분류번호: 123 자율신경제

전문의약품

콘트라브® 서방정

(날트렉손염산염/부프로피온염산염)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

- **유효성분 :**
  - 부프로피온염산염(USP) ······ 90.0 mg
  - 날트렉손염산염(USP) ······ 8.0 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호알루미늄레이크
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유), 무수유당(소, 우유), L-시스테인염산염수화물(가금류의 깃털)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스PH101, 미결정셀룰로오스PH102, 스테아르산마그네슘, 에데트산나트륨, 오파드라이II파란색(85F90663), 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로스

[성상]

파란색 원형의 서방성 필름코팅정

[효능.효과]

체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상의 비만환자 또는 다른 위험인자(예. 제2형 당뇨, 이상지질혈증, 고혈압)가 있는 체질량지수(BMI) 27kg/m² 이상 30kg/m² 미만인 과체중 환자의 체중조절을 위한 식이 및 운동요법의 보조요법

[용법.용량]

이 약은 서방정이므로 그대로 삼켜서 복용하여야 하며, 분할하거나 씹거나, 으깨서 복용하지 않도록 한다. 이 약은 음식물과 함께 복용하는 것이 권장된다. 다만, 고지방 식이는 피하도록 한다.

권장 개시용량은 1일 1회, 1회 1정 투여하며, 4주 동안 다음과 같이 투여량을 증량한다.

제 1주 : 오전 1정
제 2주 : 오전 1정, 오후 1정
제 3주 : 오전 2정, 오후 1정
제 4주 및 이후 : 오전 2정, 오후 2정

이 약은 최대 1일 2회, 1회 2정 투여로 최대용량 이상 초과복용하지 않아야 한다.
(날트렉손염산염 및 부프로피온염산염으로서 각각 32mg 및 360mg)

유지용량 도달 후 12주 이내에 치료 반응을 평가하여야 하며 투여시점 대비5% 미만의 체중 감량이 관찰된 경우, 계속 이 약을 복용하여도 임상적으로 의미있는 체중 감량을 달성하거나 유지될 가능성이 낮기 때문에 이 약의 복용을 중단한다.

이 약의 투여를 잊었을 경우 추가적으로 복용하지 말고, 평소 복용 일정에 따라 다음 정제를 투여한다.

신장애 환자 : 신장애 환자에서 이약의 안전성과 유효성은 확립되지 않아 신장애 환자에 투여가 금기된다.

간장애 환자 : 간장애 환자에서 이약의 안전성과 유효성은 확립되지 않아 중증의 간장애 환자는 이 약의 투여가 금기되며 경증 또는 중등증의 간장애 환자는 투여가 권장되지 않는다.

[사용상주의사항]

1. 경고

1) 자살행동 및 충동: 이 약은 주요 우울 장애 또는 기타 정신계 장애의 치료목적으로 사용하지 않는다. 이 약에 함유된 부프로피온은 이 약과는 다른 의약품에서 항우울제로 사용되고 있는 성분과 동일하다. 이 약을 포함한 항우울제는 소아, 청소년 등의 나이가 어린환자에서 자살에 대한 생각 및 행동에 대한 위험을 증가시키는 것으로 알려져있다. 따라서, 이 약을 복용하는 경우 자살충동 및 우울증을 모니터링하고, 이러한 증상이 발견될 경우 이 약의 복용을 중단한다.
2) 정신신경계 반응: 이 약에 포함된 부프로피온은 이 약과는 다른 의약품에서 금연을 위한 보조요법으로 사용되고 있는 성분과 동일하다. 금연 목적으로 부프로피온을 복용하고 있는 동안 일부 환자에서 정신신경계 이상반응이 보고되었다. 이 약과의 인과관계는 확인되지 않았다. 이 약을 복용하는 환자에서 정신신경계 이상반응을 면밀히 관찰하고, 이러한 반응이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 지시한다.
3) 발작의 위험성: 이 약의 권장 복용 스케줄을 따를 경우 발작 위험성을 최소화 할 수 있다.
4) 혈압 및 심박수 상승: 모든 환자(특히 심장질환 또는 뇌혈관질환 환자)의 혈압 및 심박수를 모니터링 한다.
5) 간독성: 날트렉손 투여 시 간염 및 임상적으로 유효한 간기능 이상이 나타났다
6) 이 약은 전문의약품, 일반의약품, 생약제제를 포함하여 다른 식욕억제제와 병용하여 사용하여서는 안된다. 이 약은 체중감량을 목적으로 투여하는 다른 의약품과의 병용투여에 대한 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다. 따라서,이 약과 다른 체중조절 목적으로 하는 다른 약물과의 병용은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 조절되지 않는 고혈압 환자
3) 발작 장애 또는 발작 병력이 있는 환자
4) 중추신경계 종양이 있는 환자
5) 알코올 또는 벤조디아제핀계, 바르비탈류, 항간질약 등 약물복용을 갑자기 중단한 환자
6) 양극성 장애 환자
7) 부프로피온 또는 날트렉손을 함유하고 있는 다른 약을 투여 받고 있는 환자
8) 대식증 또는 신경성 식욕부진을 현재 또는 과거에 진단 받은 환자
9) 현재 아편성 또는 아편효능약(예, 메사돈) 의존성이 있는 환자 또는 급성 아편 금단증상을 지닌 환자
10) MAO 억제제를 투여중인 환자 (MAO 억제제 투여중지 후 최소 14일이 경과한 후 이 약을 투여할 수 있다.)
11) 급성 간염 · 간부전환자,중증의 간장애 환자
12) 신장애 환자
13) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부
14) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-glactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
15) 75 세 이상의 고령자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 발작의 위험이 있는 환자(이 약의 발작 발생률은 약 1/1,000 으로 나타났다. 발작의 위험을 증가시킬 수 있는 요인은 5. 일반적주의를 참고)
2) 고혈압 환자
3) 치료되지 않는 관상동맥질환자(예. 협심증, 심근경색증)
4) 뇌혈관질환 또는 뇌혈관질환 병력이 있는 환자
5) 조증 병력이 있는 환자
6) 65 세 이상 고령자(75 세 이상의 고령자는 투여가 권장되지 않는다.)

