

와릭스[®] 필름코팅정

5밀리그램, 20밀리그램 (피롤리산트염염) wakix[®] film-coated tablets 5mg, 20mg

【원료약품 및 그 분량】
와릭스[®]필름코팅정 5밀리그램(피롤리산트염염) ~ 1정(33.75mg) 중

- 유효성분 : 피롤리산트염염(염기) 5 mg (피롤리산트로서 4.45 mg)
- 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산아그네소, 오파드라아황색(BSF18422), 플로이드성무수아산화규소, 크로스포비돈, 셀크

와릭스[®]필름코팅정 20밀리그램(피롤리산트염염) ~ 1정(135mg) 중

- 유효성분 : 피롤리산트염염(염기) 20 mg (피롤리산트로서 17.8mg)
- 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산아그네소, 오파드라아황색(BSF18422), 플로이드성무수아산화규소, 크로스포비돈, 셀크

【성상】
흰색의 양면이 불룩한 원형 필름 코팅정

【효능·효과】
불면증약을 동반하거나 동반하지 않는 성인의 기면증

【용법·용량】
수면장애 치료경험이 있는 의사에 의해 치료가 시작되어야 한다.

- 성인
 - 이 약은 1일 1회 아침식사 후 함께 경구투여한다.
 - 피롤리산트염염으로서 1일 최대 40mg의 용량을 초과하지 않는 범위에서, 개별환자의 반응과 내약성을 고려하여 최저 유효량을 투여한다.
 - 1 주차 : 초결정셀룰로오스 1일 1회 10mg (5mg 투여량) 투여한다.
 - 2 주차 : 1일 20mg으로 증량하거나, 1일 5mg으로 감량한다.
 - 3 주차 : 최대투여량인 1일 1회 40mg (20mg까지 증량할 수 있다.
 - 의사의 평가와 환자의 반응에 따라 1일 5mg에서 40mg의 범위내에서 언제든지 용량을 증감할 수 있다.
 - 장기간 투여에 대한 유효성 자료는 제한적이므로, 치료의 지속적인 유효성은 의사가 정기적으로 평가한다(사용상 주의사항11, 전문가를 위한 정보'항 참조).
- 고령자
 - 고령자에서의 자료는 제한적이다. 산기능 및 간기능이 저하된 고령자의 경우에는 용량 감소가 필요할 수도 있다.
- 산의 영향
 - 중증에서 중증의 산증에 환자의 1일 최대 복용량은 20mg을 넘어서는 안 된다. 산이 심한 환자에서의 사용은 권장되지 않는다(사용상 주의사항11, 전문가를 위한 정보'항 참조).
- 간장애 환자
 - 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
 - 중증증의 간장애 환자 Child-Pugh B는 치료 개시로부터 2주 후에 1일 최대 20mg의 용량을 초과하지 않는 범위에서 복용량을 증감할 수 있다(사용상 주의사항11, 전문가를 위한 정보'항 참조). 중증의 간장애 환자Child-Pugh C)에서는 사용은 권장되지 않는다(사용상 주의사항11, 다음항에서는 투여하지 말 것'항 참조).
- 소아
 - 소아(만 16세 이하)에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.
- CYP2D6 억제제 또는 CYP3A4 유도제와의 병용
 - 강한 CYP2D6 억제제제를 환자에서는 피롤리산트염염을 1일 1회 10mg으로 치료개시하고, 7일 후부터 1일 최대 용량 20mg까지 증량한다. 이 약을 만성적으로 복용하던 환자가 강한 CYP2D6 억제제 병용투여를 시작하는 경우에는 피롤리산트염염 복용량을 절반으로 감소시킨다(사용상 주의사항 5, 상호작용'항 참조). 강한 CYP3A4 유도제제를 이 약과 병용하는 경우, 피롤리산트 염으로서 50% 정도 감소하되라도 CYP3A4 유도제 복용 개시 이후의 유효성 수치를 평가해야 한다. 이 약을 만성적으로 복용하던 환자에게 2배로 증량하여 투여해도, CYP3A4의 병용 투여를 중단하는 경우에는 피롤리산트염염 복용량을 절반으로 감소시킨다(사용상 주의사항 5, 상호작용'항 참조).
- CYP2D6 느린 대사자(Poor metabolizers)
 - CYP2D6 느린 대사자에서의 전신 노출은 CYP2D6 빠른 대사자와 비교 시 3배 정도까지 더 높았다. 복용량을 상향 조정할 때, 용량 증가는 이러한 노출도 증가시킬 수 있다(참조) 한다.

