

Состав

действующее вещество: армодафинил;

1 таблетка содержит армодафинила 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, повидон K29 / 32, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 150 мг овальные, от белого до почти белого цвета таблетки с тиснением с одной стороны и «215» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, действующие на нервную систему. Психоаналептики.

Психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные препараты. Симпатомиметики центрального действия. Армодафинил.

Код АТХ N06B A13.

Фармакодинамика

Армодафинил - это (R) -энантиомер модафинила, который является смесью 1: 1 (R) - и (S) -энантиомера.

Механизм, по которому армодафинил способствует поддержанию состояния бодрости, неизвестно. Армодафинил имеет фармакологические свойства, аналогичные модафинила, согласно результатам исследований у животных и исследований in vitro. (R) - и (S) -энантиомера оказывают одинаковое фармакологическое действие у животных.

Действие армодафинила и модафинила, что приводит к поддержанию состояния бодрости, подобно действию симпатомиметиков средств, включая амфетамин и метилфенидат, хотя их фармакологический профиль отличается от профиля этих симпатомиметиков аминов.

Армодафинил - это косвенный агонист дофаминовых рецепторов. Как армодафинил, так и модафинил *in vitro* связываются с переносчиком дофамина и подавляют обратный захват дофамина. Для модафинила эта активность была связана *in vivo* с ростом внеклеточных уровней дофамина в некоторых зонах мозга животных. У генетически модифицированных мышей, у которых отсутствовал дофаминовый переносчик (DAT), модафинил не вызывало состояния бодрости, что свидетельствует о том, что это действие зависит от DAT. Однако эффект содействие состоянию бодрости, обусловленный модафинил, в отличие от эффекта амфетамина, у крыс НЕ нивелировался антагонистом дофаминовых рецепторов галоперидолом. Кроме того, ингибитор синтеза дофамина альфа-метил-п-тирозин блокирует действие амфетамина, однако не блокирует локомоторной активности, вызванную модафинил.

Кроме эффекта бодрости и повышение локомоторной активности у животных, модафинил может оказать психоактивное и эйфорическое действие, изменения настроения, чувств, мышления и эмоций, типичные для других стимуляторов ЦНС у человека. Модафинил имеет подкрепляющие свойства, как это показывает самостоятельное применение препарата у обезьян, которых предварительно научили самостоятельно применять кокаин; модафинил был частично определен как подобный стимулятора.

Фармакокинетика

После приема однократной и многократных пероральных доз армодафинил демонстрирует линейную, независимую от времени кинетику. Повышение системной экспозиции пропорциональное в диапазоне доз от 50 до 400 мг. После 12 недель применения лекарственного средства не наблюдалось зависимой от времени изменения в кинетике. Очевидный равновесное состояние армодафинилу достигался после 7 дней применения. При равновесном состоянии системная экспозиция армодафинилу в 1,8 раза превышает экспозицию после однократной дозы. Профили концентрация-время для (R) - энантиомера после приема однократной дозы 50 мг Нувиджила® или 100 мг Modavigil® [модафинил, 1: 1 смесь (R) - и (S) -энантиомер] практически совпадали. Однако C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ армодафинилу в равновесном состоянии были выше соответственно на 37% и 70% после приема 200 мг Нувиджила® по сравнению с соответствующими значениями для модафинила после применения 200 мг модафинила вследствие быстрого клиренса (S) -энантиомера (период полувыведения около 4 часов) по сравнению с (R) -энантиомер.

Всасывания

Нувиджил® быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютное перорально биодоступность определить не удалось из-за нерастворимости армодафинилу в воде, что делает невозможным введение.

Влияние пищи

Влияние пищи на пероральную биодоступность Нувиджила® считается минимальным; однако после приема пищи время достижения максимальной концентрации (T_{max}) может увеличиться примерно на 2-4 часа. Поскольку удлинение T_{max} также связано с более поздними повышенными концентрациями в плазме, прием пищи потенциально может влиять на начало и продолжительность фармакологического действия Нувиджила®.

Распределение

Нувиджил® имеет кажущийся объем распределения примерно 42 л. Данные о связывания армодафинила с белками плазмы отсутствуют. Однако модафинил умеренно связывается с белками плазмы (около 60%), преимущественно с альбуминами. Потенциал взаимодействия Нувиджила® с лекарственными средствами, которые активно связываются с белками, считается минимальным.

Метаболизм

Данные in vitro и in vivo показывают, что армодафинил проходит гидролитическое дезаминирование, S-окисления и гидроксирования ароматического кольца с последующей глюкуроновой конъюгацией гидроксированных соединений.

Амидный гидролиз является единственным наиболее важным путем метаболизма, а второй по значению - это образование сульфона через цитохром P450 (CYP) 3A4 / 5. Другие продукты окисления in vitro образуются слишком медленно, чтобы определить ответственные за них ферменты. Только два метаболиты достигают значительной концентрации в плазме [(R) -модафинила кислота и модафинила сульфон].

Данные о распределении, метаболизм и выведение Нувиджила® отсутствуют. Однако модафинил выводится преимущественно путем метаболизма в печени, и менее 10% исходного соединения выделяется с мочой. Через 11 дней после применения дозы определяли 81% исходной радиоактивности, преимущественно в моче (80% по сравнению с 1% в кале).

Вывод

После перорального применения Нувиджила® армодафинил показывает очевидное моноекспоненциальное снижение пиковых плазматических концентраций. Очевидный конечный $t_{1/2}$ составляет около 15 часов. Пероральный клиренс Нувиджила® составляет примерно 33 мл / мин.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетику армодафинила у детей не исследовали.

