

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

05.06.18 № 1040
Регістраційне посвідчення
№ UA/16443/01/01
UA/16443/01/02
UA/16443/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Нувіджил®
(Nuvigil®)

Склад:

діюча речовина: армодафініл;

1 таблетка містить армодафінілу 50 мг, або 150 мг, або 250 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, повідон К29/30, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості.

Таблетки по 50 мг: круглі, від білого до майже білого кольору таблетки з тисненням ☑ на одній стороні і "205" на іншій стороні;

таблетки по 150 мг: овальні, від білого до майже білого кольору таблетки з тисненням ☑ на одній стороні і "215" на іншій стороні;

таблетки по 250 мг: овальні, від білого до майже білого кольору таблетки з тисненням ☑ на одній стороні і "225" на іншій стороні.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психоаналептики. Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю, та ноотропні препарати. Симпатоміметики центральної дії. Армодафініл. Код АТХ N06B A13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Армодафініл – це (R)-енантіомер модафінілу, який є сумішшю 1:1 (R)- і (S)-енантіомерів. Механізм, за яким армодафініл сприяє підтриманню стану бадьорості не відомий. Армодафініл має фармакологічні властивості, аналогічні модафінілу відповідно до результатів досліджень у тварин і досліджень *in vitro*. (R)- і (S)-енантіомери чинять однакову фармакологічну дію у тварин.

Дія армодафінілу і модафінілу, що зумовлює підтримання стану бадьорості, подібна до дії симпатоміметичних засобів, включаючи амфетамін і метилфенідат, хоча їхній фармакологічний профіль відрізняється від профілю цих симпатоміметичних амінів.

Армодафініл – це непрямий агоніст дофамінових рецепторів. Як армодафініл, так і модафініл *in vitro* зв'язуються із переносником дофаміну і пригнічують зворотне захоплення дофаміну. Для модафінілу, ця активність була пов'язана *in vivo* із зростанням позаклітинних рівнів дофаміну у деяких зонах мозку тварин. У генетично модифікованих мишей, у яких був відсутній дофаміновий переносник (DAT), модафініл не спричиняв стану бадьорості, що свідчить про те, що ця дія залежить від DAT. Проте, ефект сприяння стану бадьорості, зумовлений модафінілом, на відміну від ефекту амфетаміну у щурів не



нівелювався антагоністом дофамінових рецепторів галоперидолом. Окрім того, інгібітор синтезу дофаміну альфа-метил-п-тирозин блокує дію амфетаміну, проте не блокує локомоторну активність, викликану модафінілом.

Окрім ефекту бадьорості і підвищення локомоторної активності у тварин, модафініл може чинити психоактивну і ейфоричну дію, зміни настрою, відчуттів, мислення і емоцій, типові для інших стимуляторів ЦНС у людини. Модафініл має підкріплюючі властивості, як це показує самостійне застосування препарату у мавп, яких попередньо навчили самостійно застосовувати кокаїн; модафініл був частково визначений як подібний до стимулятора.

Фармакокінетика.

Після застосування одноразової і багаторазових пероральних доз армодафініл демонструє лінійну незалежну від часу кінетику. Підвищення системної експозиції пропорційне у діапазоні доз від 50 до 400 мг. Після 12 тижнів застосування лікарського засобу не спостерігалось залежності від часу зміни в кінетиці. Очевидний рівноважний стан армодафінілу досягався після 7 днів застосування. При рівноважному стані системна експозиція армодафінілу у 1,8 разів перевищує експозицію після одноразової дози. Профілі концентрація-час для (R)-енантіомеру після застосування одноразової дози 50 мг Нувіджилу[®] або 100 мг препарату Modavigil[®] [модафініл, 1:1 суміш (R)- і (S)-енантіомерів] практично співпадали. Проте, C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ для армодафінілу у рівноважному стані були вищими, відповідно, на 37 % і 70 %, після прийому 200 мг Нувіджилу[®] порівняно з відповідними значеннями для модафінілу після застосування 200 мг модафінілу внаслідок швидшого кліренсу (S)-енантіомеру (період напіввиведення близько 4 годин) у порівнянні із (R)-енантіомером.

Всмоктування

Нувіджил[®] швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютну оральну біодоступність визначити не вдалось через нерозчинність армодафінілу у воді, що робить неможливим внутрішньовенне введення.

Вплив їжі

Вплив їжі на оральну біодоступність Нувіджилу[®] вважається мінімальним; проте, після прийому їжі час до досягнення пікової концентрації (T_{max}) може бути відстроченим приблизно на 2-4 годин. Оскільки затримка T_{max} також пов'язана із більш пізніми підвищеними концентраціями у плазмі, прийом їжі потенційно може впливати на початок і часовий перебіг фармакологічної дії Нувіджилу[®].

Розподіл

Нувіджил[®] має уявний об'єм розподілу приблизно 42 л. Дані про зв'язування армодафінілу із протеїнами плазми відсутні. Проте, модафініл помірно зв'язується із протеїнами плазми (близько 60 %), переважно із альбумінами. Потенціал взаємодії Нувіджилу[®] із лікарськими засобами, які активно зв'язуються із протеїнами, вважається мінімальним.

Метаболізм

Дані *in vitro* та *in vivo* показують, що армодафініл проходить гідролітичне дезамінування, S-окислення і гідроксилювання ароматичного кільця, із подальшою глюкуронідною кон'югацією гідроксилюваних сполук.

Амідний гідроліз є єдиним найбільш важливим шляхом метаболізму, а другий за значенням – це утворення сульфону через цитохром P450(CYP)3A4/5. Інші продукти окислення *in vitro* утворюються занадто повільно, щоб визначити відповідальні за них ферменти. Тільки два метаболіти досягають значної концентрації у плазмі [тобто, (R)-модафінілу кислота і модафінілу сульфон].

