

## 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, невідомий. 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* з підвищенням позаклітинних рівнів дофаміну у деяких зонах головного мозку тварин. У генетично модифікованих мишей, у яких був відсутній дофаміновий переносник (DAT), модафініл не викликав 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  $\alpha$ -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 та ейфоричну дію, зумовлювати зміну настрою, відчуттів, мислення й емоцій, типові для інших стимуляторів ЦНС у людини. Модафініл має укріплюючі властивості, про що свідчить самостійне застосування препарату у мавп, яких попередньо навчили самостійно застосовувати кокаїн; модафініл був частково визначений як подібний до цього стимулятора.

*Фармакокінетика.* Після застосування одноразової та багаторазових пероральних доз армодафініл демонструє лінійну, незалежну від часу кінетику. Підвищення системної експозиції пропорційне у діапазоні доз 50–400 мг. Після 12 тиж застосування лікарського засобу не виявлено залежності від часу зміни в кінетиці. Очевидний рівноважний стан армодафінілу досягався після 7 днів застосування. При рівноважному стані системна експозиція армодафінілу у 1,8 раза перевищує експозицію після одноразової дози. Профілі концентрація-час для (R)-енантіомера після застосування одноразової дози 50 мг Нувіджилу або 100 мг препарату Modavigil [модафініл, 1:1 суміш (R)- і (S)-енантіомерів] практично збігалися. Проте  $C_{\max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  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)-енантіомера ( $T_{1/2}$  близько 4 год) порівняно з (R)-енантіомером.

**Всмоктування.** Нувіджил швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютну пероральну біодоступність визначити не вдалося через нерозчинність армодафінілу у воді, що робить неможливим в/в введення.

**Вплив прийому їжі.** Вплив прийому їжі на пероральну біодоступність Нувіджилу вважається мінімальним; проте після прийому їжі час досягнення пікової концентрації ( $T_{max}$ ) може збільшитися приблизно на 2–4 год. Оскільки подовження  $T_{max}$  також пов'язане із більш пізніми підвищеними концентраціями в плазмі крові, прийом їжі потенційно може впливати на початок і тривалість фармакологічної дії Нувіджилу.

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

**Метаболізм.** Дані *in vitro* та *in vivo* показують, що армодафініл проходить гідролітичне дезамінування, S-окиснення і гідроксилування ароматичного кільця із подальшою глюкуронідною кон'югацією гідроксильованих сполук.

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

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

**Виведення.** Після перорального застосування Нувіджилу армодафініл демонструє очевидне моноекспоненційне зниження пікових плазматичних концентрацій. Очевидний кінцевий  $T_{1/2}$  становить близько 15 год. Пероральний кліренс Нувіджилу становить близько 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 літнього віку (віком  $\geq 65$  років,

N=24), що відповідало приблизно на 12% нижчому пероральному кліренсу (CL/F), порівняно з 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  $AUC_{0-\infty}$  порівняно з молодшими суб'єктами. Системна експозиція сульфонового метаболіту була приблизно на 20% нижча у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Аналіз підгруп суб'єктів літнього віку показав, що в осіб літнього віку  $\geq 75$  років і 65–74 років відмічали нижчий пероральний кліренс відповідно приблизно на 21 і 9% порівняно з молодшими хворими. Середня кількість у крові була приблизно на 10% вища в осіб віком 65–74 років (N=17) і на 27% вища у пацієнтів віком  $\geq 75$  років (N=7) порівняно з молодшими пацієнтами. Ці зміни не вважаються клінічно значущими для осіб літнього віку, проте, оскільки у деяких пацієнтів старшого віку відмічають вищу середню концентрацію армодафінілу в крові, для 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 разової дози 200 мг модафінілу тяжка хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну  $\leq 20$  мл/хв) не впливала значуще на фармакокінетику модафінілу, проте експозиція модафінілу кислоти (метаболіту) зросла у 9 разів. Існує недостатньо даних для визначення безпеки й ефективності застосування Нувіджилу (армодафінілу) у пацієнтів зі слабкими, помірними або тяжкими розладами нирок.