Возраст

В клиническом исследовании системная экспозиция армодафинила была примерно на 15% выше у пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет, $N = 24$), что соответствовало примерно на 12% ниже пероральному клиренсу (CL / F), по сравнению с младшими субъектами (в возрасте 18-45 лет, $N = 25$). Системная экспозиция армодафинилу кислоты (метаболита) была выше примерно на 61% и 73% соответственно для C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ по сравнению с младшими субъектами. Системная экспозиция сульфонового метаболита была примерно на 20% ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами. Анализ подгрупп субъектов летнего возраста показал, что субъекты летнего возраста ≥ 75 лет и 65-74 лет имели более низкий пероральный клиренс соответственно примерно на 21% и 9% против младших субъектов. Среднее количество в крови было примерно на 10% выше у субъектов 65-74 лет ($N = 17$) и на 27% выше у субъектов ≥ 75 лет ($N = 7$) по сравнению с младшими субъектами. Эти изменения не считаются клинически значимыми для пациентов пожилого возраста, однако, поскольку некоторые старшие пациенты имеют более высокую среднюю концентрацию армодафинила в крови, для них следует рассмотреть применение низких доз.

Пол

Популяционный анализ фармакокинетики не говорит о влиянии пола на фармакокинетику армодафинила.

Расовая принадлежность

Влияние расовой принадлежности на фармакокинетику армодафинила не изучали.

Нарушение функции почек

В исследовании разовой дозы 200 мг модафинила тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 20 мл / мин) не влияла

значимо на фармакокинетику модафинила, однако экспозиция модафинила кислоты (метаболита) выросла в 9 раз. Существует недостаточно данных для определения безопасности и эффективности применения Нувиджила® (армодафинила) пациентам со слабыми, умеренными или тяжелыми расстройствами почек.

Нарушение функции печени

Пероральный клиренс модафинила был снижен примерно на 60% у пациентов с циррозом печени (класс В или С по Чайлд - Пью), а концентрация равновесного состояния была вдвое выше показателей в обычных пациентов. Соответственно, дозу Нувиджила® пациентам с тяжелыми расстройствами печени следует снижать (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»). Существует недостаточно данных о применении Нувиджила® (армодафинила) в зависимости от степени поражения печени.

Клинические исследования

Эффективность Нувиджила® для улучшения состояния бодрости была установлена при таких расстройствах: синдром обструктивного апноэ сна / гипопноэ сна (СОАГС), нарколепсия и хроническое нарушение сна (вследствие расстройства цикла «сон - бодрость») при посменной работе (ХПСР).

Для каждого клинического исследования параметром статистической значимости считали значение $p \leq 0,05$.

Синдром обструктивного апноэ сна / гипопноэ сна (СОАГС)

Эффективность Нувиджила® для поддержания состояния бодрости у пациентов с чрезмерной сонливостью вследствие СОАГС была установлена в 12-недельных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях параллельных групп амбулаторных пациентов, которые соответствовали критериям Международной классификации нарушений (ICSD) для СОАГС (также соответствовали критериям Американской психиатрической ассоциации DSM IV-TR).

В первом исследовании 3021 вообще 395 пациентов с СОАГС рандомизировали для получения Нувиджила® 150 мг / сут, Нувиджила® 250 мг / сут или плацебо. Пациенты, применявшие Нувиджил®, показали статистически значимое улучшение способности поддерживать состояние бодрости сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, по измерению ТПБ (теста поддержки состояния бодрости) при последнем визите.

Во втором исследовании 3025 263 пациенты с СОАГС были рандомизированы для получения Нувиджила® 150 мг / сут или плацебо. Пациенты, применявшие Нувиджил®, обнаружили статистически значимое улучшение способности поддерживать состояние бодрости сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, по показателям ТПБ.

Во всех исследованиях Нувиджил® не влиял на ночной сон, который оценивался с помощью полисомнографии.

Нарколепсия

Эффективность Нувиджила® для улучшения состояния бодрости у пациентов с чрезмерной сонливостью, ассоциированной с нарколепсией, установили в 12-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании параллельных групп в амбулаторных пациентов, которые соответствовали критериям Международной классификации нарушений при нарколепсии. В общем 196 пациентов рандомизировали для получения Нувиджила® 150 мг / сут или 250 мг / сут, или плацебо. Пациенты, применявшие Нувиджил®, обнаружили статистически значимое улучшение способности сохранять состояние бодрости сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, по показателям ТПБ.

Нувиджил® не влиял на ночной сон, который оценивался с помощью полисомнографии.

Хроническое нарушение сна (вследствие расстройства цикла «сон - бодрость») при посменной работе (ХПСР)

Эффективность Нувиджила® для улучшения состояния бодрости у пациентов с чрезмерной сонливостью, ассоциированной с ХПСР, показали в 12-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании параллельных групп. В общем 254 пациентов с ХПСР были рандомизированы для получения Нувиджила® 150 мг / сут или плацебо. Нувиджил® не влиял на дневной сон, который оценивался с помощью полисомнографии.

Показания

- Для поддержания состояния бодрости у пациентов с чрезмерной сонливостью при синдроме обструктивного апноэ сна / гипопноэ сна (как дополнение к терапии методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапии));

- для лечения чрезмерной сонливости, связанной с умеренным и тяжелым хроническим нарушением сна (вследствие расстройства цикла «сон - бодрость») при посменной работе, когда нефармакологические вмешательства неуспешными или нецелесообразными;
- для поддержания состояния бодрости у пациентов с избыточным дневной сонливостью, связанной с нарколепсией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к модафинилу, армодафинилу или к любым другим компонентам препарата;
- лекарственный препарат противопоказан беременным, женщинам, планирующим беременность, и женщинам, которые могут забеременеть (не используют эффективные средства контрацепции, см. Раздел «Особенности применения. Эмбриофетальной токсичность»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Результаты *in vitro* показали, что армодафинил слабо индуцирует активность CYP1A2 и, возможно, CYP3A в зависимости от концентрации и обратимо ингибирует активность CYP2C19. *In vivo* армодафинил индуцирует CYP2B6. Армодафинил не влияет на другие ферменты CYP. Исследования *in vitro* показало, что армодафинил является субстратом Р-гликопротеина.

