

실로스코정

은행업건조엑스·실로스타줄

원료약품 및 그 분량 1정 중

• 유효성분 : 은행업건조엑스(생규) 60mg
실로스타줄(발규) 100mg

- 첨가제(타르색소) : 황색203호, 청색1호
- 첨가제(동물용색소) : 유당수화물(건강한 소의 유유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 스테아로산마그네슘, 오파드라이AMB녹색 (B0W41014), 저지한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

성상 녹색의 달걀형 필름코팅정

효능·효과

다음 질환에 대하여 실로스타줄 단독요법으로 효과가 불충분한 경우, 실로스타줄을 은행업건조엑스 제제의 병용요법에 대한 대체요법

- 만성동맥맥색증(거세거면, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등에 따른 경맥, 동통 및 냉감 등 허혈성 재증상의 개선)
- 뇌경색성신경성 뇌색전증 재발 후 재발억제

용법·용량

이 약은 1일 2회 용량으로 실로스타줄 100mg티그람과 은행업건조엑스 80mg티그람을 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대체요법으로 투여한다. 통상 성인에 대하여 1일 2회, 1회 1정을 경구 투여한다.

사용상의 주의사항

- 경고
이 약은 실로스타줄 투여로 인해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현될 수 있으므로 협심증의 증상(가슴통증 등에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기치에 걸쳐 PPIpressure rate product를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타줄 투여군에서 협심증이 발현된 경우가 나타났다).

- 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 출혈·혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초저체출혈 등) 또는 그러한 소인(혈동증 소화제임, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 중독성뇌막염병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 출혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임부 및 수유부에 대한 투여 함 참조)
이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당불해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

- 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린딘 E₁ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파맥스 등)를 투여중인 환자
- 혈장기간 증인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
- 관동맥 협착의 합병증 환자가 이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
- 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 < 25mL/분)이 이 약의 대사의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(가타함 참조)
- 중등도 또는 중증 신장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(가타함 참조)
- 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
- 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(인식고혈압)
- 심방이나 심실정맥 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심방빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실 이소박동 심의 환자, (가각의 연장이 있는 심장)
- S자형 심실 중격이 있거나 위험이 있는 환자(특히 교량자)
- S자형 심실 중격 환자에서 좌심실 유출로 폐쇄가 보고되었다. 실로스타줄 복용 시작 후 새로운 수축기 잡음 혹은 심실 중격상의 발생 여부를 모니터링 한다.

- 이상반응

- 중대한 이상반응

- 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상 : 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 소아출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 인두출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 출혈성 소인(이 약은 실로스타줄 및 항응고제와 병용치료하는 환자에게 사용하기 전에 의사와 상의한다. 수술 3~4일전에 이 약의 투여를 중단한다.

- 협착제 : 발규구강소증, 무라귀구증, 드물게 협소관강소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- (간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

- (출혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심방빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- (혈당, 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 기타의 이상반응

- (과민반응 : 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 파진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- (전신 : 오동, 감염, 요통, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막염출혈이 나타날 수 있다.
- (순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상심실 빈맥, 심실외 빈맥, 상심성 기아수축, 상심성 기와수축 등의 부정맥, 협착저하, 제위상지혈할, 때때로 두근거림, 빈맥, 환과거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강망 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심장지, 심근허혈, 심신, 장막류, 혈관확장이 보고되었다. 좌심실 유출로 폐색전(도발됨*))
- (장산신경계 : 불안, 신경통, 무라귀증, 이상한 꿈, 때때로 두통·두증감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 떨림이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강망 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 심이지장염, 심이지정염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화제임, 치주농양, 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역·구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감, 위장관 불쾌감 이 나타날 수 있다.
- (혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (대사 및 영양계 : 인단부증, 말초부증, 동통, 고지방혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤활낭염이 나타날 수 있다.
- (호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.
- (내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.
- (피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부부대, 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.
- (2) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀울증, 드물게 귀울림, 결막염이 나타날 수 있다.
- (3) 비노생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
- (4) 신장 : 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있다.
- (5) 기타 : 때때로 발한, 부종, 가슴통증, 드물게 동통, 관과감, 발열이 나타날 수 있다.

※ : 자발적 보고 또는 해에서 발생한 이상반응의 경우 빈도불명으로 표시

- 실로스타줄에 대한 국내 시판후조사 결과
실로스타줄의 국내 시판 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 유효해시제 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38%(5.24%)로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 29례에서 33%(4.47%)으로 다음과 같다.

가. 중증 및 말초신경계 이상 : 두통 2.77%(18례/650례), 불안(흥분) 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 부속기 이상 : 가려움증 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례) 라. 정신신경계 이상 : 경면 0.15%(1례/650례)

라. 심박 이상 : 두근거림 0.15%(1례/650례)

이 중 환자 허가요구에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격기상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격기상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

- 이 약의 시판 후 사용성적조사 결과

실로스타줄 및 은행업엑스 복합제인 이 약에 대해 시판 후에 781례를 대상으로 사용성적조사가 진행되었다. 안전성 평가 결과 유효해시제 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 439례(56.21%)에서 850건으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 40례(5.12%)에서 402건으로 나타났다. 중대한 약물유해반응이 4례(0.51%)에서 6건으로, 신약출혈이 2례(0.26%)에서 2건, 두통, 구역, 구토, 두근거림이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다. 예상하지 못한 약물유해반응은 7례(0.90%)에서 8건으로, 저혈레스타를혈중이 2례(0.26%)에서 2건, 빈비, 찬전색, 침강가, 속함, 인면홍조, 결막출혈이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다.

전문의약품

Cilosko Tab.

