

전문 의약품

아모닐[®]정

아모다피닐

AMONIL[®] Tab.

IAMN101001

150밀리그램

250밀리그램

【원료약품 및 그 분량】
<아모닐정 150밀리그램>
• 유효성분：아모다피닐(미분화)(별규)150mg
• 첨가제(동물유래성분)：유당수화물(기원동물：소, 사육부위：우유)
• 기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 스타이르산마그네슘, 전호화천분, 콜로이드성아산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈
<아모닐정 250밀리그램>
• 유효성분：아모다피닐(미분화)(별규) 250mg
• 첨가제(동물유래성분)：유당수화물(기원동물：소, 사육부위：우유)
• 기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 스타이르산마그네슘, 전호화천분, 콜로이드성아산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

【성상】
아모닐정 150밀리그램：흰색 또는 미황색의 타원형 정제
아모닐정 250밀리그램：흰색 또는 미황색의 타원형 정제

【효능·효과】
성인에 있어서, 기면증과 관련한 과다졸음
【용법·용량】
성인：1일 1회, 1회 150mg을 아침에 복용한다. 1일 최대 250mg까지 증량할 수 있다. 트리아졸람, 사이클로스포린과 같은 CYP3A4 기질약물과의 병용투여 시에는 용량 조절이 이루어져야 한다. 페니토인과 같이 CYP2C9 및 CYP2C19 대사를 통해 소실되거나, 디아제팜, 프로프라놀롤, S-메페나미드인과 같이 CYP2C19 대사를 통해 주로 소실되는 약물들은 본제와의 병용투여에 의해 소실이 연장되므로 투여량의 강감 및 독성에 대한 모니터링이 이루어져야 한다. 중증의 간장애 환자일 경우 용량이 감소되어야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 감금

1) 이 약을 복용하는 환자 중 졸음의 수준이 비정상적인 환자들에게 각성의 수준이 정상으로 회복되지 않을 수도 있음을 주지시켜야 한다. 이 약을 복용하는 환자를 포함한 과다졸음환자에서 졸음의 정도는 자주 재평가되어야 하며 가능하면 운전 또는 다른 잠재적으로 위험한 활동을 피하도록 권고되어야 한다. 또한 의사는 환자가 특별한 활동시에 졸음 또는 수면에 대하여 직접적으로 질문받을 때까지 수면 또는 졸음을 인정하지 않을 수도 있음을 주지해야 한다.

2) 피부발진：이 약모다피닐의 R-이성체 또는 모다피닐을 복용하는 성인과 어린이 환자에서 일원과 치료 중단이 요구되는 심각한 발진이 보고된 바 있다. 이 약 또는 모다피닐은 소아 환자에게 사용하지 않도록 하고 있다. 모다피닐 임상시험 결과로서 스티븐스-존슨증후군 가능성을 보이는 1 건, 맹맹한 다기관 과민반응 1건을 포함하여 발진 때문에 치료중단에 이르는 경우가 소아(7세 미만) 환자에서 약 0.8%(158명당 13명)였다. 고열과 기타 비정상적인 반응(예, 구토, 백혈구감소증)과 관련된 경우가 여러 건 있었다. 발진이 투여중단을 초래하기 까지 걸린 시간은 평균 13일이 었다. 위약을 받은 380명의 소아 환자 중에서는 이러한 경우가 관찰되지 않았다. 모다피닐의 성인 대상 임상 시험에서는 심각한 피부 발진이 보고되지 않았다(4264명당 0명). 성인과 소아환자에서는 드물게 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군(Toxic Epidermal Necrolysis), 호산구증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom, DRESS)을 포함하는 생명을 위협하는 심각한 발진이 시판 후 경험에서 전 세계적으로 보고된 바 있다. 모다피닐 사용과 관련된 독성표피괴사용해증과 스티븐스-존슨증후군의 보고률은 과소보고(underreporting)로 인해 과소평가(underestimate)되는 것으로 받아 들여지게 된다. 이는 배경발생률(background incidence rate)을 초과하는 것이다. 일반 인구에서 이러한 심각한 피부 작용의 배경발생률 추정치는 연간 백만명 당 1~2건이다. 모다피닐과 관련된 발진의 발생 위험성이나 심각성을 예상할 수 있다고 알려진 요인은 없다. 모다피닐과 관련하여 발생한 심각한 발진은 거의 모든 경우에서 치료 시작 후 1~5주 사이에 발생하였다. 그러나 장기 치료(예, 3개월) 후에도 발성이 보고되는 경우도 있다. 따라서 치료기간으로 발진의 잠재적인 위험을 예측할 수 는 없다. 양성 발진 역시 모다피닐 사용시 발생하나, 발진이 심각하리라는 것을 신회할 만하게 예측하는 것은 불가능지 않다. 따라서 그러한 발진이 맹맹하게 약물과 관련없음이 아니라면 일반적으로 첫 번째 발진 징후가 나타날 때 모다피닐 치료는 중단되어야 한다. 치료 중단이 발진이 생명을 위협하거나 영구적인 장애 및 변화를 초래하는 것을 예방하지 못할 수도 있다.

