

F. de Sande Díaz<sup>1</sup>, C. León Quintana<sup>2</sup>, Luís Martín Recuero<sup>3</sup>, J.R. Gutiérrez Casares<sup>4</sup>.

## Utilidad de Modafilino en trastorno por déficit de atención en hiperactividad

1. USM Niños y Adolescentes de Lanzarote.
2. Consulta de Trastornos Genralizados del Desarrollo, Servicio de Pediatría, Lanzarote.
3. USM Navalmoral de La Mata, Cáceres.
4. USM Niños y Adolescentes de Badaloz.

### *Utility of Modafilino in upheaval by deficit of attention in hyperactivity*

#### **Correspondencia:**

Francisco de Sande Díaz  
Unidad de Salud Mental. Centro de Salud de Valterra.  
Carretera de Los Mármoles s/n  
35500 Arrecife de Lanzarote. Las Palmas  
**E-mail:** paquitozarza@yahoo.es

#### **RESUMEN**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta a un importante rango de población infantil y adolescentes. Modafinilo es una molécula empleada y aprobada para el tratamiento de la narcolepsia y otros trastornos del sueño. Se han realizado diversos ensayos clínicos en lo que se midió mediante escalas la efectividad de este fármaco para el TDAH tanto en niños y adolescentes como en adultos. Por el momento los ensayos han obtenido resultados positivos tanto en a efectividad como en la tolerabilidad y potencial de abuso del fármaco. Los efectos adversos más comunes fueron cefaleas, insomnio y pérdida de apetito. Se necesitan nuevos ensayos clínicos que midan la efectividad de modafinilo en TDAH comparada con la de los fármacos estimulantes utilizados en esta patología.

#### **SUMMARY**

The Attention Deficit and hyperactivity disorder (ADHD) affects a great number of child and adolescents. Modafinil is a drug used and approved to treatment of narcolepsy and other sleep disorder. Several trials used ADHD scales to measure the effectiveness of modafinil in child and adolescents and adults with ADHD.

In this moment, the trials have obtained positive results in effectiveness, tolerability and abuse potential.

The most common adverse effects were headache, insomnia and decreased appetite. New trials comparing effectiveness of modafinilo and stimulants drugs in ADHD are necessaryes.

#### **INTRODUCCIÓN**

El TDAH afecta a una población que oscila entre el 5 y el 10% de los menores de 18 años. El trastorno afecta a los niños en diversos aspectos de su vida tanto en la escuela, el hogar como otros ámbitos de la vida<sup>1</sup> La clínica del TDAH viene determinada por tres aspectos fundamentales: la hiperactividad o hipercinesia, el déficit de atención para las actividades que esté llevando a cabo en ese momento, de tal manera que no consigue centrarse en una única y la impulsividad, mostrando dificultad para el control tanto emocional como motor de sus actos<sup>2</sup>. Existen dos grandes grupos de tratamiento, los farmacológicos y los no farmacológicos. Los primeros han demostrado en múltiples ensayos y en la práctica clínica diaria su utilidad. El más utilizado es metilfenidato (MPH), perteneciente a la familia de los estimulantes. En los últimos años se están realizando esfuerzos para conocer nuevos tratamientos en este trastorno que mejoren el perfil de actuación o efectos secundarios de MPH o que al menos sean una alternativa real cuando MPH no resul-

194 ta eficaz en su totalidad. Es en esta indicación donde aparece modafinilo como una posible nueva alternativa.

### BREVE HISTORIA DE MODAFINILO

Modafinilo es un fármaco sin parentesco con otros, no perteneciente a ninguna familia farmacológica, definido como un “compuesto potenciador de la vigilia”. Fue aprobado por la FDA en 1997 para su uso en la somnolencia diurna asociada con narcolepsia. En 2004 la propia FDA añadió, a esta primera indicación, la de tratamiento coadyuvante a otras medicaciones en la excesiva somnolencia asociada al Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y al trastorno de sueño asociado al trabajo por turnos. Actualmente se realizan múltiples estudios buscando otras utilidades terapéuticas incluyendo el uso en trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de modafinilo no es conocido. Se ha especulado con varias hipótesis. La primera propone que modafinilo actúa incrementando la actividad neuronal en áreas envueltas en la regulación del sueño y despertar, incluyendo el núcleo tuberomamilar de la región posterior del hipotálamo y las neuronas hipocretina-orexinérgicas en el hipotálamo. Esta hipótesis nace de los niveles bajos de metabolitos de la hipocretina encontrados en el sistema nervioso central (SNC) de pacientes diagnosticados de narcolepsia<sup>3</sup>. Se ha postulado también como causante de la somnolencia a una alteración en el balance entre el GABA y el glutamato. Modafinilo ejercería una reducción de GABA en el hipotálamo posterior mediada por la inhibición de la serotonina, aumentando las concentraciones de glutamato<sup>4,5</sup>.

