STAVIGILE®
modafinila

APRESENTAÇÕES
Comprimidos simples com 200 mg de modafinila. Embalagens contendo 30 comprimidos.
Comprimidos simples com 100 mg de modafinila. Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 100 mg de modafinila.
Excipientes: lactose, crospovidona, povidona, lactose monoidratada, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio.

Cada comprimido contém 200 mg de modafinila.
Excipientes: lactose, crospovidona, povidona, lactose monoidratada, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES
Este medicamento está indicado no tratamento da sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia (obrigatoriamente diagnosticada pelo Teste de Latência Múltipla do Sono e Polissonografia) com ou sem cataplexia, em pacientes adultos.

Os profissionais que prescrevem Stavigile® devem ser advertidos de que muitos pacientes podem ter mais de um distúrbio do sono associado ao quadro de sonolência excessiva.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudo multicêntrico (21), duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de grupos paralelos, realizado pelos US *Modafinil Study Group* (2000), foram analisados 271 pacientes entre 17-67 anos com narcolepsia. Durante as nove 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 induz 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) em que 75% dos pacientes estavam usando 400 mg de modafinila no final de 40 semanas. O tratamento com modafinila resultou em melhora clínica significativa na gravidade da doença para a grande maioria dos pacientes (83%, em 40 semanas), com resultados visíveis já a partir da segunda 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.
Por meio de estudo multicêntrico (20), aberto, dose-flexível, realizado por Becker *et al*. (2004), com 151 pacientes com narcolepsia, entre 18 e 68 anos, não satisfeitos com o uso de psicoestimulantes, foi demonstrado 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.
Em estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de grupos paralelos com 56 pacientes, Schwartz *et al.* (2005) compararam a eficácia da modafinila em dose única *versus* dose fracionada. Foi observada superioridade de uma dose única de 400 mg ou dosagens fracionadas de 400 mg ou 600 mg em relação a 200 mg em dose única. Todas as dosagens de modafinila foram bem toleradas. Não houve alterações laboratoriais e eletrocardiográficas dos sinais vitais ou dos exames físicos, clinicamente relevantes.
Billiard *et al.* (2006) realizaram delineamento de consenso do 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Stavigile® tem como princípio ativo a modafinila, que é um composto racêmico, denominado quimicamente como 2-[(difenilmetil)-sufinil] acetamida, com peso molecular de 273,36 e fórmula empírica $C_{15}H_{15}NO_2S$; apresenta-se como um pó cristalino branco a quase branco, praticamente insolúvel em água e em ciclo-hexano e fracamente solúvel em metanol e acetona.

A modafinila é um estimulante não anfetamínico que promove o estado de vigília. Seu mecanismo de ação exato é desconhecido, mas seu efeito parece estar ligado à potencialização da atividade dopaminérgica e possivelmente alfa$_1$-adrenérgica especificamente no cérebro, promovendo o estado de vigília, embora seu perfil farmacocinético não seja idêntico ao das aminas simpatomiméticas (anfetamina e metilfenidato).
Em concentrações farmacologicamente significativas, a modafinila se liga fracamente aos receptores da norepinefrina, serotonina, dopamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), adenosina, histamina-3, melatonina ou benzodiazepínicos. Ela também não inibe as atividades da adenilciclase, catecol-O-metiltransferase, monoaminoxidase-b (MAO-b) ou fosfodiesterases II-VI, óxido nítrico sintetase ou tirosina hidroxilase.
Não age direta ou indiretamente como agonista no receptor dopaminérgico e não apresenta 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, sem aumentar sua liberação. Os efeitos promotores de vigília da modafinila são antagonizados pelos antagonistas dos receptores D1/D2 sugerindo uma atividade agonista indireta.
Esta substância 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 fosfatidilinositol, em modelos *in vitro*. No gato, doses equivalentes de metilfenidato e anfetamina promotoras de vigília aumentaram a ativação neuronal em todo o cérebro.
