

**STAVIGILE**  
**modafinila**  
**200 mg**  
**Comprimidos simples**

---

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

---

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:**

Comprimidos contendo 200 mg de modafinila. Embalagem com 30 comprimidos.

**COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido de STAVIGILE contém:

modafinila...	200 mg
Excipientes q.s.p.....	1 comprimido

(lactose, crospovidona, povidona, lactose anidra, dióxido de silício, talco, estearil fumarato de sódio).

---

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

STAVIGILE é um medicamento que tem como substância ativa, a modafinila, que age no cérebro para aumentar o estado de vigília (estado de se manter acordado).

**POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

STAVIGILE está indicado para tratar a sonolência excessiva associada à narcolepsia. Na narcolepsia é comum a presença de episódios de sono incontroláveis, freqüentemente em horas inapropriadas, como por exemplo, durante a alimentação, durante a conversação, etc. Este medicamento trata os sintomas da sonolência. Outros tratamentos indicados pelo seu médico para auxiliar sua condição médica latente devem ser usados regularmente.

**QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**CONTRA-INDICAÇÕES**

STAVIGILE não deve ser utilizado em caso de reação alérgica à modafinila ou a qualquer componente de sua formulação.

Este medicamento não deve ser usado em caso de gravidez e durante a amamentação; no caso de hipertensão (aumento da pressão sanguínea) moderada ou severa não tratada; ou ritmo cardíaco anormal (arritmias).

**ADVERTÊNCIAS**

STAVIGILE não deve ser utilizado por pessoas que tenham doença severa no fígado ou com pressão alta moderada ou severa não tratada.

A modafinila pode provocar reações alérgicas na pele ou em outros locais. Caso você apresente manchas na pele, inchaço nos lábios, olhos ou garganta, falta de ar, dificuldade para engolir ou rouquidão, entre imediatamente em contato com seu médico ou procure um serviço de emergência, levando a bula de STAVIGILE.

**PRECAUÇÕES**

Avise seu médico se você apresentar algumas das condições abaixo:

- Doença cardíaca;
- Ritmo cardíaco anormal conhecido (arritmias);
- Hipertensão arterial;
- Doença no fígado ou nos rins.

A modafinila pode causar em algumas pessoas tontura, alterações no raciocínio, dificultar o controle de movimentos, ou turvação nos olhos. Certifique-se de suas reações antes da realização de tarefas perigosas ou que exijam atenção e vigília; como operar máquinas e/ou dirigir veículos.

STAVIGILE pode reduzir a eficácia das pílulas anticoncepcionais por até um mês após descontinuação da medicação. Procure orientação médica.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Avise seu médico da utilização de qualquer um dos medicamentos abaixo:

- Tratamento de epilepsia, principalmente fenitoína;
- Pílulas anticoncepcionais orais;
- Tratamento para depressão ou ansiedade, ou com pílulas para dormir;
- Tratamento de distúrbios de coagulação, com varfarina;
- Ciclosporinas (imunossupressores usados para cirurgias de transplante, e também para tratamento de artrite ou psoríase);
- Antiretrovirais para tratamento de infecções do tipo HIV (conhecidos como inibidores da protease);
- Tratamento de hipertensão ou problemas cardíacos (conhecidos como bloqueadores dos canais de cálcio);
- Alguns medicamentos para tratamento de colesterol alto (conhecidos como estatinas);
- Qualquer outro medicamento que você utilize, inclusive aqueles sem prescrição médica.

Embora este medicamento apresente baixo potencial para dependência, a chance disto durante o tratamento a longo prazo não pode ser completamente descartada.

A ingestão de álcool deve ser evitada durante o tratamento com a modafinila.

## **GRUPOS DE RISCO**

### **Gravidez e lactação**

STAVIGILE não deve ser usado durante a gravidez ou amamentação.

O médico deve ser avisado em caso de ocorrência de gravidez ou sobre a intenção de engravidar durante o tratamento com a modafinila.

