

티지페논 정

(페노피브레이트콜린)

Daewon Pharmaceutical

티지페논 정

(페노피브레이트콜린)

| 성분 · 함량 : 이 약 1정 중

주성분 : 페노피브레이트콜린(염구) 178.8 mg(페노피브릭산으로서 135.0 mg)
이 약은 동물유래성분으로서 건강한 소의 우유에서 채취한 유당수화물을 사용합니다.

| 성 상 : 흰색의 원형 서방성장용필름코팅정

| 효능 · 효과 : 원발성고지혈증의 치료: 고콜레스테롤혈증(Ⅱa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(Ⅱb, Ⅲ형), 고트리글리세라이드혈증 (Ⅳ형)

| 용법 · 용량

- 성인 : 페노피브릭산으로서 1일 1회 135 mg(1정)을 식사와 관계없이 경구투여하되, 반드시 식이요법을 병행합니다.
- 소아 : 소아에 대한 이 약의 사용에 관한 임상자료는 아직 없습니다.
- 고령자 : 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않습니다.
- 신장에 환자 : 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌 수치 2.5 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않습니다.

이 약은 물과 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안됩니다.

| 사용상의 주의사항

- 다음 환자에는 투여하지 않습니다.
 - 간장애 환자
 - 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌 수치 2.5 mg/dL 이상)(혈문군용해증이 나타날 수 있습니다.)
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
 - 이 약 및 이 약의 구성성분, 페노피브레이트에 과민반응 환자
 - 신재생 담낭질환 환자(담석형성이 보고되었습니다.)
 - 피브레이트 또는 케토프로펜으로 치료하는 동안 광알레르기 또는 광독성을 경험한 환자
 - 소아
 - 담관간경화증 환자
 - 췌장염 환자(중증 고지혈성지질혈증으로 인한 급성 췌장염 제외)
 - 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 됩니다.
- 다음 환자에는 신중히 투여합니다.
 - 경증 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(혈청 크레아티닌 수치 1.5 mg/dL 이상 2.5 mg/dL 미만)(혈문군용해증이 나타날 수 있으므로 투여량을 감량 또는 투여간격을 연장하여야 함)
 - 간기능 검사에 이상이 있는 환자 또는 그 병력이 있는 환자
 - 저알부민혈증(신증후군) 환자
 - 담석의 병력이 있는 환자(담석형성이 보고되었습니다.)
 - 항혈액응고제를 투여중인 환자
 - HMG-CoA 환원효소저해제(예, 프라바스타틴, 심바스타틴 등)를 투여중인 환자
 - 고령자
- 이상반응

페노피브릭산은 페노피브레이트의 활성대사체입니다. 페노피브레이트의 이상반응은 다음과 같습니다.