*Порушення функції печінки.* Пероральний кліренс модафінілу був знижений приблизно на 60% у пацієнтів із цирозом печінки (клас В або С за Чайлдом — П'ю), а концентрація рівноважного стану була вдвічі вищою за показники у звичайних пацієнтів. Відповідно, дозу Нувіджилу пацієнтам із тяжкими розладами печінки слід знижувати (див. ЗАСТОСУВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ). Існує недостатньо даних щодо застосування Нувіджилу (армодафінілу) залежно від ступеня ураження печінки.

*Клінічні дослідження.* Ефективність Нувіджилу для покращання 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 багатоцентрових 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 загалом 395 пацієнтів із СОАГС рандомізували для отримання Нувіджилу 150 мг/добу, Нувіджилу 250 мг/добу або плацебо. У пацієнтів, які застосовували Нувіджил, виявлено статистично значуще покращення здатності підтримувати стан бадьорості порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо, за вимірюванням тесту підтримки стану бадьорості (ТПБ) при останньому візиті.

У другому дослідженні 3025 263 пацієнти з СОАГС були рандомізовані для отримання Нувіджилу 150 мг/добу або плацебо. У пацієнтів, 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. Загалом 196 пацієнтів рандомізували для отримання Нувіджилу 150 мг/добу або 250 мг/добу, або плацебо. У пацієнтів, 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, вивчали у 12-тижневому багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні паралельних груп. Загалом 254 пацієнти з ХПСР були рандомізовані для отримання Нувіджилу 150 мг/добу або плацебо. Нувіджил не впливав на денний сон, який оцінювався за допомогою полісомнографії.

**ПОКАЗАННЯ**

для підтримання стану бадьорості у пацієнтів із 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 тяжким 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 із нарколепсією.

### ЗАСТОСУВАННЯ

Нувіджил слід призначати пацієнтам тільки після ретельної оцінки їхньої надмірної сонливості і встановлення діагнозу основного розладу нарколепсії, СОАГС або ХПСПр відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD) або Діагностичної і статистичної настанови з психіатричних хвороб (DSM). Така оцінка зазвичай включає збір повного анамнезу та медичний огляд і додатково може бути доповнена лабораторними тестами. У деяких пацієнтів можуть відмічати більше одного розладу сну, які зумовлюють надмірну сонливість (наприклад СОАГС і ХПСПр одночасно в одного пацієнта).

Нувіджил можна приймати під час їди або незалежно від прийому їжі. Проте застосування препарату одночасно з прийомом їжі може відстрочувати початок його дії, а також пролонгувати його дію (див. Фармакокінетика; Всмоктування; Вплив прийому 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 або 250 мг 1 раз на добу вранці.

*Синдром обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС).* При СОАГС Нувіджил не показаний для лікування основного захворювання. Якщо для пацієнта підходить терапія методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапія), слід докладати максимальних зусиль для застосування CPAP-терапії протягом адекватного періоду до початку застосування Нувіджилу при надмірній сонливості. При застосуванні Нувіджилу як доповнення до CPAP-терапії пацієнта слід заохочувати до застосування CPAP-терапії та періодично перевіряти дотримання її режиму. У дослідженнях застосування Нувіджилу було виявлено слабку тенденцію до зниження використання CPAP-терапії із часом (середнє зниження на 18 хв у пацієнтів, які застосовували Нувіджил, порівняно зі

зниженням на 6 хв у пацієнтів, які приймали плацебо, при середньому вихідному застосуванні 6,9 год за ніч).

Рекомендована доза Нувіджилу для пацієнтів із СОАГС становить 150 або 250 мг 1 раз на добу вранці. У пацієнтів із СОАГС дози до 250 мг/добу, застосовані як разова доза, переносилися 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/добу приблизно за 1 год до початку робочої зміни.

*Дози для окремих груп пацієнтів.* Дозу Нувіджилу слід знижувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки з/без цирозу. На сьогодні недостатньо даних щодо рекомендацій з дозування Нувіджилу (армодафінілу) залежно від ступеня ураження печінки.

На сьогодні недостатньо інформації для визначення безпеки й ефективності застосування Нувіджилу (армодафінілу) у пацієнтів зі слабкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок.