STAVIGILE pode aumentar o risco potencial de gravidez quando da utilização concomitante com contraceptivos esteroidais ou por pelo menos 1 mês após a interrupção do tratamento com STAVIGILE.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Uso pediátrico:** STAVIGILE não deve ser usado em crianças ou adolescentes com menos de 16 anos de idade.

**Pacientes Idosos:** a segurança e a eficácia do uso da modafinila em pacientes com mais de 65 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A eliminação da modafinila e de seus metabólitos pode estar reduzida nos idosos, se necessário, o médico recomendará ajuste da dosagem.

### **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**

Pacientes com doença severa no fígado devem ter sua dose reduzida pela metade.

Não existem informações adequadas para determinação da eficácia e segurança da dosagem em pacientes com insuficiência renal.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária inferior a 16 anos de idade.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser prejudicial para a sua saúde.**

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Os comprimidos de STAVIGILE devem ser tomados com auxílio de líquido, em dose única, pela manhã. As doses poderão também ser divididas em duas tomadas, sendo uma pela manhã e outra ao meio dia, a critério médico.

**Esquecimento de dose:** se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, mas se estiver perto do horário da próxima dose, espere e despreze a dose esquecida. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

#### **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Os efeitos adversos comumente observados durante o uso da modafinila foram: reações alérgicas como coceira ou inchaços nas mãos ou face; inchaço ou formigamento na boca ou garganta, dor no peito, problemas respiratórios; alterações nos batimentos cardíacos, agitação, agressividade, confusão ou excitação; dormência; formigamento ou queimação nas mãos, braços, pernas ou pés; náusea severa, vômitos ou diarreia; tremores; sangramento anormal, hematomas ou fraqueza; pensamentos ou comportamentos anormais.

Se você sentir ansiedade, nervosismo, problemas para dormir, dor nas costas, dor de cabeça, náusea, diarreia, mal estar no estômago, perda de apetite, coriza; dor de garganta; fale com seu médico.

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

#### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO?**

No caso da utilização accidental de uma quantidade excessiva do medicamento, avise o médico imediatamente ou procure um pronto socorro, levando a bula deste medicamento.

#### **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30 °C, protegido da luz e umidade.

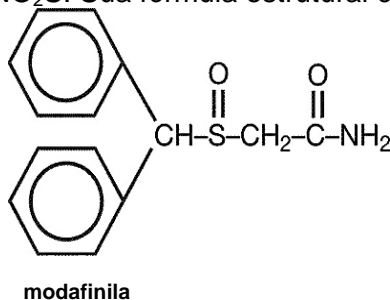
O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa.

---

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **DESCRIÇÃO e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

STAVIGILE tem como princípio ativo a modafinila. A modafinila é um composto racêmico, denominado quimicamente como 2-[(difenilmetil)-sufinil] acetamida, com peso molecular de 273,36 e fórmula empírica  $C_{15}H_{15}NO_2S$ . Sua fórmula estrutural é:



A modafinila apresenta-se como um pó cristalino branco a quase branco, praticamente insolúvel em água e em ciclohexano; e fracamente solúvel em metanol e acetona.

### **FARMACODINÂMICA**

STAVIGILE é um estimulante não anfetamínico que promove o estado de vigília. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas seu efeito parece estar ligado a uma potencialização da atividade  $\alpha$ -1-adrenérgica especificamente a nível cerebral, promovendo o estado de vigília como os agentes simpatomiméticos; embora seu perfil farmacocinético não seja idêntico ao das aminas simpatomiméticas (anfetamina e metilfenidato).

Em concentrações farmacologicamente significativas, a modafinila não se liga potencialmente aos receptores importantes para a regulação do sono/vigília, incluindo os da norepinefrina, serotonina, dopamina, GABA, adenosina, histamina-3, melatonina ou benzodiazepínicos. A modafinila também não inibe as atividades da MAO-b ou fosfodiesterases II-V.