Потенциальные взаимодействия с лекарственными средствами, которые ингибируют или индуцируют изоферменты цитохрома Р450 или метаболизируются изоферментами цитохрома Р450 и другими печеночными ферментами

Существование многочисленных путей метаболизма армодафинила, а также тот факт, что метаболический путь, не связанный с CYP, является наиболее быстрым в метаболизме армодафинила, свидетельствуют, что существует низкая вероятность значительного влияния на общий фармакокинетический профиль Нувиджилу® вследствие ингибирования CYP при одновременном применении других лекарственных средств.

Однако через доленое участие ферментов CYP3A в метаболической элиминации армодафинила одновременный прием мощных индукторов CYP3A4 / 5 (например карбамазепина, окскарбазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина, рифампина и препаратов зверобоя) или ингибиторов CYP3A4 / 5 (например ингибиторов протеазы; ритонавира, индинавира, нелфинавира, саквинавира;

klaritromicina, эритромицина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, нефазодона, дилтиазема и верапамила) может изменять концентрацию армодафинилу в плазме.

Потенциал Нувиджила® изменять метаболизм других лекарственных средств путем индукции или подавление ферментов

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP3A4 / 5

Данные in vitro показали, что метаболит армодафинилу модафинила сульфон является слабым индуктором активности CYP3A. В клиническом исследовании одновременное применение Нувиджила® 250 мг привело к снижению системной экспозиции мидазолама на 32% после однократного приема дозы 5 мг и на 17% после однократной дозы 2 мг. Соответственно, уровень в крови и эффективность лекарственных средств, которые являются субстратами ферментов CYP3A (например стероидных контрацептивов, циклоспорина, мидазолама и триазолама) может снизиться после начала одновременного применения Нувиджила®, а значит, может потребоваться коррекция дозы.

В клиническом исследовании одновременное применение Нувиджила® 250 мг с карбамазепином 400 мг / сут привело к снижению средней системной экспозиции карбамазепина примерно на 25%. Может потребоваться коррекция дозы карбамазепина при одновременном применении с Нувиджиллом®, особенно в начале или при прекращении одновременного применения этих лекарственных средств.

В отдельном клиническом исследовании одновременный прием Нувиджила® 250 мг с кветиапином в дозе 300-600 мг привел к снижению средней системной экспозиции кветиапина примерно на 29%. Корректировать дозы.

При приеме с Нувиджиллом® уровне циклоспорина в крови могут снизиться. При одновременном приеме этих лекарственных средств следует контролировать концентрацию циклоспорина в крови и проводить соответствующую коррекцию дозы циклоспорина.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP1A2

Результаты in vitro показали, что армодафинил и его метаболит модафинила сульфон слабы индукторами CYP1A2 зависимости от концентрации. Однако в клиническом исследовании, в котором применяли как маркерный субстрат кофеин, не обнаружено значимого влияния на активность CYP1A2.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19

Данные in vitro показали, что армодафинил и еще в большей степени его метаболит модафинила сульфон являются обратимыми ингибиторами активности CYP2C19. В клиническом исследовании одновременное применение Нувиджила® 400 мг приводило к 40% роста экспозиции омепразола после однократного приема дозы 40 мг в результате умеренного подавления активности CYP2C19. Следовательно, может потребоваться снижение дозы некоторых лекарственных средств, которые являются субстратами CYP2C19 (например фенитоина, диазепама, пропранолола, омепразола, эзомепразола и кломипрамина) при одновременном применении с Нувиджил®.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2B6

Данные in vitro показали, что рацемический модафинил является слабым индуктором активности CYP2B6 зависимости от концентрации.

Взаимодействие с лекарственными средствами, активными в отношении ЦНС

Одновременное применение Нувиджила® с кветиапином снижало системную экспозицию кветиапина.

Данные по специфическим взаимодействиям Нувиджила® с другими лекарственными средствами, активными в отношении ЦНС, отсутствуют. Однако в Нувиджил® можно экстраполировать такую информацию о модафинила.

Одновременное применение модафинила и метилфенидата или декстроамфетамин не вызывало значимых изменений фармакокинетического профиля модафинила или любого из этих стимуляторов, хотя всасывания модафинила удлинялось примерно на один час.

Одновременное применение модафинила с кломипрамином не меняло фармакокинетический профиль ни из средств. Однако у одного пациента с нарколепсией во время лечения модафинил было выявлено повышение уровня кломипрамина и его активного метаболита дезметилкломипрамину.

Данные по взаимодействию Нувиджила® или модафинила с ингибиторами MAO (MAO) отсутствуют. Следовательно, при одновременном применении ингибиторов MAO и Нувиджила® следует проявлять осторожность.

Взаимодействие с Р-гликопротеин

Одно исследование in vitro показало, что армодафинил является субстратом, однако не ингибитором Р-гликопротеина. Клиническое влияние подавления Р-гликопротеина на биодоступность армодафинилу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные по взаимодействию Нувиджила® с другими лекарственными средствами отсутствуют. Однако в Нувиджил® можно экстраполировать такую информацию о модафинила.

Одновременное применение модафинила и варфарина не вызывало значимых изменений профилей фармакокинетики (R) - и (S) -варфарина. Однако, поскольку в этом исследовании применяли только однократную дозу варфарина, взаимодействия нельзя исключить. Поэтому при одновременном применении Нувиджила® с варфарином следует рассмотреть более частый контроль протромбинового времени / МНО.