A modafinila em dose equivalente aumentou a ativação neuronal seletiva e eminente em regiões mais discretas do cérebro. Além de seus efeitos promotores de vigília e habilidade para aumentar a atividade locomotora em animais, a modafinila produz efeitos psicoativos e eufóricos, alterações no humor, percepção e sentimentos típicos de outros estimulantes do SNC nos humanos.
No homem, a modafinila restaura e/ou melhora os níveis e a duração da vigília e do alerta, de forma dose dependente.
Os enantiômeros ópticos da modafinila têm ações farmacológicas similares em animais. Os dois principais metabólitos da modafinila, o ácido modafinílico e o modafinilsulfonato, parecem não contribuir com as propriedades ativadoras do SNC pela modafinila.
A modafinila é uma substância racêmica cujos enantiômeros apresentam farmacocinéticas distintas em humanos, nos quais a meia-vida do isômero levógiro é três vezes maior do 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. Os enantiômeros da modafinila exibem cinética linear após doses múltiplas de 200-600 mg em doses únicas diárias em voluntários sadios. Os estados de equilíbrio aparentes da modafinila total e *l*-modafinila são atingidos após dois a quatro dias.
Esta substância é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal com pico plasmático entre duas e quatro horas. A presença de alimentos não interfere na biodisponibilidade da modafinila, mas sua absorção ($t_{máx}$) pode ser retardada em até uma hora se ingerida com alimentos.
A modafinila distribui-se bem por todos os tecidos, com volume de distribuição aparente (cerca de 0,9 L/kg) maior que o volume total corpóreo total de água (0,6 L/kg). No plasma humano, *in vitro*, liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (cerca de 60%, principalmente à albumina). A modafinila (concentrações séricas no estado de equilíbrio após doses de 200 mg/d) não demonstrou deslocamento da proteína de ligação da varfarina, diazepam ou propranolol. Mesmo em concentrações maiores (1000 mcM; 25 > $C_{máx}$ de 40 mcM, 400 mg/d), a modafinila não afetou a ligação da varfarina. O ácido modafinílico em concentrações > 500 mcM diminui a extensão da ligação da varfarina, mas estas concentrações são 35 vezes maiores que as terapêuticas.
A principal via de eliminação é por metabolismo hepático (cerca de 90%) com subsequente eliminação renal dos metabólitos. A alcalinização da urina não afeta a eliminação da modafinila. O metabolismo se dá através de desaminação hidrolítica, S-oxidação, hidroxilação do anel aromático e conjugação glucuronídica. Menos de 10% da dose administrada é excretada inalterada.
Num estudo clínico com modafinila radiomarcada uma dose total de 81% foi recuperada 11 dias após a administração, predominantemente na urina (80% *versus* 1,0% fecais). A maior porção do fármaco na urina foi na forma ácida, mas no mínimo seis metabólitos estavam presentes em concentrações mais baixas. Apenas dois metabólitos atingiram concentrações plasmáticas apreciáveis: modafinila-ácida e modafinila-sulfona. Em modelos pré-clínicos, a modafinila-ácida, a modafinila-sulfona, o ácido-2-[(difenilmetil) sulfonil] acético e a 4-hidroximodafinila, foram inativos ou não demonstraram mediar os efeitos estimulantes da modafinila.
Em adultos, diminuições nos níveis totais de modafinila foram muitas vezes observadas após múltiplas semanas de dosagem, sugerindo autoindução, mas a magnitude das reduções e a inconsistência dessas ocorrências sugerem uma significância clínica mínima. Um acúmulo significante de modafinila-sulfona foi observado após doses múltiplas devido a sua longa meia-vida de eliminação (40 h). A indução de metabolismo enzimático, mais significantemente do citocromo P450 (CYP)3A4, também foi observada *in vitro* após incubação de culturas de hepatócitos humanos primários com modafinila e *in vivo* após extensiva administração da modafinila a 400 mg/d.

