

항혈소판제

리넥신

전문 의약품
분류번호 : 339

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

- 유효성분: 실로스타졸(LP) 100mg
- 은행엽건조엑스(생규) 80mg
- 첨가제(타르색소): 황색203호, 청색1호, 청색2호
- 기타첨가제: 미결정셀룰로오스 PH101, 미결정셀룰로오스 PH102, 유당 수화물, 경질무수구산, 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스, 히드록시 프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이초록(80W41101)

【성상】 연한 연두색의 달걀형 필름코팅정

【효능·효과】

다음 질환에 대하여 실로스타졸 단독요법으로 효과가 불충분한 경우, 실로스타졸과 은행엽건조엑스 제제의 병용요법에 대한 대체요법

1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병 등)에 따른 괴양, 통통 및 냉각 등 허혈성 증상상의 개선
2. 뇌경색(심인성 뇌색전증 제외) 발생 후 재발억제

【용법·용량】

이 약은 1회 용량으로 실로스타졸 100mg과 은행엽건조엑스 80mg를 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대체요법으로 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(가슴통증 등)에 대한 문진을 주기있게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시점에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다.).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초지체출혈 등) 또는 그러한 소인(혈동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다.)
- 2) 울혈성심부전 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 투여할 참조)
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E 제제 및 그 유도제(알 프로스타딜, 리마프루스트 일파덱스 등)를 투여중인 환자

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 꾀한 제품입니다. 만약 구입시 변질·변패·오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.
- 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com/ls)나 제품상담전화번호를 통하여 확인할 수 있습니다.
- 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- 자세한 사항은 '의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
- 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국약사협회안전재원에 할 수 있습니다. **신청방법** ☎ 1644-6223, 14-3330 ☐ karp.drugsafe.or.kr
- 신청대상** 의약품부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족 **보상범위** 사망일시보상금, 장애비, 장애일시보상금, 진료비



제조회
SK 케미칼
Life Science Biz.
에스케이이케이칼(주)
충청북도 청주시 흥덕구 신덕로 149

자세한 문은의 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.
제품상담 전용전화(무료):080-021-3131

- 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 약의 대사물의 혈중농도가 상승될 수 있다.(기타항 참조)
 - 5) 중등도 또는 중증 간장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.) (기타항 참조)
 - 6) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
 - 7) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(약성고혈압 등)
 - 8) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실이상성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
 - 9) S자형 심실 증격이 있거나 위험이 있는 환자(특히 고령자)
- S자형 심실 증격 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(초기증상: 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 인지출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 출혈성 소인이 있는 환자는 항혈소판제 및 항응고제와 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 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) 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: 요통, 갑염, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골관통, 복막위출혈이 나타날 수 있다.
 - (3) 순환기계: 심방세동, 심방조동, 상심성 빈맥, 심실위 빈맥, 상심성 기외수축, 상심성 기외수축 등의 부정맥, 혈관지하, 체위성저혈압, 때때로 두근거림, 빈맥, 환곤거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감압 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를

2009. 11. 4, 작성
※2022. 3. 15, 개정
(Ver.008)

한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심장지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다.

최심상 우울증 폐쇄(비드볼명*)

- (4) 정신신경: 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통, 두중감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 떨림이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 강랑 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (5) 소화기계: 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장염, 심이차장, 식도염, y-GTP의 상승, 구역, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화장애, 지주농양, 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감, 위장관 불쾌감이 나타날 수 있다.
- (6) 혈액 및 림프계: 적혈구증가증, 자색반점, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.
- (7) 대사 및 영양: 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지혈혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.
- (8) 근골격계: 근육통, 관절통, 골통, 윗팔근염이 나타날 수 있다.
- (9) 호흡기계: 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.
- (10) 내분비계: 당뇨병이 나타날 수 있다.
- (11) 피부 및 부속기: 건조한 피부, 증가, 피부비대, 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.
- (12) 감각기계: 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 귀울림, 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, 가슴통증, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.

*자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 비드볼명으로 표시

3) 실로스타졸에 대한 국내 시판후조사 결과

실로스타졸의 국내 시판 후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 유효사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)에 해당하고 있다.