Дані про розподіл, метаболізм і виведення Нувіджилу[®] відсутні. Проте, модафініл елімінується переважно через метаболізм у печінці, і менше 10 % вихідної сполуки виділяється із сечею. Через 11 днів після застосування дози, в цілому, визначали 81 % вихідної радіоактивності, переважно у сечі (80 % порівняно з 1,0 % у калі).



Виведення

Після перорального застосування Нувіджилу[®], армодафініл показує очевидне моноекспоненційне зниження пікових плазматичних концентрацій. Очевидний кінцевий $t_{1/2}$ становить близько 15 годин. Оральний кліренс Нувіджилу[®] становить приблизно 33 мл/хв.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетику армодафінілу у дітей не досліджували.

Вік

У клінічному дослідженні системна експозиція армодафінілу була приблизно на 15 % вищою у пацієнтів похилого віку (віком ≥ 65 років, N=24), що відповідало приблизно на 12 % нижчому оральному кліренсу (CL/F) у порівнянні із молодшими суб'єктами (віком 18-45 років, N=25). Системна експозиція армодафінілу кислоти (метаболіту) була вищою приблизно на 61 % і 73 %, відповідно, для C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ у порівнянні із молодшими суб'єктами. Системна експозиція сульфонового метаболіту була приблизно на 20 % нижча у пацієнтів похилого віку порівняно з молодшими пацієнтами. Аналіз підгруп суб'єктів похилого віку показав, що суб'єкти похилого віку ≥ 75 років і 65-74 років мали нижчий оральний кліренс, відповідно, приблизно на 21 % і 9 % проти молодших суб'єктів. Середня кількість у крові була приблизно на 10 % вища у суб'єктів 65-74 років (N=17) і на 27 % вища у суб'єктів ≥ 75 років (N=7), у порівнянні із молодшими суб'єктами. Ці зміни не вважаються клінічно значущими для пацієнтів похилого віку, проте, оскільки деякі старші пацієнти мають вищу середню концентрацію армодафінілу у крові, у них слід розглянути застосування нижчих доз.

Стать

Популяційний аналіз фармакокінетики не свідчить про вплив статі на фармакокінетику армодафінілу.

Расова приналежність

Вплив расової приналежності на фармакокінетику армодафінілу не вивчався.

Порушення функції нирок

У дослідженні одиначної дози 200 мг модафінілу тяжка хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 20 мл/хв) не впливала значуще на фармакокінетику модафінілу, проте експозиція модафінілу кислоти (метаболіту) зросла у 9 разів. Існує недостатньо даних для визначення безпеки і ефективності Нувіджилу[®] (армодафінілу) у пацієнтів із слабкими, помірними або тяжкими розладами нирок.

Порушення функції печінки

Оральний кліренс модафінілу був знижений приблизно на 60 % у пацієнтів із цирозом печінки (клас В або С за Чайлд-П'ю), а концентрація рівноважного стану була удвічі вищою за показники звичайних пацієнтів. Відповідно, дозу Нувіджилу[®] у пацієнтів із тяжкими розладами печінки слід знижувати (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). Існує недостатньо даних про застосування Нувіджилу[®] (армодафінілу) відповідно до ступеня ураження печінки.

Клінічні дослідження

Ефективність Нувіджилу[®] для покращення стану бадьорості була встановлена при таких розладах: синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (СОАГС), нарколепсія і хронічне порушення сну (внаслідок розладу циклу «сон – бадьорість») при позмінній роботі (ХПСР).

Для кожного клінічного дослідження параметром статистичної значущості вважали значення $p \leq 0,05$.

Синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (СОАГС)

Ефективність Нувіджилу[®] для підтримання стану бадьорості у пацієнтів із надмірною сонливістю внаслідок СОАГС була встановлена у 12-тижневих багаточентрових плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях паралельних груп амбулаторних



пацієнтів, які відповідали критеріям Міжнародної класифікації порушень сну (ICSD) для СОАГС (які також відповідали критеріям Американської психіатричної асоціації DSM IV-TR).

У першому дослідженні 3021, в цілому, 395 пацієнтів із СОАГС рандомізували для отримання Нувіджилу® 150 мг/добу, Нувіджилу® 250 мг/добу або відповідного плацебо. Пацієнти, які застосовували Нувіджил®, показали статистично значуще покращення здатності підтримувати стан бадьорості порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо, за вимірюванням ТПБ (тесту підтримки стану бадьорості) при останньому візиті.

У другому дослідженні 3025, 263 пацієнтів з СОАГС рандомізували для отримання Нувіджилу® 150 мг/добу або плацебо. Пацієнти, які застосовували Нувіджил®, виявили статистично значуще покращення здатності підтримувати стан бадьорості порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо за показниками ТПБ.

В усіх дослідженнях Нувіджил® не впливав на нічний сон, який оцінювався за допомогою полісомнографії.

Нарколепсія

Ефективність Нувіджилу® для покращення стану бадьорості у пацієнтів із надмірною сонливістю, асоційованою із нарколепсією, встановили у 12-тижневому багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні паралельних груп у амбулаторних пацієнтів, які відповідали критеріям Міжнародної класифікації порушень сну при нарколепсії. В цілому, 196 пацієнтів рандомізували для отримання Нувіджилу® 150 мг/добу або 250 мг/добу чи відповідного плацебо. Пацієнти, які застосовували Нувіджил®, виявили статистично значуще покращення здатності зберігати стан бадьорості порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо, за показниками ТПБ.

Нувіджил® не впливав на нічний сон, який оцінювався за допомогою полісомнографії.