Una tercera posibilidad sería el incremento de la actividad de la noradrenalina, si bien existen autores que discrepan de esta afirmación<sup>6,7</sup>. Los estudios realizados sugieren que modafinilo no actúa sobre el sistema dopaminérgico como lo hacen otros estimulantes, aunque algunos estudios refieren que pudiera existir una modulación indirecta<sup>8,9</sup>. Además parece existir un efecto sobre la serotonina, con modafinilo a bajas dosis y en tratamiento concomitante con antidepresivos<sup>10</sup>.

Modafinilo no se ha relacionado con efectos sobre el sistema neuroendocrino<sup>11</sup>.

### FARMACOCINÉTICA

Modafinilo se absorbe con facilidad en el tubo digestivo sin haberse encontrado influencia en la biodisponibilidad a causa de la ingesta<sup>12</sup>. El volumen de distribución

es aproximadamente de 0,9 L/kg. Su vida media se encuentra entre las doce y las quince horas<sup>12</sup>, presentando un pico plasmático entre las dos y tres horas del consumo. La unión a proteínas es del 60%. El metabolismo se produce en un 90% en hígado mediante la hidrólisis de amidas por el citocromo CYP3A4/5. In vitro modafinilo inhibe reversiblemente la enzima CYP2C19. A menos que exista una deficiencia en el CYP2D6, esta inhibición reversible no sería relevante clínicamente. En humanos induce CYP1A2, CYP 3A4/5 (a nivel de la pared intestinal) y CYP2B6. Los metabolitos resultantes, ácido modafinilo y sulfona modafinilo no son activos como estimulantes. Sólo se excreta un 10% de modafinilo sin metabolizar por la orina. La excreción de los metabolitos se realiza de manera primaria por la orina. Según los estudios realizados la tasa de aclaramiento en hombres disminuye con la edad. Además, las mujeres jóvenes tendrían una tasa de aclaramiento superior a la de los hombres jóvenes<sup>13</sup>. Existen también diferencias en la eliminación de los esteroisómeros siendo eliminado D-modafinilo tres veces más rápido que L-modafinilo.

Las interacciones farmacocinéticas de modafinilo se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Interacciones farmacocinéticas

Aumenta niveles	Disminuye niveles
Por inhibición de CYP2C19	Por inducción del CYP3A4/5
Diazepam	Etinilestradiol
Fenitoína	Triazolam
Omeprazol	Ciclosporina
Clomipramina	

En el caso de la formulación de modafinilo con cubierta pelicular, conocido como modafinilo-TDAH, la vida media fue de ente 6 y 7 horas para los pacientes jóvenes y de 9 a 19 para los adultos. El pico de concentración plasmática se producía a las 2-3 horas de la ingesta después del ajuste de la dosis por peso. El volumen de distribución resultó lineal con respecto al peso. El perfil farmacocinético del fármaco no varió tras un año de tratamiento<sup>13</sup>.

### DOSIFICACIÓN

Existen dos presentaciones comercializadas de modafinilo, una de 100 mg y otra de 200 mg. La dosis recomendada para las indicaciones aprobadas es de 200mg/día en una sola toma matutina. No existen evidencias de beneficio mayor con dosis iguales o mayores

400 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda ajustar la dosis a la mitad de lo requerido con una normal función hepática. En ancianos es recomendable utilizar dosis más bajas. No existen datos sobre eficacia y seguridad de las dosis en pacientes con insuficiencia renal severa. Se recomienda a pacientes en tratamiento con modafinilo y anticonceptivos orales que, durante el tratamiento con modafinilo y hasta 30 días después de la última toma, añadan otro método anticonceptivo suplementario<sup>10</sup>.

### INDICACIONES DE MODAFINILO

Modafinilo actualmente tiene aprobado su uso para el tratamiento de la narcolepsia solamente cuando existe falta de respuesta, contraindicación o intolerancia a metilfenidato o dexedrina. Las otras indicaciones aprobadas por la FDA son; tratamiento coadyuvante en la somnolencia excesiva asociada al Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y al trastorno de sueño asociado al trabajo por turnos.

