

써큐탈 정

실로스타졸 - 은행업건조엑스

■ 원료약품 및 분량 : 1정 중

- 유효성분 : 실로스타졸(별구) 100.0mg
은행업건조엑스(성구) 80.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호 알루미늄레이크, 황색203호 알루미늄레이크
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(7인), 소, 사육무인, 우유
- 기타첨가제 : 감질무수구산, 미질정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이(AMB녹색(80W41014), 치환화도하이드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스)

■ 성상

녹색의 달걀형 필름코팅정

■ 효능·효과

다음 질환에 대하여 실로스타졸 단독요법으로 효과가 불충분한 경우, 실로스타졸과 은행업건조엑스 제제의 병용요법에 대한 대용성

1. 만성동맥색소증(거기비행, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 괴양, 통증 및 냉감 등 허혈성 증상들의 개선
2. 뇌경색(심신성 뇌색전증 제외) 발생 후 재발예방

■ 용법·용량

이 약은 1회 용량으로 실로스타졸 100밀리그램과 은행업건조엑스 80밀리그램을 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대용성으로 투여한다. 통상 성인에 대하여 1일 2회, 1회 1정을 경구 투여한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 실로스타졸 투여로 인해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현될 수 있으므로 협심증의 증상(가슴통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기인간 임상 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸 투여군에서 협심증이 발현된 사례가 나타났다).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 위양증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 조차재출혈 등) 또는 그러한 소인(혈동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 중상등도약양병증, 조직질지 해고 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 2) 출혈성심부전 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 함 참조)
- 5) 이 약은 유효성을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 모당당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린딘 E₁ 제제 및 그 유도제(알프로스타딜, 리마프로스트 알파데스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
- 4) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 25mL/분)이 이 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다.)('기타'항 참조)
- 5) 당뇨병 또는 중증 간장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)('기타'항 참조)
- 6) 동맥도 또는 내장병 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
- 7) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(약상고혈압 등)
- 8) 신장병이 심신전환 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실제동 또는 다초점성심실 이상성동조 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
- 9) S자형 심실 중격이 있거나 위염이 있는 환자(특히 고령자)
- 10) S자형 심실 중격 환자에서 좌심실 유출로 폐색이 보고되었다. 실로스타졸 복용 시작 후 새로운 수축기 잡음 혹은 심장 중상의 발생 여부를 모니터링 한다.

4. 이상반응

- 1) 중대한 이상반응
 - (1) 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(기증상 : 두통, 구역, 구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 인두출혈, 혈뇨 등의 출혈 경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 출혈 경향 소인이 있는 환자 또는 항혈소판제 및 항응고제와 병용치료하는 환자에게 사용하기 전에 의사와 상담한다. 수술 3-4일전까지 이 약의 투여를 중단한다.
 - (2) 혈액계 : 병혈구감소증, 무구립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- (3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- (4) 출혈성심부전, 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 : 요통, 갑열, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막위출혈이 나타날 수 있다.
- (3) 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상심성 빈맥, 심실외 빈맥, 상심성 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 두근거림, 빈맥, 화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강령 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심장지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다. 좌심실 유출로 폐색(빈도 불명)
- (4) 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통 - 두근거림, 어지러움, 불면, 저린감, 두통, 두통, 무명압이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강령 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (5) 소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, T-GTP의 상승, 위염, 위궤양, 위궤출혈, 흑색변, 소화궤양, 지루성염, 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감, 위궤양 불쾌감 이 나타날 수 있다.
- (6) 혈액 및 림프계 : 적혈구감소증, 자색변형, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (7) 대사 및 영양계 : 인연부족, 말초부종, 통풍, 고지혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (8) 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 요통양상이 나타날 수 있다.
- (9) 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 쿠비동맥, 폐렴이 나타날 수 있다.
- (10) 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.
- (11) 피부 및 부속기 : 건조한 피부, 종기, 피부파괴, 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.
- (12) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 귀울림, 결막염이 나타날 수 있다.
- (13) 비뇨생식기계 : 단백뇨, 방광염, 방광염, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- (14) 신장 : 신부전, 신기능이상, 신기능 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.
- (15) 기타 : 때때로 발한, 부종, 가슴통증, 드물게 동통, 견대강, 팔말이 나타날 수 있다.

* : 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 미도발명으로 표시
3) 실로스타졸에 대한 국내 시판후조사 결과
실로스타졸의 국내 시판 후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 유해사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

- 가. 중증 및 말초신경계 이상 : 두통 2.77%(18례/650례), 불면(흥분) 0.15%(1례/650례) 나. 위장관계 이상 : 설사 0.46%(3례/650례), 구역 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 : 가려움증 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례) 라. 정신신경계 이상 : 경면 0.15%(1례/650례) 나. 심박 이상 : 두근거림 0.15%(1례/650례)
- 이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 경골증상 각 0.15%(1/649명), 1건이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 2건, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.
- 이 약의 시판 후 사용성적조사 결과 실로스타졸 및 은행업건조엑스 복합제인 이 약에 대해 시판 후에 781례를 대상으로 사용 성적조사자 진행되었다. 안전성 평가 결과 유해사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 439례(56.21%)에서 850건으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 40례(5.12%)에서 49건으로 나타났다. 중대한 약물유해반응이 4례(0.51%)에서 6건으로, 인두출혈이 2례(0.26%)에서 2건, 두통, 구역, 구토, 두근거림이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다. 예상하지 못한 약물유해반응은 7례(0.90%)에서 8건으로, 저혈구세포혈상증 2례(0.26%)에서 2건, 변비, 심폐비, 증동가, 출산, 인연부족, 결막출혈이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다.

