

세레탈서방캡슐 100밀리그램 (실로스타졸) 200밀리그램

Celetal ER cap. 100mg (Cilostazol) 200mg

【원료약품 및 분량】

세레탈서방캡슐 100밀리그램 1캡슐 중

- 유효성분 : 실로스타졸(별규) 100.0mg
- 기타 첨가제 : 메타아크릴산-메타아크릴산메틸공중합체(1:2), 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그네솔, 시트르산, 에틸셀룰로오스, 카라기난, 캡슐, 폴리소크레이트80

세레탈서방캡슐 200밀리그램 1캡슐 중

- 유효성분 : 실로스타졸(별규) 200.0mg
- 기타 첨가제 : 메타아크릴산-메타아크릴산메틸공중합체(1:2), 미결정셀룰로오스, 스테아르산나그네솔, 시트르산, 에틸셀룰로오스, 카라기난, 캡슐, 폴리소크레이트80

【성 상】 흰색 또는 연한 황색의 과립을 포함하는 상하 흰색의 경질정제

【효능·효과】

1. 만성동맥색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 경양, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상 개선
2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제

【용법·용량】

실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다.
이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의 6)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, 장기기에 걸쳐 PRP(ressure rate product)를 의 미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸의 투여에서 협심증이 발현된 경례가 나타났다).

2. 다른 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초저출혈 등) 또는 그러한 소인(활동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 조직당뇨병약복용, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조절할 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(임부에 대한 투여 항 참조)

3. 다른 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린인 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트 알파렉스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조절할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
- 4) 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율 < 25mL/분)이 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다. (기타'항 참조)
- 5) 중증도 또는 중증 간부전 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다. (기타'항 참조)
- 6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해성분이 발현할 수 있다.)
- 7) 지속적인 고혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(약속고혈압 등)
- 8) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥 심실세동 또는 다조점성심실이상성방동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
- 9) S자형 심실 중격이 있거나 위협이 있는 환자(특히 고령자)
: S자형 심실 중격 환자에게 좌심실 유출로 폐색이 보고되었다. 실로스타졸 복용 시작 후 새로운 수축기 좁은 심장 중심의 발생 여부를 모니터링 한다.

4. 이상반응

- 서방정제에서 수집된 정보
만성동맥색증 환자를 대상으로 서방정제캡슐인 이 약을 투여한 임상시험에서 이 약을 투여한 후 보고된 이상반응은 대부분 일반정제의 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. 근골격계: 관절부기, 팔다리통증
미. 전신 및 투여 부위 이상: 흉부불편감
중대한 이상반응으로는 만성신부전, 심방세동, 뇌하수체저하증, 저혈당증, 실신, 대세포맥, 식도염, 삼일혈 제제 동기 기능불량이 보고되었으나 모두 이 약물과의 인과 관계는 없었다.
- 일반정제에서 수집된 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) 혈액계 : 범혈구감소증, 무관립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부근간, 흉부근간, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬의 투여 등 적절한 처치를 한다.
(4) 울혈성심부전, 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 : 두통증, 감열, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막위출혈이 나타날 수 있다.
(3) 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 심실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상심장 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 협압저하, 저위성저혈압, 때때로 심계항진, 빈맥, 좌관거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌혈액, 심장지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장기 보고되었다. 좌심실 유출로 폐색(반도불명)

- (4) 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통중증, 어지러움, 불면, 저림감, 드물게 졸음, 전진이나 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (5) 소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 위장염, 위문출혈, 흑색변, 소화불량, 지주장염, 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역 · 구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만

만감이 나타날 수 있다.

- (6) 혈액 및 림프계 : 적혈구중감소, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소관증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (7) 대사 및 영양계 : 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (8) 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤택난염이 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, 종기, 피부비대기 나타날 수 있다.
- (12) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 결막염이 나타날 수 있다.
- (13) 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- (14) 신장 : 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.
- (15) 기타 : 때때로 발한, 부종, 흉통, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.

* : 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 반도불명으로 표시

- 3) 실로스타졸 일반정제의 국내재심사결과
국내에서 시판후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 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), 불안(충분) 0.15%(1례/650례)
나. 위장관계 이상 : 설사 0.46%(3례/650례), 구역0.31%(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 : 심장확진 0.15%(1례/650례)
이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 적담증 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

- 4) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989~2015년)를 토대로 심라적분 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당상분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
감각기관계 : 감각저하