Actualmente se están realizando estudios sobre la aplicabilidad terapéutica de modafinilo en trastornos psiquiátricos en edad infanto-juvenil y adultos [14]. Entre estas posibles aplicaciones sin indicación en ficha técnica para las que ha sido utilizado modafinilo destacan: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno depresivo<sup>15,16</sup>, esquizofrenia<sup>17</sup>, alcohollic organic brain síndrome<sup>18,19</sup>, esclerosis múltiple<sup>20</sup>, enfermedad de Parkinson<sup>21,22</sup>, distrofia miotónica<sup>23</sup> y adicción a drogas de abuso<sup>24</sup>.

Se calcula que en EE.UU. hay unos 20.000 pacientes diagnosticados de TDAH tratados con modafinilo a pesar de no tener aprobada la indicación.

### TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Los tratamientos clásicamente utilizados en TDAH han sido los llamados estimulantes del sistema nervioso central. Entre éstos, metilfenidato es el más utilizado. Otros estimulantes también empleados son sulfato de dextroanfetamina y pemolide. Si bien no existe la aprobación de modafinilo para este trastorno, su uso se ha generalizado rápidamente en algunos países como EE.UU.

Varios ensayos clínicos han investigado la utilidad de modafinilo en el TDAH. No existen ensayos en los cuales se compare modafinilo con los tratamientos más utilizados ni estudios con tratamientos de larga evolución.

En 2003 se estudiaron 24 niños entre 5 y 15 años, con

diagnóstico de TDAH. El estudio fue randomizado y controlado mediante grupo placebo. En el estudio, un tercio de los pacientes presentaban trastorno oposicionista desafiante o trastornos de conducta. El 73% padecían el TDAH tipo combinado. El estudio se prolongó durante cinco semanas para los pacientes con placebo y seis para los que tomaron modafinilo. Dos de los pacientes fueron excluidos debido a la no realización de las valoraciones post-randomización. Se encontró mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones del Test de Variables de Atención (TOVA) y escalas de Conners para TDAH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ADHD Rating Scales<sup>25</sup>.

Otro de los primeros estudios fue el realizado por Rugino y Copley. Se trata de un estudio abierto, sin grupo control, con 11 escolares diagnosticados de TDAH, midiendo mediante las escalas TOVA, Escala Conners para padres y profesores y ADHD Rating Scales. Concluyeron que modafinilo puede ser efectivo en el TDAH en niños con una única dosis diaria. La otra conclusión del estudio fue la necesidad de realización de más estudios controlados con placebo y mediante doble ciego<sup>26</sup>.

Greenhill realiza un estudio doble ciego, controlado con placebo, randomizado, incluyendo 198 pacientes entre 7 y 17 años diagnosticados de TDAH según criterios DSM IV, durante 9 semanas. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos; placebo y modafinilo en una única toma diaria a dosis variables. Modafinilo mejoró las puntuaciones en las escalas utilizadas (ADHD-RS-IV, versiones escolar y para el hogar) de manera estadísticamente significativa respecto al placebo. También fue estadísticamente significativa la aparición de efectos secundarios respecto a placebo (cefalea, insomnio, pérdida de peso y apetito) si bien no hubo diferencias en las tasas de abandono de ambos grupos<sup>27</sup>.

Existen estudios que tratan de medir la eficacia en el TDAH de las nuevas presentaciones de modafinilo, esto es, comprimidos con cubierta pelicular. Uno de estos ensayos es el publicado en el año 2006 por Swanson y cols<sup>28</sup>. Se incluyeron 189 pacientes randomizados en dos grupos; placebo y modafinilo (dosis de 340mg para pacientes con menos de 30 kg y 425 para pesos mayores o iguales a 30kg) durante siete semanas. Además se trató de comprobar los efectos de la discontinuación abrupta de modafinilo en estos pacientes. Modafinilo mejoraba significativamente los síntomas de TDAH, tanto en casa como en el colegio, medidos con las escalas ADHD Rating Scale IV para el hogar y el colegio y la Escala de

**196** Impresión Clínica Global. 63% de los pacientes que recibieron modafinilo terminaron el estudio, 13% abandonaron por falta de eficacia, 10% por los efectos secundarios y 10% por otras causas. La suspensión abrupta del fármaco no se asoció con síntomas rebote de TDAH ni con síndrome de discontinuación.

Un estudio similar realizado por Biederman fue publicado un año antes<sup>29</sup>. Fueron incluidos 248 pacientes diagnosticados de TDAH, randomizados y controlados con placebo y doble ciego. Los resultados fueron similares a los publicados por Swanson.

