

비만치료제

리노반® if 10 캡슐

(시부트라민말레산염)

■ 원료약품 및 그 분량 : 1캡슐(178mg) 중

시부트라민말레산염(염기) ----- 11.84mg(시부트라민으로서 8.37mg)

■ 성상 : 흰색 또는 유백색의 분말을 함유하는 상부 캡체, 하부 캡체의 경질캡슐체

■ 효능 · 효과 : 체질량지수(BMI) 30kg/m² 이상 또는 다른 위험인자에 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증이 있는 27kg/m² 이상의 비만환자에 있어 저칼로리식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료에 사용함이다.

■ 용법 · 용량 : 비만치로 경험에 있는 전문의의 주 의 아래 치료를 실시합니다. 이 약의 처방에 앞서 2차 기질적인 원인에 의한 비만은 진단하여 배제합니다. 비만관리는 종래적 접근방식으로 이루어져야 하며, 식이요법, 약물요법, 심리요법을 포함해야 합니다.

1. 용량

- 1) 성인 : 1일 1회 식사와 관계없이 아침에 11.84mg (시부트라민으로서 8.37mg)을 복용합니다.
- 2) 고령자 : 이 약의 유효성 및 내약성은 소수 고령자를 대상으로 평가되었을 뿐이므로 이 약을 고령자(65세 초과)에게 권할 경우, 권장량은 변함없지만 주의합니다.
- 3) 소아 : 이 약은 16세 미만환자를 대상으로 연구된 바 없으므로 소아에게는 권장되지 않습니다.

2. 치료기간

- 1) 치료 개시 후 3개월 이내에 최소 체중의 5% 이상 체중감량을 보임으로써 치료에 반응하는 환자의 경우 3개월 이상 치료를 지속하고, 이 약에 대한 반응이 불충분한 환자의 경우(4주간 2kg 미만 감량) 이 약에 대하여 양호한 내약성을 나타냄이 확인되면 1일 1회 17.76mg (시부트라민으로서 12.55mg)까지 증량합니다. 체중감량이 지속 되지 않을 경우 치료를 중단합니다.
- 2) 이 약의 투여시 혈압, 심장박동율의 변화를 고려하여 용량을 결정하여야 하며, 1일 17.76mg (시부트라민으로서 12.55mg) 이상을 초과하지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

- 1) 경고 : 이 약의 투여로 일부 환자에서 혈압의 상승이 보고되었으므로 이 약을 처방하기 전에 혈압과 맥박을 측정해야 하며, 치료 시작 이후에도 정기적인 측정이 필요합니다. 이 약의 투여로 혈압이나 맥박이 증가하는 환자는 용량을 감소하거나 치료를 중단하는 것이 바람직합니다.
- 2) 다음 환자에는 투여하지 않습니다.

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) MAO 저해제를 투여 받고 있는 환자 : 이 약은 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민의 재흡수 억제제이므로 MAO 저해제와 병용투여하지 않아야 합니다. MAO 저해제 투여 환자에서 이 약을 투여할 경우는 MAO 저해제의 투여를 중단하고, 적어도 2주 이상 경과 후에 투여 하여야 하며, 마찬가지로 이 약의 투여를 중단하고 2주 이상의 간격을 둔 후 MAO 저해제를 투여하여야 합니다.
- 3) 심혈관계 질환자 : 이 약의 투여로 심장박동율 또는 혈압의 증가가 나타날 수 있으므로 관상동맥 질환, 울혈성심부전, 빈맥, 말초동맥 폐쇄성 질환, 부정맥, 뇌혈관 질환 (뇌졸중이나 일련성허혈발작)이 있거나 병력이 있는 환자에는 투여하지 않아야 합니다.
- 4) 신경성 식욕부진 혹은 신경성 식욕증진 등의 기분회복기능이상 환자 및 병력이 있는 환자
- 5) 중추신경계약물 또는 중추성 체중감량제를 투여 받고 있는 환자
- 6) 중증의 간장애 환자
- 7) 중증의 신장애 환자(투석을 받는 말기 신장질환자 포함)
- 8) 잘 조절되지 않는 고혈압 환자
- 9) 임부 또는 임신이 의심되는 환자 및 수유부
- 10) 비만의 기질적 원인(예, 치료받지 않은 갑상선기능 저하증)이 있는 환자
- 11) Gilles de la Tourette 증후군
- 12) 노자류를 수반한 양성의 전립선 비대증
- 13) 갑색 세포종
- 14) 약물 또는 알코올 남용 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여합니다.