Efeito sobre a idade: uma leve redução (-20%) no *clearance* oral (CL/F) da modafinila foi observada num estudo com dose única de 200 mg em 12 indivíduos com idade média de 63 anos (53-72 anos), porém, a alteração não foi considerada clinicamente significante. Num estudo de dose múltipla (300 mg/d) em 12 pacientes com idade média de 82 anos (faixa de 67-87 anos), os níveis médios da modafinila plasmática foram aproximadamente o dobro dos historicamente obtidos em indivíduos mais jovens.
Devido aos efeitos potenciais de múltiplas medicações concomitantes na qual a maioria dos pacientes foi tratada, a diferença aparente na farmacocinética da modafinila não pode ser atribuível unicamente aos efeitos da idade. No entanto, esses resultados sugerem que o *clearance* da modafinila pode estar reduzido nos idosos.
Insuficiência renal: num estudo com modafinila em dose única de 200 mg, uma disfunção renal crônica grave (*clearance* de creatinina ≤ 20 mL/min) não influenciou significativamente a farmacocinética da modafinila, mas a exposição ao ácido modafinílico (metabólito inativo) foi aumentada em nove vezes.
Insuficiência hepática: a farmacocinética e o metabolismo foram analisados em pacientes com cirrose hepática (seis homens e três mulheres). Três pacientes apresentavam cirrose em estágio B ou B+ (pelo critério de *Child*) e seis pacientes apresentavam estágio C ou C+. Clinicamente oito de nove pacientes tinham icterícia e todos tinham ascite. Nesses pacientes, o *clearance* oral da modafinila foi reduzido em cerca de 60% e a concentração do estado de equilíbrio foi o dobro comparado aos indivíduos normais. A dose de modafinila deve ser reduzida em pacientes com comprometimento hepático grave.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à modafinila ou a qualquer componente de sua formulação.
Este medicamento está contraindicado em pacientes com hipertensão moderada a grave não controlada e em pacientes com arritmias cardíacas.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações alérgicas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson: foram relatados casos de reações dermatológicas graves que requereram hospitalização e descontinuação do tratamento, relacionados ao uso da modafinila. Em estudos clínicos realizados com a modafinila, a incidência de reação alérgica ("rash") resultante em descontinuação do tratamento foi de aproximadamente 0,8% (13 em 1585) em pacientes pediátricos (idade < 17 anos); estas reações incluíram um caso de possível Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e um caso aparente de reação de hipersensibilidade múltipla de órgãos. Muitos dos casos foram associados à febre e a outras anormalidades (vômito e leucopenia). O tempo médio de reação foi de 13 dias. Nenhuma reação alérgica séria foi relatada nos ensaios clínicos com adultos (0 de 4264) da modafinila. Casos raros de reações dermatológicas sérias com risco de vida, incluindo SSJ; necrólise epidérmica tóxica (NET); reações alérgicas com eosinofilia relacionada ao fármaco e sintomas sistêmicos foram reportadas em adultos e crianças em experiência pós-comercialização pelo mundo todo. Os níveis de relatos de NET e SSJ associados ao uso da modafinila, geralmente aceitos como de estimativa baixa ou sub-relato, excedem os níveis de incidência conhecidos. Não há fatos conhecidos que predigam o risco de ocorrência ou severidade de reação alérgica associada à modafinila. Quase todos os casos de reações alérgicas sérias associadas à modafinila ocorreram dentro de uma a cinco semanas após o início do tratamento. No entanto, casos isolados foram relatados após tratamento prolongado (três meses). Embora reações alérgicas benignas possam também ocorrer com a modafinila, não é possível prever com confiança quais das reações se tornarão sérias. Consequentemente, a modafinila deve ser normalmente descontinuada ao primeiro sinal de reação alérgica, a não ser que esteja claramente não relacionada ao fármaco. A interrupção do tratamento não previne que uma reação se torne de alto risco ou permanentemente incapacitante ou deformante.