3) 혈관부종 및 아나필락시스양 반응：이 약의 치료를 받은 1,595명의 환자 에서 심각한 혈관부종과 심각한 과민반응(발진, 연하곤란, 기면지 경련) 이 각 1건씩 관찰되었다. 모다피닐 임상시험에서는 이 같은 경우가 관찰되지 않았으나, 모다피닐의 시판 후 경험에서는 보고된 적이 있다. 혈관부종이나 아나필락시스(안면부종, 눈, 입술, 후두부종, 음식을 삼키기 곤란하거나 숨쉬기 곤란한 경우, 천 목소리 등)을 암시하는 증상이나 증후가 나타날 경우 치료를 중단하고 즉시 담당의사에게 보고해야 한다.

4) 다기관 과민반응：모다피닐의 시판 후 경험에서 최소 12건의 사망을 포함 한 다기관 과민반응이 모다피닐 투여 시작과 밀접한 시차적 관계(평균 발생시간：13일, 범위 4~33일)를 갖고 발생하였다. 보고 사례가 제한적이지만 다기관 과민반응은 일반적으로는 치명적인 결과를 일으킬 수 있다. 모다피닐과 관련된 다기관 과민반응의 발생 위험성이나 심각성을 예측 할만한 요인으로 알려진 것은 없고, 증상이나 증후는 다양하다. 대부분의 환자들은 다른 기관계와 관련하여 전형적으로 발열이나 발진이 보였다. 다른 관련 증상으로는 심근염, 간염, 비정상적인 간수치, 혈액학적 비정상(호산구증가증, 백혈구감소증, 혈소판감소증), 소양증, 무력증 등이 있다. 다기관 과민반응은 표현 양상이 다양하므로, 여기에 언급되지 않은 다른 기인 계통에서도 이상 증상이 발생할 수 있다. 만약 다기관 과민반응이 의심된다, 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

5) 정신과적 증상：이전에 정신과적 장애가 있던 환자에서는 치료기간 중 정기적으로 또는 매 용량조절시에 증상의 악화 또는 재발의 발생에 대한 모니터링이 이루어져야 한다. 만약 이 약 또는 모다피닐로 치료받은 환자에서 발생할 경우, 치료를 중단하고 재투여해서는 안된다. 정신병, 우울증, 조상, 불안, 초조, 불면 또는 약물남용의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

【불안】

이 약 또는 모다피닐은 불안의 발현이나 악화와 관련이 있다. 불안이 있는 환자는 전문의에 의해서만 이 약으로 치료받아야 수 있도록 한다.

【자살충동】

자살충동(자살시도, 자살관념 포함)이 이 약 또는 모다피닐로 치료받은 환자에서 보고되었다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받은 환자는 자살충동의 발현 또는 악화를 주의깊게 모니터링해야 한다. 모다피닐과 관련된 자살충동이 발생할 경우, 치료는 중단되어야 한다.

【정신병 또는 조증 증상】

모다피닐은 정신병 증상 또는 조증 증상(환각, 망상, 초조 또는 조증 포함)의 발현 또는 악화와 관련되어 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받 는 환자는 이들 증상의 발현 또는 악화를 주의깊게 모니터링해야 한다. 만약 증상이 발현될 경우, 치료 중단이 요구된다.

【양극성 장애】

동반질환으로 양극성 장애가 있는 환자는 혼재/조증 삽화의 촉진 가능성이 있으므로 주의깊게 투여하여야 한다.

【공격 또는 적대적 성향】

모다피닐 치료에 의해 공격 또는 적대적 성향이 발생 또는 악화될 수 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료 시, 공격 또는 적대적 성향이 발현 또는 악화 를 주의깊게 모니터링 해야 한다. 만약 증상이 발생하면, 치료중단이 요구 된다.