- 1) 고혈압 환자 : 고혈압의 병력이 있는 환자에서 투여하는 주의하여 투여하여야 합니다. 증후에 작용하여 신경 말단으로부터 세로토닌을 유리시키는 체중감소제의 경우 졸림에 대한 위험이 매우 높고 고혈압을 유발할 수 있습니다. 이 약의 시판된 임상시험에서 폐쇄 고혈압이 보고된 사례는 없었습니다.
- 2) 발작의 병력이 있는 환자 : 시판된 시험에서 이 약 투여 환자의 0.1% 미만에서 발작이 보고되었으므로 발작의 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여해야 하며, 발작이 나타내면 이 약의 투여를 중단합니다.
- 3) 담석증 환자 : 체중 감소로 담석의 생성을 유도 또는 증가시킬 수 있습니다.
- 4) 녹내장 환자 : 이 약의 투여로 산동을 유발할 수 있으므로 협우 녹내장 환자에게는 주의하여 투여해야 합니다.
- 5) 신장애 환자 : 신장애는 불활성 물질만이 배설되나, 경증도 신장애 환자의 경우 주의하여 사용하여야 합니다.
- 6) 간장애 환자 : 이 약은 경증도 간장애 환자를 대상으로 평가되어 임상 이상반응 없이 생물학적 이용율이 24% 상승하는 결과를 낸 바 있습니다. 그러나 경증도 간장애 환자의 경우 주의하여 사용하여야 합니다.
- 7) 출혈 장애 : 이 약을 투여받은 환자에서 출혈이 보고되었습니다. 이 약과의 인과관계는 불분명하지만 출혈 사례의 소인이 있는 환자, 지혈 또는 혈소판 기능에 영향을 주는 약물을 복용하는 환자에서 투여시 주의해야 합니다.
- 8) 운동성 또는 언어적 틱(motor or verbal tics)의 가족력이 있는 환자
- 9) 정신적 : 물개 우울증, 정신병, 조증, 자살관념과 자살 시도가 보고되었으나, 이러한 정신적 증상과 이 약과의 상관관계는 확립되지 않았습니다. 그러나 이러한 병력이 있는 환자는 특별히 주의하여야 합니다. 만일 이 약을 투여하는 동안 이러한 증상이 나타난다면, 투약을 중단하는 것을 고려하여야 합니다.

4. 이상반응

- 1) 이상반응은 대체로 치료 초기(처음 4주)에 발생하여 시간이 경과할수록 그 강도 및 빈도가 감소하였으나, 일반적으로 심각하지 않으며 치료 중단을 요하지는 않고 가역적이었습니다. 비만 환자를 대상으로 한 위약 대조시험에서 대조군과 비교시 통계적으로 유의한 고도의 발현율을 보인 이 약의 이상반응은 신체계별로 아래와 같습니다.
 - 전신증상 : 두통 등의 통증, 유행성 각결막염, 외상, 무력증, 때때로 복통, 흉통, 경부통, 알러지 반응, 발열 등에게 의한
 - 심혈관계 : 때때로 빈맥, 혈관확장(안면홍조), 편두통, 고혈압/혈압상승, 심계항진, 두통에 혈소판 감소증
 - 소화기계 : 식욕감퇴, 변비, 식욕증가, 구역, 소화불량, 때때로 구토, 식정질한, 설사, 고장(방귀), 위장염, 치아질환, 간효소 수치와 가역적 상승, 치질 악화
 - 정신신경계 : 구갈, 불면증, 어지러움, 신경증, 때때로 불안, 우울, 이상감각, 졸음, 중추신경 흥분, 감정불안, 격앙, 다리경련, 긴장장애, 비정신적 사고, 드물게 급성 정신병 발작(치료 이전에 분열정동형 이상이 추정되는 환자), 경련
 - 피부 및 부속기관 : 때때로 발적, 발한, 단순포진, 여드름, 가려움, 드물게 헤르페스-레리안 자반병(Flucloxacillin 병용 정주 투여 관련)
 - 대사 및 영양계 : 때때로 갈증, 부종
 - 근골격계 : 관절통, 때때로 근육통, 간조영, 관절염
 - 호흡기계 : 비염, 인두염, 부비강염, 때때로 기침, 후두염, 기관지염, 호흡기관
 - 특수감각기계 : 때때로 미각 도약, 귀의 통증, 약시
 - 비뇨생식기계 : 때때로 월경불순, 요로감염, 자궁출혈, Vaginal monilia, 드물게 급성 간질성 신염, 메탄지움모세관성 사구체신염
- 2) 4상 임상시험 및 시판후 조사 기간 동안 추가적으로 보고된 임상적으로 유의한 이상반응은 다음과 같습니다.
 - 전신증상 : 흉부 압박, 흉부 조임, 안면 부종, 사지 통증, 갑작스러운 살림되지 않는 사망.
 - 심혈관계 : 협심증, 심방세동, 울혈성 심부전, 심장지, 심박수 감소, 심근 경색, 심실 위 빈맥, 실신, torsade de pointes, 혈관성 두통, 심실성 빈맥, 심실 기외수축, 심실 세동, 소화기계 : 설사, 구토, 담낭염, 담석증, 십이지장 궤양, 트림, 위장관 출혈, 타액분비 증가, 장 폐쇄, 구강궤양, 위궤양, 허 부종.
 - 정신신경계 : 공의 이상, 보행이상, 기억상실, 분노, 뇌혈관 사고, 집중력 손상, 혼돈, 초조, 우울증 악화, Gilles de la Tourette 증후군, 감각저하, 성욕감소, 성욕증가, 조증 반응, 기분 변화, 약용, 세로토닌 증후군, 일시적인 단기간 기억장애, 언어 장애, 일시적인 허혈 발작, 진전, 율떨수축(twitch), 한기
 - 혈액 및 림프계 : 빈혈, 백혈구감소증, 림프절염증, 점막염, 혈소판감소증, 헤노흐-셸리안 자반병
 - 피부 및 부속기관 : 탈모증, 발진, 두드러기, 피하 출혈 반응(점출혈, 반상출혈), 피부염, 피부의 광과민성
 - 면역계 : 경증 피부 발진, 두드러기에서 혈관부종, 아나필락시스까지의 알레르기성 과민반응
 - 내분비계 : 갑상선증, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증.
 - 대사 및 영양계 : 고혈당, 저혈당
 - 근골격계 : 관절증, 율활남염