У пацієнтів літнього віку виведення армодафінілу і його метаболітів може бути знижене внаслідок вікових факторів. Відповідно, для таких пацієнтів слід розглянути застосування нижчих доз і проводити ретельний моніторинг їх стану.

#### ПРОТИПОКАЗАННЯ

гіперчутливість до модафінілу, армодафінілу або будь-яких інших компонентів препарату;

– період вагітності.

#### ПОБІЧНА ДІЯ

*СОАГС, ХПСР і нарколепсія.* Безпеку застосування Нувіджилу оцінювали в дослідженні за участю більше 1100 пацієнтів із надмірною сонливістю, асоційованою із СОАГС, ХПСР і нарколепсією.

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

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

Частота у контрольованих дослідженнях. У табл. 1 наведено побічні реакції, що виявлені із частотою 1% або вище і зафіксовані частіше у пацієнтів, які застосовували Нувіджил, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, у передреєстраційних контрольованих клінічних дослідженнях.

Особа, що призначає лікарський засіб, має усвідомлювати, що показники, наведені нижче, не можна застосовувати для прогнозування 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 показниками інших клінічних досліджень, які включають інше лікування, користувачів або дослідників. Проте ознайомлення із цією інформацією дає особам, що призначають лікарський засіб, основу для оцінки відносного впливу фармакологічних і нефармакологічних факторів на частоту побічних реакцій у досліджуваній групі пацієнтів.

Таблиця 1

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, які відмічали з частотою 1% або вище при проведенні плацебо-контрольованих клінічних досліджень\* застосування Нувіджилу (150 і 250 мг) при СОАГС, ХПСР і нарколепсії у паралельних групах<sup>1</sup>

<b>Клас системи органів</b>	<b>Нувіджил, % (N=645)</b>	<b>Плацебо % (N=44)</b>
З боку серця		
Пальпітація	2	1
З боку ШКТ		
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
Загальні розлади та реакції у місці введення		

Втомлюваність	2	1
Спрага	1	0
Грипоподібні симптоми	1	0
Біль	1	0
Пірексія	1	0
З боку імунної системи		
Сезонна алергія	1	0
З боку лабораторних показників та результатів обстежень		
Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	1	0
Підвищення ЧСС	1	0
З боку метаболізму та харчування		
Анорексія	1	0
Зниження апетиту	1	0
З боку нервової системи		
Головний біль	17	9
Запаморочення	5	2
Розлади уваги	1	0
Тремор	1	0
Мігрень	1	0
Парестезія	1	0
З боку психіки		
Безсоння	5	1
Тривожність	4	1
Депресія	2	0
Ажитація	1	0
Нервозність	1	0
Пригнічений настрій	1	0
З боку нирок та сечовивідних шляхів		



Поліурія	1	0
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Диспное	1	0
З боку шкіри та підшкірної тканини		
Висип	2	0
Контактний дерматит	1	0
Підвищене потовиділення	1	0

\*4 подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепсії; частота округлена до найближчого цілого числа. Включено тільки побічні реакції, частота яких при застосуванні Нувіджилу вища, ніж при прийомі плацебо.

<sup>1</sup>У табл. 1 не наведено побічні реакції, частота яких при застосуванні Нувіджилу була щонайменше 1%, проте дорівнювала або була нижчою за таку при прийомі плацебо. Ці реакції включали здуття живота, біль у грудях, бронхіт, назофарингіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня АЛАТ, АСАТ, артралгію, біль у спині, орофарингеальний біль, кашель і гіпертензію.

*Дозозалежність побічних реакцій.* У передреєстраційних контрольованих клінічних дослідженнях, що порівнювали дози 150 і 250 мг/добу Нувіджилу і плацебо, дозозалежний характер відмічено тільки для таких побічних реакцій: головний біль, висип, депресія, сухість у роті, безсоння і нудота. Додаткову інформацію наведено у табл. 2.