 - 간장애: 황달, 담석증의 합병증(담낭염, 담관염, 담석산통 등)이 나타날 수 있습니다. 또한, 때때로 혈청 아미노전달효소치 상승, 드물게 간증대, 매우 드물게 담즙울체성 간염, 담석성 수종이 나타날 수 있습니다.
 - 피부 및 피부조직계 : 자주 발진, 가려움증 또는 광민감반응 : 태양광 또는 인공 UV광선 노출로 피부 일부에 홍반, 소포형성 또는 피부 결절을 동반한 피부 광민감반응이 나타날 수 있으며, 드물게 탈모가 나타날 수 있습니다. 종종 피부 반응으로서 다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사증후군이 나타날 수 있습니다.
 - 신경계 : 무력감, 고체온, 자주 어지러움, 두통, 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있습니다.
 - 혈관계 : 때때로 크레아틴키나아제(CK) 상승(정상치의 5배 이상), 근육통, 근경련이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴약합니다. 또한 매우 드물게 관절통, 과량투여시 혈문군용해증이 나타날 수 있습니다. 특히 신기능장애 환자는 근육통, 무력감, 크레아틴 키나아제 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈문군용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의합니다.
 - 과민반응 : 두드러기, 광과민성 습진 등의 광독성, 광민감반응이 나타날 수 있습니다.
 - 소화기계 : 자주 위장관 장애(복통, 구역, 구토, 설사 및 복부팽만감), 때때로 췌장염이 나타날 수 있습니다.
 - 호흡기계 : 매우 드물게 간질폐이상이 나타날 수 있습니다.
 - 혈액계 : 드물게 헤모글로빈 감소, 백혈구 감소, 매우 드물게 호산구증가증이 나타날 수 있습니다.
 - 신장 : 드물게 혈청 크레아티닌 및 요소의 상승이 나타날 수 있습니다.
 - 기타 : 호산구성 폐렴, 심실성 부정맥, 자주 피로, 드물게 성기능장애, 매우 드물게 체중 증가가 나타날 수 있습니다.
- 일반적 주의
 - 신장애 환자에서는 급격한 신기능악화를 수반한 혈문군용해증이 나타날 수 있으므로 투여받는 환자의 신기능을 검사하여 투여여부를 결정하고 혈청 크레아티닌치에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등 적절한 처치를 합니다.
 - 투여전에 충분한 검사를 실시하고 고지혈증임을 확인한 후에 투여를 고려합니다.
 - 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이 안 고풍할, 흡연 등 허혈성 심질환에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려합니다.
 - 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고(3개월 정도 투여하여도) 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지합니다.
 - 간기능 : 이 약을 단독투여 또는 저용량-중간 용량의 스타틴제제와 병용투여하는 것은 혈중 아미노전달효소(AST 또는 ALT)수치 상승과 연관이 있습니다. 이 약을 단독투여 또는 스타틴제제와 병용투여한 세 개의 이중눈가림 대조군 임상시험의 분석에서 ALT 및 AST가 2회 연속적으로 정상상한치의 3배가 넘는 상승이 이 약을 단독투여 받는 환자에서는 각각 1.9 %, 0.2 %였으며, 스타틴계 약물과 병용투여한 환자에서는 각각 1.3 %, 0.4 %였습니다. 정상상한치의 3배가 넘는 ALT 및 AST 수치의 상승은 저용량과 중간 용량의 스타틴계 약물을 단독투여하는 환자군에서는 나타나지 않았습니다. 고용량의 스타틴계 약물을 단독투여하는 환자군에서 정상상한치의 3배가 넘는 ALT 및 AST의 상승은 각각 0.8 %, 0.4 %였습니다. 52주까지 이 약과 스타틴계 약물을 병용투여한 환자간서 AST의 상승은 ALT 및 AST의 상승은 각각 1.2 %, 0.5 %였습니다. 아미노전달효소 수치는 이 약의 투여 중지 후 또는 병용 중단 후에도 정상수치로 돌아왔습니다. ALT 각각 1.2 %, 0.5 %였습니다. 아미노전달효소 수치는 이 약의 투여 중지 후 또는 병용 중단 후에도 정상수치로 돌아왔습니다. ALT 각각 1.2 %, 0.5 %였습니다. AST의 상승은 빌리루빈 또는 알카라인 포스파타아제의 임상적으로 유의한 증가를 수반하지 않았습니다. 페노피브레이트의 10개 위약 대조 임상시험을 통한 분석한 결과, ALT의 정상상한치의 3배를 넘는 상승은 위약군 1.1 %, 페노피브레이트 투여군 5.3 %에서 나타났습니다. 페노피브레이트 투여에서 관찰된 아미노전달효소 수치 상승의 빈도는 용량연관성이 있었습니다. 오프라글리세리드혈중 대조군에 한 페노피브레이트의 8주 용량반응시험에서 ALT 또는 AST의 정상상한치의 3배 이상의 상승이 나타난 빈도는 투여 1일 1회 90~135 mg 용량과 동일한 용량을 투여 받은 환자의 13 %였으며, 이 약을 1일 1회 45 mg 이하 용량과 동일한 용량을 투여 받은 환자에서는 0 %였습니다. 페노피브레이트 치료에서 관찰된 간세포성, 만성, 활동성, 담즙정체성 간염은 몇 주에서 몇 년동안 노출된 후에 보고되었습니다. 극히 드문 경우에 간경화증이 만성 활동성 간염과 관련하여 보고되었습니다. AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP의 상승, 황달 및 간염이 나타날 수 있으므로 간기능 검사는 투여 시작 3 개월까지는 매월, 그 후 3개월마다 정기적으로 시행합니다. 검사 결과 이상이 나타나 계속 감량 또는 중지하는 등 적절한 처치를 하고 동시에 최소한 1개월 이내에 간기능검사를 실시해야 합니다. 한편, AST 또는 ALT가 계속해서 정상 상한치의 2.5배 또는 100 IU를 초과하였을 경우 투여를 중지합니다.
 - 담석증 : 이 약은 페노피브레이트, 클로피브레이트, 젬피브로질과 마찬가지로 담즙을 통한 콜레스테롤의 배설을 증가시킬 수 있으므로, 잠재적으로 담석증을 일으킬 수 있습니다. 만약, 담석증이 의심된다면, 담낭 검사를 실시합니다. 만약 담석이 발견된다면, 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
 - 췌장염 : 이 약을 포함하여 페노피브레이트, 젬피브로질 및 클로피브로질을 복용하는 환자에서 췌장염이 보고되었습니다. 이는 중증의 고트리글리세라이드혈증 환자에서 치료의 실패, 직접적인 악리작용이나 총담관 폐색을 동반하는 담석이나 침착물 형성으로 매개되는 이차적인 증상일 수도 있습니다.
 - 과민반응 : 드물게 이 스테로이드 치료가 요구되는 중증의 피부 발진을 포함한 급성 과민반응이 이 약을 투여하는 동안 이 약 드물게 일어났으며, 일반적으로 일시적인 스티븐스-존슨 증후군과 종종 피부괴사가 보고되었습니다. 또한 임상시험에서 투여되는 동안 약 1.1 %, 위약군 0 %, 발진은 이 약 1.4 %, 위약군 0.8 %로 나타났습니다.
 - 혈액학적 변화 : 이 약과 페노피브레이트의 투여를 시작한 환자에서 경미하거나 중등도의 헤모글로빈, 적혈구용적률, 백혈구 감소가 나