4. 이상반응

이 약의 안전성은 56주간 이 약을 투여한 4,754명의 과체중 또는 비만환자가 참여한 5개의 이중맹검 위약-대조 임상시험을 통해 (이 약 3,239명 vs 위약 1,515명) 평가되었다. 대부분의 환자는 이 약으로서 1일 날트렉손 32mg/부프로피온 360mg을 투여받았다. 일부 환자는 1일 기준 다른 투약 용량으로 (날트렉손 50mg, 부프로피온 400mg 포함) 투약하였다. 시험약을 투여 받은 모든 시험대상자는 식이 및 운동요법을 병행하였다. 한 임상시험은 집중행동 교정프로그램에 참여하는 환자를 대상으로 평가하였고(N=793), 다른 임상시험은 제2형 당뇨환자를 대상으로 평가하였다(N=505). 이들 무작위 위약대조 시험에서 2,545명의 환자가 평균 치료기간 36주(중간값 56주) 동안 이 약 날트렉손 32mg/부프로피온 360mg을 투여받았다. 임상시험 참여 시험자의 평균 연령은 46세이고, 시험자의 82%가 여성, 78%가 백인, 25%가 고혈압환자, 13%가 제2형 당뇨환자, 56%가 이상지질혈증환자, 25%가 BMI 지수 40kg/m² 이상인 환자, 2% 이하가 관상동맥질환자로 구성되어 있다. 투약용량은 개시 후 4주 내 유지용량에 도달하도록 주 단위로 증량하였다.

이 약의 임상시험에서 시험약군의 24%, 위약군의 12%는 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다. 이 약의 투약 중단을 야기하는 가장 흔한 이상반응은 구역(6.3%), 두통(1.7%), 구토(1.1%)로 나타났다.

1) **흔한 이상반응**

이 약을 투약 후 환자의 2% 이상 발생하고, 위약군에 비해 시험약군에서 더 자주 보고된 이상반응은 표 1 에 요약되어 있다.

표 1. 비만 또는 과체중 환자에서 시험약 투여 후 2%이상 발생하고, 위약군보다 높은 비율로 보고된 이상반응

콘트라브® 서방정
(날트렉손염산염/부프로피온염산염)

C.I.170822-001

이상반응	시험약 32mg/360mg N=2,545 %	위약 N=1,515 %
구역	32.5	6.7
변비	19.2	7.2
두통	17.6	10.4
구토	10.7	2.9
어지러움	9.9	3.4
불면	9.2	5.9
구갈	8.1	2.3
설사	7.1	5.2
불안	4.2	2.8
안면홍조	4.2	1.2
피로	4.0	3.4
떨림	4.0	0.7
상복부 통증	3.5	1.3
바이러스성 위장염	3.5	2.6
인플루엔자	3.4	3.2
이명(귀울림)	3.3	0.6
요로감염	3.3	2.8
고혈압	3.2	2.2
복부 통증	2.8	1.4
다한증	2.6	0.6
자극예민성(과민성)	2.6	1.8
혈압 증가	2.4	1.5
미각이상	2.4	0.7
발진	2.4	2.0
근육 염좌(좌상)	2.2	1.7
심계항진	2.1	0.9

2) **그 외 이상반응**

다음의 이상반응은 시험약 투여 후 2% 미만 발생하나 그 발생률이 위약군보다 2배 이상으로 보고되었다.