Особенности применения

Армодафинил - это энантиомер рацемического модафинила. Два энантиомера модафинила имеют различную фармакокинетику. У взрослых людей период полувыведения армодафинила, (R) -энантиомера примерно в три раза длиннее период полураспада (S) -энантиомера. Значение этой фармакокинетической разницы между двумя средствами для продолжительности клинического действия остается неизвестным. *In vitro* или *in vivo* не обнаружено никаких признаков взаимного преобразования (R) - и (S) -энантиомера модафинила.

Таким образом, армодафинил и модафинил не являются биоэквивалентными, а следовательно, не являются взаимозаменяемыми (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Тяжелое высыпание, синдром Стивенса - Джонсона

О тяжелом высыпании, требовало госпитализации и прекращения лечения, сообщалось в взрослых в связи с приемом Нувиджила® (армодафинила) и модафинила - рацемической смеси (S) - и (R) - энантиомеров.

Ни изучали применение Нувиджила® педиатрическим пациентам при любых показаниях, и средство не утвержден для применения у детей при любых показаниях.

В клинических исследованиях модафинила частота высыпания, что приводило к прекращению лечения, составила примерно 0,8% (13 пациентов в 1585) у детей (в возрасте <17 лет); это высыпания включало 1 случай возможного синдрома Стивенса - Джонсона и 1 случай возможной мультиорганной реакции гиперчувствительности. Несколько случаев были ассоциированы с лихорадкой и другими нарушениями (например, с рвотой, лейкопенией). Среднее время до появления сыпи, что приводило к прекращению лечения, составлял 13 суток. Среди 380 пациентов-детей, получавших плацебо, таких случаев не выявлено. В

клинических исследованиях модафинила у взрослых случаев тяжелого высыпания также не обнаружено (0 в 4264 пациента). По данным всемирного пострегистрационных опыта, у взрослых и детей выявлено редких случаях тяжелого высыпания или высыпания, угрожало жизни, включая синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и высыпания на коже с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). В течение периода пострегистрационных применения армодафинила у взрослых и одного ребенка отмечались случаи синдрома Стивенса - Джонсона и других тяжелых высыпаний, как и при применении модафинила, включая волдыри на коже и в ротовой полости. В течение периода пострегистрационных применения армодафинилу наблюдался один случай синдрома Стивенса - Джонсона у ребенка. Сообщалось об одном летальном случае в результате возникновения DRESS, наблюдавшийся в тесном временном связи (2 недели) с началом лечения армодафинилом.

Факторы-предикторы риска наступления или степени тяжести высыпания, связанного с применением армодафинила или модафинила, неизвестны. Почти все случаи тяжелого высыпания, ассоциированные с этими средствами, наблюдались в течение 1-5 недель после начала лечения. Однако после длительного лечения (например, 3 месяца) также были сообщения об отдельных случаях. Таким образом, по продолжительности лечения нельзя предусмотреть потенциальный риск, о котором свидетельствует первое появление сыпи.

Хотя при приеме Нувиджила® также возможные доброкачественные сыпь, нельзя предсказать, какие высыпания окажутся тяжелыми. Соответственно, прием Нувиджила® следует прекратить при первых признаках высыпания, кроме случаев, когда высыпания не связано с применением лекарственного средства. Прекращение лечения может не предупредить перерастание высыпания в такое, что угрожает жизни или вызывает постоянную инвалидизацию или искажения внешности пациента.

Ангионевротический отек и анафилактические реакции

При применении Нувиджила® отмечались ангионевротический отек и чувствительность (с высыпанием, дисфагией и бронхоспазмом). Пациентам следует рекомендовать прекращать лечение и немедленно сообщать врачу о любых признаков или симптомов, свидетельствующих о ангионевротический отек или анафилаксии (такие как отек лица, глаз, губ, языка или гортани трудности при глотании или дыхании; охриплость).

Мультиорганной реакции гиперчувствительности

Отмечались мультиорганной реакции гиперчувствительности, включающих по меньшей мере один летальный случай при пострегистрационных наблюдении,

после начала применения модафинила (медианный время до обнаружения - 13 суток, диапазон 4-33). Подобным образом в течение периода пострегистрационных применения армодафинила сообщали об одном летальном случае в результате возникновения DRESS. Нельзя исключить аналогичный риск мультиорганной реакций гиперчувствительности по армодафинила.

Хотя количество сообщений была ограничена, можно утверждать, что мультиорганной реакции гиперчувствительности могут вызвать госпитализацию или угрожать жизни. Факторы-предикторы риска возникновения или степени тяжести мультиорганной реакций гиперчувствительности неизвестны. Признаки и симптомы этого расстройства были разные, однако пациенты обычно, хотя не исключено, проявляли лихорадку и высыпания, ассоциированные с поражением других систем органов. Другие ассоциированные проявления включали миокардит, гепатит, отклонения в функциональных тестах печени, гематологические отклонения (например эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения), зуд и астении. Поскольку мультиорганной гиперчувствительность имеет различные проявления, возможны другие, не описанные здесь симптомы поражения других систем органов.

При подозрении на мультиорганной реакции гиперчувствительности применение Нувиджила® следует прекратить. Хотя отсутствуют сообщения о случаях перекрестной аллергии с другими лекарственными средствами, которые вызывают этот синдром, опыт его возникновения при приеме лекарственных средств, ассоциированных с мультиорганной реакцией гиперчувствительности, указывает на такую возможность.

