

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NUVIGIL® 250 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet içerisinde etkin madde olarak 250 mg armodafinil bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	179.5 mg
Kroskarmelloz sodyum	25.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde "C", diğer yüzünde "225" baskısı bulunan, beyaz ya da beyazımsı renkte oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NUVIGIL® obstrüktif uyku apnesi, narkolepsi veya vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu olan aşırı uyku eğilimli yetişkin hastalarda uyanıklığı artırmak için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Obstrüktif uyku apnesi ve narkolepsi

Obstrüktif uyku apnesi veya narkolepsisi olan hastalar için tavsiye edilen dozaj günde bir defa sabahları tek bir doz olarak alınan 150 mg ila 250 mg'dır.

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda tek bir doz olarak verilen 250 mg/gün'e kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir, ancak 150 mg/gün'ün üzerindeki dozların ilave fayda sağladığı gösterilememiştir.

Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu

Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu olan hastalar için tavsiye edilen dozaj günde bir defa iş vardiyaları başlamadan yaklaşık 1 saat önce, tek bir doz olarak alınan 150 mg'dır.

Uygulama şekli:

NUVIGIL® oral kullanım içindir.

NUVIGIL® yemeklerle birlikte ya da yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda NUVIGIL® dozunun azaltılması gerekir (bkz. bölüm 5.2.)

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılacak dozun etkililik ve güvenliliği konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Modafinil alan pediyatrik hastalarda ciddi döküntü görülmüştür (bkz. bölüm 4.4.).

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarda daha düşük dozların kullanımı ve yakın gözetim için dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 5.2.). Armodafinil ve metabolitlerinin eliminasyonu yaşlanma ile birlikte azalma gösterebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Armodafinile, modafinile veya ilacın bileşiminde yer alan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda NUVIGIL® tablet kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*Stevens-Johnson sendromu dahil ciddi döküntü*

NUVIGIL® (armodafinil) veya modafinil (S- ve R-enantiomerlerin rasemik karışımı) kullanımı ile ilgili olarak hastaneye yatışı ve tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi döküntü vakaları rapor edilmiştir.

NUVIGIL® herhangi bir durum için pediyatrik hastalarda çalışılmamış ve herhangi bir endikasyon için pediyatrik hastalarda kullanımı onaylanmamıştır.

Modafinilin klinik çalışmalarında, tedavinin kesilmesi ile sonuçlanan döküntü insidansı pediyatrik hastalarda (yaş <17) yaklaşık % 0.8 (1585 hastanın 13'ü) olmuştur; bu döküntü vakaları 1 olası Stevens-Johnson Sendromu (SJS) vakasını ve 1 belirgin çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonu vakasını içermiştir. Vakaların birkaçı ateş ve diğer anormallikler (örn; kusma, lökopeni) ile ilişkili olmuştur. Tedavinin kesilmesine neden olan döküntüye kadar olan ortalama süre 13 gündür. Plasebo alan 380 pediyatrik hastanın hiçbirinde böyle vakalar gözlenmemiştir.

Dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimde yetişkinler ve çocuklarda, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomları içeren ilaç döküntüsünü (DRESS) kapsayan ciddi ve hayatı tehdit eden döküntü vakası seyrek olarak rapor edilmiştir. Eksik bildirimlerden dolayı genellikle düşük tahmin edildiği kabul edilen, modafinil kullanımı ile ilgili toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu rapor

edilme oranı, vaka oranını aşmaktadır. Genel popülasyonda bu ciddi cilt reaksiyonları için vaka oranı 1-2 vaka/1 milyon-hasta yılı olduğu tahmin edilmektedir.

NUVIGIL® ile pazarlama sonrası deneyim çalışmalarında, yetişkinlerde, modafinil ile gözlenenlere benzer olarak, ağız ve deride kabarcık oluşumunu da içeren, ciddi döküntü vakaları rapor edilmiştir.

Modafinil veya armodafinil ile ilişkili döküntü riski veya şiddetini öngörmek için bilinen hiçbir faktör yoktur. Bu ilaçlarla ilgili ciddi döküntü vakalarının neredeyse tamamı tedavinin başlamasından itibaren 1 ila 5 hafta içinde ortaya çıkmıştır. Ancak, uzayan tedaviler sonrasında (örn; 3 ay) izole vakalar rapor edilmiştir. Bundan dolayı tedavi süresi, döküntünün ilk ortaya çıkışıyla haberdar olunan potansiyel risk tahmini için güvenilir bir belirleyici değildir.

NUVIGIL® ile benign döküntü vakaları ortaya çıkmasına rağmen, hangi döküntü vakalarının ciddi olduğunu güvenilir şekilde öngörmek mümkün değildir. Dolayısıyla, döküntünün ilaç ilişkili olmadığı açık şekilde tespit edilmedikçe, NUVIGIL® döküntünün ilk belirtileri görüldüğünde kesilmelidir. Tedavinin kesilmesi, döküntünün hayatı tehdit edici veya kalıcı sakatlık veya şekil bozukluğu bırakacak hale gelmesini önleyemeyebilir.

Anjiyoödem ve anafilaksi reaksiyonları

NUVIGIL® ile anjiyoödem ve aşırı duyarlılık (döküntü, disfaji ve bronkospazm ile) gözlenmiştir. Hastalara, anjiyoödem ve anafilaksiyi işaret eden belirti veya semptomlar (yüz, göz, dudaklar, dil ve boğazda şişme; yutma ve nefes alma zorlukları; ses kısılması) görüldüğünde, tedaviyi kesmeleri ve vakit geçirmeksizin doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.8.).

Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrası deneyim, modafinile başlanmasıyla yakın zamansal ilişkili (ortalama tespit süresi 13 gün; 4-33 gün aralığı) en az bir fatalite içeren çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiştir. Armodafinil ile de benzer bir çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonu riski göz ardı edilemez.

Sınırlı sayıda rapor olmasına rağmen, çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaneye yatışa veya hayatı tehdit edici bir duruma yol açabilir. Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonların oluşum riski veya şiddeti ile ilgili öngöründe bulunmak için bilinen hiçbir faktör yoktur. Bu bozukluğun belirti ve semptomları çeşitlilik göstermektedir; ancak, hastalarda tek başına değil ama tipik olarak diğer organ sistemi tutulumu ile ilişkili ateş ve döküntü görülür. İlişkili diğer bulgular miyokardit, hepatit, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, hematolojik anormallikler (örn; eozinofili, lökopeni, trombositopeni) pirürit ve asteniye içerir. Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkışı değişken olduğundan, burada değinilmeyen diğer organ sistem semptomları ve belirtileri de ortaya çıkabilir.

Eğer bir çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphe ediliyorsa, NUVIGIL® kullanımı kesilmelidir. Bu sendromu ortaya çıkaracak diğer ilaçlarla bir çapraz-duyarlılığı gösteren hiç bir vaka raporu olmamasına rağmen, çoklu organ aşırı duyarlılığı ile ilişkili ilaçlar ile deneyimler bunun da bir olasılık olabileceğini göstermiştir.

