

# 실로스탄® 씨알정100mg

CILOSTAN® CR Tabs 100mg  
(Cilostazol)



【원료약품 및 그 분량】1정 중

실로스타졸(P).....100mg

【성 상】

흰색의 장방형의 서방형제

【효능·효과】

1. 만성동맥폐색증(바거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병 등)에 따른 경양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상상의 개선
2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발 억제

【용법·용량】

실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다.  
이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (시용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의'항 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 경고  
실로스타졸의 투여에 의해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현하는 경우가 있으므로 협심증의 증상(흉통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색, 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸의 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다).
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.  
1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 오로출혈, 객혈, 초저체출혈 등) 또는 그러한 소인(혈동성 소화궤양, 최근 6개월 이내 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 중식당뇨병, 맥박증, 조정되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조절할 우려가 있다)
- 2) 율혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)
- 3) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.  
1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린린 E 제제 및 그 유도체(알프로스타딘, 리아프로스트, 알파덱스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조절할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자가 이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다)
- 4) 중증 심부전 환자(크레아티닌 청소율 ≤ 25ml/분)이 이 약의 대사율의 혈중농도가 상승될 수 있다.( '기타'항 참조)
- 5) 중등도 또는 중증 간부전 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)( '기타'항 참조)
- 6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 위궤양증이 발현할 수 있다.)
- 7) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(약성고혈압 등)
- 8) 신장이나 신장기능이 저하되어 있는 환자, 신장세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실이상성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
4. 이상반응  
○ 서방형캡슐에서 수질된 정보  
안성동맥폐색증 환자를 대상으로 서방형캡슐을 투여한 임상시험에서 보고된 이상반응은 대부분 일반적 반응의 허가사항에서 알려진 이상반응이거나 경미한 이상반응이었다. 이 중 약물과의 인과 관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 7명(6.9%)에서 10건으로 다음과 같다.  
가. 신경계: 두통  
나. 소화기계: 설사  
다. 심장계: 심방세동, 두근거림  
라. 근육관절: 관절부기, 팔다리통증  
마. 전신 및 투여 부위 이상: 홍부발진, 발진  
중대한 이상반응으로는 만성심부전, 심방세동, 뇌허수체저하증, 저혈당증, 실신, 대세포배양, 신장기능 저하, 신장기능 저하가 보고되었으나 모두 이 약물과의 인과 관계는 없었다.  
○ 일반적증상에서 수질된 정보  
1) 중대한 이상반응  
(1) 출혈경향: 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상: 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.  
(2) 혈색: 발혈구감소증, 수혈필요증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.  
(3) 간기능 장애: 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간기능 장애가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.  
(4) 율혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심실빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.  
(5) 황달, 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.  
2) 기타의 이상반응  
(1) 과민반응: 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.  
(2) 전신: 등통증, 갈증, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복부위축증이 나타날 수 있다.  
(3) 순환기계: 심방세동, 심방조동, 상심실 빈맥, 심실 빈맥, 상심실 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 심계항진, 빈맥, 허근거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강압 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다.  
(4) 정신신경계: 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통두통증, 어지러움, 불면, 저리감, 드물게 졸음, 전진이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강압 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.  
(5) 소화기계: 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 위궤양, 잇몸출혈, 흑색변, 소화장애, 지루성염, 위궤양, 허부통, 때때로 복통, 구역·구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감이 나타날 수 있다.  
(6) 혈액 및 림프계: 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.  
(7) 대사 및 영양계: 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.  
(8) 근골격계: 근육통, 관절통, 골통, 윤활낭염이 나타날 수 있다.  
(9) 호흡기계: 기침증상, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.  
(10) 내분비계: 당뇨병이 나타날 수 있다.  
(11) 피부 및 부속기계: 건조한 피부, 증가, 피부비대기가 나타날 수 있다.  
(12) 감각기계: 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 경막염이 나타날 수 있다.  
(13) 비뇨생식기계: 단백뇨, 백혈뇨, 적혈뇨, 혈뇨, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.  
(14) 신장: 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.  
(15) 기타: 때때로 발한, 부종, 홍통, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.  
3) 실로스타졸 일반적증상의 국내제시사항  
국내에서 시판후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.  
가. 중증 및 말초신경계 이상: 두통 2.77%(18례/650례), 불면(통풍) 0.15%(1례/650례)나, 위장관계 이상: 설사 0.46%(3례/650례), 구역·구토 0.31%(2례/650례), 소화불량증 0.15%(1례/650례), 구토 0.15%(1례/650례), 식욕부진 0.15%(1례/650례), 복통 0.15%(1례/650례)  
다. 피부 및 부속기관 이상: 소양감 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)  
라. 정신신경계 이상: 경면 0.15%(1례/650례)  
마. 심박 이상: 심계항진 0.15%(1례/650례)  
이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.  
5. 일반적 주의  
1) 실로스타졸의 뇌경색 환자에 대한 투여는 뇌경색의 증상이 안정된 후에 시작한다.