- 심장계: 빈맥, 심근경색증
- 청각계: 현기증, 멀미
- 소화기계: 하복부통증, 트림, 입술부품(lip-swelling), 혈변, 탈장
- 전신 및 투여부위 이상: 초조함, 비정상적인 느낌, 무력증, 목마름, 발열감
- 간담도계: 담낭염
- 감염: 폐렴, 포도상구균 감염증, 신장감염
- 임상실험실수치: 혈중 크레아틴 상승, 간 효소 수치 상승, 적혈구용적(헤마토크리트)의 감소
- 대사 및 영양계: 탈수
- 근골격계: 추간판탈출증, 턱 통증
- 신경계: 집중력장애, 무기력, 기도진전(떨림), 균형장애, 기억장애, 기억상실, 정신장애, 전실신(실신 전 단계)
- 정신계: 꿈 이상, 신경과민, 해리, 긴장, 불안, 감정기복
- 비뇨기계: 절박뇨
- 유방 및 생식기계: 질출혈, 월경불순, 발기부전, 외음질건조증
- 피부 및 피하조직계: 탈모

① 정신 및 수면 장애

1 년간의 통제연구 임상시험을 통해 시험약군이(32/360mg) 위약군보다 정신 및 수면장애와 관련된 1 가지 이상의 이상반응을 나타낸 환자가 많은 것으로 보고되었다 (시험약군 22.2% vs. 위약군 15.5%). 이러한 이상반응은 수면장애(시험약군 13.8% vs. 위약군 8.4%), 우울(시험약 6.3% vs. 위약 5.9%), 불안(시험약군 6.1% vs. 위약군 4.4%)로 분류되었다. 65 세 이상 고령자의 경우 조사한 표본 수가 적으나 (시험약군 56 명, 위약군 32 명), 시험약군이 위약군보다 정신 및 수면장애 이상반응을 나타내는 것으로 나타났으며(시험약군 28.6% vs 위약군 6.3%), 주요 이상반응은 불면증(시험약군 10.7% vs. 위약군 3.1%), 우울(시험약군 7.1% vs. 위약군 3.1%)로 나타났다.

② 신경인지 이상반응

집중력 장애, 어지러움, 실신 등의 이상반응은 무작위로 투여한 시험약군(32/360mg)에서 위약군보다 빈번히 발생하였다(시험약군 15.0% vs. 위약군 5.5%). 가장 빈번한 인지 관련 이상반응은 집중력장애(시험약군 2.5% vs. 위약군 0.6%)로 나타났다. 어지러움, 실신 등의 이상반응은 위약군보다 시험약군에서 보다 빈번히 발생하였다 (시험약군 10.6%, 위약군 3.6%, 이 중 어지러움 발생률은 시험약군 10.4%vs. 위약군 3.4%). 어지러움증은 시험약군의 0.9%, 위약군의 0.3%가 투약을 중지한 주요 원인으로 나타났다.

③ 혈청크레아틴 증가

1 년간의 통제연구 임상시험을 통해 위약군보다 시험약군(32/360mg)에서 추적기간 동안 투여시점 대비 최대 혈청크레아티닌의 증가량(시험약군 0.15mg/dL, 위약군 0.07mg/dL) 뿐만 아니라, 시험완료 시 투여시점 보다 혈청크레아틴의 평균 증가량이 더 큰 것으로 나타났다(시험약군 0.07 mg/dL, 위약군 0.01mg/dL). 혈청크레아틴의 정상 상한 수치를 초과하거나 투여시점 보다 50% 이상 크게 증가한 경우는 시험약군에서 0.6%, 위약군에서 0.1%로 발생하였다. In-vitro 상의 약물 상호작용 연구에서 부프로피온 및 그 대사체는 크레아틴의 세뇨관분비에 관여하는 유기양이온수송체-2 (OCT2)를 저해하는 것으로 나타났고, 위에서 보여진 혈청크레아틴의 증가는 OCT2 의 저해 때문으로 예상된다.