Angioedema e reações anafilactoides: foi observado um caso sério de angioedema e um caso de hipersensibilidade (com "rash", disfagia e broncoespasmo) em 1595 pacientes tratados com armodafinila (enantiômero R da modafinila numa mistura racêmica). Nenhum desses casos foi observado nos estudos clínicos com a modafinila. No entanto, angioedema foi reportado numa experiência pós-comercialização com a modafinila. Os pacientes devem ser alertados a descontinuar o tratamento e a relatar imediatamente a seus médicos na presença de algum sinal de angioedema ou anafilaxia (inchaço da face, olhos, lábios, língua ou laringe; dificuldade para engolir ou respirar; rouquidão).
Reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos: reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, incluindo no mínimo uma fatalidade em experiência pós-comercialização, ocorreram em associação temporal (tempo médio de detecção de 13 dias; faixa: 4-33) ao início da modafinila, estas reações podem resultar em hospitalização ou risco de vida. Não existem fatores que prevejam o risco da ocorrência ou a severidade das reações de hipersensibilidade em órgãos múltiplos associadas à modafinila. Sinais e sintomas desse distúrbio foram variados; tipicamente, embora não exclusivamente como febre e "rash" associados aos outros sistemas orgânicos como miocardite, hepatite, anormalidades no teste de função hepática, anormalidades hematológicas (por exemplo, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), prurido e astenia. Sinais e sintomas de outros sistemas orgânicos não listados anteriormente podem ocorrer. Na ocorrência de tais sintomas, o tratamento com a modafinila deve ser interrompido.

Embora não haja relato de casos que indiquem sensibilidade cruzada com outros fármacos para essa síndrome, a experiência com fármacos associados à hipersensibilidade em órgãos múltiplos poderia indicar essa possibilidade.
Sonolência persistente: 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.
Sintomas psiquiátricos: efeitos adversos psiquiátricos foram relatados nos pacientes tratados com modafinila. Eventos adversos pós-comercialização associados ao uso da modafinila incluem mania, ilusões, alucinações, ideação suicida, muitos deles resultantes em hospitalização. Muitos pacientes, mas não todos, tinham histórico prévio psiquiátrico. Um voluntário sadio do sexo masculino desenvolveu ideias de referência, ideações paranoicas e alucinações auditivas com a associação de dosagens múltiplas diárias de 600 mg da modafinila e privação do sono. Não houve evidência de psicose 36 horas após a descontinuação. Relatos pós-comercialização da modafinila descreveram a ocorrência de sintomas decorrentes da descontinuação do tratamento: ansiedade (1%), nervosismo (1%), insônia (<1%), confusão (<1%), agitação (<1%) e depressão (<1%). Deve ser tomado cuidado quando for utilizada em pacientes com histórico de psicose, depressão ou mania. Este medicamento deve ser suspenso no caso de desenvolvimento de sintomas psiquiátricos durante seu uso.
Diagnóstico de distúrbios do sono: somente deverá ser usado após avaliação completa da sonolência excessiva e cujo diagnóstico de narcolepsia tenha sido realizado em conformidade com os critérios de diagnóstico do ICSD (*International Classification of Sleep Disorders*) ou do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). As avaliações normalmente consistem de histórico completo e avaliação física, necessitando ser complementadas com testes laboratoriais, como a polissonografia e o teste de múltiplas latências do sono. Muitos pacientes podem apresentar mais de um distúrbio do sono causador de sua sonolência excessiva.
Geral: embora a modafinila não aparente levar à diminuição das funções cerebrais normais, qualquer fármaco que afete o SNC pode alterar as habilidades motoras, de julgamento, e raciocínio. Os pacientes devem ser advertidos sobre a operação de veículos motores ou outra maquinaria perigosa até que estejam certos de que esta terapia não afeta adversamente suas habilidades de realizar tais atividades.