Sürekli uyku hali

NUVIGIL® alan, anormal uykululuk seviyeleri olan hastalar, uyanıklık seviyelerinin normale dönemeyebileceği konusunda uyarılmalıdır. NUVIGIL® alanları kapsayan, aşırı uyku hali

olan hastalar, uyku dereceleri için sıklıkla yeniden değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca, araç kullanımı ve diğer potansiyel tehlikeli aktiviteleri yapmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Doktorlar, hastaların spesifik aktiviteler sırasında uyku hali ve uyuşukluk durumları hakkında doğrudan soru sorulana kadar bu durumlarını kabul edemeyebilecekleri konusunda da bilinçli olmalıdırlar.

Psikiyatrik semptomlar

NUVIGIL®'in onay öncesi narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi ve vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu kontrollü çalışmalarında, plasebo kullananlara göre NUVIGIL® kullananlarda, tedavinin kesilmesinde anksiyete, ajitasyon, sınırlılık hali ve iritabilite daha sık görülen nedenler olmuştur (NUVIGIL® % 1.2 ve plasebo % 0.3). Ayrıca depresyon nedeniyle tedavinin kesilmesi de plasebo kullananlara göre NUVIGIL® kullananlarda daha sık olmuştur (NUVIGIL® % 0.6 ve plasebo % 0.2). Klinik çalışmalarda intihar düşüncesi vakaları gözlenmiştir.

Psikoz, depresyon ve mani geçmişi olan hastalara NUVIGIL® verilirken dikkat edilmelidir. NUVIGIL® uygulaması ile ilişkili psikiyatrik semptomlar gelişirse, NUVIGIL®'in kesilmesi düşünülmelidir.

Modafinil ile tedavi edilen hastalarda psikiyatrik advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Modafinil ve armodafinil (NUVIGIL®) yakından ilişkilidir. Bundan dolayı, NUVIGIL® ile ilişkili psikiyatrik semptomların insidans ve tipinin, modafinil ile gözlenen psikiyatrik semptomların insidans ve tipine benzer olması beklenir.

Modafinil ile ilişkili pazarlama sonrası advers reaksiyonlar, bazıları hastaneye yatışa neden olan, mani, sanrılar, halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve saldırganlık gibi semptomları kapsamıştır. Bu hastaların hepsi değil ama çoğu psikiyatrik geçmişe sahiptir. Sağlıklı bir erkek gönüllü, günlük 600 mg çoklu modafinil dozları ile ilişkili olarak referans düşünceleri, paranoid sanrı düşünceleri ve işitsel halüsinasyonlar ile uyku yoksunluğu geliştirmiştir. İlacın kesilmesinden 36 saat sonrası hiçbir psikoz bulgusu kalmamıştır.

Kardiyovasküler olaylar

Modafinil klinik çalışmalarında, üç denekte mitral kapak prolapsusu veya sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili, göğüs ağrısı, palpasyon, dispne ve EKG'de geçici iskemik T-dalgası değişikliklerini kapsayan kardiyovasküler advers reaksiyonlar gözlenmiştir. NUVIGIL® tabletlerin, sol ventrikül hipertrofisi geçmişi olan veya daha önceden merkezi sinir sistemi uyarıcıları kullandığında mitral kapak prolapsusu sendromu yaşayan, mitral kapak prolapsusu olan hastalarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Mitral kapak prolapsusu sendromunu gösteren bulgular, yalnızca bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, iskemik EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı veya aritmiyi kapsamaktadır. Bu bulguların herhangi biri yeni ortaya çıktığında, kardiyak değerlendirme düşünülmelidir.

Narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi ve vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğunun kısa süreli (≤ 3 ay) onay öncesi çalışmalarında, kan basıncı izlemesi, plasebo alanlara göre NUVIGIL® alan hastaların ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında küçük bir artış olduğunu göstermiştir (değişik çalışma gruplarında 1.2 ila 4.3 mmHg). Plasebo alan hastalarla (% 1.8) karşılaştırıldığında yeni veya artan antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı NUVIGIL® alan hastalarda (% 2.9) hafif şekilde daha fazla olmuştur. Onay öncesi çalışmalarda, kalp atım hızında plaseboya nazaran küçük fakat sürekli bir ortalama artış olmuştur. Bu artış 0.9 ila 3.5 atım/dak. arasında değişiklik göstermiştir. NUVIGIL® alan

hastalarda kalp hızı ve kan basıncı izlemelerinin artırılması faydalı olabilir. NUVIGIL® bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Bağımlılık, suistimal

Armodafinilin bağımlılık potansiyeli özel olarak çalışılmamasına rağmen, ilacın bağımlılık potansiyelinin modafinilinkine benzer olması muhtemeldir. Modafinil, insanlarda diğer merkezi sinir sistemi uyarıcılarında olduğu gibi, psikoaktif ve öforik etkiler, ruh halinde, algı, düşünce ve duyguda değişiklikler oluşturmaktadır. *In vitro* bağlanma çalışmalarında, modafinil dopamin geri alım bölgesine bağlanmış ve ekstrasellüler dopamin seviyesinde bir artışa neden olmuş fakat dopamin salınımında artışa neden olmamıştır. Özellikle ilaç ve/veya uyarıcı (örn; metilfenidat, amfetamin) bağımlılığı geçmiş olan hastalar yakından izlenmelidir. Hastalar bağımlılık veya yanlış kullanım belirtileri (örn, doz artımı veya ilaç arama davranışları) için gözlenmelidir.

Modafinilin (200, 400 ve 800 mg) bağımlılık yapma potansiyeli, daha önce ilaç bağımlılığı olan yatarak tedavi gören hastalardaki bir çalışmada metilfenidata (45 ve 90 mg) göre değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmanın sonuçları modafinilin yarattığı psikoaktif ve öforik etkiler ve duyguların belirlenen diğer merkezi sinir sistemi uyarıcılarıyla uyumlu olduğunu göstermiştir.

Laktoz uyarısı:

NUVIGIL® 250 mg tablet 179.5 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NUVIGIL®'in CYP3A4/5 Substratları üzerine etkileri

CYP3A4/5 için substrat olan ilaçların (örn; steroidale kontraseptifler, siklosporin, midazolam, triazolam) klirensi, metabolik enzimlerin indüksiyonu ile NUVIGIL® tarafından artırılabilir, ki bu da daha düşük sistemik maruziyet ile sonuçlanır. Bu ilaçlar NUVIGIL® ile eş zamanlı kullanılacağı zaman bu ilaçların doz ayarlanması göz önüne alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2.).

NUVIGIL® ile birlikte ve tedavi kesildikten sonraki bir ay süresince kullanıldığında steroidale kontraseptiflerin etkisi azalabilir. Steroidal kontraseptif (ör. etinil östradiol) kullanan hastalara, NUVIGIL® ile tedavi edildikleri zaman ve NUVIGIL® tedavisi kesildikten sonraki bir ay süresince alternatif veya eş zamanlı kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları önerilmektedir.