A modafinila não age direta ou indiretamente como agonista no receptor dopaminérgico, e não apresentou atividade em vários modelos pré-clínicos *in vivo* capazes de detectar o aumento da atividade dopaminérgica. *In vitro*, a modafinila se liga ao sítio de recaptação da dopamina levando ao aumento da dopamina extracelular, mas sem aumentar sua liberação. Num modelo pré-clínico, a vigília induzida pela anfetamina, mas não pela modafinila, foi antagonizada pelo haloperidol (antagonista do receptor dopaminérgico).

A modafinila não parece ser um agonista direto ou indireto alfa1-adrenérgico. Embora a vigília induzida pela modafinila possa ser atenuada por um antagonista do receptor adrenérgico alfa1, a prazosina, a modafinila não exerce atividade sobre os agonistas alfa-adrenérgicos, conhecidos por serem responsivos em sistema de análise conhecidos. A modafinila não demonstrou atividade simpatomimética nas preparações de ductos deferentes de ratos (estimulados eletricamente ou por agonista) nem aumentou a formação do receptor adrenérgico mediado pelo segundo mensageiro fosfatidil-inositol, em modelos *in vitro*.

STAVIGILE restaura ou aumenta o nível de alerta ou vigília diurna. A partir de uma dose matinal de 100 mg verificaram-se alterações eletrofisiológicas que refletem a vigília. STAVIGILE produz efeitos psicoativos e eufóricos, alterações no humor, percepção e sentimentos típicos de outros estimulantes do SNC.

## FARMACOCINÉTICA

A modafinila é uma substância racêmica cujos enantiômeros apresentam farmacocinéticas distintas em humanos, onde a meia-vida do isômero levógiro é três vezes maior que a do dextrógiro. Não ocorre interconversão entre os enantiômeros. A concentração de modafinila após dosagem diária consiste de 90% do *l*-isômero e 10% do *d*-isômero. A meia-vida de eliminação após múltiplas doses é de 15 horas.

STAVIGILE é rapidamente absorvido do trato gastrointestinal com pico plasmático entre 2 a 4 horas. A presença de alimentos não interfere na biodisponibilidade de STAVIGILE, mas sua absorção pode ser retardada em até 1 hora se ingerido com alimentos.

A modafinila distribui-se por todos os tecidos, liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas, sendo metabolizada no fígado e eliminada via renal.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

*Vários estudos clínicos foram realizados para comprovação da eficácia e segurança da modafinila:*

Em um estudo multicêntrico (21), duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de grupos paralelos, realizado pelo **US Modafinil Study Group, 2000**, foram utilizados 271 pacientes entre 17-67 anos com narcolepsia. Durante as 9 semanas de tratamento, o grupo modafinila mostrou maior habilidade em se manter acordado. Na descontinuação do tratamento houve retorno dos sintomas, porém, sem o padrão sugestivo de abstinência, comum aos anfetamínicos, sugerindo que a modafinila não induza dependência e apresenta boa tolerabilidade.

**Mitler et al, 2000**, realizaram estudo multicêntrico (21+18), aberto, dose-flexível/dose-fixa com 478 pacientes com narcolepsia (18-65 anos) onde 75% dos pacientes estavam usando 400 mg de modafinila no final de 40 semanas.

O tratamento com a modafinila resultou na melhora clínica significativa na gravidade da doença para a grande maioria dos pacientes (83%, em 40 semanas), com resultados visíveis já a partir da 2ª semana de tratamento (83%). A qualidade de vida dos pacientes, medida pelo SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form Health Survey*), melhorou em todos os períodos analisados. O tratamento foi bem tolerado, e os eventos adversos foram na sua maioria leves a moderados, e sua incidência não parece ser dose-relacionada.