Постоянная сонливость

Пациентам с аномальной сонливостью, которые принимают Нувиджил®, следует сообщать, что их уровень бодрости может не вернуться к норме. Пациентам с чрезмерной сонливостью, включая тех, кто принимает Нувиджил®, следует часто оценивать степень их сонливости и, если целесообразно, рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем или другой потенциально опасной деятельности. Врачи, имеющие право назначать соответствующие лекарственные средства, также должны осознавать, что пациенты могут не признавать свою чрезмерную сонливость к прямому вопрос о сонливости во время определенных видов деятельности.

Симптомы со стороны психики

В предрегистрационных контролируемых исследованиях применения Нувиджила® при нарколепсии, СОАГС и ХПСР тревожность, возбуждение, нервозность и раздражительность были причинами прекращения лечения более

часто у пациентов, получавших Нувиджил® по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (Нувиджил® - 1,2% и плацебо - 0,3%). Депрессия также была частой причиной прекращения лечения у пациентов, получавших Нувиджил® по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (Нувиджил® - 0,6% и плацебо - 0,2%). В клинических исследованиях отмечались случаи суицидальных мыслей.

Следует проявлять осторожность при назначении Нувиджила® пациентам, имеющим в анамнезе психозы, депрессию или манию. Если при применении Нувиджила® появятся симптомы со стороны психики, следует рассмотреть целесообразность отмены Нувиджила®.

Побочные реакции со стороны психики отмечались у пациентов, получавших модафинил. Модафинил и армодафинил (Нувиджил®) очень родственные соединения. Соответственно, частота и тип симптомов со стороны психики, ассоциированных с Нувиджилом®, ожидаются аналогичными частоте и типа этих событий, ассоциированных с модафинил.

Пострегистрационных побочных реакции, ассоциированные с приемом модафинила, включали манию, бредовые идеи, галлюцинации, суицидальные мышление и агрессию в некоторых случаях приводили к госпитализации. Пострегистрационных побочных реакции, ассоциированные с приемом армодафинила, включали суицидальные мышления, агрессию и также случаи мании, что в некоторых случаях приводили к госпитализации. Многие из таких пациентов, но все имели психические расстройства в анамнезе. У одного здоровых добровольцев мужского пола развились идеи отношения, параноидальные бредовые представления и слуховые галлюцинации после многократных суточных доз 600 мг модафинила, ассоциированных с депривацией сна. Через 36 часов после прекращения приема препарата признаки психоза исчезли.

Сердечно-сосудистая система

Не исследовалась в достаточной степени применения Нувиджила® пациентам с недавним инфарктом миокарда в анамнезе или нестабильной стенокардией, следовательно, таких пациентов следует лечить с осторожностью.

В клинических исследованиях модафинила отмечались сердечно-сосудистые побочные реакции, включали боль в груди, пальпитация, одышка и преходящие ишемические изменения Т-зубца на ЭКГ, которые в трех субъектов были ассоциированы с пролапсом митрального клапана или гипертрофией левого желудочка. Таблетки Нувиджил® не рекомендуется применять пациентам с гипертрофией левого желудочка в анамнезе или пациентам с пролапсом

митрального клапана, в которых отмечался синдром пролапса митрального клапана при предыдущем приеме стимуляторов ЦНС. О пролапс митрального клапана свидетельствуют следующие результаты (включая другими), как ишемические изменения ЭКГ, боль в груди или аритмия. При новых эпизодах любого из этих симптомов следует рассмотреть возможность кардиологической оценки.

Мониторинг артериального давления в краткосрочных (≤ 3 месяцев) предрегистрационных контролируемых исследованиях применения препарата при СОАГС, ХПСПР и нарколепсии показал незначительное повышение среднего систолического и диастолического артериального давления у пациентов, получавших Нувиджил® по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо (от 1,2 до 4,3 мм рт. ст. в разных экспериментальных группах). Также незначительно большая часть пациентов, получавших Нувиджил®, требовала назначения антигипертензивных средств или увеличение дозировки антигипертензивных средств (2,9%) по сравнению с пациентами, которые применяли плацебо (1,8%). В предрегистрационных контролируемых исследованиях было обнаружено малое, однако стабильный среднее повышение частоты пульса по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Это повышение колебалось от 0,9 до 3,5 удара в минуту. Для пациентов, получающих Нувиджил®, может быть целесообразным мониторинг ЧСС и артериального давления. Следует проявлять осторожность при назначении Нувиджила® пациентам с известной сердечно-сосудистой болезнью.

Эмбриофетальной токсичность

Согласно пострегистрационным сообщениями армодафинил может оказывать негативное влияние на плод и противопоказан беременным или женщинам, которые могут забеременеть (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью»). Женщины, которые способны рожать детей, должны иметь отрицательный результат теста на беременность в течение недели до начала лечения армодафинилом. В пострегистрационных сообщениях применения армодафинилу во время беременности было связано со случаями серьезных врожденных аномалий (например врожденных аномалий сердца, микроцефалии).

Необходимо сообщать беременных о возможном риске для плода. Следует рекомендовать женщинам, способным к деторождению, использовать эффективную контрацепцию в период терапии армодафинилом и в течение месяца после прекращения лечения армодафинилом.

Пациенты (женщины), применяющих контрацепцию

Перед началом применения Нувиджила® сексуально активным женщинам, которые способны рожать детей, необходимо начать применять средства контрацепции. Эффективность стероидных контрацептивов (включая противозачаточные таблетки, имплантаты, инъекционные препараты и внутриматочные средства, высвобождают гормоны) может быть снижена на фоне приема Нувиджила® и в течение двух месяцев после прекращения лечения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При лечении Нувиджиллом® и в течение двух месяцев после отмены Нувиджила® пациенткам, принимающих стероидные контрацептивы, рекомендуется использовать альтернативные способы контрацепции или сопутствующее применять дополнительные способы контрацепции.