NUVIGIL® ile birlikte kullanıldığı zaman siklosporinin kan seviyeleri azalabilir. Bu ilaçlar NUVIGIL® ile eş zamanlı kullanıldığı zaman dolaşımdaki siklosporin seviyelerinin izlenmesi ve siklosporin için uygun doz ayarlanması göz önüne alınmalıdır.

NUVIGIL®'in CYP2C19 substratları üzerine etkileri

CYP2C19 için substrat olan ilaçların (örn; fenitoin, diazepam, propranolol, omeprazol ve klomipramin) eliminasyonu, metabolik enzimlerin inhibisyonu yolu ile NUVIGIL® tarafından

uzatılabilir, ki bu da daha yüksek sistemik maruziyet ile sonuçlanır. Bu ilaçlar NUVIGIL® ile eş zamanlı kullanılacağı zaman bu ilaçların dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Varfarin

NUVIGIL®'in varfarin ile eş zamanlı olarak kullanılacağı zamanlarda protrombin zamanı/INR daha sık izlenmelidir.

Monoamin Oksidaz (MAO) Inhibitörleri

MAO inhibitörleri ve NUVIGIL® eş zamanlı olarak kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda etkileşim çalışmaları ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

NUVIGIL® kullanan hastalar gebe kaldıklarında veya gebe kalmayı düşündüklerinde bunu doktorlarına iletmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

NUVIGIL® ile birlikte ve tedavi kesildikten sonraki bir ay süresince kullanıldığında steroidal kontraseptiflerin etkisi azalabilir. Hastalar artan gebelik riskine karşı uyarılmalı ve kontrasepsiyonun alternatif ilave metotları önerilmelidir (bkz. bölüm 4.5.).

Gebelik dönemi

Armodafinilin gebe kadınlarda kullanımına dair yeterli ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Armodafinil ve modafinil ile bağlantılı intrauterin büyüme kısıtlılığı ve kendiliğinden düşük rapor edilmiştir. Her ne kadar armodafinilin farmakolojisi semptomimetik aminlerinki ile aynı olmasa da bu sınıf ile bazı farmakolojik özellikleri paylaşmaktadır. Bu ilaçlardan bazıları intrauterin büyüme kısıtlılığı ve kendiliğinden düşük ile ilişkilidir. Armodafinil ile rapor edilen vakaların ilaç ile bağlantılı olup olmadığı bilinmemektedir. Sıçanlarda (armodafinil, modafinil) ve tavşanlarda (modafinil) yürütülen armodafinil (R-modafinil) ve modafinil (R- ve S-modafinil karışımı) çalışmalarında klinik olarak anlamlı plazma maruziyetlerinde üreme toksisitesinin bulunduğu gözlenmiştir.

NUVIGIL® gebelik sırasında ancak potansiyel faydası fetüse olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

Armodafinilin (60, 200 veya 600 mg/kg/gün) gebe sıçanlara organojenez süresince oral uygulaması fetal iç organlarında ve iskeletindeki değişkenliklerin insidansında artış ve en yüksek dozda fetal vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmıştır. İnsanlarda önerilen en yüksek armodafinil kullanım dozunda (250 mg/gün), sıçanlarda embriyofetal toksisite oluşturmeyen en yüksek dozdan (200 mg/kg/gün) daha düşük plazma armodafinil maruziyeti (EAA, eğri altı alan) gözlenmiştir.

Gebe sıçanlara organojenez boyunca oral yolla uygulanan modafinil (50, 100, veya 200 mg/kg/gün), maternal toksisite yokluğunda rezorpsiyonlarda artışa ve test edilen en yüksek dozda yavrularda iç organ ve iskelet değişkenliklerinin insidansının yükselmesine neden olmuştur. İnsanlarda önerilen en yüksek armodafinil kullanım dozunda (250 mg/gün), sıçanlarda embriyofetal toksisite oluşturmayan yüksek dozdan (100 mg/kg/gün) daha düşük plazma armodafinil maruziyeti (EAA, eğri altı alan) gözlenmiştir. Bununla birlikte, 480 mg/kg/gün seviyesine kadar olan modafinil ile yapılan bir çalışmada, embriyofetal gelişim üzerinde advers herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebe tavşanlara organojenez boyunca oral yolla 100 mg/kg/gün seviyesine kadar uygulanan modafinilin embriyofetal gelişim üzerine herhangi bir etkisi yoktur; bununla birlikte kullanılan dozlar modafinilin embriyofetal gelişim üzerindeki etkilerinin yeterli değerlendirmesini yapmak için çok düşük bulunmuştur. Gebe tavşanlarda 45, 90 ve 180 mg/kg/gün dozlarının değerlendirildiği bir gelişim toksisitesi çalışmasında, fetal yapısal değişimlerin ve embriyofetal ölümün insidansı en yüksek dozda artmıştır. İnsanlarda önerilen en yüksek armodafinil kullanım dozunda (250 mg/gün), gelişim toksisitesi oluşturmayan en yüksek dozdan (100 mg/kg/gün) daha düşük plazma armodafinil maruziyeti (EAA, eğri altı alan) gözlenmiştir.

Modafinilin sıçanlara gestasyon ve laktasyon döneminde 200 mg/kg/gün seviyesine kadar olan oral dozlarının uygulanmasında 20 mg/kg/gün'den yüksek dozlarda yavrularda yaşayabilirlik azalmıştır. Plazma armodafinil konsantrasyonu (EAA-Eğri Altı Alan), insanlardaki NUVIGIL®'in en yüksek kullanım dozu önerisinin altında bulunmuştur. Sağ kalan yavrularda doğum sonrası gelişimsel ve nöro-davranışsal parametreler üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Armodafinil veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç süt ile atıldığından NUVIGIL® emzirme döneminde kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her ne kadar NUVIGIL®'in fonksiyonlarda bozulma yaratabilecek bir etkisi görülmemiş olsa da; merkezi sinir sistemini etkileyen her ilaç muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişikliğe neden olabilir. Hastalara, NUVIGIL® tedavisi sırasında araç veya makine kullanım kabiliyetlerinin etkilenmediğinden emin olana kadar dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Ciddi advers reaksiyonlar aşağıda tanımlanmıştır. Bu advers reaksiyonların seyrek görülmesi beklenmektedir:

Stevens-Johnson Sendromunu içeren ciddi döküntü, anjiyoödem ve anafilaksi reaksiyonları, çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları, sürekli uyku hali, psikiyatrik semptomlar

(depresyon, intihar düşünceleri), araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler, kardiyovasküler olaylar (bkz. bölüm 4.4.).