**Becker et al, 2004**, através de um estudo multicêntrico (20), aberto, dose-flexível com 151 pacientes com narcolepsia, entre 18 a 68 anos não-satisfeitos com psico-estimulantes demonstraram que a modafinila reduziu significativamente a fadiga e melhorou a qualidade de vida, vigor e características cognitivas nos pacientes com narcolepsia tratados previamente com psicoestimulantes. A modafinila foi bem tolerada, não houve alterações significativas nos parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos, nem foram observados eventos adversos graves.

**Schwartz et al, 2005** realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de grupos paralelos com 56 pacientes. Este estudo comparou a eficácia da modafinila em dose única versus dose fracionada. Foi observada superioridade de uma dose única de 400 mg ou doses fracionadas de 400 mg ou 600 mg em relação a 200 mg em dose única. Todas as doses de modafinila foram bem toleradas. Não houve alterações laboratoriais, eletrocardiográficas, dos sinais vitais ou dos exames físicos, clinicamente relevantes.

**Billiard et al, 2006**, realizaram um delineamento de consenso de tratamento da narcolepsia com desenvolvimento de uma força-tarefa dos maiores especialistas da Europa. A modafinila foi indicada como tratamento farmacológico de primeira linha para a sonolência excessiva e para os episódios irresistíveis de sono em pacientes com narcolepsia.

## **INDICAÇÕES**

STAVIGILE é indicado para melhorar o estado de vigília em pacientes com sonolência excessiva diurna (obrigatoriamente diagnosticada pelo Teste de Latência Múltipla do Sono e Polissonografia) associada à narcolepsia.

## **CONTRA - INDICAÇÕES**

STAVIGILE é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à modafinila ou a qualquer componente da formulação. Também está contra-indicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com ansiedade.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos de STAVIGILE somente devem ser utilizados por via oral.

## **POSOLOGIA**

A dose usual recomendada é de 200 mg por dia em tomada única matinal. As doses poderão ser divididas em duas tomadas, sendo uma pela manhã e outra ao meio-dia, a critério médico.

Doses de 400 mg/dia administradas na forma de dose única foram bem toleradas, mas não existe evidência consistente de que essa dose confira benefício adicional além dos 200 mg/dia.

Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose de STAVIGILE deve ser reduzida à metade.

Não existem informações adequadas para determinação da segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal severa.

Em pacientes idosos, a eliminação da modafinila e seus metabólitos podem estar reduzidos como consequência do envelhecimento. Portanto, deve ser considerado o uso de doses mais baixas.

## **ADVERTÊNCIAS**

Os usuários de modafinila com níveis anormais de sonolência devem ser advertidos de que seus níveis de vigília podem não retornar ao normal. Os pacientes com sonolência excessiva, inclusive os que utilizam modafinila, devem ser frequentemente reavaliados quanto ao grau de sonolência e, quando apropriado, devem ser advertidos a não dirigir ou exercer qualquer atividade potencialmente perigosa. Embora a modafinila não tenha indicação de deterioração funcional, qualquer fármaco que afete o SNC pode alterar as habilidades de julgamento, raciocínio e motoras. Os pacientes devem ser advertidos sobre a operação de veículos motores ou outra maquinaria perigosa até que estejam certos de que a terapia com STAVIGILE não afeta adversamente sua habilidade de realizar tais atividades.

## **PRECAUÇÕES**

**Sistema Cardiovascular:** não é recomendado o uso da modafinila em pacientes com história de hipertrofia ventricular esquerda ou alterações isquêmicas no ECG, dor no peito, arritmia ou outras manifestações clinicamente significativas de prolapso da válvula mitral em associação ao uso de estimulantes do SNC. A modafinila não foi avaliada ou utilizada em qualquer extensão apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou angina instável, devendo estes pacientes ser tratados com cautela. A modafinila não foi sistematicamente avaliada em pacientes com hipertensão. O monitoramento periódico de pacientes hipertensos é apropriado.

**Sistema Nervoso Central:** é recomendada cautela quando da administração da modafinila em pacientes com história de psicose.

