del estudio sobre el uso recreativo y la desviación del modafinilo entre los estudiantes universitarios del Reino Unido, que se está realizando en el Centro de Salud Pública de la Facultad de Farmacia de la Universidad John Moores de Liverpool. Los datos deben presentarse en cuanto los investigadores dispongan de ellos. Las actualizaciones de los datos del estudio se presentarán en los próximos IPS del modafinilo.

### **Embarazo y lactancia**

Un TAC ha establecido un registro de embarazos en Estados Unidos para recoger sistemáticamente información sobre el efecto de la exposición a modafinilo en mujeres en edad fértil durante el embarazo y el parto. Las actualizaciones de los datos de este registro se presentarán en los próximos IPS del modafinilo.

Una vez conocida la Decisión de la Comisión, los TAC tendrán que presentar una versión actualizada del Plan de Gestión de Riesgos a las autoridades nacionales competentes, en la que tengan en cuenta todas las recomendaciones del CHMP durante el procedimiento e incluyan todos los estudios descritos como condiciones de la autorización de comercialización.