5. 일반적 주의

1) 자살 및 자살행동

이 약은 우울증 치료에 쓰이는 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제인 부프로피온을 함유하고 있다. 정신질환 성인 환자의 항우울제에 대한 위약대조 임상시험을 메타분석 한 결과, 25세 미만 환자에서 위약군보다 항우울제 투여군에서 자살행동의 위험도가 증가하였다. 성인 비만환자에 대한 이 약의 위약대조 임상 시험에서 투약기간 56주 동안 보고된 자살 또는 자살시도는 없었으며, 자살 충동은 위약군 대비 시험약군에서 보다 빈번한 것으로 보고되지는 않았다. (위약군 0.2%, 시험약군 0.03%). 특히 위험도가 높은 젊은 성인 환자들은 이 약의 치료 시 초기 부터 이후 용량 유지시기 이후까지 주의깊은 관찰이 요구된다. 환자 및 보호자들은 질환의 악화, 자살행동, 자살충동, 다른 비정상적인 행동의 변화에 대한 모니터링의 필요성을 숙지해야 하고, 이러한 증상들이 나타날 경우 즉시 의사에게 연락하도록 한다.

2) 발작

부프로피온은 발작의 위험성과 용량 의존적인 관련이 있다(부프로피온 서방제형 300mg 의 발작 발생률은 약 0.1%임). 이 약으로서 부프로피온 180mg 을 단회 투여한 후 부프로피온 및 그 대사체의 혈장 농도는 부프로피온 단일성분 서방제형 150mg 을 단회 투여 시 혈장 농도와 비슷하다. 그러나 부프로피온 서방제형과 비교하여 이 약을 반복 투여 한 후의 부프로피온 및 그 대사체의 농도에 대한 연구는 행해진바 없다. 부프로피온 투여 시 발작의 위험도가 부프로피온 또는 그 대사체와 관련이 있다고 알려진 바는 없으며, 반복투여 후 혈장농도를 비교하는 자료가 없고, 이 약의 반복투여가 부프로피온 서방제형 300mg 의 발작 발생률과 유사한지에 대해서 확실하지 않다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 시험약군의 발작 발생률은 약 0.06% (3,239 명 중 2 명)이고, 위약군의 발작 발생률은 0.0% (1,515 명 중 0 명)이다. 이러한 발작 발생률은 현재 진행 중인 심장질환 관련 대규모 임상시험의 중간결과에 나온 이 약 투여군의 발작률과 함께 승인된 용량으로써 부프로피온 단일제 투여 시의 발작 발생률보다 크지 않다. 발작의 위험도는 환자소인, 임상상태 및 병용약물과도 관련이 있으며, 이 약을 투여 받는 환자를 선택 시 반드시 고려해야 한다. 투약 중 환자가 발작을 일으켰다면 이 약 투여를 중단하고 재투여 하지 말아야 한다. 이 약 투여 시 발작 위험을 높이는 환자소인은 다음과 같다.

- 두부 외상 경험
- 알코올의 과도한 사용 또는 코카인, 흥분제 중독
- 경구용 혈당 강하제 또는 인슐린으로 치료하는 당뇨병
- 항정신병용제, 항우울제, 항말라리아제, 트라마돌, 테오필린, 전신성 스테로이드제, 퀴놀론계, 진정성 항히스타민제와 같은 발작에 대한 역치를 낮추는 약물과의 병용투여

이 약을 복용하는 동안에는 음주를 최소화하거나, 금주하여야 한다.

3) 아편성 진통제

이 약은 장기간 아편성 약물 치료를 받고 있는 환자에게 투여가 금기된다. 만약 장기간의 아편성 약물 치료가 요구된다면, 이 약의 투여는 중단되어야 한다. 간헐적인 아편성 치료를 하는 경우 이 약은 일시적으로 투여가 중단되어야 하며, 아편성 약물의 투약 용량이 표준 권장용량을 상회해서는 안된다. 이 약에 대한 임상시험에서 아편성 또는 진통제, 진해제를 포함하는 아편성 유사약물과의 병용투여는 제외되었다. 그러나, 시험자의 12%가 이 약에 대한 임상시험 모집 중 아편성 또는 아편성 유사약물과 병용투여 하였고, 이들 대부분 시험약 투약용량에 방해 없이 시험에 참여하였다.

· 차단작용의 역전을 시도

과량의 아편성 약물 투약을 통해 날트렉손 아편 차단작용의 역전을 시도하는 것은 매우 위험하며 치명적인 과량투여 또는 생명을 위협하는 아편 중독을 초래할 수 있다 (예. 호흡정지, 순환허탈(Circulatory collapse)). 환자들은 이 약의 투여를 정지한 후 저용량의 아편성 약물에 대해 보다 민감할 수 있다는 것을 인지해야 한다.