【사용상 주의사항】

- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
 - 중증의 간장애(Child-Pugh C) 환자
 - 수유부 (임, 유방, 수유부, 기임여성에 대한 투여 '항 참조)
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 정신장애 환자
 - 중증의 불안 또는 중증의 우울증과 같은 자살 사상의 위험이 있는 정신질환 병력이 있는 환자는 이 약을 신중히 투여한다.
 - 간장애 환자 및 신장애 환자
 - 간장애 또는 신장애 환자는 이 약의 노출이 증가될 수 있으므로, QT 연장의 위험이 크다.
 - 이러한 환자에서는 해당 용법 · 용량에 따라 신중히 투여한다.
 - 위장관 장애 환자
 - 이 약에서 위장관 장애 반응이 보고되었으므로, 위산과 관련된 위장관 장애가 있는 환자에 사용하거나(3, 이상반응'항 참조), 코르티코스테로이드 또는 NSAID와 같은 위구극제의 병용투여 시에는 신중히 투여한다.
 - 알코올에 환자
 - 이 약은 중증의 알코올 또는 중증의 식욕 부진이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다(3, 이상반응'항 참조). 유익한 체중증가가 관찰되는 경우 의사와 의뢰에 의해 평가가 필요하다.
 - 심장질환 환자
 - 2건의 이상 심박계 평가 임상시험에서 이 약을 치료 용량보다 높게(3 ~ 6배, 즉 120mg ~ 240mg) 투여했을 때 경도 내지 중증도의 QTc 간격 연장이 관찰되었다(11(10 ~ 13ms). 임상시험에서 이 약을 치료 용량으로 투여한 경우에는 특이적인 심장 안전성 징후는 확인되지 않았다.
 - 하지만, 이러한 환자들은 이 약을 투여할 경우에는 신중한 관찰이 필요하다(5, 상호작용'항 참조).
 - 심근 QT 연장 약물을 병용하거나, 제본극 장애의 위험을 증가시키는 심장 질환(심부정맥이맥의 환자이거나 연전성 심실 빈맥(Torsade de Pointes) 또 는 갑작스런 사망의 발생위험을 높이는 중성적 서제, 심장물질을, 저마그네슘혈증, 선전성 QT 간격 연장을 포함하는 증상) 또는 이 약의 C_{max} 및 AUC 비율 현저하게 증가시키는 약물을 병용하는 경우
 - 뇌전증 환자
 - 동물 모델에서 이 약물 고용량 투여 시 경련 발생이 보고된 바 있다. (11, 전문가를 위한 정보'항 참조). 임상시험에서 1건의 뇌전증 악화 사례가 1회의 뇌 전증 환자에서 보고되었다. 중증 뇌전증 환자는 이 약을 신중히 투여한다.
 - 기임기 여성
 - 기임기 여성은 이 약과 약물대사체의 반감기를 고려하여 투여 기간 및 투여 중단 후 적어도 21일 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있기 때문에 여성 환자가 호르몬 피임법을 사용하고 있는 경우 다른 효과적인 피임법을 사용하여야 한다(5, 상호작용'항 및 8, 임부, 수유부, 기임여성에 대한 투여'항 참조)
 - 이상반응
 - 임상시험에서 보고된 이상반응
 - 이 약의 가장 흔한 이상반응은 불면증(8.4%), 두통(7.7%), 오심(4.8%), 불안(2.1%), 자국 과민성(1.8%), 어지러움(1.4%), 우울증(1.3%), 진전(1.2%), 수면장애(1.1%), 두피(1.1%), 구토(1.0%), 현훈(1.0%), 소화 불량(1.0%), 체중 증가(0.9%), 상부부 통증(0.9%)이었다. 가장 흔한 약물이상반응은 비정상성인 체중감소(0.09%) 및 자연유신(0.09%)이다.
 - 다음 표에 기면증 및 기타 적응증 환자 1094명 이상이 등록한 임상시험으로부터 수집된 이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 체내 기인분류로 분류하여 빈도별로 정리하였다. 각 빈도별 그룹에서는 그 중대성이 높은 순으로 이상반응을 기재하였다.
 - 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응

기관계 (System Organ Class)	흔하게 (≥1%, (10%)	흔하지 않게 (≥0.1% 이고 (1%)	드물게 (≥0.01% 이고 (0.1%)
대사 및 영양장애		식욕 부진 식욕 저하 체액 증가	식욕 위증
정신장애	불면, 불안, 자국 과민성 우울증, 수면장애	초조, 환각, 환시, 환청 정동 불안정성, 이상한 꿈 수면이나식, 수면 중간 불면 조기 불면, 수면 종료 불면 신경과민, 간성, 자살, 위생, 인면부위, 관할 환자, 식욕 감소 성욕 증가, 자살 생각	이상 행동, 혼돈 상태, 우울한 기분 충동성, 강박적 사고, 불쾌감 각성 시 환각, 우울 증상 최면 환각, 정신 이상
신경근장애	두통 어지러움 진전	운동 이상, 평형 장애, 허탈 발작 주야별 장애, 근육 간성 이상증 은-노도 현상, 과다 수면 편두통, 정신 운동 활동 과다 하지 불안 증후군, 떨림 간헐, 운동 환란, 자각 이상	의식 소실 강장성 두통 기립이상 수면절저하
눈장애		시력 저하, 안전 결막	
귀 및 미로장애	현훈	이명	
상장장애		기침/소식, 사력	
혈관장애		고혈압, 저혈압, 안면 홍조	
호흡기 장애		아름	
위장장애	오심 구토 소화 불량	소화 불량, 입 건조 식욕, 식욕 불면감 상복부 통증, 변비 위식도 역류 질환, 위염 위장관 통증, 위산 과다 구강 자각 이상, 위 불만감	복부팽창 연하곤란 상복부 통증, 변비 고장 연하통 소심대장염
피부 및 피하조직 장애		홍반, 가려움증, 발진, 다한증, 발한	특성 피부 발진, 경련간성
근골격 및 결합조직 장애		관절통, 등허리 통증, 근육경직, 근육 쇠약, 근골격 통증, 근육통	경부통증 근골격성 흉부 통증
신장 및 요로장애		빈뇨	
임신, 산후기 및 수산기 병태			자연유산