Задержка роста плода в период беременности и детей грудного возраста

Сообщалось о задержке внутриутробного развития и задержку развития детей грудного возраста при применении армодафинилу и модафинила. Дети могут подвергаться воздействию армодафинила или модафинила в период беременности или кормления грудью.

Генотоксичность

Армодафинил показал отрицательный результат теста на обратные мутации бактерий *in vitro* и теста на хромосомные aberrации *in vitro* лимфоцитов человека. Модафинил показал отрицательный результат серии тестов *in vitro* (например, тест на обратные мутации бактерий, тест на ТК (тимидинкиназа) мышинной лимфомы, тест на хромосомные aberrации лимфоцитов человека, тест на трансформацию мышинных клеток BALB / 3T3) и *in vivo* (микронуклеарный тест клеток костного мозга мышей). Эти исследования показывают, что армодафинил имеет низкий генотоксический потенциал.

Потенциал злоупотребления и зависимости

Хотя потенциал злоупотребления армодафинилом специально не изучали, вероятно, что он аналогичен таковому для модафинила.

У человека модафинил может вызвать психоактивные и эйфорические эффекты, изменения настроения, восприятия, мышления и чувств, типичные для других стимуляторов ЦНС. Модафинил имеет подкрепляющие свойства, о чем свидетельствует его самозастосування обезьянами, которых предварительно научили самостоятельно применять кокаин. В некоторых исследованиях модафинил также частично считали подобной стимулятора веществом. Врачи должны внимательно наблюдать за пациентами, особенно по тем, кто имеет в анамнезе злоупотребление лекарственными средствами и / или стимуляторами

(например, метилфенидат, амфетамином или кокаином). Пациенты следует наблюдать относительно появления признаков неправильного применения или злоупотребления (например, увеличение дозы или поведение поиска средства).

Потенциал злоупотребления модафинил (200, 400 и 800 мг) оценивали относительно метилфенидата (45 и 90 мг) в исследовании в стационарных условиях с участием лиц, имевших опыт злоупотребления лекарственными средствами. Результаты этого клинического исследования показали, что модафинил может вызвать психоактивные и эйфорические эффекты, как и другие известные стимуляторы ЦНС (метилфенидат).

Влияние на результаты лабораторных тестов

В исследованиях контролировали параметры клинической химии, гематологии и анализа мочи. Средние уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЛФ) в плазме крови повышались после применения Нувиджила®, в отличие от плацебо. В нескольких субъектах уровне ГГТ и ЩФ превысили пределы нормы. Не обнаруживалось никакой разницы в уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбумина или общего билирубина, хотя были редкие случаи отдельного повышение уровня АСТ и / или АЛТ. После 35 суток лечения отметили один случай легкой панцитопенией, которая исчезла после прекращения приема препарата. В клинических исследованиях было обнаружено слабое среднее снижение исходного уровня показателя мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с таковым при приеме плацебо. Клиническое значение выявленных данных неизвестно.

Вспомогательные вещества

Данное лекарственное средство содержит лактозу. Таблетки Нувиджил® в дозировке 50 мг, 150 мг и 250 мг содержат соответственно 35,9 мг, 107,7 мг и 179,5 мг лактозы моногидрата. Пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Нарушение функции печени

Дозу Нувиджилу® необходимо снижать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени с или без цирроза (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует недостаточно данных о применении различных доз Нувиджила® (армодафинила) в соответствии со степенью поражения печени.

Нарушение функции почек

Недостаточно данных для определения безопасности и эффективности применения Нувиджилу® (армодафинила) пациентам со слабыми, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста выведение армодафинила и его метаболитов может быть снижен. Итак, следует рассмотреть применение низких доз и проводить тщательный мониторинг этой группы пациентов (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Хотя Нувиджил® не вызывает функциональных расстройств, любые лекарственные средства, влияющие на ЦНС, могут менять навыки критического суждения, мышления или моторики. Пациентов следует предупреждать о необходимости воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами до обретения уверенности, что лечение Нувиджилом® не будет оказывать вредного влияния на их способность к такой деятельности.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Согласно пострегистрационным сообщениями и результатами исследований на животных армодафинил может оказывать негативное влияние на плод и противопоказан беременным или женщинам, которые могут забеременеть (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»). Исходя из предварительных данных реестра беременных, частота серьезных врожденных пороков развития (например сердечных аномалий, микроцефалии) при применении армодафинила / модафинила составляет примерно 17,3% по сравнению с 3% в общей популяции. Сообщалось о задержке внутриутробного развития и спонтанные аборты при применении армодафинила и модафинила.

Пациенток следует предупреждать о возможном повышении риска беременности при применении стероидных контрацептивов (включая противозачаточные таблетки, имплантаты, инъекционные препараты и внутриматочные средства, высвобождают гормоны) и Нувиджила®, а также в течение двух месяцев после окончания лечения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Кормление грудью

Неизвестно, проникают армодафинил или его метаболиты в грудное молоко. Кормление грудью не рекомендуется во время приема Нувиджила®.

Способ применения и дозы

Нувиджил® следует назначать пациентам только после тщательной оценки их чрезмерной сонливости и установления диагноза основного расстройства нарколепсии, СОАГС или ХПСР согласно диагностических критериев Международной классификации расстройств сна (ICSD) или Диагностического и статистического руководства по психиатрическим болезням (DSM). Такая оценка обычно включает сбор полного анамнеза и медицинский осмотр и дополнительно может быть дополнена лабораторными тестами. Некоторые пациенты могут иметь более одного расстройства сна, которые способствуют чрезмерной сонливости (например СОАГС и ХПСР одновременно у одного пациента).

Нувиджил® можно принимать с пищей или независимо от приема пищи. Однако применение препарата одновременно с приемом пищи может отсрочить начало его действия, а также пролонгировать его действие (см. Раздел «Фармакокинетика. Всасывание. Влияние пищи»).