【불면】

이 약 또는 모다피닐은 각성을 촉진하기 때문에 불면의 증상에 주의해야 한다.

6) 실험관 위험
이 약 또는 모다피닐 치료를 시작하기 전 ECG 검사가 권장된다. 이상사 건이 발견된 환자는 치료를 고려하기 전에 먼저 전문가의 진단 및 치 료를 받아야 한다. 이 약 또는 모다피닐을 투여받은 환자는 혈압과 심 박동수가 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 부정맥 또는 중등도~중증의 고혈압이 발견된 환자는 투여를 중지하고 적절하게 평가 및 치료가 될 때 까지 재투여해서는 안된다. 이 약 또는 모다피닐은 좌심실肥大 또는 폐심장증의 병력이 있는 환자와 이전에 중증심장 흉부질환 투여받은 때 소 파탈출출상을 경험한 심도파탈출증 환자에 대해서는 권되지 않는다. 이 증상은 허혈성 ECG 변화, 흉통 또는 부정맥을 나타낸다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

1) 일부, 수유부
2) 소아
3) 중등도~중증의 고혈압 환자
4) 부정맥 환자
5) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게 신중히 투여할 것

1) 불면증 환자의 경우 전문가의 지시에 의해서만 이 약을 투여해야 한다. 2) 기압기 여성의 경우 이 약을 투여하기 전에 피임 계획을 세워야 한다. 3) 고혈압 환자의 경우 이 약 투여 시 혈압안 심박동수가 모니터링 되어야 한 다. 4) 이전에 실험관계에 문제가 생길경우 심장 상태를 모니터링 해야 한다. 4) 이 약은 좌심실 비대증이나 허혈성 ECG 변화, 흉통, 부정맥 또는 CNS 자극증 투여에 의한 심문파 탈출증의 임상소견의 병력이 있는 환자에게 는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 5) 우울증, 조증(조울증)인 상태, 그 이외의 정신계 질환을 지닌 환자 및 이러한 질병의 기원력이 있는 환자의 경우 이 약을 투여 시 증상을 악화시킬 수 있다.

6) 뇌전증환자 또는 뇌전증의 기원력이 있는 환자의 경우 발작의 역치를 낮출 수 있다.

7) 심각한 간 기능 장애가 있는 환자의 경우, 높은 혈중농도가 지속되어 이상반응이 발현될 우려가 있으므로, 저용량부터 투여를 개시하는 것이 바람직하다.

8) 중대한 신장기능장애가 있는 환자의 경우 배설이 지연될 우려가 있다. 9) 고령자의 경우 신기능 및 간 기능 저하에 따라 이 약의 용량 조절이 고려 되어야 한다.

4. 이상반응

1) 이 약모다피닐의 R-이성질제에서 확인된 이상반응
이 약의 임상시험은 매우 다양한 조건으로 실시되었기 때문에 임상시험 에서 관찰된 이상반응의 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률 과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 치료 시에 관찰된 발생률을 반영 할 수도 없다. 이 약은 기면증, 폐쇄수면무호흡증 및 고대근수면장애 과 관련한 과다졸을 환자 1,100명 이상에서 안전성이 평가되었다.

① 가장 흔한 이상반응
위약대조 임상시험에서, 위약 투여환자에서보다 더 빈번하게 이 약의 투여로 발생한 가장 흔한 이상반응은(≥5%) 두통, 구역, 어지러움증 및 불면증이었다. 아래 표 1은 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발생 률 및 위약 투여 환자에서보다 이 약 투여 환자에서 더 빈번하게 발 생한 이상반응을 나타낸다.

표 1. 이 약(150mg 및 250mg)의 폐쇄수면무호흡증, 기면증 및 고대 근수면장애에서의 위약대조 임상시험에서의 이상반응

	이 약 (%, N=645)	위약 (%, N=445)
두통	17	9
구역	7	3
현기증	5	2
불면증	5	1
불안	4	1
설사	4	2
입안 건조	4	1
우울증	2	0
소화 불량	2	0
피로	2	1
심계항진	2	1
발진	2	0
상복부통	2	1
초조	1	0
식욕 부진	1	0
변비	1	0
적혈상 피부염	1	0
설상 감소	1	0
우울한 기분	1	0
주의력 장애	1	0
홍혈 곤란	1	0
다한증	1	0
감마 글루타밀 전이효소(GGT) 증가	1	0
신박수 증가	1	0
임상시험 유사 질환	1	0
몸은 변	1	0
편두통	1	0
심장동	1	0
통증	1	0
각각이상	1	0
다뇨	1	0
발열	1	0
계절성 알레르기	1	0
갈증	1	0
말림	1	0
우울증	1	0

② 용량 의존적 이상반응
이 약 150mg/일 및 250mg/일 그리고 위약을 비교한 위약대조 임상 시험에서, 용량과 관련하여 발생한 이상반응은 두통, 발진, 우울증, 입안건조, 홍조가 모두 구역하였고 표 2에 나타난다.