#### Таблиця 2

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

Клас систем органів	Нувіджил 250 мг, % (N=198)	Нувіджил 150 мг, % (N=447)	Нувіджил комбінація, (N=645)	Плацебо, % (N=447)
З боку ШКТ				
Нудота	9	6	7	3
Сухість у роті	7	2	4	>1
З боку нервової системи				

Головний біль	23	14	17	9
З боку психіки				
Безсоння	6	4	5	1
Депресія	3	1	2	>1
З боку шкіри та підшкірної тканини				
Висип	4	1	2	>1

\*4 подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження при ХПСР, СОАГС і нарколепсії.

Зміни основних показників життєдіяльності організму. Моніторинг АТ у передреєстраційних контрольованих дослідженнях застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепсії показав незначне підвищення середнього систолічного і діастолічного АТ у пацієнтів, які застосовували Нувіджил, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (1,2–4,3 мм рт. ст. у різних експериментальних групах). Також незначно більша частка пацієнтів, які застосовували Нувіджил, потребувала призначення антигіпертензивних засобів або підвищення дози антигіпертензивних засобів (2,9%) порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо (1,8%). У передреєстраційних контрольованих дослідженнях було виявлено низьке, проте стабільне середнє підвищення частоти пульсу порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо. Це підвищення коливалось у діапазоні 0,9–3,5 уд./хв.

Постмаркетинговий досвід. Нижче викладено побічні реакції, що були зафіксовані під час постмаркетингового досвіду застосування Нувіджилу.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: часто (1/100 – <1/10); нечасто (1/1000 – <1/100); рідко (1/10 000 – <1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

*З боку серця:* дуже рідко — суправентрикулярна аритмія, інфаркт міокарда.

*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, роздратованість, агресія, лікарська залежність, психотичний розлад, суїцидальні думки, спроба суїциду; невідомо: манія.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко — відчуття стискування у горлі, набряк гортані.

З боку ШКТ: невідомо — виразки в ротовій порожнині (в тому числі пухирі та виразки слизової оболонки ротової порожнини).

З боку шкіри та підшкірної тканини: дуже рідко — синдром Стівенса — Джонсона, алопеція; невідомо — медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

армодафініл — це енантіомер рацемічного модафінілу. Два енантіомери модафінілу мають різну фармакокінетику. У дорослих людей період напівжиття армодафінілу, (R)-енантіомера приблизно у 3 рази довший за період напівжиття (S)-енантіомера. 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. ЗАСТОСУВАННЯ).

*Тяжкий висип, включаючи синдром Стівенса — Джонсона.* Про тяжкий висип, що потребував госпіталізації і припинення лікування, повідомлялося у дорослих у зв'язку із прийомом Нувіджилу (армодафінілу) і модафінілу — рацемічної суміші (S)- і (R)-енантіомерів.

Не вивчали застосування Нувіджилу у педіатричних пацієнтів за будь-яких показань, і засіб не затверджений для застосування у дітей за будь-яких показань.

У клінічних дослідженнях модафінілу частота висипу, що призводив до припинення лікування, становила близько 0,8% (13 пацієнтів на 1585) у дітей (віком <17 років); цей висип включав 1 випадок можливого синдрому Стівенса — Джонсона і 1 випадок ймовірної мультиорганної реакції гіперчутливості.

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

Середній час до появи висипу, що призводив до припинення лікування, становив 13 діб. Серед 380 пацієнтів-дітей, які отримували плацебо, таких випадків не виявлено. У клінічних дослідженнях модафінілу у дорослих випадків тяжкого висипу також не виявлено (0 на 4264 пацієнти). За даними всесвітнього постмаркетингового досвіду, у дорослих і дітей виявлено рідкісні випадки тяжкого висипу або висипу, що загрожував життю, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і висип на шкірі з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Протягом періоду постмаркетингового застосування армодафінілу у дорослих і однієї дитини відзначалися випадки синдрому Стівенса — Джонсона та іншого тяжкого висипу, як і при застосуванні модафінілу, включаючи пухирі на шкірі та в ротовій порожнині. Протягом

періоду постмаркетингового застосування армодафінілу виявлено один випадок синдрому Стівенса — Джонсона у дитини. Повідомляли про один летальний випадок в результаті виникнення DRESS, що відмічений у тісному часовому зв'язку (2 тиж) з початком лікування армодафінілом.