Чтобы избежать задержки начала действия, Нувиджил® следует принимать натощак.

Лечение Нувиджилом® должен начинать и контролировать врач с соответствующим опытом лечения расстройств сна, который имеет доступ к диагностическим средствам лаборатории исследования сна.

Нарколепсия

Рекомендуемая доза Нувиджилу® пациентам с нарколепсией составляет 150 мг или 250 мг 1 раз в сутки утром.

Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна (СОАГС)

При СОАГС Нувиджил® не показан для лечения основного заболевания. Если для пациента подходит терапия методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия), следует прилагать максимальные усилия для применения СРАР-терапии в течение адекватного периода времени до начала применения Нувиджила® при чрезмерной сонливости. При применении Нувиджила® как дополнение к СРАР-терапии пациента следует поощрять к применению СРАР-терапии и периодически проверять соблюдение режима СРАР-терапии. В исследованиях применения Нувиджилу® было обнаружено

слабую тенденцию к снижению использования СРАР-терапии со временем (среднее снижение на 18 минут в пациентов, получавших Нувиджил®, по сравнению со снижением на 6 минут у пациентов, принимавших плацебо, при среднем исходном применении 6, 9 часов за ночь).

Рекомендуемая доза Нувиджила® для пациентов с СОАГС составляет 150 мг или 250 мг 1 раз в сутки утром. У пациентов с СОАГС дозы до 250 мг / сут, применены как разовая доза переносились хорошо, однако отсутствуют однозначные данные, такие дозы дают дополнительную пользу по сравнению с дозой 150 мг / сут.

Хроническое нарушение сна (вследствие расстройства цикла «сон - бодрость») при посменной работе (ХПСР)

Рекомендуемая доза Нувиджила® для пациентов с ХПСР составляет 150 мг в сутки примерно за 1 час до начала рабочей смены.

Дозы для отдельных групп пациентов

Дозу Нувиджила® следует снижать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени с или без цирроза. На сегодня недостаточно данных относительно рекомендаций по дозированию Нувиджила® (армодафинила) в зависимости от степени поражения печени.

На сегодня недостаточно информации для определения безопасности и эффективности применения Нувиджила® (армодафинила) пациентам со слабыми, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек.

У пациентов пожилого возраста выведение армодафинила и его метаболитов может быть снижено вследствие возрастных факторов. Соответственно, для таких пациентов следует рассмотреть применение низких доз и проводить тщательный мониторинг их состояния.

Дети

Недостаточно данных об эффективности и безопасности применения препарата у детей. У пациентов-детей, получавших модафинил, наблюдались тяжелые высыпания. Армодафинил не утвержден для применения детям при любых показаниях.

Передозировка

В клинических исследованиях Нувиджила® не сообщается о случаях передозировки. Симптомы передозировки Нувиджила, вероятно, аналогичные

симптомам передозировки модафинила. Симптомы передозировки в клинических исследованиях модафинила включали возбуждения или ажитации, бессонница и слабое или умеренное повышение гемодинамики.

На основе пострегистрационных опыта для модафинила не сообщается о случаях смертельного передозировки одним модафинил (дозы до 12 г). Передозировка при приеме многих лекарственных средств, включая модафинил, приводило к летальному исходу. Симптомы, чаще всего сопровождают передозировки модафинил, отдельно или в комбинации с другими препаратами: бессонница, симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как беспокойство, дезориентация, спутанность сознания, возбуждение и галлюцинации, симптомы со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота и диарея, и симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как тахикардия, брадикардия, гипертензия и боль в груди. Симптомы, чаще всего сопровождают передозировки армодафинилом, отдельно или в комбинации с другими препаратами тревога, бессонница и одышка.

Специфический антидот для Нувиджила® отсутствует. При передозировке необходимо применять в первую очередь симптоматическую терапию с использованием сердечно-сосудистого мониторинга. Отсутствуют данные о пользе диализа, подкисление или подщелачивание мочи для усиления выведения лекарственного средства.

Побочные реакции

СОАГС, ХПСПр и нарколепсия

Безопасность применения Нувиджилу® оценивали в исследовании с участием более 1100 пациентов с избыточной сонливостью, ассоциированной с СОАГС, ХПСПр и нарколепсией.

В предрегистрационных контролируемых клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 5\%$) у пациентов, получавших Нувиджил®, что встречались чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, были головная боль, тошнота, головокружение и бессонница. Профиль побочных реакций был подобный во всех исследованиях.

В предрегистрационных контролируемых клинических исследованиях 44 с 645 пациентов (7%), получавших Нувиджил®, прекратили прием вследствие побочных реакций по сравнению с 16 из 445 (4%) пациентов, принимавших плацебо. Наиболее частой причиной прекращения приема препарата была головная боль (1%).

Частота в контролируемых исследованиях

В таблице ниже (таблица 1) приведены побочные реакции, которые наблюдались с частотой 1% или выше и были более частыми у пациентов, получавших Нувиджил® по сравнению с пациентами, которые применяли плацебо, в предрегистрационных контролируемых клинических исследованиях.

Лицо, назначает препарат, должен осознавать, что показатели, приведенные ниже, нельзя применять для предсказания частоты побочных реакций в ходе обычной медицинской практики, где характеристики пациентов и другие факторы могут отличаться от таких во время клинических исследований. Так же, приведенную частоту нельзя прямо сравнивать с показателями других клинических исследований, включающих другое лечение, пользователей или исследователей. Однако ознакомление с этой информацией дает лицам, назначают препарат, основу для оценки относительного влияния фармакологических и нефармакологических факторов на частоту побочных реакций в исследуемой группе пациентов.