**Medicação Concomitante:** os pacientes devem informar seus médicos se estiverem tomando ou planejarem tomar alguma prescrição ou medicamentos sem receita médica, devido ao potencial de interação entre STAVIGILE e outros fármacos.

**Álcool:** os pacientes devem ser alertados de que o uso de STAVIGILE em combinação com álcool não foi estudado. É prudente evitar o álcool enquanto estiverem em tratamento com STAVIGILE.

**Reações dermatológicas:** foram relatados casos raros de reações dermatológicas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (miocardite, hepatite, dentre outros). Na ocorrência de tais sintomas, o tratamento com a modafinila deve ser interrompido.

**Sintomas psiquiátricos:** relatos pós-comercialização da modafinila descreveram a ocorrência de sintomas como mania, delírios, alucinações e ideação suicida. Na ocorrência de tais sintomas, a terapia com a modafinila deve ser interrompida.

**Reações Alérgicas:** os pacientes devem ser orientados a relatar ao médico qualquer ocorrência de erupção, urticária ou fenômeno alérgico ocorrido durante o tratamento com STAVIGILE.

**Carcinogênese, mutagenicidade, comprometimento da fertilidade:** o potencial carcinogênico da modafinila não foi completamente avaliado. Não houve evidência do potencial mutagênico ou clastogênico da modafinila em uma série de ensaios em animais de laboratório. O estudo realizado para avaliação desses efeitos não utilizou doses suficientemente altas e o tamanho da amostra não foi suficientemente grande. Estudos em ratos com a modafinila não demonstraram efeitos sobre a fertilidade.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Categoria de risco na gravidez: **C**

Não existem pesquisas adequadas e bem controladas com a modafinila em mulheres grávidas e este fármaco somente deve ser usado durante a gravidez se o potencial benéfico sobrepujar o risco potencial.

Não se sabe se a modafinila ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

**Uso pediátrico:** a segurança e eficácia em indivíduos com menos de 16 anos não foram estabelecidas.

**Uso em Idosos:** a segurança e eficácia em indivíduos com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Como os pacientes idosos podem ter a função renal e/ou hepática diminuída, deve ser considerada a redução da dosagem.

**Uso em Insuficiência Renal Severa:** nos pacientes com insuficiência renal severa (eliminação de creatinina média = 16,6 mL/min) uma dose única de 200 mg de modafinila não levou ao aumento da exposição à modafinila, mas resultou numa exposição muito maior ao seu metabólito ativo (ácido modafinílico) em relação aos pacientes com função renal normal. Há pouca informação disponível sobre o significado deste achado.

**Uso em Insuficiência Hepática Severa:** nos pacientes com insuficiência hepática severa, com ou sem cirrose, a modafinila deve ser administrada em doses menores, pois sua eliminação está reduzida em comparação aos indivíduos normais.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### ***Fármacos ativos no SNC***

**Metilfenidato** – num estudo realizado em voluntários sadios com a co-administração de doses únicas de modafinila (200 mg) e metilfenidato (40 mg) não foram observadas alterações significativas na farmacocinética de qualquer um dos fármacos. Entretanto, a absorção da modafinila pode ser retardada em cerca de 1 hora quando da co-administração com metilfenidato.

**Dextroanfetamina** - num estudo realizado em voluntários sadios com a co-administração de doses únicas de modafinila (200 mg) e dextroanfetamina (10 mg) não foram observadas alterações significativas na farmacocinética de qualquer um dos fármacos. No entanto, a absorção da modafinila pode ser retardada em cerca de 1 hora quando da co-administração com a dextroanfetamina.

**Triazolam:** pode levar à perda da eficácia do triazolam pelo aumento do seu metabolismo devido à indução das enzimas do citocromo P450 3A4 pela modafinila. É recomendada a monitorização da resposta do paciente ao triazolam quando a modafinila for iniciada, podendo as doses de triazolam ser ajustadas para a manutenção de sua eficácia.

