

리넥신 처방정

실로스타졸, 은행엽건조엑스

전문 의약품
분류번호 : 339

【원료약품 및 그 분량】이 약 1정 중

- 유효성분: 실로스타졸(JP) 200mg
은행엽건조엑스(생규) 160mg
- 첨가제(타르색소): 황색203호, 청색2호, 청색호
- 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 히프록셀로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 경질무수규산, 스티어린산마그네슘, 오파드라이AMB조록색(80W610012)

【성상】연두색의 타원형 서방성 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, 동통 및 냉감 등 허혈성 증상상의 개선
2. 뇌경색(심인성 뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제

【용법·용량】

이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용 하며, 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. 이 약은 1회 용량으로 실로스타졸 100mg과 은행엽건조엑스 80mg을 1일 2회 병용투여시 효과가 충분한 성인 환자에 대하여 대체요법으로 투여한다. 통상 성인에 대하여 1일 1회, 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 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시점에서, 장기간에 걸쳐 PRP(platelet reactivity product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 조차제출혈 등) 또는 그러한 소인(혈중응고 소회장애, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 중식당뇨.망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조절할 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 투여형 참조)
- 5) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
- 6) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(우로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트 알파벡스 등)를 투여중인 환자
- 2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조절할 우려가 있다)
- 3) 관동맥 협착의 합병증 환자가 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.)(‘기타’항 참조)
- 5) 중등도 또는 중증 간장애 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다.)(‘기타’항 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 다조점성심실이상성방동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
- 9) S자형 심실 증격이 있거나 위험이 있는 환자(특히 고령자)
 - S자형 심실 증격 환자에서 좌심실 유출로 폐색이 보고되었다. 실로스타졸 복용 시작 후 새로운 수축기 잡음 혹은 심장 증상의 발생 여부를 모니터링 한다.

4. 이상반응

4.1 이 약에서 보고된 이상반응

이 약에 대한 안전성은 만성동맥폐색증 환자를 대상으로 12주간 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조(대조약: 리넥신정), 병행설계, 제 3상 임상시험(N=169)에서 평가 되었다. 이상반응을 발현율은 이 약 투여군 22.35%(19/85명, 30건), 리넥신정 투여군 39.29%(33/84명, 53건)이었다. 시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응(ADR)은 이 약을 투여한 환자 중 9명(10.59%, 11건), 리넥신정을 투여한 환자 중 13명(15.48%, 19건)에서 발생하였다. 시험군과 대조군 모두에서 임상시험용 약품과 관련된 있는 중대한 이상반응은 나타나지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 이 약 투여군에서 두통 6명(7.06%, 6건), 비인두염 4명(4.71%, 5건), 어지러움 3명(3.53%, 3건)이 발생했다. 리넥신정 투여군에서는 두통 9명(10.71%, 9건), 두근거림 3명(3.57%, 3건), 어지러움, 비인두염, 설사, 목통증, 가려움증 2명(2.38%, 2건) 등 있었다. 이상반응은 대체로 경증에서 중등증으로 나타났다.

【표1】임상시험에서 1%이상 보고된 이상반응

기관계 분류	리넥신시방정 (N=85)	리넥신정 (N=84)
신경계 장애	9(10.59)	11(13.10)
두통	6(7.06)	9(10.71)
어지러움	3(3.53)	2(2.38)
뇌경색	0(0.00)	1(1.19)
감염 및 기생충 감염증	6(7.06)	3(3.57)
비인두염	4(4.71)	2(2.38)

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 변질·변패·오손된 제품이 발견된 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.
- 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- 자세한 사항은 의약품통합정보시스템(inedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.
- 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국약품안전관리원에 할 수 있습니다. **신청방법** ☎ 1644-6223, 14-3330/☐ karp.drugsafe.or.kr

【진정대상】 의약품부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족 **【분당법인】** 사망일시보상금, 장애비, 장애일시보상금, 진료비



자세한 문의를 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.