Tablo 1. Sıklıklarına göre istenmeyen etkiler:

	Seyrek	Yaygın	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Mevsimsel alerji		✓	
Çoklu organ aşırı duyarlılık reaksiyonları	✓		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Anoreksi		✓	
İştah azalması		✓	
Psikiyatrik hastalıklar			
Uykusuzluk		✓	
Anksiyete		✓	
Depresyon		✓	
Ajitasyon		✓	
Sinirlilik		✓	
Depresif ruh hali		✓	
Sürekli uyku hali	✓		
İntihar düşüncesi	✓		
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler (muhakeme, düşünme veya motor becerilerde değişik)	✓		
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı			✓
Baş dönmesi		✓	
Dikkat dağınıklığı		✓	
Tremor		✓	
Migren		✓	
Parestezi		✓	
Kardiyak hastalıkları			
Palpitasyonlar		✓	
Anjiyoödem ve anafilaksi reaksiyonları	✓		
Kardiyovasküler olaylar (mitral kapak prolapsusu veya sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili, göğüs ağrısı, palpasyon, dispne ve EKG'de geçici iskemik T-dalgası değişiklikleri)	✓		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Dispne		✓	
Gastrointestinal hastalıklar			
Bulantı		✓	
Diyare		✓	
Ağız kuruluğu		✓	
Dispepsi		✓	

Üst abdominal ağrı		✓	
Konstipasyon		✓	
Kusma		✓	
Yumuşak dışkı		✓	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü		✓	
Kontakt dermatit		✓	
Hiperhidroz		✓	
Stevens-Johnson Sendromunu içeren ciddi döküntü	✓		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Poliüri		✓	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk		✓	
Susama		✓	
İnfluenza benzeri hastalık		✓	
Ağrı		✓	
Pireksi		✓	
Araştırmalar			
Gamma-Glutamiltransferaz Artışı		✓	
Kalp atım hızında artış		✓	

Doza bağlı advers reaksiyonlar

NUVIGIL® 150 mg/gün ve 250 mg/gün dozları ile plasebonun karşılaştırıldığı plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda doz ile ilişkili advers etkiler: baş ağrısı, döküntü, depresyon, ağız kuruluğu, uykusuzluk ve bulantıdır.

Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, plasebo alan 445 hastanın 16'sı (% 4) ile kıyaslandığında NUVIGIL® alan 645 hastadan 44'ü (% 7) advers reaksiyonlardan dolayı ilacı kesmiştir. Tedaviyi bırakmadaki en sık sebep baş ağrısı olmuştur (% 1).

Laboratuvar anormallikleri

Çalışmalarda klinik kimya, hematoloji ve idrar parametreleri gözlenmiştir. NUVIGIL® uygulanmasını takiben gamma glutamiltransferaz (GGT) ve alkalın fosfatazın (AP) ortalama plazma seviyeleri plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Her ne kadar AST ve/veya ALT'nin izole yükselme vakaları seyrek olsa da alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total protein, albumin, veya total bilirubinde belirgin farklılık görülmemiştir. Tedaviden 35 gün sonra tek bir hafif pansitopeni vakası gözlenmiştir ve ilacın kesilmesi ile düzelmiştir. Klinik çalışmalarda plaseboya kıyasla serum ürik asitte başlangıçtan az bir ortalama düşüş gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NUVIGIL® klinik çalışmalarında doz aşımaları rapor edilmemiştir. NUVIGIL® doz aşımı semptomlarının modafinilinkilere benzer olması muhtemeldir. Modafinil klinik çalışmalarında doz aşımı semptomları eksitasyon veya ajitasyon, uykusuzluk ve hemodinamik parametrelerde hafif ya da orta derece yükselmeyi içerir. Modafinil ile pazarlama sonrası deneyimden diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde ya da tek başına modafinil ile fatal doz aşımı raporları mevcuttur.

Tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte modafinil aşırı dozda kullanıldığında en sık eşlik eden semptomlar şunlardır: uykusuzluk; konfüzyon, eksitasyon, halüsinasyon, dezoryantasyon, huzursuzluk gibi santral sinir sistemi semptomları; bulantı, diyare gibi sindirim sistemi değişiklikleri; ve taşikardi, bradikardi, hipertansiyon ve göğüs ağrısı gibi kardiyovasküler sistem değişiklikleridir.

Doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. Böyle durumlarda eğer hastada bir kontrendikasyon yoksa midesi yıkanır, gerekli semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, santral etkili semptomimetikler
ATC Kodu: N06BA13

Etki Mekanizması

Armodafinilin uyanıklığı sağlayan etki mekanizması/mekanizmaları bilinmemektedir. Hayvanlarda ve *in vitro* çalışmalarda test edildiği kadarıyla, armodafinil (R-modafinil) modafinilinkilere (bir R- ve S-modafinil karışımı) benzeyen farmakolojik özelliklere sahiptir. R- ve S-enantiomerler hayvanlarda benzer farmakolojik etkilere sahiptir.

Farmakolojik profilleri semptomimetik aminlerin profili ile aynı olmamasına rağmen, armodafinil ve modafinil, amfetamin ve metilfenidat dahil semptomimetik ajanlara benzer uyanıklık sağlayıcı etkilere sahiptir.

Modafinil kaynaklı uyanıklık, bir α 1-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin tarafından azaltılabilir; ancak, modafinil sıçan vaz deferans preparatı gibi α 1-adrenerjik agonistlere duyarlı olduğu bilinen diğer *in vitro* değerlendirme sistemlerinde etkisizdir.

Armodafinil indirekt bir dopamin reseptör agonistidir; armodafinil ve modafinilin her ikisi de *in vitro* olarak dopamin taşıyıcısına bağlanır ve dopaminin geri alımını inhibe ederler. Modafinil için bu aktivite, *in vivo* olarak hayvanların bazı beyin bölgelerindeki artmış hücre dışı dopamin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Dopamin taşıyıcısından yoksun, genetik yapısı değiştirilmiş farelerde, modafinilin uyanıklık sağlayan etkisi olmamıştır; bu da bu aktivitenin dopamin taşıyıcısına bağlı olduğunu göstermektedir. Ancak, modafinilin uyanıklık sağlayan etkileri, amfetamininkinden farklı olarak, sıçanlarda dopamin reseptör antagonisti, haloperidol tarafından antagonize edilmemiştir. İlaveten, bir dopamin sentez inhibitörü olan alfa-metil-p-tirozin, amfetaminin etkisini bloke etmiş fakat modafinilin indüklediği lokomotor aktiviteyi bloke etmemiştir.

Hayvanlarda uyanıklık sağlayan etkilerine ve lokomotor aktiviteyi artırma yeteneğine ilave olarak modafinil, insanlarda diğer merkezi sinir sistemi uyarıcılarında olduğu gibi, psikoaktif ve öforik etkiler, ruh hali, algı, düşünce ve duygularda değişiklikler yaratmaktadır.