Хронічне порушення сну (внаслідок розладу циклу «сон – бадьорість») при позмінній роботі (ХПСР)

Ефективність Нувіджилу® для покращення стану бадьорості у пацієнтів із надмірною сонливістю, асоційованою з ХПСР, показали у 12-тижневому багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні паралельних груп. В цілому, 254 пацієнти з ХПСР було рандомізовані для отримання Нувіджилу® 150 мг/добу або плацебо. Нувіджил® не впливав на денний сон, який оцінювався за допомогою полісомнографії.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною сонливістю при синдромі обструктивного апное сну/гіпопное сну – як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапії);
- для лікування надмірної сонливості, пов'язаної з помірним та важким хронічним порушенням сну (внаслідок розладу циклу «сон – бадьорість») при позмінній роботі, коли нефармакологічні втручання є неуспішними або недоцільними;
- для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною денною сонливістю, пов'язаною з нарколепсією.

Противоказання.

- Гіперчутливість до модафінілу, армодафінілу або до будь-яких компонентів препарату;
- вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Результати *in vitro* показали, що армодафініл слабо індукуює активність CYP1A2 і можливо CYP3A у спосіб, залежний від концентрації, і оборотно інгібує активність



CYP2C19. *In vivo* армодафініл індукує CYP2B6. Армодафініл не впливає на інші ферменти CYP. Дослідження *in vitro* показало, що армодафініл є субстратом P-глікопротеїну.

Потенційні взаємодії з лікарськими засобами, які інгібують чи індукують ізоферменти цитохрому P450 або метаболізуються ізоферментами цитохрому P450 та іншими печінковими ферментами

Існування численних шляхів метаболізму армодафінілу, а також той факт, що метаболічний шлях, не пов'язаний з CYP, є найбільш швидким у метаболізмі армодафінілу, свідчить, що існує низька ймовірність значного впливу на загальний фармакокінетичний профіль Нувіджилу® через інгібування CYP при одночасному застосуванні інших лікарських засобів.

Проте, через часткову участь ферментів CYP3A у метаболічній елімінації армодафінілу, одночасний прийом потужних індукторів CYP3A4/5 (наприклад, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, рифабутину, рифампіну і препаратів звіробію) або інгібіторів CYP3A4/5 (наприклад, інгібіторів протеази; ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, саквінавіру; кларитроміцину, еритроміцину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, ітраконазолу, нефазодону, дилтіазему і верапамілу) може змінювати концентрації армодафінілу у плазмі.

Потенціал Нувіджилу® змінювати метаболізм інших лікарських засобів шляхом індукції або пригнічення ферментів

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4/5

Дані *in vitro* показали, що метаболіт армодафінілу модафінілу сульфон є слабким індуктором активності CYP3A. У клінічному дослідженні одночасне застосування Нувіджилу® 250 мг призвело до зниження системної експозиції мідазоламу на 32 % після одноразової оральної дози (5 мг) і на 17 % після одноразової внутрішньовенної дози (2 мг). Відповідно, рівень у крові і ефективність лікарських засобів, які є субстратами ферментів CYP3A (наприклад, стероїдних контрацептивів, циклоспорину, мідазоламу і триазоламу) може знизитись після початку одночасного застосування Нувіджилу®, а отже може бути потрібна корекція дози.

У клінічному дослідженні одночасне застосування Нувіджилу® 250 мг із карбамазепіном (400 мг/добу) призвело до зниження середньої системної експозиції карбамазепіну приблизно на 25 %. Може бути потрібна корекція дози карбамазепіну при одночасному застосуванні з Нувіджилом®, особливо при початку або припиненні одночасного застосування цих двох засобів.

В окремому клінічному дослідженні одночасний прийом Нувіджилу® 250 мг із кветіапіном (добова доза 300-600 мг) призвів до зниження середньої системної експозиції кветіапіну приблизно на 29 %. Корегування дози не потрібно.

При прийомі з Нувіджилом® рівні циклоспорину у крові можуть знизитись. При одночасному прийомі цих двох засобів слід контролювати концентрації циклоспорину у крові і проводити відповідну корекцію дози для циклоспорину.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP1A2

Результати *in vitro* показали, що армодафініл та його метаболіт модафінілу сульфон є слабкими індукторами CYP1A2 у спосіб, залежний від концентрації. Проте, у клінічному дослідженні, де в якості маркерного субстрату застосовували кофеїн, не виявлено значущого впливу на активність CYP1A2.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19

Дані *in vitro* показали, що армодафініл і ще більшою мірою його метаболіт модафінілу сульфон є оборотними інгібіторами активності CYP2C19. У клінічному дослідженні одночасне застосування Нувіджилу® 400 мг призводило до 40 % зростання експозиції омепразолу після одноразової оральної дози (40 мг), в результаті помірного пригнічення активності CYP2C19. Отже, може потребуватися зниження дози деяких лікарських засобів, які є субстратами CYP2C19 (наприклад, фенітоїну, діазепаму, пропранололу, омепразолу, езомепразолу і клоніпраміну) при одночасному застосуванні із Нувіджилом®.



Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2B6

Дані *in vitro* показали, що рацемічний модафініл є слабким індуктором активності CYP2B6 у залежний від концентрації спосіб.

Взаємодія з лікарськими засобами, активними щодо ЦНС

Одночасне застосування Нувіджилу[®] з кветіапіном знижувало системну експозицію кветіапіну.

Дані щодо специфічних міжпрепаратних взаємодій Нувіджилу[®] з іншими лікарськими засобами, активними щодо ЦНС, не доступні. Проте, до Нувіджилу[®] можна застосувати таку інформацію про міжпрепаратну взаємодію модафінілу.