- 일반적 주의

- 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 이 약 투여 중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 강망 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 환자에게 출혈과 가려움, 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주의시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.
- 이 약은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주의시켜야 한다.

- 상호작용

- 실로스타줄은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2C8, CYP2C19에 의해 대사된다.
- 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린딘 E₁ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파맥스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(사메탄, 딜티아젠, 에리스로미신, 케토코나졸, 란소스타졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, H⁺-1 단백질분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타줄의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 강망 또는 저용량투여 시작하는 등 주의해야 한다.
- CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프롤, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 실로스타줄 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 실로스타줄 용량을 강망 또는 저용량투여 시작하는 등 주의해야 한다.
- 이 약은 실로스타줄로 인하여 반사빈맥으로 추가적인 치료요하고가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 약물이 있는 약물 또는 디하이드피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여

- 동물실험(켈트에서 실로스타줄의 이상태자 증가 및 출생시 체중증, 사망 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 동물실험(켈트에서 실로스타줄이 유충 증으로 이행됨이 보고되었으므로 투여 중에는 수유를 중단한다.

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

- 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

- 과량투여시의 처리

시험기에 있어 실로스타줄의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상 징후는 중증 두통, 설사, 지혈할, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살펴보고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타줄이 높은 단백질결합을 하기 때문에 혈액 투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 실로스타줄의 경우 LD50은 마우스의 랫트에서 5,00g/kg, 개에서 2,00g/kg 이다.

- 이상상의 주의사항

- 직식실험을 파하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀폐하여 보관한다.
- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 약물품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약물용 오용에 의한 사고 발생이나 약물품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

- 약품동등성시험 결과*

가. 시험약 징크실로정 (㈜제뉴파마)과 대조약 리넥스징(에스케이케이약품)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 강강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 실로스타줄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 2번변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.897±에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. [실로스타줄]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-∞} tr (μg · hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리넥스정 (에스케이케이약품)	10.42±3.67	0.7521± 0.2068	4.00 (2.00~7.00)	12.25 ± 9.49
시험약	징크실로정 (제뉴파마)	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 까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

[은행업엑스]

약품동등성시험기준에 따른 시험약 징크실로정(㈜제뉴파마)의 은행업엑스 성분에 대한 비교용량시험자료를 제출하였으며 대조약 리넥스징(에스케이케이약품)과 용량상양이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 동등함을 입증하였다.

※ 이 약은 ㈜제뉴파마 징크실로정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜제뉴파마에 위탁 제조하였음.

- 기타

- 실로스타줄은 PDE II 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE II 저해작용을 가지는 강성제에 대해 출혈성심부전(NH-A 분류 II ~N)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE II 저해작용을 가지는 강성제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 출혈성심부전을 나타내지 않는 환자가 있어, 실로스타줄을 포함한 PDE II 저해제를 장기 투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.
- 비글을 이용한 실로스타줄의 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실신맥의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었다. 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실신맥, 우심방심방막 및 관상동맥의 변화가 나타났다. 원숭이의 경우 중증 좌심실신맥의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타났다는 보고가 있다.
- 실로스타줄의 경우 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SH-R SP-뇌졸중군이 발증하기 쉬운 고혈압 자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합임시군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균 수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).
- 실로스타줄의 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 이 약군에서 당뇨병의 발증에 및 약화율이 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군1/523례).
- 실로스타줄 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해제 로바스타틴 80mg를 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 무중증성 뇌경색에 대하여 실로스타줄의 뇌경색 재발억제효과에 대한 시험은 실시된 바 없다.
- 음식물과 함께 이 약을 병용한 실로스타줄의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생률이 증가될 수 있으므로 필요시 적절히 감량한다. 특히, 고지방식에서 실로스타줄의 흡수가 증가하여 C_{max}는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
- 신기능 장애 환자의 체내동태 : 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타줄 100mg를 8일간 연속투여 경구투여 시, 건강한 성인에 비해 실로스타줄의 C_{max}는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 혈청대사체의 C_{max}는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.
- 간기능 장애 환자의 체내동태 : 실로스타줄을 경증 간장애 환자에게 100mg를 단회 경구투여시, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(C_{max}는 7% 감소, AUC는 8% 증가).
- 케토코나졸, 에리스로미신, 오메프라졸 : 실로스타줄과 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 C_{max}는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로미신 500mg과 병용투여시 C_{max}는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dihydro-dicloazolin이 69% 증가하였다.

제정방법 7밀용기, 실온(~30℃)보관

포장단위 30정/병, 300정/병

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

제제자 ㈜제뉴파마 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

- 부작용 피해구제 신청 : 한국인민유전관리원(1644-6223, 14-3330)
- 반드시 항부작용을 일으키는 약물(복합제)이고, 항부작용은 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- 반드시 사용기한의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 유효한 사용법을 모르거나 사용방법이 없는 경우 반드시 의사·약사의 상담 후 사용하십시오.
- 본 제품의 품질관리 문의사항은 080-5811-5800으로, 기타 제품관리 문의사항은 02714-0091로 연락하시기 바랍니다.

- 만약 구입시 사용(유)기한이 지나거나 변질변패오염되었거나 손상된 약품들은 약국개설자 및 약품판매대리자에게만 교환하여 드립니다.
- 본사는 제품을 책임된 시행에 따라 고객상담 전용창구(전화 080-719-2000)를 운영하고 있습니다.

- 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서 작성날짜일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kuhnlbopnam.com)에서 확인하실 수 있습니다.
- 약품용 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 약품통합정보시스템(https://medug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.

작성년월일: 2022.11.16
 280045(9)