Klinik dışı çalışmalara göre, modafinil veya armodafinilin iki majör metaboliti olan asit ve sülfon metabolitlerinin, ana bileşiklerin merkezi sinir sistemini aktive eden özelliklerine katkıları yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tekli ve çoklu oral doz uygulamasından sonra, armodafinil zamandan bağımsız olarak doğrusal kinetik gösterir. Sistemik maruziyetteki artış 50-400 mg doz aralığında verilen dozla doğru orantılıdır. 12 haftalık dozlama süresince kinetiklerde zamana bağlı hiçbir değişim gözlenmemiştir. Armodafinil için görünür kararlı duruma 7 günlük doz uygulaması ile ulaşılmıştır. Kararlı durumda, armodafinil için sistemik maruziyet tek bir dozdan sonra gözlenen maruziyetin 1.8 katıdır. Tek bir doz 50 mg NUVIGIL® veya 100 mg modafinil (bir 1:1 R- ve S-enantiomer karışımı) uygulamasını müteakip, R-enantiomer konsantrasyon-zaman profilleri neredeyse özdeşdir. Ancak, R-enantiomer ile karşılaştırıldığında S-enantiomerin daha hızlı klirensinden dolayı (eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saat) 200 mg modafinil uygulamasını müteakip elde edilen değerlere göre 200 mg NUVIGIL® uygulamasından sonra kararlı durumda elde edilen armodafinilin C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırasıyla yaklaşık olarak % 37 ve % 70 daha yüksek olmuştur.

Emilim

NUVIGIL® oral uygulamadan sonra hemen emilir. Mutlak oral biyoyararlanım, armodafinil suda çözünmediğinden dolayı belirlenememiştir; bu da intravenöz uygulamayı olanaksız kılar. Açlık durumunda doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 saatte ulaşılır. NUVIGIL®'in genel biyoyararlanımı üzerinde gıda etkisinin minimum olduğu kabul edilmektedir; ancak, doruk konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{maks}) tokluk durumunda yaklaşık olarak 2-4 saat gecikebilir. t_{maks} zamanındaki gecikme plazma konsantrasyonlarında ilerleyen zamanda yükselme ile ilişkili olduğundan, gıda NUVIGIL®'in farmakolojik etkisinin başlangıcını ve süresini potansiyel olarak etkileyebilir.

Dağılım

NUVIGIL® yaklaşık 42 L görünür dağılım hacmine sahiptir. Armodafinilin proteinlere bağlanmasıyla ilişkili veri mevcut değildir. Ancak, modafinil başlıca albümin olmak üzere, plazma proteinine orta derecede (yaklaşık % 60) bağlanır. NUVIGIL®'in proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşim potansiyelinin minimum olduğu kabul edilmektedir.

Metabolizma

In vitro ve *in vivo* veriler armodafinilin, hidrosillenmiş ürünlerin glukuronid konjugasyonu ile hidrolitik deamidasyon, S-oksidasyon ve aromatik halka hidrosilasyonuna uğradığını göstermektedir. Sitokrom P450 (CYP) 3A4/5 tarafından sülfon oluşumu ikincil öneme sahip olacak şekilde amid hidrolizi en belirgin metabolik yoldur. Diğer oksidatif ürünler *in vitro* olarak sorumlu enzim/enzimlerin tespitini olanaklı kılacak şekilde çok yavaş olarak oluşur. Sadece iki metabolit plazmada kayda değer konsantrasyonlara ulaşır (örn; R-modafinil asit ve modafinil sülfon).

NUVIGIL®'in dağılımına ilişkin spesifik veriler mevcut değildir. Ancak, modafinil ağırlıklı olarak karaciğerde olmak üzere, metabolize edilerek elimine edilir ve ana bileşiğin %

10'undan daha azı idrarla atılır. Uygulanan radyoaktivitenin toplam % 81'i doz uygulamasından 11 gün sonra ağırlıklı olarak idrarda toplanır (% 80 idrar ve % 1.0 feçes).

Eliminasyon

NUVIGIL®'in oral uygulamasından sonra, armodafinil doruk plazma konsantrasyonundan belirgin bir monoeksponensiyel düşüş gösterir. Görünür terminal yarılanma ömrü $t_{1/2}$ yaklaşık 15 saattir. NUVIGIL®'in oral klirensi yaklaşık 33 mL/dakikadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tekli ve çoklu oral doz uygulamasından sonra, armodafinil zamandan bağımsız olarak doğrusal kinetikler gösterir. Sistemik maruziyetteki artış 50-400 mg doz aralığında verilen dozla doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Yaş

Bir klinik çalışmada, genç deneklerle (18-45 yaş, N=25) karşılaştırılan yaşlı deneklerde (65 yaş ve üzeri, N=24) armodafinilin sistemik maruziyeti, (yaklaşık % 12 daha düşük oral klirens karşılık gelecek şekilde) yaklaşık % 15 daha yüksek bulunmuştur. Armodafinil asit (metabolit) sistemik maruziyeti, genç deneklerle karşılaştırıldığında, C_{maks} ve $EAA_{0-\tau}$ için sırasıyla yaklaşık % 61 ve % 73 daha fazlaydı. Sülfon metaboliti sistemik maruziyeti, genç deneklerle karşılaştırıldığında yaşlı denekler için yaklaşık % 20 daha düşüktü. Yaşlı deneklerin bir alt grup analizi, genç deneklerle karşılaştırıldığında, 75 yaş ve üzeri ve 65-74 yaş arası deneklerin sırasıyla yaklaşık % 21 ve % 9 daha düşük oral klirens sahip olduğunu göstermiştir. Genç deneklerle karşılaştırıldığında, sistemik maruziyet, 65-74 yaş arası deneklerde (N=17) yaklaşık % 10 ve 75 yaş ve üzeri deneklerde (N=7) yaklaşık % 27 daha fazla olmuştur. Değişikliğin yaşlı deneklerde klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir, ancak bazı yaşlı hastalar armodafinile daha çok maruziyete sahip olduğundan, daha düşük dozların kullanımı dikkate alınmalıdır.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizi, armodafinilin farmakokinetikleri üzerinde cinsiyetin hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir.

İrk

Armodafinilin farmakokinetikleri üzerinde irkin etkisi çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Modafinilin farmakokinetikleri ve metabolizması karaciğer sirozu olan hastalarda (6 erkek ve 3 kadın) incelenmiştir. Üç hasta B veya B+ siroz ve altı hasta C veya C+ sirozludur (Child-Pugh skoru kriterlerine göre). Klinik olarak 9 hastanın 8'inde sarılık ve hepsinin karın boşluğunda su birikmesi vardır. Bu hastalarda, modafinilin oral klirensi % 60 azalmış ve normal hastalarla karşılaştırıldığında, kararlı durum konsantrasyonu iki katına çıkmıştır.

Böbrek yetmezliği

Bir tek doz 200 mg modafinil çalışmasında, şiddetli kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≤ 20 mL/dakika) modafinilin farmakokinetiklerini anlamlı şekilde etkilememiştir fakat modafinil asite (metabolit) maruziyet 9 kat artmıştır.