Одночасне застосування модафінілу і метилфенідату або декстроамфетаміну не викликало значущих змін фармакокінетичного профілю модафінілу або будь-якого з цих стимуляторів, хоча всмоктування модафінілу затримувалось приблизно на одну годину.

Одночасне застосування модафінілу з кломіпраміном не змінювало фармакокінетичний профіль жодного з засобів. Проте, у одного пацієнта із нарколепсією під час лікування модафінілом було виявлено випадок підвищення рівня кломіпраміну і його активного метаболіту дезметилкломіпраміну.

Дані щодо міжпрепаратної взаємодії Нувіджилу[®] або модафінілу з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) не доступні. Отже, при одночасному застосуванні інгібіторів MAO і Нувіджилу[®] слід виявляти обережність.

Взаємодія із Р-глікопротеїном

Одне дослідження *in vitro* показало, що армодафініл є субстратом, проте не інгібітором Р-глікопротеїну. Клінічний вплив пригнічення Р-глікопротеїну на біодоступність армодафінілу не відомий.

Взаємодія із іншими лікарськими засобами

Дані щодо міжпрепаратної взаємодії Нувіджилу[®] із іншими лікарськими засобами не доступні. Проте, до Нувіджилу[®] можна застосувати таку інформацію про міжпрепаратну взаємодію модафінілу.

Одночасне застосування модафінілу і варфарину не викликало значущих змін профілів фармакокінетики (R)- і (S)-варфарину. Проте, оскільки у цьому дослідженні застосовували тільки одноразову дозу варфарину, взаємодії не можна виключити. Тому, при одночасному застосуванні Нувіджилу[®] із варфарином слід розглянути більш частий контроль протромбінового часу/МНВ.

Особливості застосування.

Армодафініл – це енантіомер рацемічного модафінілу. Два енантіомери модафінілу мають різну фармакокінетику. У дорослих людей період напівжиття армодафінілу, (R)-енантіомеру приблизно у три рази довший за період напівжиття (S)-енантіомеру. Значення цієї фармакокінетичної різниці між двома засобами для тривалості клінічної дії залишається невідомим. *In vitro* або *in vivo* не виявлено жодних ознак взаємного перетворення (R)- і (S)-енантіомерів модафінілу.

Таким чином, армодафініл і модафініл не є біоеквівалентними, а отже не є взаємозамінними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжке висипання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона

Про тяжке висипання, що вимагало госпіталізації і припинення лікування, повідомлялося у дорослих у зв'язку із прийомом Нувіджилу[®] (армодафінілу) і модафінілу – рацемічної суміші (S)- і (R)- енантіомерів.

Нувіджил[®] не вивчали у пацієнтів-дітей за будь-яких показань і засіб не затверджений для застосування у дітей за будь-яких показань.

У клінічних дослідженнях модафінілу частота висипання, що викликало припинення лікування, становила приблизно 0,8% (13 пацієнтів на 1585) у пацієнтів-дітей (віком < 17 років); це висипання включало 1 випадок можливого синдрому Стівенса-Джонсона і 1 випадок ймовірної мультиорганної реакції гіперчутливості.



Кілька випадків були асоційовані із лихоманкою та іншими аномаліями (наприклад, блюванням, лейкопенією).

Середній час до появи висипання, що викликало припинення лікування, становив 13 діб. Серед 380 пацієнтів-дітей, які отримували плацебо, таких випадків не виявлено. У клінічних дослідженнях модафінілу у дорослих, випадків тяжкого висипання також не виявлено (0 на 4264 пацієнтів). За даними всесвітнього постмаркетингового досвіду, у дорослих і дітей виявлені рідкі випадки тяжкого висипання або висипання, що загрозувало життю, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і висипання на шкірі із еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Протягом періоду постмаркетингового спостереження Нувіджилу[®] у дорослих виявлені випадки тяжкого висипання, як і при застосуванні модафінілу, включаючи пухирі шкіри і ротової порожнини.

Фактори-предиктори ризику настання або тяжкості висипання, пов'язаного з застосуванням армодафінілу або модафінілу, не відомі. Майже всі випадки тяжкого висипання, асоційовані із цими засобами, мали місце протягом 1-5 тижнів після початку лікування. Проте, після тривалого лікування (наприклад, 3 місяці) також були повідомлення про ізольовані випадки. Таким чином, тривалість лікування не може бути засобом передбачення потенційного ризику, про який свідчить перша поява висипання.

Хоча при прийомі Нувіджилу[®] також трапляються доброякісні висипання, неможливо передбачити, які висипання виявляться тяжкими. Відповідно, прийом Нувіджилу[®] слід припинити при перших ознаках висипання, окрім випадків, коли висипання не пов'язане із застосуванням лікарського засобу. Припинення лікування може не попередити переростання висипання у таке, що загрожує життю, або що викликає постійну інвалідизацію чи спотворення зовнішності пацієнта.

Ангіоневротичний набряк і анафілактичні реакції

При застосуванні Нувіджилу[®] відмічалися ангіоневротичний набряк і гіперчутливість (із висипанням, дисфагією і бронхоспазмом). Пацієнтам слід радити припинити лікування і негайно повідомляти лікарю про будь-які ознаки або симптоми, що свідчать про ангіоневротичний набряк або анафілаксію (наприклад, набряк обличчя, очей, губ, язика або гортані; труднощі при ковтанні або диханні; захриплість).

Мультиорганні реакції гіперчутливості

Мультиорганні реакції гіперчутливості, що включали щонайменше один летальний випадок при постмаркетинговому спостереженні, відмічалися в часовому співвідношенні з початком застосування модафінілу (медіанний час до виявлення 13 діб; діапазон 4-33). Не можна виключити аналогічний ризик мультиорганних реакцій гіперчутливості для армодафінілу.