Фактори — предиктори ризику настання або ступеня тяжкості висипу, пов'язаного із застосуванням армодафінілу або модафінілу, невідомі. Майже всі випадки тяжкого висипу, асоційовані з цими засобами, відмічали протягом 1–5 тиж після початку лікування. Проте після тривалого лікування (наприклад 3 міс) також були повідомлення про окремі випадки. Таким чином, за тривалістю лікування не можна передбачити потенційний ризик, про який свідчить перша поява висипу.

Хоча при прийомі Нувіджилу також можливий доброякісний висип, не можна передбачити, який висип виявиться тяжким. Відповідно, прийом Нувіджилу слід припинити при перших ознаках висипу, окрім випадків, коли висип не пов'язаний із застосуванням лікарського засобу. Припинення лікування може не попередити переростання висипу в таке, що загрожує життю або викликає постійну інвалідизацію чи спотворення зовнішності пацієнта.

*Ангіоневротичний набряк і анафілактоїдні реакції.* При застосуванні Нувіджилу відмічалися ангіоневротичний набряк і гіперчутливість (із висипом, дисфагією і бронхоспазмом). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування і негайно повідомляти лікарю про будь-які ознаки або симптоми, що свідчать про ангіоневротичний набряк або анафілаксію (такі як набряк обличчя, очей, губ, язика або гортані; труднощі при ковтанні або диханні; захриплість).

*Мультиорганні реакції гіперчутливості.* Відмічалися мультиорганні реакції гіперчутливості, що включали щонайменше один летальний випадок при постмаркетинговому спостереженні, після початку застосування модафінілу (медіанний час до виявлення — 13 діб; діапазон 4–33). Подібним чином протягом періоду постмаркетингового застосування армодафінілу повідомляли про один летальний випадок в результаті виникнення DRESS. Не можна виключити аналогічний ризик мультиорганних реакцій гіперчутливості щодо армодафінілу.

Хоча кількість повідомлень була обмежена, можна стверджувати, що мультиорганні реакції гіперчутливості можуть потребувати госпіталізації або загрозувати життю. Фактори — предиктори ризику виникнення або ступеня тяжкості мультиорганних реакцій гіперчутливості невідомі. Ознаки і симптоми цього розладу були різні, проте у пацієнтів зазвичай, хоча не виключно, виявляли лихоманку і висип, 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 різні прояви, можливі інші, не описані тут симптоми ураження інших систем органів.

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

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

*Симптоми з боку психіки.* У передреєстраційних контрольованих дослідженнях застосування Нувіджилу при нарколепсії, СОАГС і ХПСР тривожність, ажитація, нервозність і роздратованість були причинами припинення лікування частіше 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 дотримуватися обережності при призначенні Нувіджилу пацієнтам з психозами, депресією або манією в анамнезі. Якщо при застосуванні Нувіджилу з'являться симптоми з боку психіки, слід розглянути доцільність припинення застосування Нувіджилу.

Побічні реакції з боку психіки відмічалися у пацієнтів, які отримували модафініл. Модафініл і армодафініл (Нувіджил) дуже споріднені сполуки. Відповідно, частота і тип симптомів з боку психіки, асоційованих із Нувіджилом, очікуються аналогічними частоті і типу цих подій, асоційованих із модафінілом. Постмаркетингові побічні реакції, асоційовані з прийомом модафінілу, включали манію, маревні ідеї, галюцинації, суїцидальне мислення й агресію, що в деяких випадках призводили до госпіталізації. Постмаркетингові побічні реакції, асоційовані з прийомом армодафінілу, включали суїцидальне мислення, агресію і випадки манії, що інколи призводили до госпіталізації. Багато з таких пацієнтів, проте не всі, мали психічні розлади в анамнезі. У одного здорового добровольця чоловічої статі розвинулися ідеї відносин,

параноїдальні маревні уявлення і слухові галюцинації після багаторазових добових доз 600 мг модафінілу, асоційованих із депривацією сну. Через 36 год після припинення прийому препарату ознаки психозу зникли.