생식계 및 유생장애		부정 자궁 출혈	
전신 장애 및 투여부위 병태	피로	무력감, 충동, 이상한 느낌 관태, 부종, 말초 부종	통증, 가려움증, 압박감
임상검사		체중 증가, 체중 감소, 간 효소 증가, 심전도 QT 연장, 심박수 증가 갑마-글루타말 전이효소증가	크레아틴 인산 효소 상승 증가 전신 건강 상태 이상 심전도 제본극 이상, 심전도 T파 역전

- 두통 및 불면
 - 이 약의 임상시험에서 두통 및 불면증 사례가 보고되었음(7.7 % ~ 8.4%), 해당 사례의 대부분은 경증 내지 중증증이었다. 증상이 지속되는 경우 에는 1일 복용량의 감소 또는 복용 중단을 고려해야 한다.
- 위장관 장애
 - 이 약의 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 3.5%에서 위산과다증으로 인한 위장관 장애가 보고되었으며, 해당 사례의 대부분은 경증 내지 중 증증이었다. 증상이 지속되는 경우에는 양상적 펌프 억제제를 이용한 교정치료를 시작할 수 있다.

- 사면
 - 다음의 이상반응은 해외 시판 용량에서 보고되었다. 비특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고된 것이라도 이상반응에 대해 신중한 평가 인도를 예측하거나 약물 노출에 대한 안전관리가 필요하다고 가정되어 있지 않다.
 - 전신 장애 및 투여부위 상태 : 피로
 - 임상검사 : 체중 증가
 - 신경근장애 : 뇌전증
 - 정신장애 : 이상 행동, 이상한 꿈, 무쾌감증, 양극성 장애, 우울증, 우울한 기분, 약동, 수면장애, 자살 시도, 자살 생각
 - 피부 및 피하조직 장애 : 가려움증

- 일반적 주의
 - 이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대해 경미한 영향을 미친다.
 - 이 약을 복용하면서 비정상적인 수준의 졸음이 나타나면 환자에게 본인의 각성 수준이 정상으로 돌아오지 않을 수 있음을 알려야 한다. 이 약으로 치료를 받는 환자들을 포함하여 주간 과다 졸음이 나타나는 환자들은 수시로 졸음 수준을 재평가를 받아야 하며, 필요한 경우에는 운전 또는 기타 잠재적으로 위험 한 활동을 삼가야 한다.
 - 약물 상호작용 : 이 약과 CYP3A4 기질 및 치료영역에 있는 증분의 약물과의 병용을 피해야 한다.
 - 병용증상 : 임상시험에서 이 약의 반응효과는 보고되지 않았으나, 이 약의 치료를 중단한 후의 환자를 모니터링하여야 한다.
- 심화작용
 - 항응고제
 - 심한 또는 사소한 항응고제에 : 이마이프린, 클로미프라인, 비르타데린은 히스타민 H1 수용체 길항작용을 나타내거나, 뇌에서 분비된 내인성 히스타민의 작용을 방해하여 이 약의 효과를 저해할 수 있다.
 - 항히스타민
 - 항히스타민제(H1-수용체 길항제)에 : 페나리라민,레데산, 클로르페니라민, 다펜하이드린, 프로메타진, 메피라민)는 혈액-뇌 장벽을 통과하여 이 약의 효과를 저해할 수 있다.
 - 기타 약물 또는 제본극 장애 유발 약물
 - QT연장 효과 또는 제본극 장애를 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 치료 시 신중한 관찰이 필요하다.(2, 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)
 - 약동학적 상호작용
 - 이 약의 대사에 영향을 미치는 약물들
 - 강한 CYP3A4유도제
 - 이 약과 라팜비전을 병용하여 다쳐 투여한 결과, 이 약의 평균 C_{max}및 AUC 비가 각각 약 39% 및 50% 정도 유의하게 감소하였다. 따라서 이 약을 강한 CYP3A4 유도제에 : 라팜파진, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인과 병용 투여 시 주의해야 한다. 세틴트론소프리트(항정 : Hypericum Perforatum)는 강한 CYP3A4 유도 효과를 나타내므로 이 약과의 병용투여 시 주의해야 한다. 이러한 약물들을 병용할 때에는 임상 의 코리터링을 신중히 해야 하며, 병용 투여 시 혹은 유도제 투여 후 1주 이내에 이 약을 투여해야 하는 경우에는 이 약의 용량을 조절해야 한다.
 - 다화물기 임상시험에서 이 약과 프로페페이드를 병용 투여 시 이 약의 AUC는 약 34% 정도 감소하였다.
 - CYP2D6 억제제
 - 이 약을 파록세틴과 병용 투여 시 이 약의 평균 C_{max}및 AUC_{0-72h}비가 각각 약 47% 및 105%로 유의하게 증가하였다. CYP2D6 억제제(예 : 파 록세틴, 플록세틴, 페라팍신, 퀴나딘, 톨록세틴 부프로피온, 테르비나민, 시나퀴세트)와 병용하여 치료 시 이 약의 노출이 2배 정도 증가하므로 주의해야 한다. 파라진 병용 투여 시 용량 조절을 고려해야 한다.