제품상담 전용전화(무료):080-021-3131

감염성 관절염	0(0.00)	1(1.19)
위장염	1(1.18)	0(0.00)
급성 신우신염	1(1.18)	0(0.00)
위장관 장애	5(5.88)	4(4.76)
설사	2(2.35)	2(2.38)
소화불량	1(1.18)	1(1.19)
상복부 통증	0(0.00)	1(1.19)
미란성 위염	1(1.18)	0(0.00)
오심	1(1.18)	0(0.00)
근골격계 및 결합조직 장애	1(1.18)	5(5.95)
목통증	0(0.00)	2(2.38)
관절통	0(0.00)	1(1.19)
서혜부 통증	0(0.00)	1(1.19)
관절부기	0(0.00)	1(1.19)
근골격 통증	1(1.18)	0(0.00)
근육통	0(0.00)	1(1.19)
피부 및 피하조직 장애	1(1.18)	4(4.76)
가려움증	0(0.00)	2(2.38)
전신 발발 피부염	0(0.00)	1(1.19)
점상출혈	1(1.18)	0(0.00)
발진	0(0.00)	1(1.19)
피부 병변	0(0.00)	1(1.19)
전신 장애 및 투여부위 병태	2(2.35)	2(2.38)
부종	1(1.18)	1(1.19)
얼굴 부종	1(1.18)	0(0.00)
말초 부기	0(0.00)	1(1.19)
말초 부종	1(1.18)	0(0.00)
대사 및 영양 장애	1(1.18)	3(3.57)
탈수	1(1.18)	0(0.00)
고혈당증	0(0.00)	1(1.19)
고칼륨혈증	0(0.00)	1(1.19)
고지혈증	0(0.00)	1(1.19)
손상, 족목 및 시술 합병증	0(0.00)	3(3.57)
타박상	0(0.00)	1(1.19)
얼굴뼈 골절	0(0.00)	1(1.19)
인대 파열	0(0.00)	1(1.19)
외상성 두개 내 출혈	0(0.00)	1(1.19)
심장 장애	0(0.00)	3(3.57)
두근거림	0(0.00)	3(3.57)
눈 장애	1(1.18)	2(2.38)
눈통증	1(1.18)	0(0.00)
망막 장애	0(0.00)	1(1.19)
유리체 부유물	0(0.00)	1(1.19)
호흡기 흉곽 및 경격 장애	2(2.35)	1(1.19)
기침	0(0.00)	1(1.19)
호흡기관	1(1.18)	0(0.00)
구인두 통증	1(1.18)	0(0.00)
혈관 장애	0(0.00)	2(2.38)
기립성 저혈압	0(0.00)	1(1.19)
말초동맥 폐색성 질환	0(0.00)	1(1.19)
실험실검사치	0(0.00)	1(1.19)
혈액 크레아티닌 증가	0(0.00)	1(1.19)
혈액 소염 증가	0(0.00)	1(1.19)
귀 및 내이 장애	0(0.00)	1(1.19)
현기증	0(0.00)	1(1.19)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(남종 및 용종 포함)	0(0.00)	1(1.19)
허 신생물	0(0.00)	1(1.19)
정신 장애	0(0.00)	1(1.19)
환청	0(0.00)	1(1.19)
신장 및 요로 장애	0(0.00)	1(1.19)
소변이상	0(0.00)	1(1.19)

4.2 실로스타졸과 은행엽엑스 일반정에서 보고된 이상반응

1) 중대한 이상반응

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

(2) 혈액계: 범혈구감소증, 무과립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 감시를 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) 괴반반응: 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증 등이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

(2) 전산: 뇌통, 갑골, 요한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막염/복통 등이 나타날 수 있다.

(3) 순환기계: 심방세동, 심방조동, 상실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상실성 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 두근거림, 빈맥, 환각거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다. 좌심실 유출로 폐쇄(비도발명*)

(4) 정신신경계: 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통, 두중감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 떨림이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(5) 소화기계: 대변이상, 소화불량, 입맛저, 위장염, 심야지잠장애, 심야시각염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 대장염, 잇몸출혈, 흑색변, 심야시각장애, 치주농양, 위궤양, 허부증, 때때로 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 쓰쓰림, 복부팽만감, 위장관 불쾌감이 나타날 수 있다.

(6) 혈액 및 림프계: 적혈구감소증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.

(7) 대사 및 영양계: 안면부종, 말초부종, 흉종, 고지방혈증, 드물게 혈당 상승이 나타날 수 있다.

(8) 근골격계: 근육통, 관절염, 골통, 유헤랑염이 나타날 수 있다.

(9) 호흡기계: 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.

(10) 내분비계: 당뇨병이 나타날 수 있다.

(11) 피부 및 부속기계: 건조한 피부, 홍조, 피부비대, 알레르기성 피부반응이 나타날 수 있다.