Хоча кількість повідомлень була обмежена, мультиорганні реакції гіперчутливості можуть викликати госпіталізацію або загрозувати життю. Фактори-предиктори ризику виникнення або тяжкості мультиорганних реакцій гіперчутливості не відомі. Ознаки і симптоми цього розладу були різні; проте пацієнти звичайно, хоча не виключно, виявляли лихоманку і висипання, асоційовані із ураженням інших систем органів. Інші асоційовані прояви включали міокардит, гепатит, відхилення у функціональних тестах печінки, гематологічні відхилення (наприклад, еозинофілію, лейкопенію, тромбоцитопенію), свербіж і астенію. Оскільки мультиорганна гіперчутливість має різноманітні прояви, можуть мати місце інші, не описані тут симптоми і ознаки інших систем органів.

При підозрі мультиорганної реакції гіперчутливості застосування Нувіджилу[®] слід припинити. Хоча відсутні повідомлення про випадки перехресної алергії із іншими лікарськими засобами, які викликають цей синдром, досвід його виникнення при прийомі лікарських засобів, асоційованих із мультиорганною реакцією гіперчутливості, може вказувати на таку можливість.

Постійна сонливість



Пацієнтам із аномальною сонливістю, які приймають Нувіджил[®], слід повідомляти, що їхній рівень бадьорості може не повернутися до норми. У пацієнтів із надмірною сонливістю, включаючи тих, хто приймає Нувіджил[®], слід часто оцінювати ступінь їхньої сонливості і, якщо доцільно, рекомендувати утримуватися від керування автомобілем або іншої потенційно небезпечної діяльності. Лікарі, що мають право призначати лікарські засоби, також мають усвідомлювати, що пацієнти можуть не визнавати свою надмірну сонливість до прямого питання про сонливість під час певних видів діяльності.

Психіатричні симптоми

У передресстраційних контрольованих дослідженнях застосування Нувіджилу[®] при нарколепсії, СОАГС і ХПСР, тривожність, ажитація, нервозність і дратівливість були причинами припинення лікування більш часто у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®] порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо (Нувіджил[®] 1,2 % і плацебо 0,3 %). Депресія також була частішою причиною припинення лікування у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®], порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо (Нувіджил[®] 0,6 % і плацебо 0,2 %). У клінічних дослідженнях відмічалися випадки суїцидальних думок.

Слід виявляти обережність при призначенні Нувіджилу[®] пацієнтам, які мають в анамнезі психози, депресію або манію. Якщо при застосуванні Нувіджилу[®] з'являться психіатричні симптоми, слід розглянути припинення застосування Нувіджилу[®].

Психіатричні побічні реакції відмічалися у пацієнтів, які отримували модафініл. Модафініл і армодафініл (Нувіджил[®]) дуже споріднені сполуки. Відповідно, частота і тип психіатричних симптомів, асоційованих із Нувіджилом[®], очікуються аналогічними частоті і типу цих подій, асоційованих із модафінілом. Постмаркетингові побічні реакції, асоційовані із прийомом модафінілу, включали манію, маячні ідеї, галюцинації, суїцидальне мислення і агресію, що в деяких випадках призводили до госпіталізації. Багато із таких пацієнтів, проте не всі, мали психіатричні розлади в анамнезі. У одного здорового волонтера чоловічої статі розвинулись ідеї відносини, параноїдальні маячні уявлення і слухові галюцинації після множинних добових доз 600 мг модафінілу, асоційованих із депривацією сну. Через 36 годин після припинення прийому препарату ознаки психозу зникли.

Серцево-судинна система

Нувіджил[®] не досліджували і не застосовували достатньою мірою у пацієнтів із недавнім інфарктом міокарду в анамнезі або нестабільною стенокардією, а отже таких пацієнтів слід лікувати з обережністю.

У клінічних дослідженнях модафінілу відмічалися серцево-судинні побічні реакції, що включали біль у грудях, пальпітацію, диспное і транзиторні ішемічні зміни Т-зубця на ЕКГ, які у трьох суб'єктів були асоційовані із пролапсом мітрального клапану або гіпертрофією лівого шлуночку. Таблетки Нувіджил[®] не рекомендується застосовувати у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночку в анамнезі або у пацієнтів із пролапсом мітрального клапану, у яких відмічався синдром пролапсу мітрального клапану при попередньому прийомі стимуляторів ЦНС. Про пролапс мітрального клапану свідчать такі результати (включно із іншими), як ішемічні зміни ЕКГ, біль у грудях або аритмія. При нових епізодах будь-якого із цих симптомів слід розглянути можливість кардіологічної оцінки.

Моніторинг артеріального тиску у короткострокових (≤ 3 місяців) передресстраційних контрольованих дослідженнях застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепсії показав незначне середнє підвищення середнього систолічного і діастолічного артеріального тиску у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®] порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (від 1,2 до 4,3 мм рт. ст. у різних експериментальних групах). Також незначно більша частка пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®], потребувала призначення антигіпертензивних засобів або збільшення дозування антигіпертензивних засобів (2,9 %) у порівнянні із пацієнтами, які застосовували плацебо (1,8 %). У передресстраційних



контрольованих дослідженнях було виявлено мале, проте стабільне середнє підвищення частоти пульсу порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо. Це підвищення коливалось від 0,9 до 3,5 ударів на хвилину. У пацієнтів, що отримують Нувіджил[®], може бути доцільним моніторинг ЧСС і артеріального тиску. Слід виявляти обережність при призначенні Нувіджилу[®] пацієнтам із відомою серцево-судинною хворобою.