*Серцево-судинна система.* Не досліджували достатньою мірою застосування Нувіджилу у пацієнтів із недавнім інфарктом міокарда в анамнезі або нестабільною стенокардією, 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 зубця T на ЕКГ, які у 3 суб'єктів були асоційовані із пролапсом мітрального клапана або гіпертрофією лівого шлуночка. Таблетки Нувіджил не рекомендується застосовувати у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка в анамнезі або пацієнтам із пролапсом мітрального клапана, у яких відмічався синдром пролапсу мітрального клапана при попередньому прийомі стимуляторів ЦНС. Про пролапс мітрального клапана свідчать такі результати (включно із іншими), як ішемічні зміни на ЕКГ, біль у грудях або аритмія. При нових епізодах будь-якого із цих симптомів слід розглянути можливість кардіологічної оцінки.

Моніторинг АТ у короткострокових ( $\leq 3$  міс) передреєстраційних контрольованих дослідженнях застосування препарату при СОАГС, ХПСР і нарколепсії показав незначне підвищення середнього систолічного і діастолічного АТ у пацієнтів, які застосовували Нувіджил, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (1,2–4,3 мм рт. ст. у різних експериментальних групах). Також незначно більша частка пацієнтів, які застосовували Нувіджил, потребувала призначення антигіпертензивних засобів або підвищення дози антигіпертензивних засобів (2,9%) порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо (1,8%). У передреєстраційних контрольованих дослідженнях виявлено незначне, проте стабільне середнє підвищення частоти пульсу порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо. Це підвищення коливалося в діапазоні 0,9–3,5 уд./хв. Для пацієнтів, що отримують Нувіджил, може бути доцільним моніторинг ЧСС і АТ. Слід дотримуватися обережності при призначенні Нувіджилу пацієнтам із відомою серцево-судинною хворобою.

*Пацієнти (жінки), що застосовують контрацепцію.* Перед початком застосування Нувіджилу сексуально активні жінки репродуктивного віку повинні застосовувати засоби контрацепції.

Ефективність стероїдних контрацептивів може бути знижена на фоні прийому Нувіджилу і протягом 1 міс після припинення лікування (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ). При одночасному лікуванні Нувіджилом і протягом 1 міс після припинення застосування Нувіджилу пацієнткам, що приймають стероїдні контрацептиви (наприклад етинілестрадіол), рекомендуються альтернативні або додаткові засоби контрацепції.

*Затримка росту плода в період вагітності та дітей грудного віку.* Повідомлялося про затримку внутрішньоутробного розвитку та затримку розвитку дітей грудного віку при застосуванні армодафінілу і модафінілу. Однак причинно-наслідковий зв'язок між армодафінілом і затримкою внутрішньоутробного розвитку не встановлений. Діти можуть піддаватися впливу армодафінілу або модафінілу в період вагітності або при годуванні грудьми.

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

*Потенціал зловживання і залежності.* Хоча потенціал зловживання армодафінілом спеціально не вивчали, ймовірно, що він аналогічний такому для модафінілу.

У людини модафініл може викликати психоактивні та ейфоричні ефекти, зміни настрою, сприйняття, мислення і відчуттів, типові для інших стимуляторів ЦНС. Модафініл має укріплюючі 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 за пацієнтами, особливо тими, хто має в анамнезі зловживання лікарськими засобами та/або стимуляторами (наприклад метилфенідатом, амфетаміном або кокаїном). За пацієнтами слід спостерігати щодо появи ознак неправильного застосування або зловживання (наприклад підвищення дози або поведінка пошуку засобу).

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

*Вплив на результати лабораторних тестів.* У дослідженнях контролювали параметри клінічної хімії, гематології й аналізу сечі. Середні рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і ЛФ у плазмі крові підвищувалися після застосування Нувіджилу, на відміну від плацебо. У декількох суб'єктів рівні ГГТ і ЛФ перевищили межі норми. Не виявлено різниці у рівнях АлАТ, АсАТ, загального білка, альбуміну або загального білірубіну, хоча були рідкісні випадки окремого підвищення рівня АсАТ та/або АлАТ. Після 35 діб

лікування відмітили 1 випадок легкої панцитопенії, яка зникла після припинення прийому препарату. У клінічних дослідженнях виявлено слабе середнє зниження від вихідного рівня показника сечової кислоти у сироватці крові порівняно з таким при прийомі плацебо. Клінічне значення цих даних невідоме.