표 2. 폐쇄수면무호흡증, 기면증 및 고대근 수면장애에서의 위약대조 임상시험에서의 용량 의존적 이상반응

	이 약 250mg (%, N=447)	이 약 150mg (%, N=447)	병용투여 편 이 약 (%, N=645)	위약 (%, N=445)
두통	23	14	17	9
구역	9	6	7	3
불면증	6	4	5	1
입안 건조	7	2	4	<1
발진	4	1	2	<1
우울증	3	1	2	<1

③ 투여중단을 발생시킨 이상반응
위약대조 임상시험에서, 위약을 투여 받은 환자 445명 중 16명(4%)에 비해 이 약을 투여 받은 645명 환자 중 44명(7%)에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였으며 투여중단을 발생시킨 가장 빈번한 이상 반응은 두통(1%)이었다.

④ 실험실적 비정상
시험동안 임상학적, 혈액학 및 뇨 분석 파라미터가 모니터링 되었다. 이 약의 투여 후에 혈장 중 감마 글루타미드전이효소(GGT) 및 알칼리 인산분해효소(AP)의 농도는 더 높게 나타났으나 위약에서는 아니었 다. 하지만 소수 환자에서 정상범위에서 벗어난 GGT 또는 AP수치가 나타났다. 비록 드물게 AST 및/또는 ALT의 예외적인 상승을 보인 경우 가 있었으나, ALT, AST, 총 단백질 또는 알부민에서는 맹맹한 차이가 없었다. 투여 35일 후 경미한 병혈구감소증 1건이 관찰되었으나 약물 투여중단으로 사라졌다. 임상시험에서 위약과 비교해 혈청 요산이 베 이그리인에서 약간 감소했으며 임상적 유의성은 알려진 바 없다.

2) 모다피닐 임상시험 확인된 이상반응
다음의 이상반응은 임상시험 및/또는 해의 시판 후 조사에서 보고되었다. 모다피닐을 투여 받은 1,567명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 치 료와 관련이 있을 것으로 생각되는 이상반응의 빈도는 다음과 같다: 매 우 고혈압(≥10%), 흔하게(≥1%, <10%), 흔하지 않게(≥0.1%, <1%), 빈도발생(확보 가능한 자료에서 정상범위를 파악하기 어려운 경우) 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 두통으로 환자의 약 21%가 경험하였다. 두통은 보통 중도~중등도이며, 용량-의존적이고, 며칠 이내에 사라진다.

① 정신신경계
매우 흔하게：두통
흔하게：신경과민, 불면, 불안, 우울, 비정상적 사고, 정신착란, 어지 러움, 졸음, 각각이상
흔하지 않게：수면장애, 감정불안, 식욕감퇴, 적개심, 이인증, 인격 장애, 비정상적 꿈, 초조, 공격성향, 자살관념, 운동이상, 근육긴장 항진, 운동장애, 기억상실, 편두통, 말림, 현기증, CNS 흥분, 지각 감퇴, 혈동장애, 언어장애, 미각도착
드물게：환각, 조증, 정신병
빈도불명：망상
② 소화기계
흔하게：복부 통증, 구역, 구강건조, 설사, 소화불량, 변비
흔하지 않게：가스팽만, 역류, 구토, 언어장애, 설열, 구강개양
③ 순환기계
흔하게：빈맥, 두근거림, 혈관확장
흔하지 않게：기외수축, 부정맥, 서맥, 고혈압, 저혈압
④ 호흡기계
흔하지 않게：호흡곤란, 기침 증가, 천식, 비출혈, 비염, 인두염, 부비동염
⑤ 비뇨/생식기
흔하지 않게：노이상, 빈뇨, 월경장애
⑥ 눈
흔하게：시아호즘
흔하지 않게：시력이상, 안구건조
⑦ 피부 및 피하조직
흔하지 않게：발한, 발진, 여드름, 가려움
빈도불명：다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사증 홍증(TEN), 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS) 등의 심각한 피부 반응
⑧ 대사 및 영양 이상
흔하게：식욕부진
흔하지 않게：고콜레스테롤혈증, 고혈당, 당뇨병, 식욕증가