**Inibidores da monoamino-oxidase (IMAO)** - não foram realizados estudos da interação com inibidores da monoamino-oxidase, sendo recomendada cautela na administração concomitantemente de inibidores da MAO com modafinila.

## **Outros**

**Varfarina:** é recomendado o monitoramento do tempo de protrombina durante os primeiros meses de co-administração da modafinila e varfarina (substrato da CYP2C9) e sempre que a dosagem de modafinila for alterada.

**Contraceptivos:** a eficácia dos contraceptivos esteróides (incluindo contraceptivos “depot” ou implantáveis) pode estar reduzida quando utilizados concomitantemente com a modafinila e também após um mês após a descontinuação da terapia. São recomendados métodos alternativos ou concomitantes de contracepção para estas pacientes em terapia com a modafinila e ainda durante um mês após sua descontinuação.

**Desogestrel, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levonorgestrel, mestranol, noretindrona, norgestimato, norgestrel:** pode levar à redução da biodisponibilidade e eficácia contraceptiva, provavelmente pela indução do CYP3A4, responsável pelo metabolismo dos contraceptivos. As pacientes que utilizam tratamento concomitante com modafinila e contraceptivos devem ser advertidas a utilizar um método contraceptivo alternativo não hormonal para controle da natalidade. As pacientes devem ser monitoradas quanto aos sinais de sangramento e/ou gravidez.

**Ciclosporina:** pode resultar na redução da eficácia da ciclosporina, provavelmente pela indução do sistema citocromo CYP3A4 pela modafinila.

## ***Interações potenciais com fármacos inibidores, indutores ou que são metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P-450 e outras enzimas hepáticas***

Estudos *in vitro* realizados com culturas de hepatócitos humanos primários demonstraram que a modafinila induziu levemente CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4, de maneira dose-dependente. Apesar dos resultados de indução não serem necessariamente preditivos *in vitro*, é recomendada cautela quando da co-administração da modafinila com fármacos que dependam destas três enzimas para seus *clearances*; pois especificamente resultam em níveis sanguíneos mais baixos destes fármacos.

A exposição de hepatócitos humanos à modafinila *in vitro* produziu uma supressão dose-relacionada aparente da expressão da atividade do CYP2C9, sugerindo que haja potencial para a interação metabólica entre a modafinila e os substratos desta enzima (como varfarina e fenitoína). Num estudo clínico subsequente em voluntários saudáveis, o tratamento crônico com a modafinila não demonstrou efeito significativo na farmacocinética de dose única da varfarina quando comparada ao grupo placebo.

**Diazepam:** pode resultar na elevação das concentrações plasmáticas do diazepam, pela sua eliminação prolongada, devido à inibição reversível do citocromo P450 2C19 pela modafinila. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos adversos benzodiazepínicos excessivos, como confusão, sedação excessiva e depressão respiratória, e as doses de diazepam podem ser reduzidas para limitar a toxicidade.

**Propranolol:** pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas do propranolol pela inibição reversível do citocromo P450 2C19 pela modafinila. É recomendada a monitorização cuidadosa do ritmo cardíaco e pressão sanguínea. No desenvolvimento de bradicardia ou hipotensão severa, as doses de propranolol devem ser reduzidas.

**Fenitoína:** pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas da fenitoína devido à inibição reversível do citocromo P450 2C19 pela modafinila. Os pacientes devem ser observados para a evidência da toxicidade da fenitoína e seus níveis séricos devem ser delineados periodicamente.

**Antidepressivos tricíclicos:** o CYP2C19 também é uma rota auxiliar para o metabolismo de certos antidepressivos tricíclicos (desipramina, clomipramina) que são primariamente metabolizados pelo CYP2D6. Nos pacientes com deficiência de CYP2D6 tratados com tricíclicos (aqueles que são maus metabolizadores da debrisoquina; 7-10% da população Caucasiana, similar ou menor em outras populações), o metabolismo pelo CYP2C19 pode estar substancialmente aumentado. A modafinila pode causar elevação nos níveis dos tricíclicos neste subconjunto de pacientes. Os médicos devem estar cientes de que uma redução na dose dos agentes tricíclicos pode ser necessária nesses pacientes.

