

말초혈액순환의 개선제

바소넥 신정

(실로스타졸/은행엽)

【원료약품 및 그 분량】이 약 1정 중

유효성분 : 실로스타졸(발규).....100.0mg

은행엽건조엑스(생규).....80.0mg

점가제(타르색소) : 황색203호, 청색1호

점가제(동물유래) : 유방수화물(소, 우유)

기타점가제 : 미알장성클로루오스, 경질우유수산, 저지한도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산나트륨, 오

파드라이AM9녹색(90W4104)

【성상】 녹색의 둥글형 필름코팅정

【효능·효과】

다음 질환에 대하여 실로스타졸 단독요법으로 효과가 불충분한 경우, 실로스타

타졸과 은행엽건조엑스 제제의 병용요법에 대한 대체요법

1. 만성동맥폐색증(바가씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병 등)

에 따른 개량, 통통, 냉감 등 허혈성 증상상의 개선

2. 뇌경색(신생성 뇌색전증 제외) 발생 후 재활역제

【용법·용량】

이 약은 1일 용량으로 실로스타졸 100밀리그램과 은행엽건조엑스 80밀리그램

을 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대체요법으로 투

여한다. 통상 성인에 대하여 1일 2회, 1회 1정을 경구 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약은 실로스타졸 투여로 인해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현될 수 있

으므로 협심증의 증상(가슴통증 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경

색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate

product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸 투여구

에서 협심증이 발현된 경례가 나타났다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객

혈, 초차제출혈 등) 또는 그러한 소인(항응고성 소화궤양, 최근 6개월 이내에

출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는

고혈압)이 있는 환자(출혈을 조정할 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 수유부

에 대한 투여) 항 점진)

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance),

Lapo 유당불내호소 결핍증(Lapo lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스

흡수장애(glucose-galactose malsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우

로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E 제제 및 그 유도체(알프로스

타일, 리마프로스트, 알파맥스 등)를 투여중인 환자

2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조정할 우려가 있다)

3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을

유발할 가능성이 있다)

4) 중증 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 < 25mL/분)이 이 약의 대사의 혈중

농도가 상승될 수 있다(기타 항 점진)

5) 중증도 또는 중증 간장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다(기

타 항 점진)

6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다)

7) 지상적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(약성고혈압 등)

8) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는

다른 부정맥성심실이상성맥동 환자, A-V결핵의 연장이 있는 환자

9) S자형 심실 중격이 있거나 위험이 있는 환자(특히 고령자) S자형 심실

중격 환자에서 좌심실 유출로 폐쇄가 보고되었다. 실로스타졸 복용 시작

후 새로운 수축기 잡음 혹은 심장 증상의 발생 여부를 모니터링 한다.

4. 이상반응

1) 중대한 이상반응

(1) 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(뇌지출증 : 두통, 구역, 구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 폐파열, 폐허혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저

출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지

하고 적절한 처치를 한다. 출혈성 소인이 있는 환자 또는 항혈소판제 및 항

응고제와 병용치료하는 환자에게 사용하기 전에 의사와 상의한다.

수술 3~4일전에 이 약의 투여를 중단한다.

(2) 혈액계 : 병혈구감소증, 무과립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증,

재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되

는 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 부신피질

호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

(4) 출혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심실빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이

상이 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.

(6) 기타의 이상반응

(1) 과민반응 : 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증(이

나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다).

(2) 전신 : 요통, 갈증, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막위출혈이 나타날

수 있다.

(3) 순환기계 : 심장세동, 심장정지, 상심실 빈맥, 심실위 빈맥, 상심실 기외

수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 협일저하, 체위성저혈압, 때때로 두근거

림, 빈맥, 화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감

량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지

않으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈

관확장이 보고되었다. 좌심실 유출로 폐색(변도불명*)

(4) 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통, 두드림, 어

지러움, 불면, 자러짐, 드물게 졸음, 떨림이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는

감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(5) 소화기계 : 대변이상의 소화불량, 단식증, 심이차장장애, 심이차장

염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 위궤양, 위궤양 출혈, 흑색변, 소화궤양, 치주동

양 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽

만감, 위장관 병폐가 나타날 수 있다.

(6) 혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반반, 출혈시간장애, 고혈소판증, 호

산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.

(7) 대사 및 영양계 : 안과부증, 말초부종, 통풍, 고지혈증, 드물게 혈당상

승이 나타날 수 있다.

(8) 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 유방염이 나타날 수 있다.

(9) 호흡기계 : 기침증상, 인두염, 비염, 전신, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.

(10) 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.

(11) 피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부부대, 알레르기성 피부반응

이 나타날 수 있다.

(12) 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 귀울림, 결막염이 나타날 수 있다.

(13) 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질염, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.

(14) 신장 : 신부전, 신기능이상, 질액에 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나

타날 수 있다.

(15) 기타 : 때때로 발한, 부종, 가슴통증, 드물게 통증, 권태감, 발열이 나타

날 수 있다.

*: 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 빈도불명으로 표시

3) 실로스타졸에 대한 국내 시판후조사 결과

실로스타졸의 국내 시판 후 조사기간 동안 660례를 대상으로 실시한 안전

성 평가 결과, 유해사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건

(52.4%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물

유해반응 발현율은 28례에서 32건(44.4%)으로 다음과 같다.