4) 알러지 반응

가려움증, 두드러기, 혈관부종, 치료를 필요로 하는 호흡곤란과 같은 아나필락시스/유사 아나필락시스 반응이 부프로피온을 투여한 임상시험에서 보고되었고 부프로피온과 관련 있는 다형홍반, 스티븐스-존스 증후군, 아낙필락시스 쇽이 시판 후 조사에서 드물게 보고되었다. 투여기간 동안 알러지 또는 아나필락시스/유사 아나필락시스 반응(예. 피부발진, 가려움증, 두드러기, 가슴통증, 부종, 호흡이 짧아짐)이 있다면 투여를 중단하고 의사에게 상의해야 한다. 관절통, 근육통, 발진있는 발열 및 지연성 과민반응을 시사하는 다른 증상과 함께 부프로피온과 관련하여 보고된 바 있으며 이러한 증상들은 혈청질환과 비슷할 수 있다. 환자들은 이러한 증상들을 경험할 경우 담당 의사에게 알려야 하며, 혈청질환이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 혈압 상승

이 약에 대한 임상시험에서 수축기 및 이완기의 혈압이 초기에 투여시점 으로부터 순간적으로 평균 1mmHg 증가하는 것으로 보고되었다. 부프로피온을 함유한 다른 약물의 임상시험에서는 고혈압(몇몇 경우는 중증으로 급성 치료가 요구되었음)이 보고되었다. 혈압 및 맥박은 이 약 투여 이전에 측정되어야 하며 규칙적인 간격으로 모니터링 해야한다. 환자가 이 약을 투여한 후 혈압 또는 맥박이 지속적으로 증가하고 관련된 증상들을 경험하는 경우 이 약의 투약을 중단해야 한다.

6) 심혈관 질환

심근경색 병력이 있거나 불안정한 심장질환 또는 미국심장학회(NYHA) 분류 3 또는 4 의 울혈성심부전을 갖고 있는 환자에 대하여 이 약의 안전성을 확립하는 임상적 경험은 없다. 이 약은 활성형 관상동맥 질환(예. 진행 중인 협심증, 심근경색의 병력 보유) 또는 뇌혈관질환 환자에게는 주의를 기울여 투여해야 한다.

7)간독성

날트렉손 염산염은 과량투여(300mg/day 또는 이 약의 권장용량의 약 10 배) 되었을 때 간세포손상을 일으킬 가능성을 가지고 있다. 이 약을 투여한 임상시험에서, 날트렉손 염산염의 1 일 투약용량의 범위(16mg~48mg) 내에서 빌리루빈의 2x ULN 이상 증가와 함께 트랜스아미나제가 3x ULN 이상 증가된 경우는 없었다. 이러한 트랜스아미나제 또는 빌리루빈의 증가가 있는 환자는 이 약의 복용을 중단해야 하고 이를 의사에게 알려야 한다.

8) 정신신경계 증상 및 조증의 활성

우울장애 치료제와 유사한 치료를 받은 기분장애 환자에게서 조증 및 경조증의 활성이 보고되었다. 비만환자에 대한 이 약의 효과를 입증하는 시험에서(항우울제 투여군은 제외) 조증 또는 경조증의 활성은 보고되지 않았다. 이 약은 조증 병력이 있는 환자에게 신중히 투여해야 한다. 동물실험 데이터가 부프로피온의 오남용 가능성을 시사하나, 사람을 대상으로 한 오남용가능성 시험 및 대규모의 임상적 경험은 부프로피온의 낮은 오남용 가능성을 보여준다.

9) 폐쇄각 녹내장

부프로피온을 포함하는 다수의 항우울제 사용으로 산동 반응이 관찰되었고, 이로 인하여 해부학적으로 홍체절재술을 받지 않은 폐쇄각 소인이 있는 환자에서 급성 폐쇄각 녹내장을 유발할 수 있다.

10) 제 2 형 당뇨환자에서의 저혈당 위험성

인슐린 또는 인슐리 분비촉진제(예.설포닐우레아계)를 투여받고 있는 제 2 형 당뇨 환자의 경우 체중 감소는 저혈당 위험 인자 중 하나이다. 이 약을 투여 전 및 투여하는 동안에는 혈당을 측정할 것이 권장된다. 혈당 비-의존성 혈당조절제의 경우 위험성을 최소화하기 위해 용량을 낮추는 것이 고려된다. 이 약 투여로 인한 저혈당 발현 시 혈당조절제의 적절한 용량조절이 필요하다.

11) 락토오스

갈락토오스 불내성, 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애의 유전적인 문제가 있는 환자에게 이 약을 투여하면 안된다.

12) 이 약의 운전 또는 기계 조작 시 미치는 영향은 미약하지만, 복용하는 동안 어지러움 증상이 나타날 수 있다.

13) 과량투여의 가능성을 최소화하기 위해 가능한 한 번에 최소 용량을 처방하거나 조제해야 한다.