İlaç etkileşimleri

In vitro veriler, armodafinilin CYP1A2 ve muhtemelen CYP3A aktivitesini, konsantrasyonla ilişkili olarak zayıf şekilde indüklediğini ve CYP2C19 aktivitesinin armodafinil tarafından geri çevrilebilir şekilde inhibe edildiğini göstermiştir. Diğer CYP aktivitesi armodafinil tarafından etkilenmiş olarak görünmemektedir. Bir *in vitro* çalışma armodafinilin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermiştir.

Sitokrom P450 izoenzimleri ve diğer hepatik enzimler tarafından metabolize edilen veya bu enzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar ile potansiyel etkileşimler

Armodafinilin metabolize edilmesinde non-CYP ilişkili yolağın en hızlı olduğu gerçeğinin yanı sıra, armodafinil metabolizması için çoklu yolların varlığı, eşzamanlı tedavi ile CYP inhibisyonundan dolayı NUVIGIL®'in genel farmakokinetik profili üzerinde önemli etkiler olmasının düşük bir olasılık olduğunu göstermektedir. Ancak, armodafinilin metabolik eliminasyonunda CYP3A enzimlerinin kısmi müdahalesinden dolayı, potent CYP3A4/5 indükleyicilerinin (örn; karbamazepin, fenobarbital, rifampin) veya CYP3A4/5 inhibitörlerinin (örn; ketokonazol, eritromisin) birlikte uygulanması armodafinilin plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir.

NUVIGIL®'in enzim indüksiyonu veya inhibisyonu ile diğer ilaçların metabolizmasını değiştirme potansiyeli

• CYP3A4/5 ile metabolize edilen ilaçlar

In vitro veriler armodafinilin konsantrasyona bağlı şekilde CYP3A aktivitesinin zayıf bir indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Klinik bir çalışmada, 250 mg NUVIGIL®'in eş zamanlı uygulaması midazolama sistemik maruziyette tek oral doz (5 mg) sonrasında %32 ve tek intravenöz doz (2 mg) sonrasında % 17 azalma ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, CYP3A enzimlerinin substratları olan ilaçların (örn; steroidale kontraseptifler, siklosporin, midazolam, triazolam) kan seviyeleri ve etkinliği NUVIGIL® ile eş zamanlı tedavinin başlatılması sonrasında azalabilir.

Ayrı bir klinik çalışmada, 250 mg NUVIGIL®'in ketiapin (300 mg ila 600 mg günlük dozlarda) ile eş zamanlı uygulaması, ortalama sistemik maruziyette yaklaşık % 29 oranında bir azalma ile sonuçlanmıştır. Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

• CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçlar

In vitro veriler armodafinilin konsantrasyona bağlı şekilde CYP1A2'nin zayıf bir indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte prob substratı olarak kafeinin kullanıldığı klinik bir çalışmada, CYP1A2 aktivitesi üzerinde herhangi bir anlamlı etki gözlenmemiştir.

• CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlar

In vitro veriler armodafinilin CYP2C19 aktivitesinin geri dönüşümlü inhibitörü olduğunu göstermiştir. Klinik bir çalışmada, eş zamanlı NUVIGIL® 400 mg uygulaması, tek oral doz sonrasında (40 mg) CYP2C19 aktivitesinin hafif inhibisyonu sonucunda omeprazole olan maruziyette % 40 artış ile sonuçlanmıştır.

• Merkezi sinir sistemi etkili ilaçları ile etkileşimler

NUVIGIL®'in ketiapin ile eş zamanlı uygulaması, ketiapinin sistemik maruziyetini azaltmıştır. NUVIGIL®'in diğer merkezi sinir sistemi etkili ilaçlarla ilaç etkileşimi potansiyeli için spesifik veriler mevcut değildir. Bununla birlikte, modafinil hakkında aşağıdaki ilaç etkileşimi bilgileri NUVIGIL® için de geçerli olmalıdır.

Modafinilin metilfenidat veya dekstroamfetamin ile eş zamanlı uygulaması, modafinil emilimini yaklaşık bir saat geciktirmiş olsa da, modafinilin veya her iki stimülan ajanın farmakokinetik profilinde anlamlı herhangi bir değişim oluşturmamıştır.

Eş zamanlı modafinil veya klomipramin uygulaması her iki ilacın farmakokinetik profilini de değiştirmemiştir; ancak narkolepsili bir hastada modafinil ile tedavi sırasında klomipramin ve etkin metaboliti desmetilklomipramin seviyelerinde artış görülen bir olay rapor edilmiştir.

NUVIGIL®'in veya modafinilin monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile ilaç etkileşimi potansiyeli için spesifik veriler mevcut değildir.

- P-Glikoprotein ile etkileşim

Bir *in vitro* çalışmada, armodafinilin P-glikoprotein substratı olduğu gösterilmiştir. P-glikoprotein inhibisyonunun etkisi bilinmemektedir.

- Diğer İlaçlar ile Etkileşim

NUVIGIL®'in ilave olarak diğer ilaçlarla etkileşim potansiyeli için spesifik veriler mevcut değildir. Ancak, modafinil hakkında mevcut olan aşağıdaki ilaç etkileşimi bilgileri NUVIGIL® için de geçerli olmalıdır.

Varfarin: Modafinilin varfarin ile eş zamanlı uygulaması R- ve S-varfarinin farmakokinetik profillerinde anlamlı değişiklikler meydana getirmemiştir. Bununla birlikte söz konusu çalışmada varfarinin yalnızca tek bir dozunun test edilmiş olması nedeniyle, etkileşim göz ardı edilemez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Farelerle yapılan bir karsinojenite çalışmasında, armodafinil (R-modafinil) yaklaşık iki yıl boyunca erkeklere 300 mg/kg/güne kadar ve dişilere 100 mg/kg/güne kadar oral dozlarda uygulanmıştır, tümörojenik etkiler gözlenmemiştir.

Modafinilin (bir R- ve S-modafinil karışımı) 60 mg/kg/güne kadar oral dozlarda iki yıl boyunca uygulandığı sıçanlarla yapılan bir çalışmada, tümörijenik etkiler gözlenmemiştir.

Fare ve sıçanlarda çalışılan en yüksek dozlarda plazma armodafinil maruziyetleri (EAA), NUVIGIL®'in önerilen en yüksek kullanım dozlarıyla (250 mg/gün) gözlenen plazma armodafinil maruziyetinden daha düşüktür.

Mutajenite

Armodafinil insan lenfositlerinde *in vitro* bir kromozomal aberasyon deneyinde ve *in vitro* bir bakteriyel ters mutasyon deneyinde negatiftir.

Modafinil bir seri *in vitro* (bakteriyel ters mutasyon, fare lenfoma tk, insan lenfositlerinde kromozomal aberasyon, BALB/3T3 fare embriyo hücrelerinde hücre transformasyonu gibi) ve *in vivo* (fare kemik iliği mikronükleus) deneyde negatiftir.

