티날핀정

100mg/250mg
(염산티클로피딘)

항혈소판제
분류번호:339
전문의약품

티날핀정은 새로운 type의 항혈소판제제로서 경구투여로 강력하고 지속적인 혈소판기능 억제작용을 나타내고 적혈구의 변형능을 증대시키는 등의 혈액유동학적 성상도 개선시켜줍니다. 임상적으로는 혈소판과 적혈구에 대한 상기의 작용으로 혈전과 색전의 치료효과 및 말초혈류장해에 기인하는 저혈증상의 개선효과를 나타냅니다.

【원료약품 및 그 분량】

1정(200mg) 중
염산티클로피딘(약전) ····· 100mg
1정(410mg) 중
염산티클로피딘(약전) ····· 250mg

【성 상】

티날핀정 100mg : 백색-엷은 황색의 원형필름코팅 정제
티날핀정 250mg : 주황색의 원형필름코팅 정제

【본제의 특징】

1. **혈소판 응집억제작용 :** ADP, 콜라겐이나 에피네프린유도의 혈소판응집 및 혈소판 접착능을 억제합니다. 혈소판 응집능의 저하는 신속히 나타나며, 계속 투여해도 그 작용이 약화되지 않고 유지되며, 투여 중지후에도 응집항진 증상을 나타내지 않으며 서서히 원상태로 회복됩니다.
2. **작용기전 :** 혈소판 Adenyl cyclase자극에 의한 c-AMP의 증대에 기인합니다. 또한 생체에 존재하는 중요한 항혈전기구인 혈관벽의 프로스타글란딘 I_2(프로스타싸이클린)의 생성에는 영향을 주지 않습니다.
3. **혈액유동학적 성상의 개선작용 :** 적혈구의 변형능을 증대하여 혈액점도의 저하, 혈액의 micropore통과능의 항진등 혈액유동학적 성상을 개선시킵니다.
4. **항혈전효과 :** 젖산 acidosis에 의한 폐혈전, 색전형성, 대퇴동맥 이식혈관의 혈전성 폐색, 복부대동맥 협착에 의한 혈전형성, 동·정맥문합의 혈전성 폐색, 정맥혈전에 대해 뛰어난 항혈전효과를 나타내며, 또 혈관염에 기인한 혈전성 말초동맥 폐쇄에 대해서도 효과를 나타냅니다.
5. **기타 :** 혈액응고, 선용계에 전혀 영향이 없고 Warfarin과도 작용하지 않으며, 중추신경계, 자율신경계, 호흡·순환기계에 대한 작용은 약하고 항염증작용도 미약합니다.

【효능 · 효과】

1. 혈관 수술 및 혈액체외순환에 수반한 혈전, 색전의 치료 및 혈류장해의 개선
2. 만성 동맥 폐쇄증에 수반한 궤양, 동통 및 냉감 등의 저혈성 제증상의 개선
3. 허혈성 뇌혈관 장해에 수반되는 혈전, 색전의 치료
4. 뇌지망막하 출혈 수술 후의 뇌혈관 연축에 수반된 혈류장해의 개선
5. 관상동맥질환(협심증, 심근 경색)에 수반되는 혈전, 색전의 예방, 치료 및 저혈성 제증상의 치료
6. 관상동맥내 스텐트 삽입시술후 아급성 혈전의 예방