14) 이 약의 체중감소에 대한 유효성은 임상시험을 통해 입증되었으나, 심장혈관질환 이환율 및 사망률에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

6. 상호작용

1) MAO억제제

MAO-A 및 MAO-B 억제제는 부프로피온의 각각 다른 기전으로 카테콜아민성 경로를 향상 시키므로, 이 약은 MAO억제제와 병용투여 해서는 안된다.

2) 아편성 진통제

이 약은 아편성 또는 아편효능약(예, 메사돈)의존성이 있는 환자 또는 급성 아편 금단증상을 지닌 환자에게 투여 금기된다. 아편수용체에 대한 날트렉손의 길항효과로 인해, 이 약을 복용중인 환자들은 기침감기약, 지사제 및 아편성 진통제 등 아편성를 함유하는 약물에 반응을 나타내지 않을 수 있다. 간헐적으로 아편성 치료가 요구되는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 중지하고, 아편성의 투여는 표준 용량을 상회하지 않아야 한다. 아편성 치료가 장기간 요구되는 환자는 이 약의 투여가 중단되어야 한다. 이 약은 만성적 아편성 치료 후 금단증상의 축적을 예방하기 위해 7~10 일이 경과한 후 주의하여 투여할 수 있다.

3) CYP2D6 에 의해 대사되는 약물

임상연구를 통해 이 약 (32mg 날트렉손/360mg 부프로피온)은 CYP2D6 효소 기질 약물인 메토프로롤 50mg 과 매일 병용투여 되었다. 이 약은 메토프로롤 단독투여시 보다 메토프로롤의 AUC 와 C_{max} 를 각각 4 배 및 2 배 증가 시켰다. 이와 유사한, CYP2D6 의 약동학적 노출을 증가시키는 약물상호작용이 부프로피온 단독으로서 Desipramine 및 벤라팍신에서 나타났다. SSRI계 및 삼환계 항우울제, 항정신질환제(예. 할로페리돌, 리스페리돈, 치오리자딘), 베타차단제(예. 메토프로롤), Type 1C 항부정맥약(예. 프로파페논, 플레카이니드) 등과 같이 CYP2D6 동종효소에 의해 대사되는 약을 부프로피온과 병용 투여할 때에는 주의해야 하고, 병용투여 약물의 용량범위 중 최소용량으로 시작해야 한다. 만약 CYP2D6 에 의해 대사되는 약물을 이미 투여중인 환자에게 이 약을 추가로 투여할 때에는 투여중 약물(특히 치료지수가 좁은 병용 약물인 경우)의 용량 감소를 고려해야 한다.

4) CYP2B6 억제제, 유도제 및 기질

부프로피온은 CYP2B6에 의해 히드록시부프로피온으로 주로 대사된다. 그러므로 이 약은 CYP2B6 동종효소 또는 동종효소에 영향을 주는 약물과 약물 상호작용의 가능성이 있다.

· CYP2B6 억제제 (티클로피딘,클로피도그렐)

CYP2B6 억제제에 수반하여 투여되는 경우 부프로피온의 노출을 증가시킬 수 있으나 하이드록시부프로피온의 노출을 감소시킬 수 있다. CYP2B6 와 수반하여 투여하는 동안 이 약은 1 일 2 정 이상 초과하지 않아야 한다. (아침 1 정, 저녁 1 정)

· CYP2B6 유도제 (리토나비르,로피나비르,에파비렌즈)

CYP2B6 유도제에 수반하여 투여되는 경우 부프로피온 및 히드록시부프로피온의 노출 및 효과를 감소시킬 수 있다. 리토나비르, 로피나비르, 에파비렌즈와 함께 투여하지 않는 것을 권장한다.

5) OCT2 기질

In-vitro 상에서 이 약은 신장 유기양이온수송체-2 (OCT2)를 임상적으로 의미있는 수준까지 억제하였다. 이 약과 병용투여 되었을 경우 OCT2 에 의해 수송되는 기질약물(예. 아만타딘, 아미로라이드, 시메티딘, 도파민, 파모티딘, 메만틴, 메트포르민, 핀도롤, 프로카인아미드, 라니티딘, 바레니클린, 옥살리플라틴)의 전체 농도는 신장 클리어런스의 감소에 따라 농도가 증가될 수 있다. 따라서, 이러한 약물과 병용 시 주의를 기울여야하고 이상 반응을 세심하게 관찰하여야 한다.

6) 발작 역치를 낮추는 약물

이 약과 발작 역치를 낮추는 약물(예. 항정신질환제, 항우울제, 테오필린, 전신작용 스테로이드제)을 병용 투여할 때에는 매우 주의하여야 한다. 초회량을 작게 하고 용량을 단계적으로 증가해야 한다. 부프로피온을 함유한 다른 약물과의 병용투여는 금기된다.