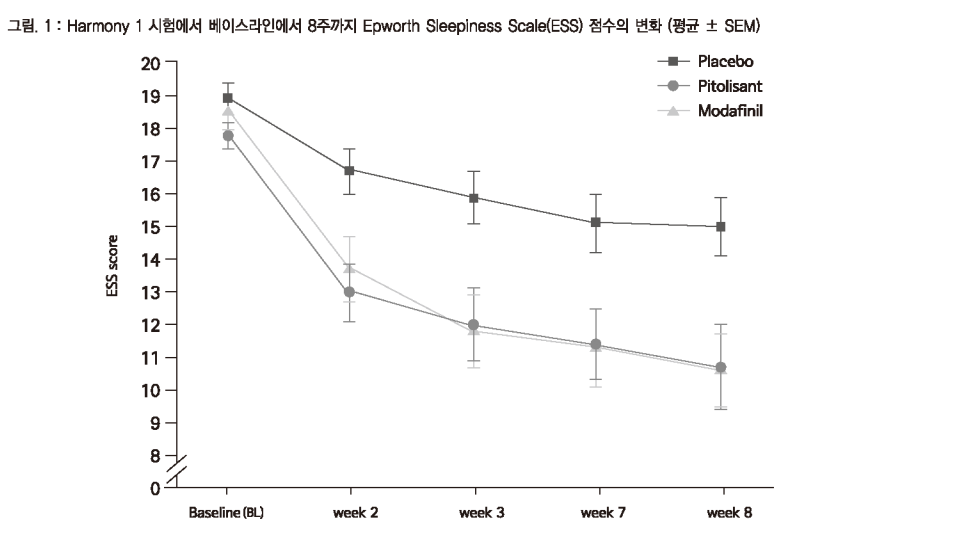
- 일반적 주의
 - 항응고제
 - 심한 또는 사소한 항응고제에 : 이마이프린, 클로미프라인, 비르타데린은 히스타민 H1 수용체 길항작용을 나타내거나, 뇌에서 분비된 내인성 히스타민의 작용을 방해하여 이 약의 효과를 저해할 수 있다.
 - 항히스타민
 - 항히스타민제(H1-수용체 길항제)에 : 페나리라민,레데산, 클로르페니라민, 다펜하이드린, 프로메타진, 메피라민)는 혈액-뇌 장벽을 통과하여 이 약의 효과를 저해할 수 있다.
 - 기타 약물 또는 제본극 장애 유발 약물
 - QT연장 효과 또는 제본극 장애를 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 치료 시 신중한 관찰이 필요하다.(2, 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)
 - 약동학적 상호작용
 - 이 약의 대사에 영향을 미치는 약물들
 - 강한 CYP3A4유도제
 - 이 약과 라팜비전을 병용하여 다쳐 투여한 결과, 이 약의 평균 C_{max}및 AUC 비가 각각 약 39% 및 50% 정도 유의하게 감소하였다. 따라서 이 약을 강한 CYP3A4 유도제에 : 라팜파진, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인과 병용 투여 시 주의해야 한다. 세틴트론소프리트(항정 : Hypericum Perforatum)는 강한 CYP3A4 유도 효과를 나타내므로 이 약과의 병용투여 시 주의해야 한다. 이러한 약물들을 병용할 때에는 임상 의 코리터링을 신중히 해야 하며, 병용 투여 시 혹은 유도제 투여 후 1주 이내에 이 약을 투여해야 하는 경우에는 이 약의 용량을 조절해야 한다.
 - 다화물기 임상시험에서 이 약과 프로페페이드를 병용 투여 시 이 약의 AUC는 약 34% 정도 감소하였다.
 - CYP2D6 억제제
 - 이 약을 파록세틴과 병용 투여 시 이 약의 평균 C_{max}및 AUC_{0-72h}비가 각각 약 47% 및 105%로 유의하게 증가하였다. CYP2D6 억제제(예 : 파 록세틴, 플록세틴, 페라팍신, 퀴나딘, 톨록세틴 부프로피온, 테르비나민, 시나퀴세트)와 병용하여 치료 시 이 약의 노출이 2배 정도 증가하므로 주의해야 한다. 파라진 병용 투여 시 용량 조절을 고려해야 한다.
- 이 약에 대해 다량의 임상 시험을 할 수 있는 약들
 - CYP3A4 및 CYP2D6
 - CYP3A4 및 CYP2D6은 인간 유전자로부터, 이 약과 그 주요 대사산물들은 치료농도에서 CYP3A4및 CYP2D6을 유도할 수 있으며 약살분을 통하여 CYP3A4, UGTs 및 P-gp을 유도할 수 있을 것으로 추정된다. 이러한 잠재적 약물상호작용에 대해 이 약과 CYP3A4 기질 및 치료영역에 있는 증분의 약물(예 : 연약약제, 도제비탈, 케나아제 억제제, 시사프라이드, 피모지이드, 할란트올린과)의 병용투여를 피해야 한다(2, 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조). 다른 CYP3A4, CYP2D6의 기질(예 : 에페데린, 부프로피온), CYP2C의 기질(예 : 레파글리니드, 페니토인, 오프라민), P-gp의 기질 (예 : 다비가트린, 다파스) 및 UGT의 기질(예 : 모로핀, 아세트아미노펜, 이리노테칸)과의 병용 투여 시, 해당 약물의 효과에 대한 임상적 모니터링을 통한한 사용상의 주의가 필요하다. 장구 피만약의 경우, 이 약과의 병용 투여를 피하여 하여 추가적으로 신의 할 수 있는 피임법을 사용해야 한다.
 - OCT1 기질
 - 이 약은 1.334M 농도에서 50% 이상의 OCT1(Organic cation transporters 1) 억제제를 보였으며, 약살을 통해 루른된 IC50값은 0.7954M이다.
 - 이러한 효과의 임상적 관련성은 확립되지 않았지만, 이 약을 OCT1 기질(예 : 메프로미딘과 병용 투여 시 주의가 필요하다(11, 전문가를 위한 정보'항 참조)
 - 이 약과 기면증의 일반적 치료제인 모다피린 또는 옥시메이트나트루프과 병용 투여는 건강한 지원자를 대상으로 치료용량에서 평가되었다. 모다피린 또는 옥시메이트나트루프과 병용 투여 시, 약학적으로 유의미한 약동학적 약물상호작용은 입증되지 않았다.
- 약물작용에 관한 연구는 신약투여를 대상으로만 수행되었다.