【용법 · 용량】

1. 혈관수술 및 혈액체외순환에 수반한 혈전, 색전의 치료 및 혈류장해의 개선 :
   염산티클로피딘으로서 통상 성인 1일 200~300mg을 2~3회 나누어 식후 경구투여한다.
2. 만성 동맥 폐색증에 수반한 궤양, 동통 및 냉감 등의 저혈성 제증상의 개선 :
   염산티클로피딘으로서 통상 성인 1일 300~600mg을 2~3회 나누어 식후 경구투여한다.
3. 허혈성 뇌혈관 장해에 수반되는 혈전, 색전의 치료 :
   염산티클로피딘으로서 통상 성인 1일 500mg을 2회에 나누어 식후 경구 투여한다.
4. 뇌지망막하 출혈 수술 후의 뇌혈관 연축에 수반된 혈류장해의 개선 :
   염산티클로피딘으로서 통상 성인 1일 300mg을 3회에 나누어 식후 경구 투여한다.
5. 관상동맥질환(협심증, 심근경색)에 수반되는 혈전, 색전의 예방, 치료 및 저혈성 제증상의 치료 : 염산티클로피딘으로서 통상 성인 1일 500mg을 2회 나누어 식후 경구 투여한다. 단, 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.
6. 관상동맥내 스텐트 삽입시술후 아급성 혈전의 예방 :
   스텐트 삽입전날 또는 삽입일로부터 투여를 시작하며 식후 1일 500mg을 2회에 나누어 아스피린과 병용하여 4~6주간 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1.경고
1)혈전성 혈소판 감소성 자반병, 무과립구증, 중대한 간장애 등의 중대한 부작용이 주로 투여 개시 2개월이내에 발현하여 사망에 이른 예가 보고되어 있다.
①투여 개시후 3개월간은 특히 상기 부작용의 초기 증상 발현에 충분히 유의하고 원칙적으로 2주에 1회 혈구측정, 간기능 검사를 실시하고, 상기 부작용 발현이 인정되면 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 이 약의 투여중에는 정기적으로 혈액 검사를 실시하며, 상기의 부작용 발현에 주의할 것.
②이 약을 투여중인 환자에게서 혈전성 혈소판 감소성 자반병, 과립구감소, 간장애의 발현 등이 의심되는 경우 투여를 중지하고 필요에 따라 혈액상 또는 간기능 검사를 실시하여 적절한 처치를 행할 것.
③이 약의 투여에 있어서는 투여에 앞서 환자에게 상기의 부작용이 발생할 수 있다는 것과 부작용을 시사하는 증상이 나타날 경우, 복용을 중지하고 즉시 의사 등에 연락하도록 지도할 것.
2)일반적이고 심하고 때로는 치명적인 결과를 초래할 수 있는 혈액학적 및 출혈성 부작용이 관찰되었다. 이러한 부작용은 다음과 같은 특별한 경우에서 때때로 나타난다.
①부적절한 모니터링 및 부작용에 대한 진단이 늦어진 경우, 부작용에 대한 치료방법이 적당하지 않은 경우
②항 혈액응고제 또는 아스피린 및 비스테로이드성 소염제 등의 항 혈소판제와 병용투여하는 경우. 다만 Stent 이식의 경우에는 이식후 약 1달동안은 아스피린 1일 100-325mg과 병용 투여하여야 한다. 따라서 이 약에 대한 사용상의 주의사항 및 용법 • 용량을 엄격하게 준수하여야 한다.
3)혈소판 혈전의 색전으로 인한 일과성 뇌허혈환자중 아스피린의 치료로 효과적이지 못하거나 위장관 장애 또는 알레르기로 인해 아스피린을 복용할 수 없는 환자에게만 투여할 것
2.다음 환자에는 투여하지 말 것
1)출혈중인 환자(혈우병, 모세혈관취약증, 소화관 궤양, 요로 출혈, 객혈, 초자체 출혈 등)
2)중증의 간장애 환자
3)백혈구 감소증 환자
4)백혈구 감소증, 혈소판 감소증 및 무과립구증의 병력이 있는 환자
5)이 약에 대하여 과민증의 병력이 있는 환자
6)출혈하기 쉬운 병변이 있는 환자(활성 위십이지장 궤양 또는 급성기에 있는 출혈성 뇌혈관 질환자)
7) 출혈시간 연장의 증상을 포함하는 혈액 질환
8) 출혈경향 및 그 소인이 있는 환자
3.다음 환자에는 신중히 투여할 것
1)월경기간중인 환자
2)항응혈약, 혈소판 기능을 억제하는 약(아스피린 등), 또는 혈전 용해제를 투여 중인 환자
3)간장애 또는 그 전력이 있는 환자. 만약 간염 또는 황달이 발생할 경우 치료를 중단하여야 한다.
4)백혈구 감소증의 전력이 있는 환자
5)수술이 예정되어 있는 환자
6)고령자
4.부작용
1)혈액
①혈전성 혈소판 감소성 자반병 (주증상 : 혈소판감소, 파쇄적혈구의 출혈을 의미하는 용혈성 빈혈, 정신 • 신경증상, 발열, 신기능 장애) : 혈전성 혈소판 감소성 자반병이 나타날 수 있기 때문에 (특히 투여개시후 2개월 이내) 관찰을 충분히 하여 혈전성 혈소판 감소성 자반병의 초기 증상인 권태감, 식욕부진, 자반 등의 출혈 증상, 의식장애 등의 정신 • 신경증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 혈액검사(총 적혈구, 파쇄적혈구의 동정을 포함)를 실시하고 필요에 따라 혈장교환등의 적절한 처치를 할 것
②무과립구증 : 드물게 무과립구증이 나타날 수 있기 때문에 발열, 인두통, 권태감등이 보이는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 혈액검사를 할 것
③호중구 감소증 : 뇌졸중 및 TIA 환자 2048명을 대상으로 한 임상시험에 전혈구수를 측정한 결과, 호중구감소증 발현율은 2.4%이었으며, 중증의 호중구감소증(호중구수 450/㎣ 미만) 발현률은 0.8% 이었다. 시판후 추적 조사에서와 마찬가지로 본 임상연구에서도 중증의 호중구 감소증 또는 무과립구증(호중구 300/㎣ 미만)이 티클로피딘 투여 개시후 3개월이내에 나타났으며 전형적인 감염증상 또는 기타의 임상적 증상(전혈구수 검사를 요하는 경우)을 수반하지는 않았다. 이 경우 전형적인 골수전구체 감소현상이 나타났다.
④드물게 골수형성 부전 또는 범혈구 감소증이 보고되었다. 적아구노 발생이 보고 되었으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취할 것
⑤흔하지 않지만 혈소판 감소증(80,000/㎣이하)가 보고되었다.
⑥드물게 혈전성 혈소판 감소성 자반병이 보고되었다.
⑦출혈 경향 : 때로 출혈 경향 또는 재생 불량성 빈혈, 빈혈, 출혈(뇌출혈, 소화관 출혈 등 중증인 출혈)등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 발견되면 투여를 중지하고 적절한 조치를 취할 것. 수술 전후 출혈도 보고되었다.
⑧때때로 백혈구 감소, 잇몸출혈, 피하출혈, 뇌내 출혈, 빈혈, 드물게 호산구 증가, 혈뇨가 나타남. 주로 좌상, 반상출혈, 비출혈과 같은 일반적인 출혈성 합병증이 나타날 수 있다.
2)과민증 : 때때로 발진, 가려움증, 두드러기, 발열, 드물게 발적, 홍반, 부종 등의 과민증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
3)간장 : 투여 개시 3개월간 담즙울체성 및 세포용해성 간염이 드물게 보고되었다. 이런 과정은 투여 중지후 일반적으로 호전된다. 그러나, 매우 드물게 치명적인 결과가 보고된 바 있다. 때때로 황달(가려움증, 구역, 구토, 식욕부진, 권태감 등이 먼저 나타나는 경우가 있다.) 또는 때때로 GOT, GPT, γ-GTP ,AL-P 상승 등의 증상이 나타나는 경우가 있기 때문에 관찰을 충분히 하고, 이상을 보일 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를