호흡기계 : 비출혈(epistaxis), 비 출혈, 호흡기 이상, 호흡

특수감각기계 : 시각이상, 시력불안정, 눈의 건조, 눈의 통증, 안압 상승, 외이도염, 중이염, 눈의 광과민성, 이명

신장 및 비뇨기계 : 급성 간질성 신염, 사구체간질 모세관성 사구체 신염, 뇨 장애, 혈뇨, 빈뇨, 배뇨장애

생식기계 : 비정상적 사정(오르가즘), 발기불능, 월경주기 이상, 자궁출혈

임상 수치의 변화 : 가역적 간호소 수치 증가

기타 : 두통 및 식욕 증가와 같은 급만 증상들이 드물게 관찰되었습니다.

- 3) 국내 시험용 조사 결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,952명(대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 16.96%(331/1,952)명)로 보고되었습니다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 16.34%(319/1,952)명이었습니다. 주로 관찰되는 이상반응은 구갈, 변비, 식욕부진, 두통, 소화불량, 구역, 흉통이었습니다. 자발적 보고를 포함하여 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 진전, 성욕감소가 각각 2명, 배뇨장애, 안면마비, 오통, 유방분비, 혀의 통증이 각각 1명이었었습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투여로 건강한 자원자의 정신운동기능이나 인지기능에 영향을 미치지 않았지만 중추 신경계용약은 판단, 사고, 운동기능을 손상시킬 우려가 있습니다. 따라서 이 약의 복용시 차량운행이나 위험한 기계를 조작함에 있어서 그 기능이 장애를 입을 수 있음에 주의토록 합니다.
- 2) 이 약의 투여로 발적, 두드러기 또는 다른 알러지 반응이 나타나는 경우 즉시 의사와 상의하여야 합니다.
- 3) 이 약의 투여는 혈압 및/또는 맥박의 상승과 관련이 있습니다. 이 약의 투여시 안정시 수축기혈압 및 확장기혈압의 평균증분은 1~3mmHg로 확인되었고, 평균 맥박수의 3~5bpm증가가 확인되었습니다. 위약에 비하여 상대적으로 적은 수의 환자가 안정시 혈압 및 맥박의 지속적인 증가(2회 연속 10mmHg/10bpm 이상 증가)를 경험하였습니다. 위약대조시험에서 혈압 및 맥박의 상승과 관련 소지가 있는 임상적으로 유의한 이상반응은 이 약의 투여시 드물게 있었으며, 위약 투여시와 비슷한 빈도로 발견 하였습니다. 이 약 투여시 혈압이나 맥박 상승이 지속적인 경우 투여중단 여부를 고려하여야 합니다. 임상시험에서 확인된 임상적으로 유의한 혈압 및 맥박 상승은 대체로 치료 초기에 발생하는 경향이 있습니다.
- 4) 남용과 신체적, 정신적 의존성 : 이 약의 투여 중단시 급만 증상이나 점서 변화의 징후는 없었습니다. 의사는 약물남용의 경력이 있는 환자에 대하여 오남용의 징후가 있는지 조심하여 관찰해야 합니다(대성의 발전, 용량 증가, 약물을 찾는 행동 등).
- 5) 이 약은 유당을 함유하므로, 드물게 갈락토오스-불내성, Lapp 락타아제 결핍 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 희귀한 선천적 장애를 갖고 있는 환자에서 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