Пацієнти (жінки), що застосовують контрацепцію

Перед початком застосування Нувіджилу[®] сексуально активні жінки, здатні до дітонародження, мають розпочати програму контрацептивних заходів.

Ефективність стероїдних контрацептивів може бути знижена на фоні прийому Нувіджилу[®] і протягом одного місяця після припинення лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При супутньому лікуванні Нувіджилом[®] і протягом одного місяця після припинення застосування Нувіджилу[®] пацієнткам, що приймають стероїдні контрацептиви (наприклад, етинілестрадіол), рекомендуються альтернативні або супутні способи контрацепції.

Генотоксичність

Армодафініл показав негативний результат у тесті на зворотні мутації у бактерій *in vitro* та у тесті на хромосомні аберації *in vitro* у лімфоцитів людини. Модафініл показав негативний результат у серії тестів *in vitro* (наприклад, тест на зворотні мутації у бактерій, тест на ТК (тимідинкіназу) мишачої лімфоми, тест на хромосомні аберації у лімфоцитів людини, тест на трансформацію клітин у мишачих ембріональних клітинах BALB/3T3) та *in vivo* (мікронуклеарний тест у клітинах кісткового мозку мишей). Ці дослідження свідчать, що армодафініл має низький генотоксичний потенціал.

Потенціал зловживання і залежності

Хоча потенціал зловживання армодафінілу спеціально не вивчали, ймовірно, що його потенціал зловживання аналогічний такому для модафінілу.

У людини модафініл може викликати психоактивні і ейфоричні ефекти, зміни настрою, сприйняття, мислення і відчуттів типові для інших стимуляторів ЦНС. Модафініл має підкріплюючі властивості, про що свідчить його самозастосування мавпами, яких попередньо навчили самостійно застосовувати кокаїн. У деяких дослідженнях модафініл також частково вважали подібною до стимулятора речовиною. Лікарі мають уважно спостерігати пацієнтів, особливо тих, хто має в анамнезі зловживання лікарськими засобами та/або стимуляторами (наприклад, метилфенідатом, амфетаміном або кокаїном). Пацієнтів слід спостерігати на предмет ознак неправильного застосування або зловживання (наприклад, збільшення дози або поведінка пошуку засобу).

Потенціал зловживання модафінілу (200, 400 і 800 мг) оцінювали відносно метилфенідату (45 і 90 мг) у дослідженні в стаціонарних умовах у індивідів, що мали досвід зловживання лікарськими засобами. Результати цього клінічного дослідження показали, що модафініл може викликати психоактивні і ейфоричні ефекти, як і інші відомі стимулятори ЦНС (метилфенідат).

Вплив на результати лабораторних тестів

У дослідженнях монітували параметри клінічної хімії, гематології і аналізу сечі. Середні рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові підвищувались після застосування Нувіджилу[®], на відміну від плацебо. У декількох суб'єктів рівні ГГТ і ЛФ перевищили межі норми. Не виявлялося жодної різниці у рівнях аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білку, альбуміну або загального білірубіну, хоча були рідкісні випадки ізольованого підвищення рівня АСТ та/або АЛТ. Після 35 діб лікування відмітили один випадок легкої панцитопенії, яка зникла після припинення прийому препарату. У клінічних дослідженнях було виявлено слабке середнє зниження від вихідного рівня для сечової кислоти у сироватці крові порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Клінічне значення виявлених даних невідоме.

Порушення функції печінки



Дозу Нувіджилу[®] необхідно знижувати у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, з або без цирозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує недостатньо даних про застосування різних доз Нувіджилу[®] (армодафінілу) відповідно до ступеня ураження печінки.

Порушення функції нирок

Існує недостатньо даних для визначення безпеки і ефективності Нувіджилу[®] (армодафінілу) у пацієнтів із слабкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у пацієнтів похилого віку

У пацієнтів похилого віку, виведення армодафінілу та його метаболітів може бути зниженим. Отже, слід розглянути застосування нижчих доз і проводити ретельний моніторинг цієї групи пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні і добре контрольовані дослідження застосування Нувіджилу[®] у вагітних відсутні, тому засіб протипоказаний під час вагітності. Повідомлялося про затримку внутрішньоутробного розвитку і спонтанні аборти при застосуванні армодафінілу і модафінілу у людини. Не відомо, чи випадки, відмічені для армодафінілу, пов'язані із прийомом цього засобу.

Пацієнтку слід попереджати про можливе підвищення ризику вагітності при одночасному застосуванні стероїдних контрацептивів і Нувіджилу[®], а також протягом одного місяця після закінчення лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Годування груддю

Не відомо, чи проникають армодафініл або його метаболіти у грудне молоко. Годування груддю не рекомендується під час прийому Нувіджилу[®].

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Хоча Нувіджил[®] не викликає функціональних розладів, будь-які лікарські засоби, що впливають на ЦНС, можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики. Пацієнтів слід попереджати утримуватись від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами до набуття впевненості, що лікування Нувіджилом[®] не чинитиме шкідливого впливу на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Нувіджил[®] слід призначати пацієнтам тільки після ретельної оцінки їхньої надмірної сонливості і встановлення діагнозу основного розладу нарколепсії, СОАГС або ХПСР відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD) або Діагностичного і статистичного керівництва з психіатричних хвороб (DSM). Така оцінка зазвичай включає збір повного анамнезу і медичний огляд, і додатково може бути доповнена лабораторними тестами. Деякі пацієнти можуть мати більше одного розладу сну, які сприяють їх надмірній сонливості (наприклад, СОАГС і ХПСР одночасно у одного пацієнта).