Fertilite bozukluğu

Tek başına armodafinil ile bir fertilite ve erken embriyonik gelişim (implantasyon) çalışması yürütülmemiştir.

Modafinilin çiftleşme öncesinde ve çiftleşme süresince erkek ve dişi sıçanlara oral uygulaması (480 mg/kg/gün düzeyine kadar olan dozlar) ve uygulamanın dişilerde gestasyonun 7. gününe kadar sürdürülmesi en yüksek dozda çiftleşmeye kadar geçen sürede artışa neden olmuştur. Diğer fertilitite veya üreme parametrelerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Herhangi bir etkinin oluşmadığı 240 mg/kg/gün dozu, insanlarda önerilen en yüksek armodafinil kullanım dozunda (250 mg/gün) belirlenenden daha düşük plazma armodafinil EAA'sı ile ilişkilidir.

Klinik çalışmalar

Obstrüktif uyku apnesi

NUVIGIL®'in obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili aşırı uykulu hastalarda uyanıklığı iyileştirmedeki etkinliği, obstrüktif uyku apnesi kriterlerini karşılayan ayakta tedavi gören hastalarda yapılan, on iki hafta süreli, çok merkezli, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çift kör iki klinik çalışmada saptanmıştır. Kriterler aşağıdaki şekildedir:

- 1) Aşırı uykulu olma veya insomnia, ve uyku sırasında sık soluma bozukluğu epizotları ve gürültülü horlama, sabahları baş ağrıları veya uyandıktan sonra ağız kuruluğu gibi ilişkili özellikler
- 2) Aşırı uykulu olma veya insomnia ve aşağıdakilerden birinin gösterildiği polisomnografi:
 - a) Uyku saati başına her biri 10 dakikadan uzun süreli beşten fazla sayıda obstrüktif apne.
 - b) Apneler ile ilişkili olarak uykuda sıklıkla uyarılma, braditaşikardi veya apneler ile ilişkili arteriyel oksijen desatürasyonu veya daha fazlası.

Ek olarak, bu çalışmalara giriş için, devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedaviye karşın, tüm hastaların Epworth Uykusuzluk Skalasında (ESS) ≥ 10 skoru ile gösterilen aşırı uykusuzluğunun olması gerekli görülmüştür. CPAP kullanımının belgelenmesi ile birlikte CPAP'ın apne/hipopne epizotlarının azaltılmasında etkili olduğuna dair bulgular gerekmiştir. Hastaların CPAP uygulamasına uyumunun olması gerekmiştir. Bu da gecelerin ≥ 70 'inde ≥ 4 saat/gece CPAP kullanımı olarak tanımlanmıştır. CPAP kullanımı çalışma süresince devam etmiştir. Her iki çalışmada da, etkinliğin primer ölçüleri aşağıdaki şekildedir:

- 1) Uyanıklık Sürdürüm Testi (MWT) ile değerlendirilen uyku latensinde değişim olmuştur.
- 2) Final vizitte Klinik Global Değişim İzlenimi (CGI-C) ile ölçülen hastanın genel hastalık durumunda değişim olmuştur.

Başarılı bir çalışma için her iki ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterilmesi gerekmiştir.

MWT ile uykunun başlamasına kadar olan gecikme ölçülmüştür (dakika birimde). Sabah 9 ve akşam 7 arasında 2 saat aralıklarda test seansları yapılarak uzatılmış bir MWT ölçümü gerçekleştirilmiştir. Birincil analizde ilk dört test seansından itibaren ortalama uyku latensleri (sabah 9'dan öğleden sonra 3'e kadar) ölçülmüştür. Her bir test seansında, gönüllüye olağandışı metotları kullanmadan uyanık kalma girişiminde bulunması istenmiştir. Her bir test seansı, hiç uyku görülmezse 30 dakika sonrasında veya uyku başladıktan hemen sonrasında durdurulmuştur. CGI-C 7 puanlı skaladır ve merkezi *Hiç Değişim* olmaması olup, *Çok Daha Kötü* ile *Çok Daha İyi* arasında değişmektedir. Değerlendirmeyi yapanlara hastaları derecelendirirken uygulamaya yönelik kriterler hakkında spesifik herhangi bir yönlendirme yapılmamıştır.

İlk çalışmada, obstrüktif uyku apnesi olan 395 hastada NUVIGIL® 150 mg/gün, NUVIGIL® 250 mg/gün veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. NUVIGIL® ile tedavi edilen hastalar final vizitte MWT ile ölçülen uyanık kalma kabiliyetinde, plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. NUVIGIL® ile tedavi edilen ve istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hastada final vizitte CGI-C skalası ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Çalışmalara ilişkin başlangıçtaki MWT süresinde ortalama uyku latensleri (dakika birimde), son vizitte MWT sürelerinde başlangıçtan bu yana gözlenen ortalama değişim ile birlikte aşağıda Tablo 2'de gösterilmektedir. Klinik çalışmalarda CGI-C skorunda herhangi bir iyileşme derecesi göstermiş hastaların yüzdesi aşağıda Tablo 3'te sunulmaktadır. NUVIGIL®'in iki dozu MWT ve aynı zamanda CGI-C skorlarında benzer büyüklüklerde istatistiksel olarak anlamlı etkiler oluşturmuştur.

İkinci çalışmada, OSA'lı 263 hasta NUVIGIL® 150 mg/gün veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. NUVIGIL® ile tedavi edilen hastalar MWT ile ölçülen uyanık kalma kabiliyetinde, plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (Tablo 2). NUVIGIL® ile tedavi edilen ve istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hastada CGI-C skalası ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Polisomnografi ile ölçülen gece uykusu her iki çalışmada da NUVIGIL® kullanımından etkilenmemiştir.

Narkolepsi

NUVIGIL®'in narkolepsi ile ilişkili aşırı uykulu hastalarda uyanıklığın iyileştirilmesindeki etkinliği, narkolepsi kriterlerini karşılayan ayaktan tedavi gören hastalarda yapılan 12 hafta süreli, çok merkezli, plasebo kontrollü, paralel gruplu, çift kör bir çalışmada saptanmıştır. Toplamda 196 hasta NUVIGIL® 150 veya 250 mg/gün veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Narkolepsi kriterleri aşağıdakilerden birisini içermiştir:

- 1) En az üç ay süreyle hemen hemen her gün ortaya çıkan günlük reküran kestirmeler veya uykuya dalmalara ilave olarak yoğun duyguyla (katapleksi) ilişkili postural kas tonusunda ani bilateral kayıp
- 2) Uyku paralizi, hipnagogik halüsinasyonlar, otomatik davranışlar, majör uyku epizodu bozulması gibi ilişkili özelliklerin eşlik ettiği aşırı uykulu olma halinden veya ani kas zayıflığı şikayeti ve şunlardan birinin gösterildiği polisomnografi:
 - a) 10 dakikadan az uyku latensi veya 20 dakikadan az hızlı göz hareketi (REM) uykusu latensi.
 - b) 5 dakikadan az ortalama uyku latensinin gösterildiği Çoklu Uyku Latens Testi (MSLT). MSLT, hastanın uyarıcı olmayan bir ortamda uykuya dalma kabiliyetinin objektif bir polisomnografik değerlendirmesidir.
 - c) İki veya daha fazla uyku başlangıç REM periyodu ve semptomlara yönelik herhangi bir tıbbi veya zihinsel hastalık raporunun olmaması.