- 구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.
- 5) 실로스타졸은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.
  - 6) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가할 수 있으므로 공복시 투여하며, 식사와 약물투여간의 시간 간격은 3시간으로 하는 것을 권장한다. 특히, 이 약 200mg을 고지혈제인 후 당화혈색소와 혈당에 영향을 미치며, 공복투여에 비하여 흡수가 증가하여, Cmax는 100%, AUC는 40%의 상승을 보였으므로 고지혈제를 투여하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
  - 7) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 감시제에 대해 율혈성심부전(NYHA 분류 III ~ IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 감시제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 율혈성심부전을 나타내지 않는 환자에 있어, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기투여한 경우의 예측은 분명하지 않다.
  - 8) 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발증에 및 약화증이 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군 1/523례).
  - 9) 무중증 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된 바 없다.
  6. 상호작용  
1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.  
2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린린 E 제제 및 그 유도체(알프로스타딘, 리아프로스트, 알파덱스 등)는 출혈을 조절할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하여야 사용한다.  
3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 플리마제, 에리스로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백질억제제(저해제 등)와의 병용에 의해 이 약의 혈중농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 강압, 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 하며, 또한 작용소와 같이 복용하지 않도록 주의한다.  
4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 혈중농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 강압 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.  
5) 이 약은 반신반백으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 하하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반신반백을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.  
6) 실로스타졸 100mg과 HMG-CoA 환원효소 저해제 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.  
7) 케토코나졸, 에리스로마이신, 오메프라졸: CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 Cmax는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 Cmax는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dihydro-cilostazole이 69% 증가하였다.)
  7. 임부 및 수유부에 대한 투여  
1) 동물실험(랫)에서 이상태반의 증가 및 출생시의 저체중, 사망의 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.  
2) 동물실험(랫)에서 유즙중으로의 이행이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.
  8. 소아에 대한 투여  
저체중출생아, 신생아, 영·유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).
  9. 고령자에 대한 투여  
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감람하는 등 주의한다.
  10. 과량투여시의 처리  
사람에게 있어 이 약의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부전증으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 이 약의 높은 단백질결합률에 의해 해독을 위해 투여된 이 약의 과량투여는 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 이 약의 경우 LD50은 마우스와 래트에서 5.0g/kg, 개에서 2.0g/kg 이다.
  11. 기타  
1) 신기능 장애 환자의 체내 동태: 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 일반정 100mg을 8일간 연속 투여한 경우 투여 시, 건강환자에 비해 이 약의 Cmax는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 혈장대사체의 Cmax는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 신장애 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.  
2) 중증 신기능 장애 환자에게는 신중히 투여한다.  
3) 신기능 장애 환자의 체내 동태: 경증 신장애 환자에게 실로스타졸 일반정 100mg을 1회 투여한 경우 투여 시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았으나 Cmax는 7% 감소, AUC는 8% 증가), 중등도 또는 중증 신기능 장애 환자에게는 신중히 투여한다.  
4) 비결합을 이용한 13주 및 52주 반복투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비결합의 경우 1주간 정맥투여한 임상시험에서 좌심실심내막, 우방심실외막 및 관상동맥의 변화가 나타났다. 혈중의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 병변이 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으나, 특히 개에서 독성발현이 크게 나타난다는 보고가 있다.  
5) 유전적으로 한자하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발생되는 SHR-SP(뇌졸중이 발생하기 쉬운 고혈압자견)를 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명: 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).
  12. 위험동물독성시험 정보  
사람의 실로스타졸일반정100밀리그램(한국유나이티드제약)과 대조군 프레타발생법(한국오츠카제약(주))을 2x2 교차시험으로 각각 1정과 1캡슐을 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 1회 투여하여 70일(공복), 68일(식후) 혈중 실로스타졸을 측정하고, 비교평가항목(AUC, Cmax)을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분(공복)                            | 비교평가항목                                                       |                          | 참고평가항목        |                 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|-----------------|
|                                   | AUC <sub>0-60h</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | Cmax( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax(hr)      | t1/2(hr)        |
| 대조약                               | 9.670 $\pm$ 4.034                                            | 0.724 $\pm$ 0.298        | 6.0(4.0~24.0) | 10.3 $\pm$ 5.9  |
| 시험약                               | 8.514 $\pm$ 2.915                                            | 0.612 $\pm$ 0.196        | 4.0(2.0~6.0)  | 16.2 $\pm$ 22.4 |
| 90% 신뢰구간*<br>(7주: log0.8~log1.25) | log0.8434~0.9370                                             | log0.8048~0.9494         | -             | -               |

(AUC, Cmax, t1/2: 평균값  $\pm$  표준편차, Tmax: 중앙값(범위), n=70)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정형시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax: 최고혈중농도

Tmax: 최고혈중농도 도달시간

t1/2: 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

| 구분(식후)                            | 비교평가항목                                                       |                          | 참고평가항목        |               |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|---------------|
|                                   | AUC <sub>0-60h</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) | Cmax( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax(hr)      | t1/2(hr)      |
| 대조약                               | 12.61 $\pm$ 3.99                                             | 1.576 $\pm$ 0.459        | 7.0(4.0~12.0) | 5.2 $\pm$ 2.4 |
| 시험약                               | 13.71 $\pm$ 3.78                                             | 1.410 $\pm$ 0.344        | 5.0(2.0~8.0)  | 6.5 $\pm$ 3.3 |
| 90% 신뢰구간*<br>(7주: log0.8~log1.25) | log0.9039~0.9792                                             | log0.8522~0.9656         | -             | -             |

(AUC, Cmax, t1/2: 평균값  $\pm$  표준편차, Tmax: 중앙값(범위), n=68)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정형시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax: 최고혈중농도

Tmax: 최고혈중농도 도달시간

t1/2: 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

【저장방법】 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 10정/병, 30정/병, 100정/병

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| 본 제품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다.                                         |
| * 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처에서 교환해 드립니다.      |
| * 제품에 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 의학정보부(02-516-6103)로 문의하시기 바랍니다. |