*Допоміжні речовини.* Даний лікарський засіб містить лактозу. Таблетки Нувіджил у дозуванні 50; 150 і 250 мг містять відповідно 35,9; 107,7 і 179,5 мг лактози моногідрату. Пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази чи порушенням всмоктування глюкози-галактози необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Порушення функції печінки.* Дозу Нувіджилу необхідно знижувати для пацієнтів із важкими порушеннями функції печінки з або без цирозу (див. ЗАСТОСУВАННЯ). Існує недостатньо даних про застосування різних доз Нувіджилу (армодафінілу) відповідно до ступеня ураження печінки.

*Порушення функції нирок.* Недостатньо даних для визначення безпеки й ефективності застосування Нувіджилу (армодафінілу) у пацієнтів зі слабкими, помірними або важкими порушеннями функції нирок (див. ЗАСТОСУВАННЯ).

*Застосування у пацієнтів літнього віку.* У пацієнтів літнього віку виведення армодафінілу та його метаболітів може бути зниженим. Отже, слід розглянути застосування нижчих доз і проводити ретельний моніторинг цієї групи пацієнтів (див. ЗАСТОСУВАННЯ).

*Застосування у період вагітності або годування грудьми*

*Вагітність.* Адекватні й добре контрольовані дослідження застосування Нувіджилу у вагітних відсутні, тому засіб протипоказаний у період вагітності. Повідомлялося про затримку внутрішньоутробного розвитку та спонтанні аборти при застосуванні армодафінілу і модафінілу у людини. Частота виникнення спонтанних абортів не перевищує очікуваного рівня у загальній популяції. Причинно-наслідковий зв'язок між армодафінілом і затримкою внутрішньоутробного розвитку не встановлений. Невідомо, чи випадки, відмічені для армодафінілу, пов'язані з його прийомом.

Пацієнтку слід попереджати про можливе підвищення ризику настання вагітності при одночасному застосуванні стероїдних контрацептивів і Нувіджилу, а також протягом 1 міс після закінчення лікування (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

*Годування грудьми.* Невідомо, чи проникають армодафініл або його метаболіти у грудне молоко. Годування грудьми не рекомендується під час прийому Нувіджилу.

*Діти.* Недостатньо даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату у дітей. У пацієнтів-дітей, які отримували модафініл, відмічали



тяжкий висип. Армодафініл не затверджений для застосування у дітей за будь-якими показаннями.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами 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 про необхідність утримуватися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами до набуття впевненості, що лікування Нувіджилом не чинитиме шкідливого впливу на їхню здатність до такої діяльності.

### ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

результати *in vitro* показали, що армодафініл слабо індукує активність CYP 1A2 і, можливо, CYP 3A залежно від концентрації та зворотно інгібує активність CYP 2C19. *In vivo* армодафініл індукує CYP 2B6. 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, свідчать, що існує низька ймовірність значного впливу на загальний фармакокінетичний профіль Нувіджилу внаслідок інгібування CYP при одночасному застосуванні інших лікарських засобів.

Проте через часткову участь ферментів CYP 3A у метаболічній елімінації армодафінілу одночасний прийом потужних індукторів CYP 3A4/5 (наприклад карбамазепіну, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, рифабутину, рифампіну і препаратів звіробію) або інгібіторів CYP 3A4/5 (наприклад інгібіторів протеази; ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, саквінавіру; кларитроміцину, еритроміцину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, ітраконазолу, нефазодону, дилтіазему і верапамілу) може змінювати концентрацію армодафінілу у плазмі крові.