Sistema cardiovascular: a modafinila é contraindicada em pacientes com hipertensão moderada a grave não controlada e em portadores de arritmias cardíacas. O monitoramento periódico de pacientes hipertensos é apropriado. Não é recomendado seu uso em pacientes com história de hipertrofia ventricular esquerda ou alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (ECG), dor no peito, e em pacientes que apresentaram manifestações clinicamente significativas de sintomas devido ao prolapso da válvula mitral associado 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 esses pacientes ser tratados com cautela.
SNC: é recomendada cautela quando da administração da modafinila em pacientes com história psiquiátrica prévia (vide item "Sintomas psiquiátricos").
Medicação concomitante: os pacientes devem informar aos seus médicos se estiverem tomando ou planejarem tomar alguma prescrição ou medicamentos sem receita médica, devido ao potencial de interação entre a modafinila e outros fármacos.
Álcool: os pacientes devem ser alertados de que o uso deste medicamento em combinação com álcool não foi estudado. É prudente evitar o álcool enquanto estiverem em tratamento.
Reações dermatológicas: foram relatados casos raros de reações dermatológicas graves, incluindo SSJ, NET, angioedema, reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (miocardite, hepatite, dentre outros). Na ocorrência de tais sintomas, o tratamento deve ser interrompido.
Reações alérgicas: os pacientes devem ser orientados a relatar ao médico qualquer ocorrência de erupção, urticária ou fenômeno alérgico ocorrido durante o tratamento.
Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: foram conduzidos estudos carcinogênicos com modafinila administrada a camundongos durante 78 semanas e a ratos por 104 semanas em dosagens de 6, 30 e 60 mg/kg/d. A dosagem mais alta estudada foi de uma vez e meia a três vezes maior que a dose diária humana recomendada em adultos (200 mg/mg/m^2). Não houve evidência de tumorigênese associada à administração da modafinila nesses estudos. Foi conduzido um estudo subsequente de carcinogenicidade em Tg.AC transgênico de rato. As dosagens avaliadas no teste Tg.AC foram de 125, 250 e 500 mg/kg/d, administradas cutaneamente. Não houve evidência de tumorigenicidade associada à administração da modafinila, no entanto, este modelo cutâneo não pode avaliar adequadamente o potencial carcinogênico do fármaco administrado via oral. A modafinila não demonstrou evidência de potencial mutagênico ou clastogênico em vários testes *in vitro* na ausência ou presença de ativação metabólica, ou *in vivo*. A modafinila também foi negativa no teste de síntese de ADN não programado em hepatócitos de ratos. A administração oral da modafinila (dosagens de 480 mg/kg/d) em ratos fêmeas e machos antes e depois do acasalamento e uso contínuo em fêmeas por sete dias seguidos da gestação produziu um aumento no tempo de acasalamento na dosagem mais alta; nenhum efeito foi observado nos parâmetros da fertilidade ou reprodutivos. O não efeito da dosagem de 240 mg/kg/d foi associado à exposição plasmática da modafinila (ASC) aproximadamente igual à humana de 200 mg. 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, mas estes estudos não utilizaram dosagens suficientemente altas e o tamanho da amostra não foi suficientemente grande. Estudos em ratos não demonstraram efeitos sobre a fertilidade.
Uso pediátrico: a segurança e eficácia em indivíduos com menos de 18 anos não foram estabelecidas, o uso da modafinila em pacientes pediátricos foi associado a reações cutâneas sérias como eritema multiforme e SSJ.
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 pacientes com insuficiência renal grave: não existem informações adequadas para determinação da segurança e da eficácia em pacientes com insuficiência renal grave.
Uso em pacientes com insuficiência hepática grave: nos pacientes com insuficiência hepática grave, com ou sem cirrose, a modafinila deve ser administrada em dosagens menores, pois sua eliminação está reduzida em comparação aos indivíduos normais.
Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **C**
Nos estudos realizados em ratos e coelhos, a toxicidade desenvolvida foi observada em exposições clinicamente relevantes. A modafinila (50, 100 ou 200 mg/kg/d) administrada via oral em ratos prenhes durante o período de organogênese causou um aumento na reabsorção e uma incidência aumentada de variações esqueléticas e viscerais da prole na dosagem mais alta. A dosagem mais alta que não produziu efeito embriofetal de toxicidade em ratos foi associada à exposição plasmática da modafinila de aproximadamente ½ ASC humana na dosagem diária recomendada de 200 mg. No entanto, num estudo subsequente de 480 mg/kg/d não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal. A administração oral da armodafinila (enantiômero R da modafinila, 60, 200 ou 600 mg/kg/d) em ratas prenhas durante o período de organogênese resultou em incidências aumentadas de variações esqueléticas e viscerais na dosagem intermediária ou maior e reduzido peso fetal na dosagem mais alta. A dosagem que não produziu efeito embriotóxico foi associada à exposição plasmática de modafinila (ASC) de aproximadamente 1/10 da ASC da modafinila humana. A administração da modafinila em ratas durante a gestação e lactação em dosagens orais acima de 200 mg/kg/d resultou na viabilidade reduzida da prole em dosagens maiores que 20 mg/kg/d (ASC aproximadamente 0,1 vez a ASC humana). Não foram observados efeitos no desenvolvimento e nos parâmetros neurocomportamentais da prole sobrevivente. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Foram reportados dois casos de retardo no crescimento intrauterino e um caso de aborto espontâneo associado à modafinila e à armodafinila. Alguns desses fármacos foram associados ao retardo no crescimento intrauterino e abortos espontâneos. Não se sabe, porém, se esses relatos estão relacionados ao fármaco.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
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.
Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas: pacientes com níveis anormais de sonolência que utilizam a modafinila devem ser avisados de que seus níveis de vigília podem não ter retornado ao normal. Pacientes com sonolência excessiva, incluindo aqueles que estão tomando modafinila devem ser frequentemente reavaliados sobre seu grau de sonolência e, se apropriado, advertido para evitar dirigir ou alguma outra atividade potencialmente perigosa sobre os efeitos indesejáveis tais como visão embaçada ou tontura podem afetar a habilidade de dirigir.
Este medicamento pode causar doping.
Este medicamento contém LACTOSE.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Fármacos ativos no SNC
- **metilfenidato:** em estudo realizado com voluntários sadios com coadministração 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 uma hora quando da coadministração com metilfenidato.
- **dextroanfetamina:** em estudo realizado com voluntários sadios com a coadministração 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 uma hora quando da coadministração com a dextroanfetamina.
- **triazolam:** o uso concomitante 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 monitoração da resposta do paciente ao triazolam quando a modafinila for iniciada, podendo a dosagem de triazolam ser ajustada para a manutenção de sua eficácia.
- **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs):** não foram realizados estudos da interação com IMAOs, sendo recomendada cautela na administração concomitante desse fármaco com a modafinila.

Outros

- **Anticoagulantes:** é recomendado o monitoramento do tempo da protrombina durante os primeiros meses de coadministração da modafinila e varfarina (substrato da CYP2C9) e sempre que a dosagem de modafinila for alterada.
- **Contraceptivos (incluindo desogestrel, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levonorgestrel, mestranol, noretindrona, norgestimato, norgestrel):** o uso simultâneo 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 de 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. A eficácia dos contraceptivos esteroides (incluindo contraceptivos injetáveis de depósito ou implantados) pode ser reduzida quando utilizados concomitantemente com a modafinila e também um mês após a descontinuação da terapia. São recomendados métodos alternativos ou concomitantes de contracepção para as pacientes em terapia com a modafinila e ainda durante um mês após sua descontinuação.