Таблица 1

Побочные реакции, связанные с лечением, которые встречались с частотой 1% или выше при проведении плацебо-контролируемых клинических исследований * применения

Нувиджилу® (150 мг и 250 мг) при СОАГС, ХПСР и нарколепсии в параллельных группах¹

Системы органов	Нувиджил® (%, N = 645)	Плацебо (%, N = 445)
Со стороны сердца пальпитация	2	1

Со стороны желудочно- кишечного тракта	7	3
тошнота	4	2
диарея	4	1
Сухость во рту	2	0
диспепсия	2	1
Боль в верхних отделах живота	1	0
запор	1	0
рвота	1	0
жидкий стул		
Общие нарушения и реакции в месте введения		
утомляемость	2	1
жажда	1	0
гриппоподобные симптомы	1	0
боль	1	0
пирексия		
Со стороны иммунной системы		
сезонная аллергия	1	0

Со стороны лабораторных показателей и результатов обследований	1	0
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	1	0
повышение ЧСС		
Со стороны метаболизма и питания	1	0
анорексия	1	0
снижение аппетита		
Со стороны нервной системы		
Головная боль	17	9
головокружение	5	2
расстройства внимания	1	0
тремор	1	0
мигрень	1	0
парестезии		

Со стороны психики		
бессонница	5	1
тревожность	4	1
депрессия	2	0
ажитация	1	0
нервозность	1	0
подавленное настроение	1	0
Со стороны почек и мочевыводящих путей	1	0
полиурия		
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения	1	0
одышка		
Со стороны кожи и подкожной ткани		
сыпь	2	0
контактный дерматит	1	0
	1	0
повышенное потоотделение		

* Четыре двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования применения препарата при СОАГС, ХПСР и нарколепсии; частота округлена до ближайшего целого числа. Включено только побочные реакции, частота которых при применении Нувиджилу® выше, чем при приеме плацебо.

1 В таблице не приведены побочные реакции, частота которых при применении Нувиджилу® была менее 1%, однако равнялась или была меньше таковую при приеме плацебо. Эти реакции включали: вздутие живота, боль в груди, бронхит, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, артралгии, боли в спине, орофарингеальный боль, кашель и гипертензию.

Дозозависимости побочных реакций

В предрегистрационных контролируемых клинических исследованиях, сравнивали дозы 150 мг / сут и 250 мг / сут Нувиджилу® и плацебо, дозозависимый характер показали только такие побочные реакции: головная боль, сыпь, депрессия, сухость во рту, бессонница и тошнота. Дополнительную информацию приведен в таблице 2.

Таблица 2

Частота дозозависимых, связанных с лечением побочных реакций при проведении плацебо-контролируемых клинических исследований * применение Нувиджилу® (150 мг и 250 мг) при СОАГС, ХПСР и нарколепсии в параллельных группах

Системы органов	Нувиджил® 250 мг (%) N = 198	Нувиджил® 150 мг (%) N = 447	Нувиджил® комбинация (%) N = 645	Плацебо (%) N = 445
Со стороны желудочно-кишечного тракта				
тошнота	9	6	7	3
Сухость во рту	7	2	4	1
Со стороны нервной системы				
Головная боль	23	14	17	9

Со стороны психики				
бессонница	6	4	5	1
депрессия	3	1	2	<1
Со стороны кожи и подкожной ткани				
сыпь	4	1	2	<1

* Четыре двойные слепые плацебо-контролируемые исследования при ХПСР, СОАГС и нарколепсии.

Изменения основных показателей жизнедеятельности организма

Мониторинг артериального давления в предрегистрационных контролируемых исследованиях применения препарата при СОАГС, ХПСР и нарколепсии показал незначительное повышение среднего систолического и диастолического артериального давления у пациентов, получавших Нувиджил® по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо (от 1,2 до 4,3 мм рт. ст. в разных экспериментальных группах). Также незначительно большая часть пациентов, получавших Нувиджил®, требовала назначения антигипертензивных средств или увеличения дозировки антигипертензивных средств (2,9%) по сравнению с пациентами, которые не применяли плацебо (1,8%). В предрегистрационных контролируемых исследованиях было обнаружено малое, однако стабильное среднее повышение частоты пульса по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Это повышение колебалось от 0,9 до 3,5 удара в минуту.

Пострегистрационный опыт

Ниже изложены побочные реакции, которые были зафиксированы во время пострегистрационного опыта применения Нувиджилу®.

По частоте побочные реакции распределены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестно (невозможно оценить по

имеющимся данным).

Со стороны сердца. Часто пальпитация; очень редко суправентрикулярная аритмия, инфаркт миокарда.

Общие расстройства. Часто утомляемость, гриппоподобные симптомы, боль, пирексия, жажда редко аномальные ощущения, раздражительность.

Со стороны иммунной системы. Часто сезонная аллергия, очень редко гиперчувствительность к лекарственному средству, анафилаксия.

Со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль; часто головокружение, расстройства внимания, мигрень, парестезии; очень редко судороги.

Со стороны психики. Часто тревожность, депрессия, агитация, подавленное настроение, бессонница, нервозность; очень редко галлюцинации, гневливость, агрессия, лекарственная зависимость, психотическое расстройство, суицидальные мысли, попытка суицида; неизвестно: мания.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения. Очень редко: ощущение сдавливания в горле, отек гортани.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Неизвестно: язвы в ротовой полости (в том числе волдыри и язвы слизистой оболочки ротовой полости).

Со стороны кожи и подкожной ткани. Часто сыпь, контактный дерматит, повышенное потоотделение; очень редко синдром Стивенса - Джонсона, алоpecia неизвестно: медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 25 ° C, не охлаждать либо не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 1 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПЛЕВА Хрватски д.о.о.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Прилаз Баруна Филипповича 25 10000 Загреб, Хорватия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).