7) 도파민계 약물(레보도파, 아만타딘)

부프로피온, 레보도파 및 아만타딘은 도파민 항진효과를 가진다. 레보도파 또는 아만타딘과 부프로피온을 병용 투여한 환자에서 중추신경계 이상반응이 보고되었다(예. 불안, 동요, 떨림, 운동실조, 보행장애, 현기증, 어지러움). 이러한 이상반응은 누적된 도파민 항진효과에 의한 것으로 추측된다. 레보도파 또는 아만타딘을 복용중인 환자에게 이 약을 병용 투여할 때에는 주의해야하고, 이상반응을 모니터링 해야 한다.

8) 알코올

시판 후 조사에서, 부프로피온에 의한 치료 중 알코올을 섭취한 환자에서 신경정신계 이상반응이나 알코올 내성 감소가 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 알코올의 섭취는 최소로 하거나 피해야 한다.

9) 실험실 분석과 관련된 상호작용

부프로피온 투여 환자의 일부 뇨검사에서 암페타민에 위양성 결과가 보고되었다. 양성을 확정하기 위해서 조금 더 특수한 분석법을 사용하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 임부에게 이 약을 사용한 경험은 제한적이다. 이 약의 생식독성시험은 수행되지 않았다. 날트렉손을 투여한 동물실험에서 생식독성이 나타났다. 날트렉손을 랫드에 30mg/kg/일 (180mg/m²/일) 이상의 용량 및 토끼에 60mg/kg/일(720mg/m²/일) 이상의 용량으로 투여 시 초기 태자 사망이 증가하는 것으로 관찰되었으며 각각 최대 인체 권장 투여 용량의 15 배 및 60 배에 해당하는 용량이었다. 주요 기관형성기에 랫드 및 토끼에 200mg/kg/일(각각 권장 치료 용량의 100 배, 200 배 해당)까지 투여 시 최기형성의 증거는 발견되지 않았다. 랫드에서는 주활성대사체인 6-β-날트렉손이 충분한 양만큼 생성되지 않기 때문에 랫드에서의 대사체에 의한 잠재적 생식독성은 평가할 수 없었다. 부프로피온을 주요 기관형성시기 랫드에 450mg/kg/일 및 토끼에 150mg/kg/일의 용량 (각각 대 인체권장 투여 용량의 20 배 및 15 배에 해당하는 용량)까지 투여 시 두 동물 모두 최기형성의 증거는 관찰되지 않았다. 그러나, 토끼의 25mg/kg/일 이상 용량 (권장 치료 용량의 2 배 해당)에서 태아 형성 이상 및 골격이상이 관찰되었고, 50mg/kg 이상 용량(권장 치료 용량의 5 배 해당)에서 태자 체중 감소가 관찰되었다. 반면 랫드에서는 짝짓기 시기 전부터 임신 및 수유기간 동안 300mg/kg/일(인체 권장 투여 용량의 15 배 해당)의 용량까지 투여하여도 태아 성장에 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

② 이 약은 임부 또는 현재 임신을 준비하는 여성에게 투여하지 않는다.

2) 수유부

부프로피온과 날트렉손 및 각각의 대사체는 모유 중으로 이행되므로,수유 중에는 이 약을 복용하지 않도록 한다.

3) 생식능

이 약의 생식능에 대한 영향은 연구되지 않았다. 생식독성에서 부프로피온에 의한 생식능 영향은 관찰되지 않았다. 날트렉손을 랫드에 투여 시 위임신 증가 및 임신율의 감소가 이 약의 약 30 배 해당하는 용량에서 관찰되었다. 이와 관련한 인체 생식능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험에는 충분한 수의 65세 이상 고령자가 포함되지 않았으며, 65세 이상 고령자와 젊은 환자 사이의 반응 차이를 확인할 수 없다. 고령자에서 이 약의 중추신경계 이상반응에 대한 민감성이 더 크게 나타날 수 있다. 부프로피온과 날트렉손은 대체로 신장에서 배설된다고 알려져 있고, 이 약물에 대한 이상반응의 위험성은 신기능이 손상된 환자에서 더 클 수 있다. 고령의 환자는 신기능이 감소되어 있을 가능성이 크므로 65세 이상의 고령자에게는 주의하여 투여해야 하며 75세 이상의 고령자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

1) 사람에서의 과량투여 경험

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없다. 부프로피온과 날트렉손을 병용투여한 임상연구에서 1일 투여 최대용량은 부프로피온염산염 400mg 및 날트렉손염산염 50mg로 보고되었다. 부프로피온과 날트렉손의 과량투여와 관련된 대부분의 중대한 임상적 영향은 부프로피온과 관련성이 크다.