(12) 감각기계: 악시, 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 비도발명으로 표시

3) 실로스타졸에 대한 국내 시판후조사 결과

실로스타졸의 국내 시판 후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가결과 유효사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

가. 중증 및 말초신경계 이상: 두통 2.77%(18예/650례), 불면(환)증 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)
마. 심박 이상: 두근거림 0.15%(1례/650례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 사례로 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증상 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

4) 실로스타졸과 은행염색소 일관성의 시판 후 사용성적조사 결과
실로스타졸 및 은행염색소 복합제인 일반정제에 대해 시판 후에 781례를 대상으로 사용성적조사가 진행되었다. 안전성 평가 결과 유효 사례 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 4339(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, 안저출혈이 2례(0.26%)에서 2건, 두통, 구역, 구토, 두근거림이 각각 1례(0.13%)에서 1건씩 나타났다.

다. 이상치 못한 약물유해반응은 72례(9.0%)에서 82건으로, 자혈레스테를혈증이 2례(0.26%)에서 2건, 변비, 침번색, 침중가, 숨참, 안면홍조, 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 유발 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감람 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조 기증상을 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 주의하도록 주의시켜야 한다.

4) 실로스타졸은 PDE III 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE III 저해작용을 가지는 강심제에 대해 울혈성심부전(NYHA 분류 III ~ IV)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE III 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 울혈성심부전을 나타내지 않는 환자에서, 실로스타졸을 포함한 PDE III 저해제를 장기 투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.

5) 실로스타졸의 뇌경색 재발예방 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발병에 더 악化的가 많이 나타났다 (이 약군 11/520례, 위약대조군/523례).

6) 무중용성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된 바 없다.

7) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 실로스타졸의 혈중농도가 상승하는 것으로 보고되었다. 특히, 고지방식사는 실로스타졸의 흡수가 증가하여 C_{max}는 204%, AUC는 58%의 상승을 보였다.

8) 신기능 장애 환자의 체내동태: 중증 신장애 환자에게 1일 실로스타졸 100mg을 9일간 연속해서 투여할 경우 신, 건강할 성인에 비해 실로스타졸의 C_{max}는 29%, AUC는 39% 감소하였으나, 활성대사체의 C_{max}는 173%, AUC는 209% 증가하였다. 중증 및 중등도 환자에서는 유의적인 차이가 없었다.

9) 간기능 장애 환자의 체내동태: 실로스타졸을 경증 간장애 환자에게 100mg을 9일간 투여하여, 혈중농도가 건강한 성인과의 차이를 보이지 않았다(C_{max}는 7% 감소, AUC는 8% 증가).

6. 상호작용

1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.

2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(스트렙토키나제, 알테플라제 등), 프로스타글린단 E₂제제 및 그 유도체(알프로스타딘, 리미프로스타드, 울비스타드) 등은 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하여야 한다.

3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(사메티딘, 딜티아졸, 에리스로마아신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1단백분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 실로스타졸의 혈중농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감람 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.

4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(사시프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 실로스타졸 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 실로스타졸 용량을 감람 또는 저용량

부터 시작하는 등 주의해야 한다.

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

6) 실로스타졸 100mg과 HMG-CoA 환원효소 저해약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.

7) 케토코나졸, 에리스로마아신, 오메프라졸, 실로스타졸과 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 C_{max}는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마아신 500mg과 병용투여시 C_{max}는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3, 4-dihydro-clozastole이 69% 증가하였다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 동물실험(랫트)에서 실로스타졸의 이상태아 증가 및 출생시 저체중, 사망 증가가 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 동물실험(랫트)에서 실로스타졸이 유즙 중으로 이행됨이 보고되었으므로 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 감람하는 등 주의한다.

10. 과량투여 시의 처리

사람에게 있어서 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부전맥으로 예상되며, 환자를 주의감시 실행하고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 실로스타졸이 높은 단백결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 직사광선을 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 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용
실로스타졸은 PDE III(phosphodiesterase III)를 억제하여 세포내 cAMP 농도를 증가시킴으로써 항혈소판 작용과 혈관완완 작용을 한다. 은행 염색소와의 협동 개선휘작용을 하는 것으로 알려져 있다.