- **ciclosporina:** o uso concomitante pode resultar na redução da eficácia da ciclosporina, provavelmente pela indução do sistema citocromo CYP3A4 pela modafinila. Foi recebido um relato de redução de 50% na concentração da ciclosporina observada quando do início do tratamento com a modafinila.
- **Interações potenciais com fármacos inibidores, indutores ou que são metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450 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 de os resultados de indução não serem necessariamente preditivos *in vitro*, é recomendada cautela quando da coadministração da modafinila com fármacos que dependam dessas três enzimas para seus *clearances*, pois especificamente resultam em níveis sanguíneos mais baixos desses fármacos. A exposição de hepatócitos humanos à modafinila *in vitro* produziu supressão dose-relacionada aparente da expressão da atividade do CYP2C9, sugerindo que haja potencial para a interação metabólica entre a modafinila e os substratos dessa enzima (como varfarina e fenitoína). Em estudo clínico subsequente com voluntários sadios, o tratamento crônico com a modafinila não demonstrou efeito significante na farmacocinética de dose única da varfarina quando comparada ao grupo placebo.
- **diazepam:** a coadministração 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 pelo aumento da ação do benzodiazepínico, como confusão, sedação excessiva e depressão respiratória, e as dosagens de diazepam podem ser reduzidas para limitar a toxicidade.
- **propranolol:** o uso simultâneo pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas do propranolol pela inibição reversível do citocromo P450 2C19 pela modafinila. É recomendada a monitoração cuidadosa do ritmo cardíaco e da pressão sanguínea. Se houver desenvolvimento de bradicardia ou hipotensão grave, as dosagens de propranolol deverão ser reduzidas.
- **fenitoína:** o uso concomitante 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 monitorados 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 nesse subconjunto de pacientes. Os médicos devem estar cientes de que a redução na dosagem dos agentes tricíclicos pode ser necessária nesses pacientes.
- **clomipramina:** o uso simultâneo pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos de clomipramina e desmetilclomipramina, sendo recomendados a monitoração dos sinais e sintomas de intoxicação tricíclica e o acompanhamento estrito de aumento das enzimas hepáticas.
- **desipramina:** quando usados ao mesmo tempo, 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 dessa isoenzima, uma quantidade maior do fármaco é metabolizada pelo citocromo CYP2C19. Pode ser necessária a redução da dose da desipramina. Além disso, a coadministração da modafinila com indutores potentes da CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital).
- **carbamazepina:** o uso simultâneo 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 monitoração da resposta do paciente à terapia com a modafinila se a carbamazepina for iniciada.

- **fenobarbital:** a coadministração pode resultar na redução da eficácia da modafinila, devido à indução do citocromo P450 3A4 pelo fenobarbital. É recomendada a monitoração da resposta do paciente à terapia com modafinila se o fenobarbital for iniciado.
- **rifampicina:** o uso concomitante pode resultar na redução da eficácia da modafinila, provavelmente, pela indução do citocromo P450 3A4 pela rifampicina. É recomendada a monitoração da resposta do paciente à terapia com a modafinila se a rifampicina for iniciada.
- **itraconazol e cetoconazol:** a simultaneidade desses fármacos 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 monitoração do paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos da modafinila.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Stavigile 100 mg: os comprimidos são brancos, circulares, biconvexos, sem sulco e com gravação.
Stavigile 200 mg: os comprimidos são brancos, circulares, biconvexos, com sulco e com gravação.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem usual recomendada é de 200 mg/d em tomada única matinal.
As doses poderão ser divididas em duas tomadas, sendo uma pela manhã e outra ao meio-dia, a critério médico.
Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dosagem deve ser reduzida à metade.
Em pacientes idosos, a eliminação da modafinila e de seus metabólitos pode estar reduzida, como consequência do envelhecimento. Portanto, deve ser considerado o uso de dosagens mais baixas.
Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum (≥ 10%): cefaleia (afeta cerca de 21% dos pacientes, comumente leve a moderada, dependente da dosagem, desaparece dentro de poucos dias).
Reações comuns (≥ 1% e < 10%): síndrome gripal, herpes simples, infecção viral, bronquite, infecção do trato urinário, infecções, diminuição do apetite, insônia, ansiedade, depressão, pensamentos anormais, confusão, nervosismo, tontura, sonolência, parestesia, cataplexia, visão turva, dor nos olhos, conjuntivite, ambliopia, taquicardia, palpitação, vasodilatação, desordens pulmonares, diarreia, dispepsia, boca seca, constipação, dor abdominal, náusea, anorexia, desordens dentárias, abscesso periodontal, equimose, rigidez no pescoço, artrite, hematúria, piúria, dismenorreia, astenia, dor torácica, calafrio, febre, dor, hipotermia, edema, função hepática anormal (aumento de fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase), dor de ouvido e ferimento acidental.
Reações incomuns (≥ 0,1% e < 1%): faringite, sinusite, eosinofilia, leucopenia, reações alérgicas, hiperglicemia, aumento do apetite, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, distúrbios do sono, desordens de personalidade, diminuição da libido, hostilidade, despersonalização, labilidade emocional, agitação, sonhos anormais, agressividade, ideação suicida, descoordenação, estimulação do sistema nervoso central, amnésia, enxaqueca, hipertonia, discinesia, hipercinesia, tremor, vertigem, alteração do paladar, desordens do movimento, desordens da fala, hipoestesia, visão anormal, secura nos olhos, extrassístole, arritmia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, dispneia, aumento da tosse, asma, epistaxe, rinite, refluxo, disfagia, glossite, flatulência, ulcerações na boca, vômito, sudorese, erupção cutânea, acne, prurido, dor nas costas, dor no pescoço, mialgia, miastenia, câimbras nas pernas, artralgia, contração muscular, urina anormal, polaciúria (aumento da frequência urinária), desordens menstruais, edema periférico, sede, eletrocardiograma anormal, aumento ou diminuição de peso.
Reações raras (≥ 0,01% e < 0,1%): alucinação, mania, psicose.
Reações desconhecidas (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): angioedema, urticária, reações de hipersensibilidade (caracterizadas por sintomas como: febre, erupção cutânea, linfadenopatia), ilusões, reações sérias na pele, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e síndrome DRESS (erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos).
Reações detectadas durante a comercialização: estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar sua frequência ou estabelecer um relacionamento causal da exposição ao fármaco. Decisões para incluir essas reações na bula são baseadas tipicamente em um ou mais dos seguintes fatores:

(1) gravidade da reação, (2) frequência dos relatórios, ou (3) a força da conexão causal com o medicamento: agranulocitose.

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 á bomba de recaptação da dopamina e causa aumento na dopamina extracelular, mas não causa aumento da liberação de dopamina. A modafinila é reforçadora de comportamento, o que é evidenciado por sua autoadministração em macacos previamente treinados para autoadministração 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/dependência de drogas ilícitas 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 dosagens ou comportamento de procura pelo medicamento).
Abstinência
Os efeitos da abstinência foram monitorados após nove semanas de uso da modafinila em 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 produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE
Os sintomas mais frequentemente observados durante uma superdose de modafinila, sozinha ou combinada com outros fármacos incluem: insônia, sintomas do sistema nervoso central (SNC) como inquietação, desorientação, confusão, excitação e alucinação; alterações digestivas como náusea e diarreia; e alterações cardiovasculares como taquicardia, bradicardia, hipertensão e dor no peito.
Conduta: a indução de êmese ou lavagem gástrica podem ser consideradas. São recomendadas medidas de suporte como hospitalização, monitoração do estado psicomotor e cardiovascular até que os sintomas tenham desaparecido.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0145
Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125
Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75
Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP
Indústria brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

STAV. 16-14