- 임부 및 수유부, 기임여성에 대한 주의
 - 임부
 - 임부가 이 약을 사용한 자료는 없거나 제한적이다. 동물 실험에서 기형 유발을 포함한 생식독성이 관찰되었다. 또한, 랫드에서 이 약과 주요 활성 대사체 가 태반을 통과하는 것이 관찰되었다(11, 전문가를 위한 정보'항 참조).
 - 이 약의 치료로 얻을 수 있는 이익이 태아에 대한 잠재적 위험보다 크지 않은 한 임부는 이 약을 투여하지 않는다.
 - 수유부
 - 동물 실험에서 이 약과 주요 활성 대사체가 유즙으로 분비된 것이 확인되었다. 따라서 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.
 - 기임여성
 - 기임기 여성은 이 약의 복용 기간 및 이 약의 치료 중단 후 적어도 21일간 효과적인 피임방법을 사용하여야 한다 (피롤리산트 대사산물의 반감기에 근거). 이 약의 주요 활성대사체가 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있기 때문에 여성환자가 호르몬 피임제를 사용하는 경우 다른 효과적인 피임법을 사용하 야 한다(5, 상호작용'항 참조)
- 소아에 대한 투여
 - 소아에서의 임상시험은 아직 진행 중이다. 유효성은 아직 확립되지 않았다.
- 고령자에 대한 주의
 - 고령자(연 65세 이상)에서 이 약에 대한 데이터는 제한적이다. 따라서 고령자의 산기능 및 간기능, 동반 질환 및 다른 약물 치료에 따라 이 약의 투약 용량 및 용법이 조정되어야 한다(3'용법 · 용량'항 참조).
- 과량 투여시의 처치
 - 이 약을 과량투여하는 경우 두통, 불면, 과민성, 오심 및 복통을 포함한 증상이 발생할 수 있다.
 - 과량투여가 확인된 경우 환자의 인ital 및 생체 기능의 화학적 관찰이 권장된다.
- 보통 및 희귀성분의 주의사항
 - 아민(의 손) 달지 않는 곳에 보관한다
 - 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고인원이 되거나 혼절유지하면서 바란직하지 않도록 이를 주의한다.
- 환자를 위한 정보
 - 약국 방문
 - 이 약은 관련한 경우를 활성 히스타민 H3-수용체 길항제(약역물체, 히스타민 지3-수용체의 차단을 통해 뇌 전역에 광범위하게 투사되는 주요 각성 시스템인 뇌의 히스타민성 신경세포의 활동을 강화한다. 또한, 이 약은 다양한 신경전달물질 시스템을 조절하여 뇌에서 아세틸콜린, 노르에피네프린 및 도파민 분비를 증가시킨다. 그러나 축삭핵을 포함한 선조체 복합체에서의 도파민 분비는 증가는 입증되지 않았다.
 - 약력학적 효과
 - 불면증약을 동반하거나 동반하지 않는 기면증 환자에서 이 약을 주의역 유효성을 평가하는 관련 척도(예 : Maintenance of Wakefulness Test (MWT) 및 Sustained Attention to Response Task (SART))로 평가하였을 때, 이 약은 각성 및 주지 각성의 수준 및 기간을 개선시킨다.
- 일반적 정보
 - 일반적 정보
 - 이 약의 노출은 건강한 지원자 200명 이상의 대상자에게에 대해 최대 240mg까지의 한회투여 용량으로 최대 28일의 연구를 통해 평가되었다.
 - 흡수
 - 이 약은 신축하게 잘 흡수되며, 투여로부터 약 3시간 후에 최고혈장농도에 도달한다.
 - 분포
 - 이 약은 높은 혈장단백결합(90%)을 나타내며 약혈구와 혈장 간에 거의 균등한 분포를 나타낸다.
 - 대사
 - 이 약의 인체 내 대사경로에 대한 모든 특성이 확인되었다. 주요 바-프항 대체제는 여러 위치에서 나타나는 수산화 유도제 및 소분과 형태로써 발견되는 비활성 주요 대사체로 바뀌는 이 약의 분해 형태(cleaved form)이다. 이 대사체들은 CYP3A4 및 CYP2D6의 작용 하에 형성된다. 확인 된 여러 또한 대사체(예 B(2.95)) 및 글라신 포함 대체제 형태로 주요 소분물 형태 (약 63%) 이루어진다. 용량의 25%가 소변을 통해 배설되며, 약(약 3%) 대변으로 배설되는데, 이 약 또는 B(2.95)의 장문 무시할 수 있을 것으로 있다.
 - 신장장애 안전성
 - 이 약의 용량을 30 mg에서 60 mg로 2배 증가시켰을 때, AUC_{0-∞}은 약 2.3배 증가한다.
 - 특수 집단
 - 고령자
 - 만 68~80세의 환자에서의 이 약의 약동학적 특성은 젊은 환자(만 18~45세와 비교 시 다르지 않다. 만 80세 이상에서는 이 약의 약물동태가 약간 변화하나 임상적 관련성은 없다. 고령자에 대한 자료는 제한적이다. 따라서, 이들의 신장과 간의 상태에 따라 용량이 조절되어야 한다(3'용법 · 용량' 및 2, 다음 환자에는 신히 투여할 것 참조).
 - 신장애
 - 산기뇨는 신장성 환자들에서(만성 신장병의 국제 분류에 따라 stage 2~4, 즉, 크레아티닌 청소율 15~89 mL/min) C_{max} 및 AUC는 2.5배로 증가 하는 경향을 나타내었으며, 반감기에 대한 영향은 없었다(3'용법 · 용량' 참조).
 - 간장애
 - 경증의 간장애 환자들(Child-Pugh A) 정상의 건강한 지원자들에 비해 약동학적 특성이 서의 약약한 변화는 있었다. 중증도 간장애 환자들에서 (Child-Pugh B) AUC는 2.4배 정도 증가한 반면, 반감기는 2배 증가하였다(3'용법 · 용량' 참조). 간장애 환자에서의 반복 투여 1 일에서는 각각 약 2.7 배, 2.2 배, 7 일에서는 약 2.1 배, 2.4 배씩 더 높았다. CYP2D6 느린 대사자에게 이 약의 혈장 반감기는 CYP2D6 빠른 대사자에게 비해 더 길었다.