Biederman y sus colaboradores publican en el año 2006 otro ensayo doble ciego, controlado con placebo, con 248 niños diagnosticados de TDAH, entre 6 y 14 años<sup>30</sup>. Se randomizaron los pacientes en cuatro grupos de tratamiento dividiendo en dosis única o en dos tomas con diferentes dosis. Modafinilo mejoró las puntuaciones en las escalas utilizadas y fue bien tolerado. La dosis única de 300 mg mantuvo la mejoría de manera más consistente.

Si bien como ya se dijo previamente no existen ensayos clínicos comparando modafinilo con otros fármacos utilizados para TDAH se han encontrado evidencias importantes en áreas cognitivas como la memoria verbal, visual y la planificación. Estas mejorías difieren de los datos sobre mejoría producida con metilfenidato, el cual parece actuar sobre la memoria de trabajo y la atención sostenida<sup>31</sup>.

Los ensayos clínicos realizados con modafinilo para el TDAH en niños y adolescentes se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Ensayos clínicos con modafinilo en TDAH en niños

Estudio	Muestra	Datos del Estudio	Efectos adversos
Biederman et al. <sup>29</sup>	n=248 Edad media: 10,3	Randomizado Doble ciego 9 semanas Comprimidos de cubierta pelicular Dosis flexible Dosis media: 361 mg	Insomnio (29%) Cefalea (20%)
Greenhill et al. <sup>27</sup>	n=198 Rango de edad 6-17	Doble ciego Control placebo 9 semanas Cubierta pelicular Dosis flexible Dosis media: 361 mg	Insomnio Cefalea Pérdida de apetito
Swanson et al. <sup>28</sup>	n=189 Rango de edad 6-17	Doble ciego Control placebo 7 semanas+2sin ciego Dosis flexible	Insomnio Cefalea Pérdida de apetito
Biederman et al. <sup>30</sup>	n=248 Rango de edad 6-14	Doble ciego Control placebo Comp. normales 4 semanas. 4 pautas de tto.	Insomnio, dolor abdominal, anorexia, fiebre
Rugino y Samscock <sup>25</sup>	n=24 Rango de edad: 5-15	Doble ciego Control placebo Randomizado Comp. normales Dosis flexible 6 semanas	Insomnio, cefalea, dolor abdominal, Cambios transitorios de humor
Swanson et al. <sup>31</sup>	n=48 Rango de edad: 6-13	Doble ciego Control placebo Comp. normales 4 semanas	Dolor abdominal, cefalea
Swanson et al. <sup>32</sup>	n=220 Rango de edad: 6-14	Abierto 8 semanas en pacientes que completaron el doble ciego	Insomnio, cefalea.
Rugino y Copley <sup>26</sup>	n=11 Rango de edad: 11-15	Abierto 2 semanas Dosis estable única	Insomnio, cefalea, desorientación...

Modafinilo puede ser una nueva alternativa en el tratamiento farmacológico de niños con TDAH dada la eficacia encontrada en sucesivos ensayos clínicos realizados. Además el perfil favorable de efectos secundarios y las bajas tasas de abuso del fármaco abren una nueva posibilidad para aquellos pacientes en los que otras medicaciones como metilfenidato no han sido efectivas o han

tenido que ser retiradas por los efectos adversos. Parece razonable, por el momento, y a la espera de nuevos ensayos clínicos comparativos, no situar en la primera línea de tratamiento a modafinilo sino en una segunda una vez desechados los fármacos de primera elección.

Por otro lado, la posibilidad de tratamiento con modafinilo como adyuvante a otros fármacos estimulantes no parece descabellada teniendo en cuenta su diferente mecanismo de acción que, si bien en el caso de modafinilo no es suficientemente conocido, si existen evidencias de las diferencias con los estimulantes.

### **MODAFINILO Y TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN ADULTOS**

El TDAH en adultos es una entidad de relativamente reciente aparición en la literatura científica. Los criterios utilizados para su diagnóstico son los mismos que los empleados para niños. La teoría del TDAH limitado a la infancia y adolescencia va dejando paso a una teoría evolutiva del trastorno el cual no sólo no terminaría en esta primera etapa de la vida sino que persistiría en mayor o menor grado durante toda la vida del paciente con características diferentes en determinados aspectos, incluyendo aquí desde los comportamientos antisociales, el consumo de tóxicos o la clínica habitualmente asociada al trastorno: hiperactividad, déficit de atención e impulsividad. El desarrollo y estudio del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos ha dado lugar a la aparición de ensayos para conocer la eficacia de diversos fármacos en el tratamiento de esta patología. Dado el bajo perfil adictógeno y de efectos adversos, modafinilo se presenta como una nueva alternativa para el tratamiento del TDAH en adultos. Existen varios ensayos que han tratado de determinar la utilidad de modafinilo en este trastorno.