타났습니다. 그러나 이 수치는 장기간 투여시 인정됩니다. 매우 드물게 일시적인 혈소판감소증과 무과립구증이 시판후 조사에서 보고되었습니다. 이 약 최초 투여시 12개월 동안 정기적인 혈구검사가 권장됩니다.

- 골격기 : 피브레이트 스타틴 단독요법은 근육병의 위험을 증가시키고, 혈문군용해증과 연관이 있습니다. 관찰 연구의 자료에 따르면, 피브레이트 제제와 스타틴계 약물을 병용투여할 때(젬피브로질의 경우 특히 높았습니다.) 혈문군용해증의 위험이 증가합니다. 스타틴계 약물의 허가사항 중 약물상호작용항에 따르면, 스타틴계 함량이 높을수록 그 위험이 증가할 수 있습니다. 중증의 근육 독성의 위험은 고령자, 근육환자, 신부전 환자, 갑상샘저하증 증가하는 것으로 나타났습니다. 또한 광범위한 근육통, 근육약화 또는 허약 그리고/또는 현저한 신부전, 크레아틴 키나아제(CK) 수치 상승이 있는 환자에서 경증부터 중증에 이릅니다. 특히 견태근 근육, 근육 동반 상쇄발명의 근육통, 입통 또는 허약이 나타난 환자의 경우 즉시 의사에게 보고하도록 권장해야 합니다. 이러한 증상이 나타난 환자는 크레아틴키나아제 수치를 평가하고 현저한 크레아틴키나아제 수치 증가가 나타나거나 근병증으로 진단된 경우 이 약 치료를 중단해야 합니다.
- 정맥혈전색전성 질환 : FIELD 시험에서, 위약투여군에 비해 페노피브레이트를 투여받은 환자군에서, 4.86%는 심부정맥색전증(DVT)이 더 높게 나타났습니다. FIELD 시험에 참여된 9,795명의 환자에서 4,900명은 투여를 중단하여, 4,895명은 페노피브레이트를 계속하였습습니다. 심부정맥색전증의 경우, 위약투여군에서는 3.2%(0.7 %)이며, 페노피브레이트 투여군에서는 6.7%(1 %)였습니다($p=0.074$). 폐색전증의 경우, 위약투여군에서는 3.9%(0.7 %)이며, 페노피브레이트 투여군에서는 5.3%(1 %)였습니다($p=0.022$).
- 혈청 크레아티닌 : 가역적인 혈청 크레아티닌 수치의 상승이 페노피브레이트를 복용하는 환자 뿐만 아니라, 이 약을 단독 또는 스타틴계와 병용투여하는 환자들에서 보고되었습니다. 이 약을 단독투여 또는 스타틴계 약물과 병용투여하는 세 개의 이중눈가림 대조군 임상시험의 분석에서, 2 mg/dL을 초과하는 크레아티닌의 상승이 이 약을 단독투여한 환자군에서는 0.8 %, 스타틴계 약물과 병용투여한 환자들에서는 1.1~1.3 %의 환자에서 나타났으며 스타틴계 단독 투여군에서는 0~0.4 %의 환자에서 나타났습니다. 혈중 크레아티닌의 상승은 시간이 지남에 따라 대체적으로 안정적이었으며, 장기간 투여한 연구에서도 혈중 크레아티닌의 증가가 계속되지 않았으며, 이 약의 투여 중지 후 기초치로 돌아가는 경향이었습니다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.
- 사망률 및 관상동맥심질환 이환율 : 이 약이 관상동맥심질환의 사망률 및 이환율과 비심혈관질환의 사망률에 미치는 영향은 확립되어 있지 않습니다. 이 약과 페노피브레이트, 클로피브레이트, 젬피브로질이 유사하기 때문에, 대규모의 무작위, 위약대조 임상시험에서 얻어진 결과는 이 약에 적용할 수 있습니다. ACCORD Lipid (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid) 시험은 스타틴 기 치료로 받고 있는 제2형 당뇨병환자인 5518명을 대상으로 페노피브로질을 투여한 무작위 위약 대조 시험입니다. 추적관찰기간은 평균 4.7년이었습니다. 페노피브로이드와 스타틴 병용요법은 1차평가변수인 주요 심혈관 사건 (MACE)인 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중, 심혈관 질환으로 인한 사망 발생의 절대적 위험을 감소에 있어 8%로 스타틴 단독요법에 비해 유의적이지 않은 것으로 나타났습니다 (HR, 0.92, 95 % CI 0.79~1.08, $p=0.32$). 