(2) 약동학적 정보
① 시험약 리넥시사방정(Clozastad 200mg, ginko biloba leaf extract 160mg)(에스케이메이칼주) 1정과 대조약 리넥시사방정(Clozastad 100mg, ginko biloba leaf extract 80mg)(에스케이메이칼주) 2정을 2×2 교차시험으로 건강한 성인 40명에게 공복 시 5일간 반복 경구투여 후 혈중 실로스타졸을 측정한 결과, 비교평 가항목치(AUC, C_{max})와 로그2변환하여 통계처리하였을 때, 항정 상태에서의 C_{max,ss}와 AUC_{1,ss}에 대한 GMR과 90% CI는 각각 0.973(0.884~1.072), 0.845(0.739~0.894)이었다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24,ss} (ng×h/mL)	C _{max,0-24,ss} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (h)	
대조약	리넥시사방정 (실로스타졸 100mg, 은행염색소액 80mg) (에스케이메이칼주)	15101.0±5039.6	1101.3±361.0	4[0.6, 6] ¹⁾ 3[2.6, 6] ²⁾	8.5±4.9
시험약	리넥시사방정 (실로스타졸 200mg, 은행염색소액 160mg) (에스케이메이칼주)	12637.4±3827.9	1068.9±361.1	4[2, 8]	14.0±9.4
	90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)	0.799~0.894	0.884~1.072	-	-
(AUC _{0-24,ss} , C _{max,0-24,ss} , t _{1/2,ss} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=40)					
Day dosing					
Night dosing					
AUC _{0-24,ss}	항정상태에서 투약시간부터 최종혈중농도 정평시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적				
C _{max,0-24,ss}	항정상태에서의 최고혈중농도				
T _{max,ss}	항정상태에서 최고혈중농도 도달시간				
t _{1/2}	말단 소실 반감기				
*	비교평가항목치를 로그2변환한 평균치 차의 90%신뢰구간				

② 리넥시사방정(Clozastad 200mg, ginko biloba leaf extract 160mg) (에스케이메이칼주) 1정을 단회 경구투여한 후 생체이용률에 대한 음식물의 영향을 비교 평가한 결과 공복 및 고지방식이 치료군별로 C_{max} 와 AUC_{0-∞}의 기하평균비와 90% 신뢰구간을 확인하였을 때, C_{max}의 경우 3.183(2.819~3.594), AUC_{0-∞}는 1.606(1.472~1.752)로 모두(0.8, 1.25) 범위를 벗어나므로 약동학적 파라미터에 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-∞} (ng×h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
Fasting	리넥시사방정 (실로스타졸 200mg, 은행염색소액 160mg) (에스케이메이칼주)	12940.7±5700.9	786.8±277.9	(1.0~)4.0, 24.0	12.7±5.3
Fed	리넥시사방정 (실로스타졸 200mg, 은행염색소액 160mg) (에스케이메이칼주)	20423.2±8769.7	2392.0±559.7	3.0 (2.0~6.0)	8.3±3.9
	90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)	1.472~1.752	2.819~3.594	-	-
(AUC _{0-∞} : 투약시간부터 최종혈중농도 정평시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적, C _{max} : 최고혈중농도, T _{max} : 최고혈중농도 도달시간, t _{1/2} : 말단 소실 반감기, * 비교평가항목치를 로그2변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(3) 임상시험 정보
이 약의 유효성과 안전성은 만성동맥색폐색 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 활성약 대조, 평행, 다기관, 치료적 획중 임상시험에서 평가되었다.

시험대상자는 스크리닝 시 VAS로 평가한 하지 통증의 강도가 40mm 이상인 환자 170명을 무작위 배정(시험군: 86명, 대조군: 84명)하여 시험군에게는 이 약, 대조군에게는 리넥시사방정을 투여하였다.

일차 유효성 평가 변수인 12주째 하지 통증(VAS) 변화량(베이스라인-12주)의 평균은 리넥시사방정군이 21.44, 리넥시사방정군(22.30)로 각 투여군 간 차이는-0.86이었으며 사전에 정의된 비열등성 한계보다 큰 값을 나타내어 리넥시 사방정군이 리넥시사방정군에 비해 비열등함을 확인할 수 있었다.

(4) 비임상 정보
1) 비급을 이용한 실로스타졸의 13주 및 52주 반복경구투여 독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심박의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으나, 무독성능은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day 였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서 인정되지 않았다. 비급의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실심박, 우심방심박 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심박의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타났다는 보고가 있다.

2) 실로스타졸의 경우 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 비졸중이 발병되는 SHR-SP(비졸중이 발증하기 쉬운 교잡합 저지방증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합임이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균 수명: 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[사용기한] 직접용기에 별도표기

[포장단위] 30정/병, 300정/병