Bu çalışmalara giriş için, tüm hastalarda MSLT yardımıyla 6 dakika veya daha kısa uyku latensi ile aşırı gündüz uykusunun olduğunun ve klinik olarak anlamlı başka herhangi bir etkin tıbbi veya psikiyatrik hastalık olmadığını objektif olarak belgelenmiş olması gerekmektedir.

MSLT ile uyku başlangıcındaki latensin (dakika birimde) 2 saat aralıklarda 4 test seansı boyunca ortalama değerleri ölçülmüştür. Her bir test seansı için, gönüllüye sessizce uzanması

ve uyumaya çalışması söylenmiştir. Her bir test seansı hiç uyku görülmezse 20 dakika sonrasında veya uyku başladıktan hemen sonrasında durdurulmuştur.

Birincil etkinlik ölçümleri şunlardır:

- 1) Uyanıklık Sürdürüm Testi (MWT) ile değerlendirilen uyku latensi.
- 2) Hastanın genel hastalık durumunda CGI-C ile son vizitte ölçülen değişim. Her bir MWT test seansı hiç uyku görülmezse 20 dakika sonrasında veya uyku başladıktan hemen sonrasında durdurulmuştur.

NUVIGIL® ile tedavi edilen hastalar son vizitte plaseboya kıyasla her bir dozda MWT testinde uyanık kalma kabiliyetinde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir [Tablo 2]. NUVIGIL® ile her bir dozda tedavi edilen istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hastada son vizitte CGI-C skalası ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme olduğu gösterilmiştir [Tablo 3].

NUVIGIL®'in iki dozu CGI-C testinde benzer büyüklükte istatistiksel olarak anlamlı etkiler oluşturmuştur. Her ne kadar her bir doz için MWT testi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözlenmiş olsa da, etkinin yüksek doz için daha büyük olduğu gözlenmiştir. Polisomnografi ile ölçülen gece uykusu NUVIGIL® kullanımından etkilenmemiştir.

Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu

NUVIGIL®'in vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu ile ilişkili aşırı uykulu hastalarda uyanıklığın iyileştirilmesindeki etkinliği, 12 hafta süreli, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir klinik çalışmada gösterilmiştir. Vardiyalı çalışmaya bağlı kronik uyku bozukluğu olan toplam 254 hasta NUVIGIL® 150 mg/gün veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalar vardiyalı çalışmaya bağlı kronik uyku bozukluğu kriterlerini karşılamıştır. Kriterler aşağıdakilerden birini içerir:

- 1) Aşağıdakilerden biri:
 - a) İş dönemi ile geçici ilişkisi olan (genellikle gece işleri) ve habitüel uyku safhası sırasında ortaya çıkan birincil olarak aşırı uykulu olma veya insomnia şikayeti.
 - b) Polisomnografi ve MSLT ile normal uyku-uyanma paterni kaybının gösterilmesi (başka deyişle kronobiyolojik ritmin bozulması).
- 2) Semptomlara yönelik başka tıbbi veya zihinsel hastalık açıklamasının olmaması.
- 3) Semptomların insomnia veya aşırı uykululuğa neden olan başka herhangi bir uyku bozukluğunun kriterlerini yerine getirmemesi (örn; saat dilimi değişikliği [jet lag] sendromu).

Vardiyalı işlerde de görev alan ve uykulu olma şikayeti olan her hastanın vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu tanısına ilişkin kriterleri karşılamadığı hatırlanmalıdır. Söz konusu klinik çalışmada, en az 3 ay semptomatik olan hastaların kaydı yapılmıştır.

Kaydedilen hastaların aynı zamanda ayda minimum 5 gece vardiyasında çalışması, gece vardiyası zamanı aşırı uykulu olmaları (MSLT skoru ≤ 6 dakika), ve gündüz polisomnogramı ile gündüz insomnia durumlarının belgelenmesi gerekmektedir.

Etkinliğin birincil ölçümleri şunlardır:

- 1) Son vizitte simüle gece vardiyası sırasında gerçekleştirilen Çoklu Uyku Latensi Testi (MSLT) ile değerlendirilen uyku latensi
- 2) Son vizitte CGI-C ile ölçülen hastanın genel durumunda değişim.

NUVIGIL® ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında son vizitte gece MSLT testi ile ölçülen uyku başlangıcına kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir uzama olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). NUVIGIL® ile tedavi edilmiş istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda hasta, son vizitte CGI-C skalası ile derecelendirilen genel klinik durumda iyileşme göstermiştir (Tablo 3).

Polisomnografi ile ölçülen gündüz uykusu NUVIGIL® kullanımından etkilenmemiştir.

Tablo 2. Ortalama başlangıç uyku gecikmesi ve final vizitte başlangıca göre gözlenen değişim (dakikada MWT ve MSLT olarak)

Bozukluk	Ölçüm	NUVIGIL 150 mg*		NUVIGIL 250 mg*		Plasebo	
		Başlangıç	Başlangıca göre Gözlenen Değişim	Başlangıç	Başlangıca göre Gözlenen Değişim	Başlangıç	Başlangıca göre Gözlenen Değişim
Obstrüktif uyku apnesi I	MWT	21.5	1.7	23.3	2.2	23.2	-1.7
Obstrüktif uyku apnesi II	MWT	23.7	2.3	-	-	23.3	-1.3
Narkolepsi	MWT	12.1	1.3	9.5	2.6	12.5	-1.9
Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu	MSLT	2.3	3.1	-	-	2.4	0.4

*Tüm çalışmalarda plasebodan anlamlı düzeyde farklı (p<0.05)

Tablo 3. Klinik Global Değişim İzlenimi (CGI-C) (Final vizitte iyileşme gösteren hastaların yüzdesi)

Bozukluk	NUVIGIL 150 mg*	NUVIGIL 250 mg*	Plasebo
Obstrüktif uyku apnesi I	% 71	% 74	% 37
Obstrüktif uyku apnesi II	% 71	-	% 53
Narkolepsi	% 69	% 73	% 33
Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku bozukluğu	% 79	-	% 59

*Tüm çalışmalarda plasebodan anlamlı düzeyde farklı (p<0.05)

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K29/32
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NUVIGIL® tablet, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik PVC/Al blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3
Ümraniye/İstanbul
Tel : (0216) 656 67 00
Faks : (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/749

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20/10/2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