- 불면증약을 동반하거나 동반하지 않는 기면증 환자에서 이 약을 주의역 유효성을 평가하는 관련 척도(예 : Maintenance of Wakefulness Test (MWT) 및 Sustained Attention to Response Task (SART))로 평가하였을 때, 이 약은 각성 및 주지 각성의 수준 및 기간을 개선시킨다.
- 일반적 정보
 - 일반적 정보
 - 이 약의 노출은 건강한 지원자 200명 이상의 대상자에게에 대해 최대 240mg까지의 한회투여 용량으로 최대 28일의 연구를 통해 평가되었다.
 - 흡수
 - 이 약은 신축하게 잘 흡수되며, 투여로부터 약 3시간 후에 최고혈장농도에 도달한다.
 - 분포
 - 이 약은 높은 혈장단백결합(90%)을 나타내며 약혈구와 혈장 간에 거의 균등한 분포를 나타낸다.
 - 대사
 - 이 약의 인체 내 대사경로에 대한 모든 특성이 확인되었다. 주요 바-프항 대체제는 여러 위치에서 나타나는 수산화 유도제 및 소분과 형태로써 발견되는 비활성 주요 대사체로 바뀌는 이 약의 분해 형태(cleaved form)이다. 이 대사체들은 CYP3A4 및 CYP2D6의 작용 하에 형성된다. 확인 된 여러 또한 대사체(예 B(2.95)) 및 글라신 포함 대체제 형태로 주요 소분물 형태 (약 63%) 이루어진다. 용량의 25%가 소변을 통해 배설되며, 약(약 3%) 대변으로 배설되는데, 이 약 또는 B(2.95)의 장문 무시할 수 있을 것으로 있다.
 - 신장장애 안전성
 - 이 약의 용량을 30 mg에서 60 mg로 2배 증가시켰을 때, AUC_{0-∞}은 약 2.3배 증가한다.
 - 특수 집단
 - 고령자
 - 만 68~80세의 환자에서의 이 약의 약동학적 특성은 젊은 환자(만 18~45세와 비교 시 다르지 않다. 만 80세 이상에서는 이 약의 약물동태가 약간 변화하나 임상적 관련성은 없다. 고령자에 대한 자료는 제한적이다. 따라서, 이들의 신장과 간의 상태에 따라 용량이 조절되어야 한다(3'용법 · 용량' 및 2, 다음 환자에는 신히 투여할 것 참조).
 - 신장애
 - 산기뇨는 신장성 환자들에서(만성 신장병의 국제 분류에 따라 stage 2~4, 즉, 크레아티닌 청소율 15~89 mL/min) C_{max} 및 AUC는 2.5배로 증가 하는 경향을 나타내었으며, 반감기에 대한 영향은 없었다(3'용법 · 용량' 참조).
 - 간장애
 - 경증의 간장애 환자들(Child-Pugh A) 정상의 건강한 지원자들에 비해 약동학적 특성이 서의 약약한 변화는 있었다. 중증도 간장애 환자들에서 (Child-Pugh B) AUC는 2.4배 정도 증가한 반면, 반감기는 2배 증가하였다(3'용법 · 용량' 참조). 간장애 환자에서의 반복 투여 1 일에서는 각각 약 2.7 배, 2.2 배, 7 일에서는 약 2.1 배, 2.4 배씩 더 높았다. CYP2D6 느린 대사자에게 이 약의 혈장 반감기는 CYP2D6 빠른 대사자에게 비해 더 길었다.