⑨ 혈액 및 림프계
흔하지 않게：호산구증가증, 백혈구감소증
⑩ 연역계
흔하지 않게：경증의 알러지 반응(예, 고초열 증상)
빈도불명：혈관부종, 두드러기, 과민반응(열, 발진, 림프절증 및 다른 기관과 동시에 발생하는 증상들)
⑪ 곤궁관계 및 결합조직
흔하지 않게：요통, 경부통, 근육통, 근육력증, 다리경련, 관절통, 연축
⑫ 일반적 이상 및 투여부위 상태
흔하게：무력증, 흉통
흔하지 않게：말초부종, 갈증
⑬ 소아
흔하게：간기능시험 이상으로 용량과 연관되어 ALP 및 r-GTP의 증가 가 관찰됨
흔하지 않게：ECG 이상, 체중증가 및 감소

모다피닐은 일반적으로 좋은 내약성을 나타내었으며 대부분의 이상반응 은 경증 내지 중등도였다. 미국에서 실시한 3상 임상시험에서 모다피닐 투여 환자 934명 중 1% 이상에서 보고된 이상반응은 다음 표와 같다.

	용 어	모다피닐군 (N=934)	위약군 (N=567)
전신	두통	34%	23%
	요통	6%	5%
	독감증후군	4%	3%
	홍통	3%	1%
	오한	1%	0%
호흡기계	경부경직	1%	0%
	비염	7%	6%
	인두염	4%	2%
	폐질환	2%	1%
소화기계	천식	1%	0%
	비출혈	1%	0%
	구역	11%	3%
	설사	6%	5%
심혈관계	소화불량	5%	4%
	구강건조	4%	2%
	식욕부진	4%	1%
	변비	2%	1%
	간기능저하	2%	1%
	가스팽만	1%	0%
	구강개양	1%	0%
	갈증	1%	0%
	신경과민	7%	3%
	불면	5%	1%
정신신경계	불안	5%	1%
	어지러움	5%	4%
	우울	2%	1%
	각각이상	2%	0%
	졸음	2%	1%
	근육긴장	1%	0%
	운동이상	1%	0%
	운동장애	1%	0%
	초조	1%	0%
	정신착란	1%	0%
심혈관계	감진불안	1%	0%
	진전증	1%	0%
	현기증	1%	0%
	고혈압	3%	1%
	빈맥	2%	1%
혈액/림프계	두근거림	2%	1%
	혈관확장	2%	0%
	호산구증가증	1%	0%
특수감각	악시	1%	0%
	시력이상	1%	0%
	안구통증	1%	0%
	미각도착	1%	0%
대사/영양계	부종	1%	0%
	발한	1%	0%
피부/부속계	단순포진	1%	0%
	노이상	1%	0%
비뇨생식계	혈뇨	1%	0%
	뇨뇨	1%	0%