6. 상호작용

- 1) 중추 신경계에 작용하는 약물 : 이 약과 다른 중추신경계 작용약물 특히 세로토닌계 약물과의 병용투여에 대하여는 체계적으로 평가되지 않았으나, 이 약과 중추 신경계에 작용하는 다른 약물을 병용투여할 경우에는 주의하여야 합니다. 세로토닌계 약물(예, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 실트랄린, 벤라팍신)과 MAO 저해제(예, 페닐린, 셀레그린)를 병용 투여받은 환자에서 때때로 치명적인 반응이 보고되었습니다. 이 약과 체중감소제, 항우울제, 리튬, 디하이드로에르고타민, 수아트립탄, 트립토판 등의 약물은 강한 상호작용을 나타내므로 병용 투여시 주의하여야 합니다. 세로토닌증후군(serotonin syndrome) : 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 펜투루 치료제를 병용투여하는 경우, 드물지만 심각한 '세로토닌 과다'로 불리는 일단의 증상들이 보고되었으며, 두 종류의 세로토닌 재흡수 억제제를 병용투여한 경우에도 이 증후군이 보고되었습니다. 이러한 증후군이 나타나면, 즉각적인 의학적 치료가 필요하며, 여기에는 다음 증상 중 한 가지 이상이 포함될 수 있습니다 : 흥분, 경조변, 안절부절증, 의식 소실, 혼돈, 지남력 장애, 불안, 초조, 운동 허약, 간대성 경련, 진전, 편두통, 과다반사, 조화운동불능, 말더듬증, 혈동운동장애, 고열, 떨림, 동공 확대, 발한, 구토, 빈맥, 이 같은 세로토닌 재흡수 억제제와도 일반적으로 위와 같은 다른 세로토닌계 약물과 병용투여해서는 안 됩니다. 그러나, 임상적으로 이러한 처방이 필요하다는 환자에 대한 적절한 관찰이 확보되어야 합니다.
- 2) 혈압 또는 심장 박동율을 증가시킬 수 있는 약물 : 이 약과 혈압 또는 심장 박동율을 증가시킬 수 있는 약물(페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린과 같은 성분을 함유하는 총혈액제제, 기침, 감기, 알러지치료제)과의 병용에 대해서는 연구되지 않았으므로 병용시 주의하여 투여하여야 합니다.
- 3) CYP3A4 대사 저해 약물 : 이 약과 케토코나졸, 에리스로마이신, 시메티딘과 같은 CYP3A4 대사효소 저해제를 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로, 이 약을 다른 CYP3A4 대사효소 저해제와 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 4) 알콜 : 1회 투여량으로서 이 약을 알코올과 병용 투여시 인지능력 및 정신운동기능장애는 없었습니다. 그러나 과량의 알코올과의 병용은 바람직하지 않습니다.
- 5) 경구용 피임제 : 이 약의 투여로 경구용 피임제에 의한 배란억제 효과가 저해되지 않으며 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않습니다.
- 6) 입부 및 수유부에 대한 투여 : 입부에 대한 안전성 시험을 수행중인 경우 입부에 대한 사용을 금하며, 가임여성은 복용기간중 적절한 피임법을 강구하여야 합니다. 약물이 모유중으로 분비되지 않지 않지 않으므로 수유를 금합니다.
- 7) 소아에 대한 투여 : 이 약은 소아(6세 미만)를 대상으로 연구된 바 없으므로 소아에게는 권장되지 않습니다. 주요 우울장애, 광박창에 또는 기타 정신질환이 있는 소아 또는 청소년에 대한 이 약의 위약 대조 시험은 수행되지 않았습니다. 368명의 환자가 이 약을 투여하고, 130명의 환자가 위약을 투여한 비만 청소년에 대한 시험에서, 시부트라민군에 속한 1명과 위약군 1명이 자살을 시도하였습니다. 자살 관념은 2명의 시부트라민 투여 환자에서 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았습니다. 이 약 이 소아 환자에 있어서 자살 행동 또는 관념의 위험을 증가시키는 여부는 알려지지 않았습니다.
- 8) 과량투여의 처치 : 이 약의 과량투여 경험은 별로 없습니다. 이 약의 과량투여와 관련된 가장 빈번히 관찰된 이상반응은 빈맥, 고혈압, 두통 및 어지러움입니다. 이 약의 과량 투여시 특별한 권장되는 치료법은 없으며 특별한 해독제도 없습니다. 기도 확보, 심장 및 바이탈 시인 점검, 대증요법 및 보조요법과 같은 과량투여시 동원되는 일반적 방법으로 처치가 이루어져야 합니다. 조기에 활성탄을 투여하면 이 약의 흡수를 지연시킬 수 있습니다. 위생적이 유익할지, 혈액투석을 받는 말기 신장 질환자에 대한 연구 결과 이 약의 대사는 혈액투석에 의해 유의한 정도로 배설되지 않음이 나타났습니다. 이 약의 과량투여로 인한 사망률은 발생한 바 없습니다. 사망에 대하여 과량투여로 인한 3건의 사례가 보고되어 있습니다. 첫 번째 증례는 연산시부트라민을 80mg까지 복용한 2세 소아였습니다. 하룻밤 동안 관찰한 결과 합병증은 확인되지 않았고, 당해 소아는 건강하게 퇴원하였습니다. 두 번째 증례는 우울증 시합과정중 연산시부트라민 100mg 가량을 복용하고 자살 기도한 30세 남성이었습니다. 임상 이상반응은 없었습니다. 세 번째 증례는 비만과 관련한 시합과정중 연산시부트라민 400mg를 복용한 45세 남성이었습니다. 당해 환자는 입원하여 위세제를 받은 후 완전히 회복되었습니다.
9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.
- 3) 30℃이상에서 보관하지 않도록 주의하고 캡슐을 열고 수분으로부터 보호하십시오.