절대 위험 소그릅분석에서 남성의 MACE에 대한 위약 대비 병용요법에서 0.82 (95 % CI 0.69~0.99)로 나타났으며, 여성은 1.38 (95 % CI 0.98~1.94)로 나타났습니다(interaction $p=0.01$). 소그릅 분석의 임상적인 유의성은 불확실합니다. FIELD(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) 시험은 5년간 무작위, 위약대조 시험으로 페노피브로이드를 투여 받는 제2형 당뇨병환자 9795명을 대상으로 한 시험입니다. 1차 평가변수인 관상동맥질환 발생률의 절대감소율은 11 %로 유의적이지 않았으며 (HR 0.89, [0.80, 0.95], $p<0.05$), 2차 평가변수인 총 심혈관계 질환 발생률은 11 %로 유의적인 감소는 나타내었습니다 (HR 0.89, [0.80, 0.95], $p=0.17$). 사망률은 위약 19 %/HR 1.19 [0.90, 1.57], $p=0.22$) 증가에 비해 페노피브로이드군은 11%(HR 1.11 [0.95, 1.29], $p=0.18$)로 유의적이지 않았습니다.
- 상호작용
 - 피브릭산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와 병용 투여시 혈문군용해증, 혈청 크레아티닌 수치의 현저한 상승 및 미오글로빈뇨 등이 보고되었습니다. HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 혈문군용해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직합니다.
 - 경구 혈액응고저지제 : 이 약과 경구용 쿠마린계 혈액응고저지제를 병용투여할 때 주의를 기울여야 합니다. 이 약은 프로트롬빈시간/INR을 연장시켜서 항응고효과를 증강시킬 수 있습니다. 출혈 합병증을 예방하기 위해 투여하는 동안 정기적으로 INR을 자주 모니터링하고 프로트롬빈시간에 따라 혈액응고저지제의 용량을 조절(이 약 투여초기에는 혈액응고저지제의 양을 1/3 정도 감량)하는 등 신중히 투여합니다.
 - 설포낭종소체 혈당강화제(예, 글리벵클라미드, 글리메피리드 등) : 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타나는 것을 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.
 - 이 약은 요산배설작용이 있으므로 요산지해제와 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여합니다.
 - 경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 이 약과 병용투여하는 경우에는 의사와 상의합니다.
 - 말레인산수소포리헨린, MAO억제제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않습니다.
 - 사이클로스포린 : 사이클로스포린은 크레아티닌 청소율을 감소시키고, 혈중 크레아티닌 농도를 증가시킴으로써 신독성을 일으킬 수 있으며, 신장배설은 이 약을 포함한 피브레이트류 약물의 주요 배설 경로이기 때문에, 병용투여는 신기능 감소를 유도할 수 있습니다. 이 약과 면역억제제 및 진정제와 신독성이 있는 다른 제제와 병용투여시 유익성 및 위험성을 고려해야 하며 최저 유효용량을 투여해야 합니다. 면역억제요법중인 장기이식 환자에서 이 약의 병용투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으며 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실 검사 결과 이상이 확인되면 투여를 중지합니다.
 - 담즙산 수자: 담즙산 수치는 병용투여하는 약물과 결합할 수 있으므로, 흡수 방해를 피하기 위해 담즙산 수치 복용 최소 한시간 전 또는 복용 후 4~6시간 후에 이 약을 복용해야 합니다.
 - 글리타존