⑤ 국내 모다피닐 시판 후 보고된 이상반응
가. 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 697명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 위약제에 비해관절증은 약물과의 인과 관계와 상관없이 5.9%(41명/697명, 49건)로 보고되었고, 주 유해 사례는 식욕부진, 오심 등의 소화기계장애 2.9%(20명/697명), 불면, 현기증 등의 정신신경계 장애가 2.0%(14명/697명), 전신 장애인 두통 1.4%(10명/697명)이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발생률은 5.0%(35명/697명, 42건)이며, 두통 1.4%(10명/697명), 오심 1.1%(8명/697명), 불면 1.0%(7명/697명), 식욕부진 0.9%(6명/697명), 현기 증 0.4%(3명/697명), 소화불량 0.3%(2명/697명), 어지러움, 구강 건조, 홍조가 각 0.1%(1명/697명)로 보고되었다. 예상치 못한 약물 유해현상은 총조 0.1%(1명/697명)가 보고되었다. 나. 국내 시판 후 조사결과에서 2건에 있어 는 환자의 유해사례 발현을 이 는 노출기간이 없는 환자의 유해사례 발현율에 비해 유의적으로 높은 것으로 조사되었다(50%(2명/4명) Vs 5.6%(39명/693명), P=0.018). 국내 시판 후 조사결과, 모다피닐을 오남용한 증례는 없었으나, 의존 다, 성 평가에서 4개가 가능성이 있다고 평가되어 보고되었다. 기능성 이 있다고 평가된 사유는 '내성', '외도했던 것보다 많은 약물을 사용 하거나 장기간 사용하는 경우' 및 '약물사용을 줄이거나 조절하는 것의 실패' 등으로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 수면 장애의 진단과 치료에 대한 개별한 주의가 요구되어진다. 의사는 약제학자들이 그들의 과다한 졸음을 유발하는 한 가지 이상의 수면장애 를 가질 수 있음을 주지해야 한다. 2) 수면장애의 진단：이 약은 수면발작의 진단이 수면장애의 국제적 분류 (International Classification of Sleep Disorders: ICSD) 또는 정신 장애의 진단 및 통계지침(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM)에 따라서 과다한 졸음으로 명백히 평가된 환자에 한해 서만 적용되어야 한다. 이러한 평가는 대개 명백한 기원력과 신세검사를 이용하여 실험실에서의 검사로 보충될 수 있다. 일부 환자는 그들의 과다수면증들에서 유발되는 한 가지 이상의 수면장애를 가질 수 있다. 3) 이 약은 기능적 장애를 유발하지 않다고 알려져 있으나, CNS에 영향을 주는 약물은 일반적으로 판단, 사고 또는 운동기능을 변화시킬 수 있다. 운전 또는 기계 조작 능력에 대한 이 약의 영향을 입증할 만한 정보가 보고되어 있지 않으므로 환자는 이 약 투여가 특정 활동을 행하는 능력 에 영향을 주지 않는다고 확신할 때까지 운전이나 위험한 기계 조작에 주의해야 한다.

4) 이 약은 다른 정신활성약물들(psychoeactive agents)에 비해 낮은 의존성 을 유발하는 것이 증명되었지만 장기간 복용 시의 의존성 유발 가능성이 완전히 배제되지는 않았다.

5) 심한 신장애 환자(평균 크레아티닌클리어런스=16.6mL/min)에 모다피닐 200mg 또는 모다피닐에 대한 노출시간의 증가를 초래하지 않았지만, 정상 신기능 환자(크레아티닌 클리어런스>30mL/min)에 대해서는 더 높은 노출기간을 나타내었다.

6) 간헐적이거나 지속 있는 심한 간장애 환자에서, 정상 피합자와 비교하여 모다피닐 클리어런스의 감소현상에 따라 이 약을 경량하여 투여해야 한다. 7) 이 약은 심근강성이나 불완전 혈관수축, 고혈압의 최근 병력이 있는 환자 에 대해 평가될 수 있는 정도로 충분히 사용되지 않았으며 그러한 환자는 주의해서 사용하며 주기적으로 모니터링 되어야 한다. 8) 단기간(3개월 미만) 비교 시험에서 혈압모니터링에 의하여 모다피닐 투여환자에서 위약과 비교한 결과, 평균 수축기 및 이완기 혈압이상 임상증상으로 유의한 변화가 없음을 보였다. 그러나 이 연구에서 항고혈압 약물 사용에 대한 후향적 분석결과, 위약 투여 환자(0.7%)에 비하여 모다 피닐을 투여한 환자에서 더 많은 비율(2.4%)로 항고혈압약물이 새롭게 투여되거나 투여가 증가됨을 제시하였다. 폐쇄수면무호흡/저호흡 증후 군에서의 연구를 포함시켰을 때 항고혈압약물의 투여는 모다피닐 투여 환자에서 3.4%와 위약 환자에서 1.1%로 약간 더 큰 수치를 나타내었다. 이 약 투여환자에서 혈압 모니터링을 증가시키는 것이 바람직하다. 9) 이 약을 장기간 사용할 경우, 환자 개개인에 대해 장기간 사용에 대한 주기적인 재평가를 실시하여야 한다.