Нувіджил[®] можна приймати із їжею або незалежно від прийому їжі. Проте, застосування препарату одночасно з прийомом їжі може відстрочувати початок його дії, а також пролонгувати його дію (див. розділ «Фармакокінетика. Всмоктування. Вплив їжі»).

Щоб уникнути затримки початку дії, Нувіджил[®] слід приймати натще.

Лікування Нувіджилом[®] має починати і контролювати лікар із відповідним досвідом лікування розладів сну, який має доступ до діагностичних засобів лабораторії дослідження сну.



Нарколепсія

Рекомендована доза Нувіджилу[®] для пацієнтів із нарколепсією становить 150 мг або 250 мг один раз на добу вранці.

Синдром обструктивного апное/гіпноїчного сну (СОАГС)

При СОАГС, Нувіджил[®] не показаний для лікування основного захворювання. Якщо для пацієнта підходить терапія методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР-терапія), слід докладати максимальних зусиль для застосування СРАР-терапії протягом адекватного періоду часу до початку застосування Нувіджилу[®] при надмірній сонливості. При застосуванні Нувіджилу[®] як доповнення до СРАР-терапії, пацієнта слід заохочувати до застосування СРАР-терапії і періодично перевіряти дотримання режиму СРАР-терапії. У дослідженнях із застосування Нувіджилу[®] було виявлено слабку тенденцію до зниження використання СРАР-терапії із часом (середнє зниження на 18 хвилин у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®], порівняно зі зниженням на 6 хвилин у пацієнтів, які приймали плацебо, при середньому вихідному застосуванні 6,9 годин за ніч).

Рекомендована доза Нувіджилу[®] для пацієнтів із СОАГС становить 150 мг або 250 мг один раз на добу вранці. У пацієнтів із СОАГС дози до 250 мг/добу, застосовані як разова доза, переносились добре, проте відсутні однозначні дані, що такі дози дають додаткову користь порівняно з дозою 150 мг/добу.

Хронічне порушення сну (внаслідок розладу циклу «сон – бадьорість») при позмінній роботі (ХПСР)

Рекомендована доза Нувіджилу[®] для пацієнтів із ХПСР становить 150 мг на добу приблизно за одну годину до початку робочої зміни.

Дози для окремих груп пацієнтів

Дозу Нувіджилу[®] слід знижувати у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки, з або без цирозу. На теперішній час недостатньо даних щодо рекомендацій з дозування Нувіджилу[®] (армодафінілу) залежно від ступеня ураження печінки.

На теперішній час недостатньо інформації для визначення безпеки і ефективності дозування Нувіджилу[®] (армодафінілу) у пацієнтів із слабкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок.

У пацієнтів літнього віку виведення армодафінілу і його метаболітів може бути знижене внаслідок вікових факторів. Відповідно, у таких пацієнтів слід розглянути застосування нижчих доз.

Діти.

Недостатньо даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату у дітей. У пацієнтів-дітей, які отримували модафініл, спостерігалися тяжкі висипання.

Передозування.

У клінічних дослідженнях Нувіджилу[®] не повідомлялося про випадки передозування. Симптоми передозування Нувіджилу[®], ймовірно, аналогічні симптомам передозування модафінілу. Симптоми передозування у клінічних дослідженнях модафінілу включали збудження або ажитацію, безсоння, і слабе чи помірне підвищення гемодинамічних параметрів.

На основі постмаркетингового досвіду для модафінілу не повідомлялося про випадки смертельного передозування одним модафінілом (دوزи до 12 г). Передозування при прийомі багатьох лікарських засобів, включаючи модафініл, приводило до летальних наслідків. Симптоми, що найчастіше супроводжують передозування модафінілом, окремо або у комбінації із іншими препаратами: безсоння, симптоми з боку центральної нервової системи, такі як неспокій, дезорієнтація, сплутаність свідомості, ажитація, тривога, збудження і галюцинації, симптоми з боку травного тракту, такі як нудота і діарея, і



симптоми з боку серцево-судинної системи, такі як тахікардія, брадикардія, гіпертензія і біль у грудях.

Специфічний антидот для Нувіджилу[®] відсутній. При передозуванні необхідно застосовувати в першу чергу симптоматичну терапію, з використанням серцево-судинного моніторингу. Відсутні дані щодо користі діалізу, підкислення чи підлужнення сечі для посилення виведення лікарського засобу.

Побічні реакції.

СОАГС, ХПСПр і нарколепсія

Безпеку застосування Нувіджилу[®] оцінювали у дослідженні більше 1100 пацієнтів із надмірною сонливістю, асоційованою із СОАГС, ХПСПр і нарколепсією.

У передресстраційних контрольованих клінічних дослідженнях найбільш частими побічними реакціями ($\geq 5\%$) у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®], що зустрічалися частіше ніж у пацієнтів, які застосовували плацебо, були головний біль, нудота, запаморочення та безсоння. Профіль побічних реакцій був подібний у всіх дослідженнях.

У передресстраційних контрольованих клінічних дослідженнях 44 із 645 пацієнтів (7%), які отримували Нувіджил[®], припинили прийом внаслідок побічних реакцій, порівняно з 16 із 445 (4%) пацієнтами, які приймали плацебо. Найбільш частою причиною припинення прийому препарату був головний біль (1%).

Частота у контрольованих дослідженнях

У таблиці нижче (таблиця 1) наведено побічні реакції, що мали місце із частотою 1% або вище і частіше спостерігались у пацієнтів, які застосовували Нувіджил[®] порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо, у передресстраційних контрольованих клінічних дослідженнях.