5. 일반적 주의

- 1) 실로스타졸의 뇌경색 환자에 대한 투여는 뇌경색의 증상이 안정된 후에 시작한다.
- 2) 뇌경색 환자에 대한 투여시 다른 항혈소판제 등과의 상호작용에 주의함과 동시에 고혈압이 지속되는 환자에 대한 투여도 신중히 해야 하며, 투여중에는 혈압을 충분히 조절해야 한다.
- 3) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 실로스타졸 투여중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 4) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주의시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 천혈수증을 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 주의시켜야 한다.
- 6) 음주와 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생률이 증가될 수 있으므로 공복시 투여하며, 식사와 약물투여간의 시간 간격을 3시간으로 하는 것을 권장한다. 특히, 이 약 200mg을 고지방식사 후 단회 투여한 결과, 공복투여에 비하여 흡수가 증가하여 Cmax는 100%, AUC는 40%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
- 7) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 감세제에 대해 출혈성심부전(VNHA 분류 III~IV)환자를 대상으로 한 위대대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 감세제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 출혈성심부전을 나타내지 않는 환자에서, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기투여한 경우의 예후는 분량하지 않다.
- 8) 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발생 및 악화율이 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군 1/523례).
- 9) 무중후성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된바 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), 프로스타글린인 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파렉스 등)는 출혈을 조절할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A44 저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 딜티아제, 에리스로마신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백질억제소 저해제 등)와의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감람, 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 하며, 또한 저용량주와 동시 복용하지 않도록 주의한다.
- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감람 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 반사민맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디하드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사민맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.
- 6) 실로스타졸 100mg과 HMG-CoA 환원효소 저해약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 7) 케토코나졸, 에리스로마신, 오메프라졸 : CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 Cmax는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마신 500mg과 병용투여시 Cmax는 47%, AUC는 73% 증가하였다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대체제인 3,4-dehydro-cilostazole이 69% 증가하였다.)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(여토끼)에서 이상태아의 증가 및 출생시의 자체중, 사망의 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있는 여성이 있는 여자에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(여토끼)에서 유충증후군의 이형이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

자체중출생량, 신장아, 영 · 유아, 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리능이 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 심부전으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살펴보고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 이 약이 높은 단백질결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것으로 보인다. 적절한 구토나 위세적으로 위를 비워야 한다. 이 약의 경우 LD50은 마우스와 랫드에서 >5.0g/kg, 개에서 >2.0g/kg 이다.

11. 의약품동등성시험 정보 *

가. 시험약 프레스로서방캡슐 100밀리그램(실로스타졸[콜마파마(주)]와 대조약 프레스로서방캡슐(실로스타졸)[한국오츠카제약(주)]을 2x2 교차시험으로 각각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 66명(남성) 및 60명(여성)의 혈중 실로스타졸을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max}, t_{1/2})를 로 2변환하여 통계처리하였을 때, 평균치와 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
<공복>

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{C_{0-24hr}} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	10.04±3.15	0.725±0.255	6.00 (4.00~12.00)	10.44±7.20
시험약	10.25±3.66	0.712±0.298	6.00 (3.00~12.00)	9.37±6.37
90% 신뢰구간* (2)준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9549 ~ 1.0545	log 0.8786 ~ 1.0365	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=66)				
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로 2변환한 평균치 차의 90%신뢰구간				

<식후>

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{C_{0-24hr}} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	12.39±3.64	1.463±0.384	7.00 (5.00~12.00)	5.27±1.67
시험약	12.29±3.67	1.524±0.434	7.00 (5.00~10.00)	5.36±1.73
90% 신뢰구간* (2)준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9672 ~ 1.0171	log 0.9877 ~ 1.0930	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=60)				
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로 2변환한 평균치 차의 90%신뢰구간				

나. 의약품동등성시험기종 제 7조제2항에 따라, 시험약 프레스로서방캡슐 200밀리그램(실로스타졸[콜마파마(주)]과 대조약 프레스로서방캡슐 100밀리그램(실로스타졸[콜마파마(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

* 이 약은 콜마파마® 프레스로서방캡슐 100, 200밀리그램(실로스타졸)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 콜마파마에 위탁 제조하였음.

12. 기타

- 1) 신기능 장애 환자의 체내 동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 일반정제 100mg을 8일간 연속해서 경구투여시, 건강한 성인에 비해 이 약의 Cmax는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 혈당상사체의 Cmax는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중증도 신장애 환자에서는 유의적인 차이가 없었다. 중증 신기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 2) 간기능 장애 환자의 체내 동태 : 경증 간장애 환자에게 실로스타졸 일반정제 100mg을 단회 경구투여 시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(Cmax는 7% 감소, AUC는 8% 증가). 중증도 또는 중증 간기능 저하 환자에게는 신중히 투여한다.
- 3) 비글을 이용한 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심성신내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심성신내막, 우심방신외막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심성신내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.
- 4) 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중이 발병되기 쉬운 고혈압자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이는 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36 개월

【포장단위】

세레탈서방캡슐 100밀리그램 : 30캡슐, 500캡슐
세레탈서방캡슐 200밀리그램 : 30캡슐, 200캡슐

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변형, 변색, 오일, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. (소비자상담실 : 080-850-3611~(2) 수신자부담)
※ 제품 설명서 작성일자 (하단에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.celltrionph.com) 또는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.

작성일자 C-2019.09.09

관리번호 C(A,D)C-11-01

제조의회사:

셀트리온제약
CELLTRION
충청북도 진천군 이월면 반지길 47-17

제조사:

콜마파마
충청북도 제천시 바이오킬로 93