Uno de los laboratorios que comercializa modafinilo, Cephalon, estudió la eficacia del fármaco en 113 pacientes adultos diagnosticados de TDAH. Se realizó un ensayo doble ciego-placebo en el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas mediante la ADHD DSM IV Ratios Scale entre modafinilo a dosis variable de 100 a 400 mg y placebo<sup>33</sup>.

Existe un ensayo donde se compara la eficacia de modafinilo frente a dextroanfetamina y placebo en TDAH en adultos. El ensayo constó de tres fases con cruzamiento y se prolongó a lo largo de dos semanas por cada una de las fases. Se enrolaron 22 pacientes de los cuales solamente uno no terminó el estudio. En la DSM-

IV ADHD checklist ambas medicaciones obtuvieron mejores resultados que placebo con un 48% de respuesta sin diferencias entre ambas. Ambas fueron bien toleradas<sup>34</sup>.

Turner y cols. realizan un ensayo doble ciego controlado con placebo y cruzamiento en el que se randomizaron 20 pacientes utilizando 200mg de modafinilo. Partiendo de los estudios en los que se demostraba la mejoría en pruebas neuropsicológicas en voluntarios sanos probablemente por la actuación sobre el control inhibitorio, tratan de comprobar si se reproduce este efecto sobre pacientes adultos diagnosticados de TDAH. Modafinilo producía una mejora en los resultados de test de memoria a corto plazo, memoria visual, planificación espacial e inhibición motora de la señal de parada. Los autores concluyen que modafinilo puede ser eficaz en el TDAH dado la mejoría contratada en las pruebas de control inhibitorio de la respuesta y el bajo perfil de efectos adversos<sup>35</sup>.

### **PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS**

En general modafinilo es una medicación bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes (>5 %) en los ensayos clínicos para la FDA (3500 pacientes diagnosticados de SAOS, narcolepsia o somnolencia asociada al trabajo por turnos) fueron: cefaleas, nerviosismo, ansiedad, insomnio, síntomas pseudogripales, diarrea, dolor de espalda, discinesia y dispepsia<sup>10</sup>.

Los ensayos realizados con niños también han mostrado esta seguridad siendo los efectos adversos más frecuentes la pérdida de apetito y peso, cefalea e insomnio.

Modafinilo también ha sido seguro en casos de sobredosis -hasta 4000 mg- restituyéndose el paciente al día siguiente y no existiendo peligro de fallecimiento.

Se han descrito casos de psicosis inducida por modafinilo tanto en pacientes con esquizofrenia como en voluntarios sanos<sup>36,37</sup>.

En cuanto a potencial abuso modafinilo ha demostrado su bajo potencial para desarrollar conductas de abuso<sup>38</sup> como concluyen Myrick y cols. en la revisión que realizan de los estudio preclínicos, clínicos y tras la comercialización<sup>39</sup>. Este bajo potencial lo convierte en una molécula a tener en cuenta con respecto a otros estimulantes.

### **CONCLUSIONES**

La utilización de modafinilo en el TDAH tanto en niños como en adultos se está estudiando actualmente de manera intensa como refleja la publicación de múltiples ensayos