11. 기타

- 1) in vitro 간마이크로솜 시험에서 CYP3A4가 이 약의 대사에 관여하는 주요 사이토크롬P450동위효소임이 시사되었습니다. 각종 약물의 체내 동태학적 상호작용에 관여하는 저용량효소 CYP2D6에 대해 친화성의 징후는 없었습니다. 기타 in vitro 시험에서는 이 약이 CYP3A4를 비롯한 주요 P450 동위효소의 활성에 뚜렷한 영향이 없음이 확인 되었습니다. in vitro에서 CYP3A4 억제제인 케토코나졸이나 에리스로마이신을 이 약과 동시 투여했을 때 CYP3A4에 의한 이 약의 대사가 저해되었습니다. CYP3A4 억제제로는 케토코나졸, 에리스로마이신, 트롤레안도마이신 및 사이클로스포린 등이 있으며, 유도제로는 리팜핀, 마크로라이드계 항생제, 페니토인, 카르바마제틴, 페노바르비탈산염 및 테사메탄올 등이 있습니다.
- 2) 연산시부트라민을 투여한 동물을 이용한 생식 - 발생독성시험에 랫트에 10mg/kg/day(주대사체의 혈중 AUC 비교시 사람에서의 최대 투여량인 20mg의 약 43배 용량) 까지 투여시 수태능과 초기형성에는 영향이 없었습니다. 랫드의 분만전 - 후에 1mg/kg/day 이상 투약시 자산자의 체중 감소가 관찰되었고, 10mg/kg/day를 투약시 모체의 모유 이량과 자산자의 생존율 감소가 관찰되었습니다. 0.1mg/kg/day(사람에서 AUC의 약 4배 용량) 투여시에는 영향이 없었습니다. 토끼를 이용한 생식 - 발생독성시험에서는 Dutch White Rabbit에 75mg/kg/day를 투여시 모체 독성과 자산자에서 배고 짙은 코, 짙고 둥근 이개, 짧은 꼬리, 짧은 두꺼운 사지 길이의 발현이 증가되었습니다. New Zealand White Rabbit에서는 24mg/kg/day 투여시 내장 및 골격이형(시혈관계 이상 및 13번째 늑골)의 증가가 관찰되었습니다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ 포장단위 : 자사포장단위

- ※ 의약품용 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- ※ 첨부문서에 기재되어 있지 않은 부작용이 나타날 경우, 의사나 약사 또는 식품의약품안전청에 알려십시오.
- ※ 사용기한(유효기간)이 경과한 의약품은 사용하지 마십시오.
- ※ 본 의약품은 KGM(우수약품 제조관리기준)에 의하여 엄격한 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질 - 변태 - 오염되거나 손상된 의약품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 이 첨부서는 작성일자(개정일자) 이후 변경된 내용은 www.ilsung-ph.co.kr 이나 제품문의처(02-3271-8800)를 통해 확인할 수 있습니다.