Особа, що призначає лікарський засіб, має усвідомлювати, що цифри наведені нижче не можна застосовувати для передбачення частоти побічних реакцій у ході звичайної медичної практики, де характеристики пацієнтів та інші фактори можуть відрізнятися від таких під час клінічних досліджень. Так само, наведену частоту не можна прямо порівнювати із цифрами інших клінічних досліджень, які включають інше лікування, користувачів або дослідників. Проте, ознайомлення із цією частотою дає особам, що призначають лікарський засіб, основу для оцінки відносного внеску фармакологічних і нефармакологічних факторів у частоту побічних реакцій у досліджуваній групі пацієнтів.

Таблиця 1

Побічні реакції, пов'язані із лікуванням, які зустрічалися з частотою 1% або вище, при проведенні плацебо-контрольованих клінічних досліджень* застосування Нувіджилу[®] (150 мг і 250 мг) при СОАГС, ХПСПр і нарколепсії у паралельних групах¹

Клас системи органів	Нувіджил [®] (%, N = 645)	Плацебо (%, N = 445)
<i>З боку серця</i>		
Пальпітація	2	1
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Нудота	7	3
Діарея	4	2
Сухість у роті	4	1
Диспепсія	2	0
Біль у верхніх відділах живота	2	1
Запор	1	0
Блювання	1	0
Рідкі випорожнення	1	0



<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>		
Втомлюваність	2	1
Спрага	1	0
Грипоподібні симптоми	1	0
Біль	1	0
Пірексія	1	0
<i>З боку імунної системи</i>		
Сезонна алергія	1	0
<i>З боку лабораторних показників та результатів обстежень</i>		
Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	1	0
Підвищення ЧСС	1	0
<i>З боку метаболізму та харчування</i>		
Анорексія	1	0
Зниження апетиту	1	0
<i>З боку нервової системи</i>		
Головний біль	17	9
Запаморочення	5	2
Розлади уваги	1	0
Тремор	1	0
Мігрень	1	0
Парестезія	1	0
<i>З боку психіки</i>		
Безсоння	5	1
Тривожність	4	1
Депресія	2	0
Ажитація	1	0
Нервозність	1	0
Пригнічений настрій	1	0
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>		
Поліурія	1	0
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
Диспное	1	0
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>		
Висип	2	0
Контактний дерматит	1	0
Підвищене потовиділення	1	0

* Чотири подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепії: частота округлена до найближчого цілого числа. Включено тільки побічні реакції, частота яких для Нувіджилу® вища за плацебо.

¹ У таблиці не наведено побічні реакції, частота яких при застосуванні Нувіджилу® була щонайменше 1%, проте дорівнювала або була менше за плацебо. Ці реакції включали таке: здуття живота, біль у грудях, бронхіт, назофарингіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня



аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспаратамінотрансферази, артралгію, біль у спині, орофарингеальний біль, кашель і гіпертензію.

Дозозалежність побічних реакцій

У передреєстраційних контрольованих клінічних дослідженнях, що порівнювали дози 150 мг/добу і 250 мг/добу Нувіджилу® і плацебо, дозозалежний характер показали тільки наступні побічні реакції: головний біль, висип, депресія, сухість у роті, безсоння і нудота. Додаткова інформація наведена у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота дозозалежних, пов'язаних із лікуванням побічних реакцій за дозою та за лікуванням при проведенні плацебо-контрольованих клінічних досліджень* застосування Нувіджилу® (150 мг і 250 мг) при СОАГС, ХПСР і нарколепсії у паралельних групах

Клас системи органів	Нувіджил® 250 мг (%) N = 198	Нувіджил® 150 мг (%) N = 447	Нувіджил® комбінація (%) N = 645	Плацебо (%) N = 445
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>				
Нудота	9	6	7	3
Сухість у роті	7	2	4	<1
<i>З боку нервової системи</i>				
Головний біль	23	14	17	9
<i>З боку психіки</i>				
Безсоння	6	4	5	1
Депресія	3	1	2	<1
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>				
Висип	4	1	2	<1

* Чотири подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження при ХПСР, СОАГС і нарколепсії

Зміни основних показників життєдіяльності організму

Моніторинг артеріального тиску у передреєстраційних контрольованих дослідженнях застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепсії показав незначне середнє підвищення середнього систолічного і діастолічного артеріального тиску у пацієнтів, які застосовували Нувіджил® порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (від 1,2 до 4,3 мм рт. ст. у різних експериментальних групах). Також незначно більша частка пацієнтів, які застосовували Нувіджил®, потребувала призначення антигіпертензивних засобів або збільшення дозування антигіпертензивних засобів (2,9 %) у порівнянні із пацієнтами, які застосовували плацебо (1,8 %). У передреєстраційних контрольованих дослідженнях було виявлено мале, проте стабільне середнє підвищення частоти пульсу порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо. Це підвищення коливалося від 0,9 до 3,5 ударів на хвилину.

Постмаркетинговий досвід

Нижче викладені побічні реакції, що були зафіксовані під час постмаркетингового досвіду застосування Нувіджилу®.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: часто (1/100 до < 1/10); нечасто (1/1000 до < 1/100); рідко (1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000).

З боку серця. Дуже рідко: суправентрикулярна аритмія, інфаркт міокарду.

Загальні розлади. Рідко: аномальні відчуття, дратівливість.

З боку імунної системи. Дуже рідко: гіперчутливість до лікарського засобу, анафілаксія.

З боку нервової системи. Дуже рідко: судоми.

З боку психіки. Дуже рідко: галюцинації, гнівливість, агресія, лікарська залежність, психотичний розлад, суїцидальні думки, спроба суїциду.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Дуже рідко: відчуття здавлювання у горлі, набряк гортані.



З боку шкіри та підшкірної тканини. Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, алопеція.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 25 °С, в захищеному від світла та вологи місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПЛІВА Хрватска д.о.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.

Дата останнього перегляду.