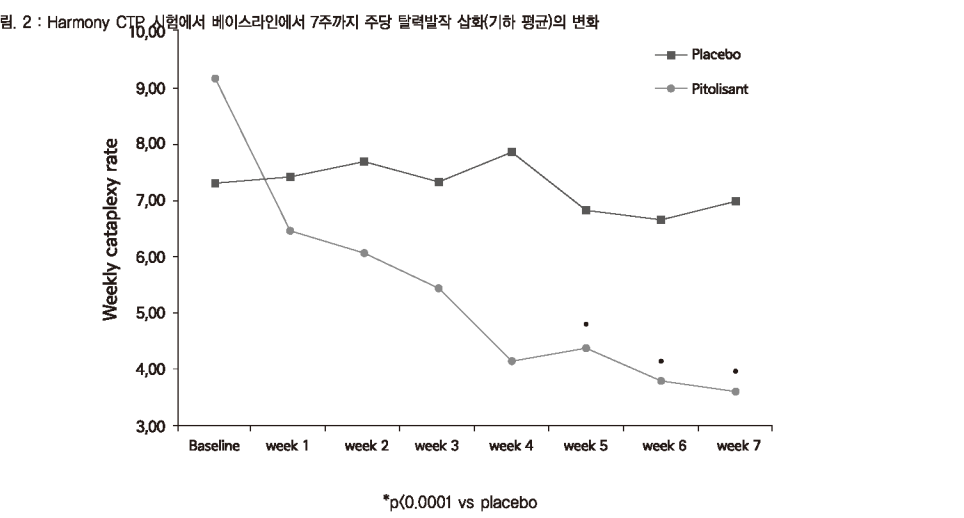
- 불면증약을 동반하거나 동반하지 않는 기면증치료에 있어서 이 약 1일 최대 40mg 투여의 유효성은 8주간, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대 조, 평행군의 2개의 주수시험에서 확립되었다(Harmony 1 및 Harmony CTP).
치료적 확률 시험(Harmony 1)
위약 및 모다피린(1일 400mg) 대조, 이중눈가림, 무작위배정, 가변용량 조절을 실시한 평행군 시험에 94명의 환자가 포함되었다. 용량은 1일 1회 10mg 로 시작하여 유효성 반응 및 내약성에 따라 1주 간격으로 1일 1회 20mg 또는 40mg까지 증량하였다. 대부분의 환자(60%) 1일 1회 40mg 복용량에 도달하였다. 과다한 주간 졸음(EDS)에 대한 이 약의 유효성을 평가하기 위해, Epworth Sleepiness Scale(ESS) 점수를 1차 유효성 평가변수로 사용하

었다. 이 약을 투여한 환자군에서 위약군에 비해 유효한 유효성을 나타냈지만(평균 차이 : -3.33; 95%CI [-5.83에서 -0.83]; p<0.05), 모다피린 군에서 의 결과와는 유의한 차이가 없었다(평균 차이 : 0.12; 95%CI [-2.에서 2.7]). 두 성분의 각성 효과는 유사한 비율로 확인되었다(그림.1).