가. 중추 및 말초신경계 이상 : 두통 277례(12%)/660례, 불면(불안) 155

(11%) /660례)

나. 위장관계 이상 : 설사 146례(31%) /660례, 구역(33.1%) /660례, 소화불

량 155례 (11%) /660례, 구토 155례(11%) /660례, 식욕부진 155례(11%) /660례, 복

통 155례 (11%) /660례)

다. 위장관계 이상 : 설사 146례(31%) /660례, 구역(33.1%) /660례, 소화불

량 155례 (11%) /660례, 구토 155례(11%) /660례, 식욕부진 155례(11%) /660례, 복

통 155례 (11%) /660례)

다. 피부 및 부속기관 이상 : 가려움증 155례(11%) /660례, 발진 155례(11%) /660례

라. 정신신경계 이상 : 중환 155례(11%) /660례)

마. 심박 이상 : 두근거림 155례(11%) /660례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반

응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각각 155

(11%) /660례, 12건(1.8%)이며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토,

골격이상, 출혈이 각각 155례(11%) /660례, 12건(1.8%)이었다.

4) 이 약의 시판 후 사용성적조사 결과

실로스타졸 및 은행엽엑스 복합제인 이 약에 대해 시판 후에 781례를 대

상으로 사용성적조사가 진행되었다. 안전성 평가 결과, 유해사례 발현율은

인과관계 여부와 상관없이 433례(52.1%)에서 660건으로 보고되었다. 이 중

약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 42례(5.12%)

에서 49건으로 나타났다. 중대한 약물유해반응이 4례(0.51%)에서 6건으로,

안저출혈이 2례(0.26%)에서 2건, 두통, 구역, 구토, 두근거림이 각각 1례

(0.13%)에서 12례씩 나타났다. 예상하지 못한 약물유해반응은 7례(0.90%)에서

8건으로, 저클레스타졸염이 2례(0.26%)에서 2건, 빈뇨, 침반핵, 침증가, 숨

참, 안면홍조, 결막출혈이 각각 1례(0.13%)에서 12례씩 나타났다.

1) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 이 약 투여 중 파도한 맥박수 증

가나 나타날을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우

에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액학적 조기발

현을 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.

3) 이 약은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하

도록 주의시켜야 한다.

6. 상호작용

1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의

해 대사된다.

2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우

로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E 제제 및 그 유도체(알프로스

타일, 리마프로스트, 알파맥스 등)는 출혈을 조정할 우려가 있으므로 혈액

응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.

3) CYP3A4저해제인 CYP2C19저해제(에리트로, 딜티아제, 에리스로마이신, 케토

코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, H₂-1 단백질분해효

소 저해제 등)와 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용

이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량 또는 저용량부터 시작하

는 등 주의해야 한다.

4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과 병용에

의해 이 약의 실로스타졸 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있

다. 병용하는 경우에는 실로스타졸 용량을 감량 또는 저용량부터 시작하

는 등 주의해야 한다.

5) 이 약은 실로스타졸로 인하여 반사빈맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을

가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디하

드로파리딘제 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와

병용할 때 주의가 필요하다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(랫)에서 실로스타졸의 이상태자 증가 및 출생시 저체중, 사망

증가가 보고되었으며 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게

는 투여하지 않는다.

2) 동물실험(랫)에서 실로스타졸이 유즙 중으로 이행됨이 보고되었으며

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 감량하는 등 주의한다.

10. 과량투여시의 처리

사람에게 있어 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급

성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부전증

으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살펴보고 지지 및 보조적인 치료를 행한다.

실로스타졸이 높은 단백질결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효

과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위식적으로 위를 비워야 한다.

실로스타졸의 경우 LD50은 마우스와 랫드에서 500g/kg, 개에서 200g/kg 이다.

11. 저장상의 주의사항

1) 조사일정을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용

에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래

의 용기에 보관한다.

12. 의약품동등성시험 정보¹⁾

가. 시험약 정교설로정 (콜마파마(주))과 대조약 리넥신정(에스케이(주))

를 80 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여

39명의 혈중 실로스타졸을 측정한 결과, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 로그

변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25

이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

[실로스타졸]

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-8hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	리넥신정 (에스케이(주))	10.42±3.67	0.7521±0.2008	4.00 (2.00~7.00)	12.25 ± 9.49
시험약	정교설로정 (콜마파마(주))	11.15±3.83	0.8046±0.2170	4.00 (1.00~7.00)	10.79 ± 3.89
90% 신뢰구간 ²⁾					
(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 정량시간 17시간의 혈중농도(시간곡선면적)
C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[은행엽엑스]

의약품동등성시험기준에 따른 시험약 정교설로정(콜마파마(주))의 은행엽엑스

성분에 대한 비교용량시험자료를 제출하였으며 대조약 리넥신정(에스케이(주))과

비교용량시험자료가 제출하였다. 이에 따라 해당자료로서 동등함을 입증

하였다. 주 1, 이 약은 콜마파마(주) 정교설로정과 동일한 원료를 사용하여

동일한 제조방법으로 전 공정을 콜마파마(주)에 위탁 제조하였음.

13. 기타

1) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저

해작용을 가지는 감성제에 대해 출혈성심부전(NYHA 분류 III ~ IV)환자를

대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는

감성제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 출혈

성심부전을 나타내지 않는 환자에서, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저

해제를 장기 투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.

2) 비글을 이용한 실로스타졸의 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고

용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독

성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫드 및 흰

송이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험

에서 좌심실심내막, 우심방신염 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 흰송

이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저

해제와 혈관확장제의 경우에도 동등에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특

히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.

3) 실로스타졸의 경우 유전적으로 한자형이 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발

병되는 하위SP(뇌졸중)이 발생할기 쉬운 고혈압 자연발생 랫드, stroke-prone

spontaneously hypertensive rats에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해

생