**Clomipramina:** pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos de clomipramina e desmetilclomipramina, sendo recomendada a monitorização dos sinais e sintomas de intoxicação tricíclica e acompanhamento estrito de aumento das enzimas hepáticas.

**Desipramina:** pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos da desipramina, provavelmente pela inibição reversível do citocromo P450 2C19 (via metabólica auxiliar para a desipramina) pela modafinila.

A desipramina é principalmente metabolizada via CYP2D6, mas em pacientes com deficiência desta isoenzima, uma quantidade maior do fármaco é metabolizada pelo citocromo CYP2C19. Pode ser necessária a redução da dose da desipramina.

Além disso, a co-administração da modafinila com indutores potentes da CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) ou inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol) pode alterar os níveis da modafinila, devido ao envolvimento parcial daquela enzima na eliminação metabólica do composto.

**Carbamazepina:** pode resultar na redução da eficácia da modafinila, pois fármacos como a carbamazepina são indutores potenciais da CYP3A4, responsável pela metabolização parcial da modafinila. É recomendada a monitorização da resposta do paciente à terapia com a modafinila se a carbamazepina for iniciada.

**Fenobarbital:** pode resultar na redução da eficácia da modafinila, devido à indução do citocromo P450 3A4 pelo fenobarbital. É recomendada a monitorização da resposta do paciente à terapia com modafinila se o fenobarbital for iniciado.

**Rifampicina:** pode resultar na redução da eficácia da modafinila provavelmente pela indução do citocromo P450 3A4 pela rifampicina. É recomendada a monitorização da resposta do paciente à terapia com a modafinila se a rifampicina for iniciada.

**Itraconazol e cetoconazol:** pode resultar no aumento da exposição à modafinila devido à inibição do citocromo P450 3A4, levando ao aumento das concentrações plasmáticas da modafinila que é metabolizada parcialmente pela isoenzima CYP3A4. É recomendada a monitorização do paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos da modafinila.

## REAÇÕES ADVERSAS

No geral a modafinila foi bem tolerada. Em pesquisas clínicas controladas, a maioria das reações adversas foi leve a moderada.

Os eventos adversos mais comumente observados ( $\geq 5\%$ ) associados ao uso da modafinila foram dores de cabeça, náusea, nervosismo, ansiedade, insônia, dor lombar, diarreia, dispepsia, rinite e vertigem.

*Os efeitos adversos seguintes ocorreram em pacientes narcolépticos numa taxa de 1% ou mais, durante pesquisas clínicas controladas por placebo:*

**Gerais:** dor de cabeça, dor lombar, dor no peito, calafrios, rigidez da nuca e sintomas de gripe.

**Sistema Digestório:** náuseas, diarreia, boca seca, anorexia, elevação de enzimas hepáticas, ulcerações na boca, sede, flatulência e obstipação.

**Sistema Respiratório:** rinite, faringite, distúrbio pulmonar, dispnéia, asma e epistaxe.

**Sistema Nervoso:** nervosismo, vertigem, depressão, ansiedade, cataplexia, insônia, parestesia, discinesia, hipertonia, confusão, amnésia, labilidade emocional, ataxia, tremor, sonolência, hipercinesia e agitação.