Epworth에 대한 영향은 경계 및 주의역에 대한 2개의 실험실 검사에서 입증되었다(Maintenance of Wakefulness Test (MWT) (p=0.044) 및 Sustained Attention to Response (SART) (p=0.053). 불면증약을 나타내는 환자들에서의 탈락성 지능은 위약 투여에 (~10%) 비해 이 약을 투여 시 (~65%) 현저하게(p<0.034) 감소하였다. 1일 탈락성지능 (7)하평균)은 이 약의 투여군에서 베이스라인에서 0.52값이, 최종 방문시 0.180이었고, 위약군에서는 베이스라인에서 0.43, 최종 방문 시 0.39로, rate ratio (R=0.38) [0.16 : 0.93] (p<0.003)이었다.

Harmony CPT
위약대조, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 시험으로, 높은 정도의 탈락성지능을 나타내는 기면증 환자에서의 이 약의 유효성을 확립하기 위해 설계되었다. 1차 유효성 평가 변수는 2주 동안의 베이스라인과 시험 종료 시점의 4주 동안의 안정적 투여기간 사이에 주당 탈락성지능 점수 및 수면시간이었다. 베이스라인에 주당 탈락성지능 지능이 높은 기면증 환자 105명이 포함되었다. 투여는 1일 1회 5mg으로 시작되었고, 유효성 반응 및 내약성에 따라 1주 간격으로 1일 1회 10mg, 20mg 또는 40mg으로 증량하였다. 대부분의 환자는(65%) 1일 1회 40mg의 용량에 도달하였다. 1차 유효성 평가변수인 주간 탈락성지능 발상율(WRC)에서, 이 약 투여군은 위약군 대비 유효한 결소를 나타내었으며(p<0.0001), 베이스라인에서 투여 중 로 시작지 환진적으로 64%의 결소를 나타내었다(그림 2).



이 집단에서 과도한 주간 졸음에 대한 이 약의 영향은 ESS 점수를 사용하여도 평가되었다. 이 약 투여군에서의 ESS는 베이스라인에서 투여 종료 시까 지 하락하여, 이는 유효하게 감소하였으며, 관찰된 평균 변화는 위약군과 이 약 투여군에서 각각 -1.9 ± 4.3 및 -5.4 ± 4.3 (평균 ± SD)이었다 (p<0.0001).

- 독성시험 정보
 - 일반적 정보
 - 마우스에 1개월, 랫드에 6개월, 원숭이에 9개월 동안 투여 후, no adverse effect level(NAOEL)은 각각 75, 30 및 12 mg/kg/day, p.o.였으며, 이는 인간에 대한 최대 용량에서와 약동 비교하였을 때, 9, 1, 및 0.4의 안전역에 해당한다. 랫드에서, Tmax에 일시적이고 가역적인 경련 실행가 및 생장아로, 이는 사발과 달리 이 종에서 많은 대사체들을 포함 하질 수 있다. 원숭이에 대한 최고 용량에서, 구토, 진전 및 경련을 포함한 일시적인 CNS 관련 임상 징후가 보고되었다. 최고 용량에서, 원숭이에 조직 병리학적 변화는 기록되지 않았으며, 랫드는 일부 장기(간, 심장, 폐, 신장 및 폐에서) 일부 부위에서 조직 병리학적 변화를 나타내었다.
 - 유전독성, 발암성
 - 이 약은 유전독성이 발암성을 나타내지 않았다.
 - 생식독성
 - 동물 실험에서 이 약은 수컷의 정액 파라미터에 영향을 나타내었으나 생식 능력에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 암컷에서는 생존 태아의 비율의 감 소가 관찰된 바있다.
 - 과량투여가 확인된 경우, 독성 용량에서 관찰되었다(랫드)와 랫드에서 확립성 안전성(1). 고용량에서, 이 약은 수컷 랫드의 수태력 저수에 대한 유의한 영향 없이 암컷 랫드 비정상 태아를 생성할 수 있으며, 원래 태아를 배설을 감소시키고, 착상 후 태아를 증가시켰다(안전성 1). 이 약은 출산율 발달 및 지체를 일으켰다(안전성 1). 이 약 및 약물대사체는 동물에서 대량 투여를 통과하는 것으로 확인되었다.
 - 신장장애 안전성
 - 이 약은 기에서 치료 농도를 초과하는 IC50으로 hERG 채널을 차단하였으며, 약간의 QTc 연장을 유도하였다.