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

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP 3A4/5.* Дані *in vitro* показали, що метаболіт армодафінілу модафінілу сульфон є слабким індуктором активності CYP 3A. У клінічному дослідженні одночасне застосування Нувіджилу 250 мг призвело до зниження системної експозиції мідазоламу на 32% після одноразової пероральної дози 5 мг і на 17% після одноразової в/в дози 2 мг. Відповідно, рівень у крові й ефективність лікарських засобів, які є субстратами ферментів CYP 3A (наприклад стероїдних контрацептивів, циклоспорину, мідазоламу і тріазоламу), може

знизитися 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 на початку або при припиненні одночасного застосування цих лікарських засобів.

В окремому клінічному дослідженні одночасний прийом Нувіджилу 250 мг із кветіапінном у добовій дозі 300–600 мг призвів до зниження середньої системної експозиції кветіапінну приблизно на 29%. Коригувати дозу не потрібно.

При прийомі з Нувіджилом рівні циклоспорину в крові можуть знизитися. При одночасному прийомі цих лікарських засобів слід контролювати концентрацію циклоспорину в крові та проводити відповідну корекцію дози циклоспорину.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP 1A2.* Результати *in vitro* показали, що армодафініл та його метаболіт модафінілу сульфон є слабкими індукторами CYP 1A2 залежно від концентрації. Проте в клінічному дослідженні, в якому застосовували як маркерний субстрат кофеїн, не виявлено значущого впливу на активність CYP 1A2.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP 2C19.* Дані *in vitro* показали, що армодафініл і ще більшою мірою його метаболіт модафінілу сульфон є зворотними інгібіторами активності CYP 2C19. У клінічному дослідженні одночасне застосування Нувіджилу 400 мг призводило до 40% зростання експозиції омепразолу після одноразової пероральної дози 40 мг в результаті помірного пригнічення активності CYP 2C19. Отже, може бути необхідне зниження дози деяких лікарських засобів, які є субстратами CYP 2C19 (наприклад фенітоїну, діазепаму, пропранололу, омепразолу, езомепразолу і клоніпраміну) при одночасному застосуванні із Нувіджилом.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP 2B6*

Дані *in vitro* показали, що рацемічний модафініл є слабким індуктором активності CYP 2B6 залежно від концентрації.

*Взаємодія з лікарськими засобами, активними щодо ЦНС.* Одночасне застосування Нувіджилу з кветіапінном знижувало системну експозицію кветіапінну.

Дані щодо специфічної взаємодії Нувіджилу з іншими лікарськими засобами, активними щодо ЦНС, відсутні. Проте на Нувіджил можна екстраполювати таку інформацію щодо модафінілу.

Одночасне застосування модафінілу і метилфенідату або декстроамфетаміну не викликало значущих змін фармакокінетичного профілю модафінілу або будь-якого з цих стимуляторів, хоча всмоктування модафінілу подовжувалося приблизно на 1 год.

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

Дані щодо взаємодії Нувіджилу або модафінілу з інгібіторами MAO відсутні. Отже, при одночасному застосуванні інгібіторів MAO і Нувіджилу слід дотримуватися обережності.

*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 невідомий.

*Взаємодія із іншими лікарськими засобами.* Дані щодо взаємодії Нувіджилу з іншими лікарськими засобами відсутні. Проте на Нувіджил можна екстраполювати таку інформацію щодо модафінілу.

Одночасне застосування модафінілу і варфарину не викликало значущих змін профілів фармакокінетики (R)- і (S)-варфарину. Проте оскільки в 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.

## 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 слабке чи помірне підвищення гемодинамічних параметрів.

На основі постмаркетингового досвіду для модафінілу не повідомлялося про випадки летального передозування одним модафінілом (дози до 12 г). Передозування при прийомі багатьох лікарських засобів, включаючи модафініл, призводило до летальних наслідків. Симптоми, що найчастіше супроводжують передозування модафінілу, окремо або в комбінації із іншими препаратами: безсоння, симптоми з боку ЦНС, такі як неспокій, дезорієнтація, сплутаність свідомості, 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. Симптоми, що найчастіше супроводжують передозування армодафінілу, окремо або в комбінації з іншими препаратами: тривога, безсоння і диспное.

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

#### УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

при температурі нижче 25 °С, не охолоджувати або не заморожувати.