**Sistema Cardiovascular:** hipertensão, vasodilatação, palpitação, arritmia e síncope.

**Sistema Linfático/Hematopoiético:** eosinofilia.

**Sentidos Especiais:** ambliopia, dor ocular, alteração do paladar e visão anormal.

**Metabólico/ Nutricional:** edema.

**Sistema Músculo-Esquelético:** distúrbios nas articulações.

**Pele:** herpes simples e pele seca.

**Sistema Urogenital:** urina anormal, piúria, hematúria, retenção urinária e ejaculação anormal.

**Eventos adversos com incidência de pelo menos 1%, mas igual ou menor do que o placebo:** dores nas costas, hipotermia, dor abdominal, sintomas gripais, reação alérgica, febre, astenia, ferimento acidental, edema geral, taquicardia, palpitações, migrânea, extrassístole ventricular, bradicardia, dispepsia, distúrbios dentários, constipação, flatulência, aumento de apetite, gastroenterite, distúrbios gastrintestinais, equimose, anemia, leucocitose, edema periférico, aumento de peso, aumento de TGO, mialgia, artrite, artralgia, sonolência, anormalidade no raciocínio, câimbras nas pernas, distúrbios do sono, alucinações, hipercinesia, diminuição na libido, aumento da tosse, sinusite, bronquite, pneumonia, erupção, sudorese, prurido, distúrbio de pele, psoríase, dor no ouvido ou nos olhos, distúrbios no ouvido, alteração do paladar, dismenorréia, infecção do trato urinário, piúria, hematúria, cistite e distúrbios menstruais.

**Outros:** elevação de gama-glutamyltransferase, agranulocitose, sintomas de psicose e mania.

**Abuso Potencial e Dependência:** além de seu efeito promotor do estado de vigília, a modafinila produz efeitos psicoativos e eufóricos, alterações no humor, na percepção, no raciocínio e sensações típicas dos estimulantes do SNC. Em estudos de ligação *in vitro*, a modafinila se liga ao local de reabsorção da dopamina e causa um aumento na dopamina extracelular, mas não causa aumento da liberação de dopamina.



A modafinila é reforçadora, o que é evidenciado por sua auto-administração em macacos previamente treinados para auto-administração de cocaína. Em alguns estudos, a modafinila foi também parcialmente descrita como similar aos estimulantes. Os médicos devem acompanhar rigorosamente os pacientes, especialmente aqueles com história de abuso de drogas e/ou estimulantes (por exemplo, metilfenidato, anfetamina ou cocaína). Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais de mau uso ou abuso (por exemplo, incremento das doses ou comportamento de procura pelo medicamento).

**Abstinência:** os efeitos da abstinência foram monitorados após 9 semanas de uso da modafinila em uma pesquisa clínica controlada de Fase 3. Nenhum sintoma específico de abstinência foi observado durante 14 dias, embora a sonolência tenha retornado nos pacientes narcolépticos (“US MODAFINIL IN NARCOLEPSY MULTICENTER STUDY GROUP”, 1998).

**Atenção:** *este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.*

## **SUPERDOSE**

**Experiência em Seres Humanos:** num estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, realizado para avaliar a farmacocinética e segurança de doses elevadas de modafinila em voluntários homens, foi observada a tolerância de uma dose única máxima de 600 mg por dia, sem titulação. Os efeitos adversos mais frequentes observados com esta dose foram cefaléia (34%), insônia, ansiedade e palpitações (21% cada). A dose de 800 mg/dia foi descontinuada após 3 dias, devido ao aumento na pressão arterial e taquicardia (“WONG *et al*” 1999).

**Tratamento da Superdosagem:** nenhum antídoto específico para os efeitos tóxicos da superdosagem da modafinila foi identificado até hoje. Tais superdosagens devem ser tratadas com cuidados de suporte primários, incluindo o monitoramento cardiovascular. Se não houver contra-indicações, deve ser considerada a indução da êmese ou lavagem gástrica. Não existem dados que sugiram a utilidade da diálise ou acidificação urinária na acentuação da eliminação do fármaco. O médico deve considerar contatar um centro de controle de envenenamento no tratamento de qualquer superdosagem.

## **ARMAZENAGEM**

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30 °C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

MS nº 1.0033.0145.

Farmacêutica Responsável:

Cíntia Delphino de Andrade – CRF – SP nº 25.125

## **LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

**UNIDADE EMBU:** Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.