5. 일반적 주의

- 1) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 이 약 투여 중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 강령 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

- 2) 환자에게 출혈과 가려운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈형협착의 초기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈형협착의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.
- 3) 이 약은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계작업 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.

6. 상호작용

- 1) 실로스타졸은 주로 큰 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.
- 2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린딘 E₁ 제제 및 그 유도제(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파데스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 티타나틴, 에리스로마이신, 케토코나졸, 칸소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 강령 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(사르타네, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 실로스타졸 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 실로스타졸 용량을 강령 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 실로스타졸에 인하여 반사반응으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디하이드로피리딘 계열수제발판제와 같이 반사반응을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫)에서 실로스타졸의 이상태가 증가 및 출생시 자체중, 사망 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여자에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫)에서 실로스타졸이 유즙 중으로 이행됨이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중증상아, 신생아, 영 - 유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

10. 과량투여시의 처리

사람에게 및 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 종종 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타졸이 높은 단백질결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 실로스타졸의 경구 LD50은 마우스와 랫드에서 > 5.0g/kg, 개에서 > 2.0g/kg 이다.

11. 저장성 및 주의사항

- 1) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 약작용을 원래 용기에 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약작용 오용에 의한 사고 발생이나 약품의 불질 처리의 혼인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 약품동등성시험 정보*

- 가. 시험약 실로스타졸 은행업건조엑스정100/80밀리그램 (콜마파(주))과 대조약 리브 신성(에스케이케미칼(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 실로스타졸 농도를 측정하고, 비교평가항목(AUC, C_{max}, T_{max})을 로그변환하여 통계처리하였고, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

[실로스타졸]

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-4hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	리넥스정 (에스케이케미칼(주))	10.42 ± 3.67	0.7521 ± 0.2068	4.00 (2.00~7.00)	12.25 ± 9.49
시험약	실로스타졸/은행염건조 엑스정100/80밀리그램 (콜마파(주))	11.15 ± 3.83	0.8646 ± 0.2170	4.00 (1.00~7.00)	10.79 ± 3.89
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 - log 1.25)		log 0.9975 - 1.1581	log 1.0795 - 1.2388		
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n = 39)					
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소변 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

[은행업건조엑스]

의약품동등성시험기준에 따른 시험약 실로스타졸/은행업건조엑스정100/80밀리그램 (콜마파(주))은 은행업건조엑스 성분에 대한 비교용량시험자료를 제출하였으나 대조약 리브신성(에스케이케미칼(주))과 용용양상이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 동등함을 입증하였다.

주1. 이 약은 콜마파(주) 실로스타졸/은행업건조엑스정100/80밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 콜마파(주)에 위탁 제조하였음.

13. 기타

- 1) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 감성제에 대해 출혈성심부전(NYHA 분류 III-IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 감성제에서의 생존율이 위약에 비해 낮았다는 보고가 있다. 또한, 출혈성심부전을 나타내지 않는 환자에서, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기 투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.
- 2) 비결을 이용한 실로스타졸의 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫드 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비결의 경우 1주간 정맥투여한 실험독성시험에서 좌심실심내막, 우심방심내막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동등에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성반응이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.
- 3) 실로스타졸의 경우 유전적으로 한자하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중) 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이온은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었지만(평균 수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).
- 4) 실로스타졸의 뇌경색 재발예방 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 이 약군에서 당뇨병의 발병에 더 취약해졌다고 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군 1/523례).
- 5) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해제 로바스타틴 80mg를 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해피 보고가 있다.
- 6) 우중추성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된 바 없다.
- 7) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 실로스타졸의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생률이 증가될 수 있으므로 필요시 적절히 감량한다. 특히, 고지혈제에서 실로스타졸의 흡수가 증가하여 C_{max}는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 고지혈제를 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
- 8) 신기는 장에 환자의 체내동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 100mg를 8일간 연속해서 경구투여 시, 건강한 성인에 비해 실로스타졸의 C_{max}는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 항상대신체의 C_{max}는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.
- 9) 간기는 장에 환자의 체내동태 : 실로스타졸을 경증 신장애 환자에게 100mg를 단회 경구투여시, 환자가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았음(C_{max}는 7% 감소, AUC는 8% 증가)
- 10) 케토코나졸, 에리스로마이신, 오메프라졸 : 실로스타졸과 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 C_{max}는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 C_{max}는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대체제인 3,4-dihydro-clostrazole이 69% 증가하였다.

■ 저장방법

기밀함, 실온(1-30℃)보관

■ 포장단위

30정/병, 300정/병

■ 사용기간

제조일로부터 24개월

■ 제조사

콜마파(주), 충청북도 제천시 바이오메탈2로 93

■ 제외리자

(주)동구바이오제약, 경기도 화성시 청남읍 제곡리2길 18

- * 약품을 사용하기 전에 첨부문서는 주의가 깊어지고 약품과 함께 보관하십시오.
- * 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회에서 고시한 소비자분쟁해결기준에 따라 교환 환불 받을 수 있습니다.
- * 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
- * 본 약품은 일정한 품질기준을 위한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기간 또는 유효기간이 경과되었거나 변형, 변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- * 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- * 부작용에 대해 조신은 한국약품안전관리원(1644-6223)에 할 수 있습니다.

이 첨부문서의 작성일(2019년 10월 22일)이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 약품동등성시험시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)이나 소비자상담실(080-611-8690 수신자부담)로 문의하시기 바랍니다.