6. 상호작용

모다피닐은 CYP3A4/5 활성의 유도에 의해 대사가 증가하지만, 중등도의 영향이 있고, 임상적으로 유의한 결과들을 발생시키지 않는 것으로 추측된다. 1) 스테로이드 피합제：모다피닐의 CYP3A4/5 유도에 의해 스테로이드 피합 제의 유효성이 감소될 수 있다. 이 약 또는 모다피닐로 치료받은 환자에 대해서는 피합의 대체요법 또는 보조요법이 권장된다. 적절한 피합을 위 해 모다피닐 투여 중지 후에도 2주일 동안 이 같은 위험의 유지가 요구된다. 2) 항우울제：대다수의 심한계 항우울제들과 SSRI는 CYP2D6에 의해 주로 대사된다. CYP2D6가 부족한 환자(약 10%의 코카시아인)에서 CYP2C19가 포함한 보조 대사경로가 더 중요하다. 이 약 또는 모다피닐 은 CYP2C19를 저해할 수 있으므로, 이런 환자에서 항우울제를 사용할 때 주의해야 한다. 3) 항경련제：Carbamazepine 및 Phenytoin과 같은 CYP 활성을 유도 할 가능성이 있는 약물들과의 병용투여는 모다피닐의 혈중농도를 감소 시킬 수 있다. 모다피닐에 의한 CYP2C19의 저해가능성 및 CYP2C9의 억제 가능성 때문에, Phenytoin을 모다피닐과 함께 투여하면 청소율이 감소될 수 있다. 환자들은 Phenytoin 혈중의 증상에 대해 모니터링 되어 야 한다. 이 약 또는 모다피닐의 치료 초기 또는 중지 시 Phenytoin 혈중 농도의 반복적인 측정이 적당하다.

4) 중추신경계작용약물
메틸페니데이트：모다피닐(200mg)과 메틸페니데이트(40mg)의 병용투여 는 약물의 약동학에 중요한 변화를 초래하지 않았다. 하지만 메틸페니 데이트와 병용 시 모다피닐의 흡수는 약 1시간 지체될 수 있다. 건강한 지원자의 다회-용량투여(multiple-dose) 정상상태(steady-state) 시험 에서, 모다피닐 200mg을 1일 1회 13일간 투여하고, 1일 400mg까지 21일 간 투여하였다. 모다피닐 처치 22~28일 동안 모다피닐 1일 용량 투여 8시간 후에 메틸페니데이트를 1일 20mg 투여한 결과, 모다피닐의 약물 동력학상에 의미있는 변화를 일으키지 않았다. 트리아졸람：모다피닐과 에티날 에스트라디올의 약물상호작용 연구 에서 에티날 에스트라디올 약물동력학을 위한 발상 샘플링을 위해 같은 날짜에 트리아졸람의 단회 용량(0.125mg)이 투여되었다. 트리아졸람의 평균 Cmax와 AUC0-∞은 각각 42%, 52%까지 감소하였고 소분할감기는 모다피닐 투여 후 약 1시간 감소하였다. Monoamine oxidase(MAO) 억제제：MAO 억제제와의 상호 시험은 행해 지지 않았다. 그러므로, 부수적으로 MAO 억제제와 이 약 또는 모다피닐 을 투여할 때는 주의해야 한다.

덱스트로암페타민：건강 지원자의 단회투여 시험에서 모다피닐 200mg 과 덱스트로암페타민 10mg의 병용투여는 두 약물의 약동학에 중요한 변화를 초래하지 않았다. 그러나 모다피닐의 흡수는 덱스트로암페타민 과 병용투여 시 약 1시간 지체될 수 있다. 건강한 지원자의 다회-용량투여(multiple-dose) 정상상태(steady-state) 시험에서, 모다피닐 200mg을 1일 1회 7일간 투여하고, 1일 400mg까지 21일간 투여하였다. 모다피닐 처치 22~28일 동안 모다피닐 1일 용량 투여 7시간 후에 덱스트로암페타민을 1일 20mg 투여한 결과, 모다피닐 의 약물동력학상에 의미있는 변화를 일으키지 않았다.

5) 항응고제：모다피닐에 의한 CYP2C9의 억제 가능성 때문에, 외파린을 모다피닐과 함께 투여하면 청소율이 감소될 수 있다. 모다피닐 투여의 처음 2개월 기간 동안 및 모다피닐 용량을 변경한 후에는 프로트롬빈 시간이 정기적으로 모니터링되어야 한다.

6) 에티날 에스트라디올：모다피닐을 7일 동안 200mg/일 투여 후 27일 동 안 400mg/일 투여한 여성 지원자에서 에티날 에스트라디올(0.035mg; norgestimate로 경구투여)의 Cmax의 11% 감소와 AUC0-24의 18% 감소가 나타났다.