**198** en los últimos años. Modafinilo ha demostrado ser un fármaco seguro con un buen perfil de efectos adversos en los estudios realizados tanto en niños y adolescentes como en adultos. Los ensayos realizados hasta ahora muestran que modafinilo puede ser una alternativa eficaz y segura en el TDAH tanto de niños como de adultos. E necesitan más estudios que comparen modafinilo con otros fármacos utilizados en el TDAH tanto a nivel de efectividad como de tolerabilidad y efectos secundarios.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000;105:1158-1170.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1994.
3. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al : Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci*. 2000;20:8620 -8628.
4. Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K: Modafinil: An antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry*. 1997;42:1181-1183.
5. Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert F, Fuxe K: The vigilance promoting drug modafinil decreases GABA release in the medial preoptic area and in the posterior hypothalamus of the awake rat: Possible involvement of the serotonergic 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Neurosci Lett*. 1996;220:5-8.
6. Akaoka H, Roussel B, Lin JS, Chouvet G, Jouvett M: Effect of modafinil and amphetamine on the rat catecholaminergic neuron activity. *Neurosci Lett*. 1991;123:20 -22.
7. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvett M: Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res*. 1992;591:319-326.
8. Simon P, Panissaud C, Costentin J, The stimulant effect of modafinil on wakefulness is not associated with an increase in anxiety in rats. A comparison with dexamphetamine. *Psychopharmacology* 1990;114 (4):597-600.
9. Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC: Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*. 1994;17:436 -437.
10. Cephalon UK Limited Provigil Product Monograph. PRO517/Dec2002
11. Ferraro L, Fuxe K, Agnati L, Tanganelli S, Tomasini MC, Antonelli T. Modafinil enhances the increase of extracellular serotonin levels induced by the antidepressant drugs fluoxetine and imipramine: a dual probe microdialysis study in awake rat. *Synapse*. 2005 Mar 15;55(4):230-41.
12. Wong YN, King SP, Laughton WB, McCormick GC, Grebow. Single-dose pharmacokinetics of modafinil and methylphenidate given alone or in combination in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:276-282.
13. Wong YN, King SP, Simcoe D, Gorman S, Laughton W, McCormick GC, Grebow P Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1999 Mar; 39(3):281-8
14. Robert C. Bransfield, MD Potential Uses of Modafinil in Psychiatric Disorders. *The Journal of Applied Research*. 2004; Vol. 4, No. 2,
15. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, Ghebremichael R, Poirier J. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. Feb 2004;24(1):87-90.
16. Lundt L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord*. Aug 2004;81(2):173-178.
17. Rosenthal MH, Bryant SL. Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. Jan-Feb 2004;27(1):38-43.
18. Saletu B, Saletu M, Grunberger J, Frey R, Anderer P, Mader R. Treatment of the alcoholic organic brain syndrome: double-blind, placebo-controlled clinical, psychometric and electroencephalographic mapping studies with modafinil. *Neuropsychobiology*. 1993;27(1):26-39.
19. Saletu B, Saletu M, Grunberger J, Frey R, Zatschek I, Mader R. On the treatment of the alcoholic organic brain syndrome with an alpha-adrenergic agonist modafinil: double-blind, placebo-controlled clinical, psychometric and neurophysiological studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(2):195-214
20. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 2002;72(2):179-183.
21. Nieves AV, Lang AE. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol*. Mar-Apr 2002;25(2):111-114.
22. Hogg B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. Dec 15 2002;25(8):905-909.
23. Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology*. Mar 27 2001;56(6):794-796.
24. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. Neuropsychopharmacology. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):205-11.
25. Rugino TA, Samscock TC. Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*. 2003;29(2):136-142.

26. Rugin TA, Copley TC. Effects of modafinilo in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:230-235.
27. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugin TA, Sangal RB, Earl CQ, Jiang JG, Swanson JM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006 May;45(5):503-11.
28. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, Biederman J. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2006 Jan;67(1):137-47.
29. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ, Jiang J, Greenhill L. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):e777-84.
30. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CQ, Lopez FA; Modafinil ADHD Study Group. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2006 May;67(5):727-35.
31. Swanson JM, Biederman J, Boelder SW, Earl C, Lopez FA. Modafinil as a therapy for ADHD in children: an 8-week, open trial study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 14(4):512-512 (2004).
32. Swanson JM, Greenhill LL, Biederman J. Modafinil in children with ADHD; a randomized, placebo-controlled study. Annual Meeting of The American Psychiatry Association. San Francisco, CA, USA May 17-22 2003. Syllabus and scientific proceedings in summary form Abstract no. 44(2003).
33. Doctor's Guide. No benefit noted from Provigil (modafinil) in adult attention deficit and hyperactivity disorder. New Release 31 July 2000, [www.psigroup.com/dg/1db532.htm](http://www.psigroup.com/dg/1db532.htm) (2000).
34. Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* 2000;10(4):311-320.
35. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry.* 2004;55 (10):1031-1040.
36. Narendran R, Young CM, Valenti AM, Nickolova MK, Pristach CA. Is psychosis exacerbated by modafinil?. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Mar;59(3):292-3.
37. Mariani JJ, Hart CL. Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry.* 2005 Oct;162(10):1983.
38. Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol.* 2000;14:53-60.
39. Myrick H, Malcolm R, Taylor B, LaRowe S. Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance-a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16:101-109.
40. Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother.* 2006 Apr;6(4):455-68.