페노피브레이트와 글리타존을 병용투여하는 동안 HDL-C의 가역적이고 역설적인 감소가 일부 보고되었습니다. 그러므로 이 약과 글리타존 병용투여 시 HDL-C를 모니터링 하는 것이 권장되며 HDL-C가 너무 낮은 경우에는 페노피브레이트 또는 글리타존의 투여를 중지합니다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 임부 : 임신 중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않습니다. 임신한 여성의 페노피브레이트 투여에 대한 적절한 자료는 없습니다. 동물시험에서는 모체 독성 범위 내에서 배아 독성 효과가 나타났습니다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려지지 않았습다. 그러므로 임부에게 페노피브로이드를 투여하고 자 할 때에는 유익성/위험성 평가를 주의깊게 한 후에만 투여해야 합니다.
 - 수유부 : 페노피브로이드 그리고/또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않습니다(젖에서 유즙으로 이행되었다는 보고가 있습니다.).
- 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 투여하지 않습니다.
- 고령자에 대한 투여
 - 일반적으로 고령자는 간·신기능이 저하되어 있는 경우가 많고, 체중이 적은 경향이 있는 등 이상반응 발현이 쉬우므로 투여 시 주의하여 투여합니다. 특히 이 약은 피노피브릭산 및 페노피브릭산 글루쿠로나이드로써 신장을 통해 배설되며, 이 약의 이상반응의 위험은 신기능부전 환자에서 더 높을 수 있습니다. 신기능에 대해서는 투여 중 혈청크레아티닌 수치를 정기적으로 확인해야 합니다.
 - 고령자에서 설포낭종소체 혈당강화제(글리벵클라미드 등)와의 병용에 의해 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으므로 주의합니다.
- 과량투여시의 처리

과량 투여에 대한 사례는 보고되지 않았습니다. 알려진 해독제는 없습니다. 이 약의 과량 투여시의 증상은 불분명합니다. 이 약은 단번결합률이 높으므로 혈액투석으로 제거되지 않습니다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
 - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
 - 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.
- 기타

설치처에 장기투여시 간중증의 발생이 보고되어 있습니다.

| 저장방법 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

| 사용기한 : 외부포장 참조

| 포장단위 : 30정/병

* 본 의약품은 KGMF(약물관제조 및 품질관리기관)적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 주시기 바랍니다.
* 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
* 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr) 나 전화(080-497-8272)에서 확인하실 수 있습니다.
* 의약품 용이설명 및 기타 자세한 약물관정보는 온라인의약품대사센터(<http://drug.mts.go.kr>) 의약품 정보를 참조하세요.
* 작성일자 : 2016. 11. 15.

| 제조판매원

Daewon Pharmaceutical 대표제약주식회사

본사 : 서울특별시 상봉구 천호대로 386
공장 : 경기도 화성시 남양읍 제1공단길 14