가. 중추 및 말초신경계 이상: 두통 2.77%(18례/650례), 불안(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 부속기 이상: 가려움증 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)

라. 정신신경계 이상: 경면 0.15%(1례/650례)

마. 심박 이상: 두근거림 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.

4) 이 약의 시판 후 사용성적조사 결과

실로스타졸 및 은행염건조엑스 복합제인 이 약에 대해 시판 후에 781례를 대상으로 사용성적조사가 진행되었다. 안전성 평가 결과 유효사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 439례(56.21%)에서 850건으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 40례(5.12%)에서 493건으로 나타났다. 중대한 약물유해반응이 4례(0.51%)에서 6건으로, 안저출혈이 2례(0.26%)에서 2건, 두통, 구역, 구토, 두근거림이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다. 예상하지 못한 약물유해반응은 7례(0.90%)에서 8건으로, 저혈색소테를혈증(2례(0.26%)에서 2건, 빈혈, 침번색, 침증가, 습진, 안면홍조, 결막출혈이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다.

5. 일반적 주의

- 1) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에게 이 약 투여중 과도한 맥박 수 증가가 나타났을 경우에는 협심증이 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 강랑 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 2) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발진, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 천혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단하여야 한다.
- 3) 이 약은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.

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 E₂ 제제 및 그 유도체(알프로스타디, 리마프로스타, 알피덱스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.
- 3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(에티미딘, 딜티아제, 에리스로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 트라코나졸, 비도솔, 오메프라졸, HIV-1 단백질해소제 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 강랑 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.
- 4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(사시타이드, 미다졸람)과의

병용에 의해 이 약의 실로스타졸 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 실로스타졸 용량을 강랑 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.

5) 이 약은 실로스타졸로 인하여 반사반백으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사반백을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.

7. 임부 및 수유에 대한 투여

- 1) 동물실험(랫)에서 실로스타졸의 이상태자 증가 및 출생시 저체중, 사망 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 동물실험(랫)에서 실로스타졸이 유즙중으로의 이행률이 보고되었으므로 모유 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 강랑하는 등 주의한다.

10. 광량투여시의 처치

사람에게 있어 실로스타졸의 급성 광량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 광량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부전증으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살펴보고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타졸이 높은 단백질결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 실로스타졸의 경우 LD50은 마우스와 랫트에서 >5.0g/kg, 개에서 >2.0g/kg 이다.

11. 저장상의 주의사항

- 1) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 약품용을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약품용 오염에 의한 약 발생이나 약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

- 1) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 강심제에 대해 율혈성부전(NYHA 분류 III ~ IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한 율혈성부전증을 나타내지 않은 환자에 있어, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기투여한 경우의 예측은 분명하지 않다.
- 2) 비글을 이용한 실로스타졸의 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성영양은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실심내막, 우심방심내막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다고 보고 있다.
- 3) 실로스타졸의 경우 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중유발성 hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명: 약 이군 40.2주, 대조군 43.5주).
- 4) 실로스타졸의 뇌경색 재발예방 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 이 약군에서 당뇨병의 발병에 및 약해가 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군 1/523례).
- 5) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해제 로바스타틴 80mg 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.
- 6) 무중추성 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 강랑한다. 특히, 고지방식에서 실로스타졸의 흡수가 증가하여 C_{max}는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.
- 8) 신기능 장애 환자의 체내동태: 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 100mg를 8일간 연속해서 경구투여 시, 건강한 환자(위약에 비해 실로스타졸의 C_{max}는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 활성대사체의 C_{max}는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 경증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.
- 9) 간기능 장애 환자의 체내동태: 실로스타졸을 경증 간장애 환자에게 100mg를 단회 경구투여시, 혈중농도가 건강한 환자와 차이를 보이지 않았다(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 병용투여 시 대사체인 3,4-dihydro-clostrazole이 69% 증가하였다.

【저장방법】 직립용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기한】 기밀봉지에 별도 표기

【포장단위】 30정/병, 300정/병