· **부프로피온:** 부프로피온 최대투여량의 10배를 초과하는 양(이 약으로서 8배 초과하는 투여양)의 급성 복용 시에 대한 사례가 보고되었다. 이 중 약 1/3 사례에서 발작이 보고되었다. 부프로피온 단독으로 과량 복용 시 보고된 중대한 이상반응으로는 환각, 의식소실, 동성빈맥 및 전도장애(QRS 연장 포함) 또는 부정맥과 같은 ECG 변화가 포함되었다. 부프로피온을 다른 약물들과 함께 과량 복용했을 때 발열, 근경직, 횡문근융해, 저혈압, 지각마비, 혼수, 호흡기계 부전 등이 보고되었다. 대부분 환자가 후유증 없이 회복되었지만 부프로피온 단독 과량투여와 관련된 사망이 매우 과량을 투여한 환자에서 드물게 보고되었다.

· **날트렉손:** 날트렉손 단독으로 과량 투여에 대한 치료경험이 부족하다.

2) 과량투여시의 처치

적절한 기도확보, 산소공급, 환기를 실시하고 심장박동 및 활력징후들을 모니터링 한다. 과량투여 후 처음 48시간 동안은 EEG 모니터링 역시 권장되며 일반적인 보조적 및 대증적인 방법이 권장된다. 구토 유도는 권장되지 않는다. 활성탄 투여가 권장된다. 강제적 배뇨, 투석, 혈액관류 또는 교환 수혈을 부프로피온과 날트렉손을 병용한 과량투여시의 처치법으로 실시한 경험은 없다. 부프로피온과 날트렉손 병용투여 시 이에 대한 특별한 해독제로 알려진 것은 없다. 용량과 관련이 있는 부프로피온의 발작 위험 때문에, 이 약의 과량투여가 의심되면 입원을 고려해야 한다. 동물실험에 기초했을 때 벤조디아제핀을 정맥투여하거나 다른 보조적인 방법으로 적절히 발작을 치료하는 것이 권장된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 30℃이하 실온에서 보관한다.

12. 기타

1) 약물남용 및 의존성

이 약에 대한 인체에서의 남용, 내성 또는 신체 의존성 가능성에 대한 연구를 수행한 바는 없다. 그러나 56 주 간의 임상시험에서 참여한 시험대상자에서 이상행복감과 관련한 약물중독, 신체 의존성, 유흥목적의 사용 또는 남용의 증거는 발견되지 않았다. 56 주간의 통제된 이중맹검, 위약대조, 무작위 배정 시험에서 투약 중단(갑작스러운 투여중지 및 점진적 감량 모두 포함)에 따른 금단 증상의 증거 또한 관찰되지 않았다. 날트렉손은 오직 아편 수용체 길항제로서만 작용하고, 신체적, 정신적 의존성을 유발하지 않는다. 아편 수용체 길항제에 의한 내성 유발 발생은 알려지지 않다. 여러 약물에 대한 남용 병력이 있는 건강한 대상자 및 우울상태에 있는 환자를 대상으로 실시한 통제된 임상시험에서 부프로피온 속방성 제제 투여 시 약간의 운동활성 증가 및 동요/흥분이 관찰되었다. 400mg 부프로피온을 약물 남용 병력이 있는 시험대상자에 투여 시 암페타민 유사 활동 반응이 위약 대비 관찰되었다. (ARCI (Addiction Research Center Inventories) 점수 기반). 그러나, 임상시험에 관찰된 사항으로 약물의 약물 남용의 잠재성을 신뢰할 만한 수준으로 예측할 수 있는지 알 수는 없다. 그럼에도 불구하고, 단회 투여 시험들에서 부프로피온을 일일 권장용량에 따라 분할하여 투약 시 암페타민 또는 중추신경계 자극제 남용 약물을 강화시킬 가능성은 낮다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

[포장단위] 10정/병, 30정/병, 120정/병

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시에 의거 소비자의 피해를 보상해드립니다.
※ 본 첨부문서의 내용은 최신 정보 및 허가정보의 변경에 따라 계속 수정됩니다. 작성일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 온라인 의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 클로버서비스(080-024-0030)에서 확인할 수 있습니다.

[소비자상담실] ♣080-024-0030(수신자부담 클로버서비스)

[작성일자] 2017.08.22

[제조자] Patheon Inc, 캐나다, 111 consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5

[소분제조자] 광동제약(주) 경기도 평택시 산단로 114

Kwangdong

Kwangdong