취할 것. LDH가 상승한다는 보고가 있다.

4)소화기 : 때때로 설사 및 구역, 구토, 식욕부진 등의 위장장애가 나타날 수 있다. 설사는 보통 경미하고 일과적이며 주로 투여개시 3개월이내에 나타난다. 이러한 증상은 약물투여를 중단하지 않아도 통상 1-2주 내에 완화된다. 매우 드물지만 대장염(림프구성 대장염 포함)을 수반하는 심한 설사가 보고되었다. 이러한 부작용이 심하게 지속될 경우, 약물투여는 중단해야 한다. 드물게 구내염, 복통이 발생할 수 있고, 미각 장해가 발생한다는 보고가 있다.

5)신장 : 드물게 크레아티닌 상승, BUN상승 등이 나타날 수 있다.

6)피부 : 피부 발진(때때로 소양증을 수반하는 반점구진 또는 두드러기)이 나타날 수 있다. 일반적으로는 피부발진은 투여개시후 3개월이내에 나타나며 평균 증상 발현시기는 11일이다. 투여를 중단할 경우 증상은 수일 내에 소실된다. 피부발진은 전신화 될 수 있다. 매우 드물게 다형성홍반, 스티븐스-존슨증후군, 리엘증후군 발생이 보고되었다.

7)알레르기반응, 아나필락시스, quincke 부종, 관절통, 혈관염, 루푸스(낭창), 과민성 신장병증, 알레르기성 폐병증 등 여러 증상을 수반하는 면역반응이 매우 드물게 보고된 바 있다. 매우 드물게 개별적인 발열이 보고된 바 있다.

8)기타 : 때때로 두통, 피로감, 심계항진 드물게 현기증, 쉽게 피로를 느낌, 전신 권태감 등의 증상이 나타날 수 있다.

5.일반적 주의

1)이 약 투여중에는 정기적으로 (특히 투여 개시후 3개월간)으로 혈액, 간기능 검사를 행하는 것이 바람직하다.

2)혈액 검사 : 전혈구수, 개개 혈구수, 혈소판 수에 대한 검사는 치료를 시작할 때 및 투여후 처음 3개월 동안 매 2주 마다, 그리고 투여개시 3개월이내 투약을 중단하면 투여중지 15일 이내에 실시한다. 호중구 감소증(호중구수 1500/㎣ 미만) 또는 혈소판 감소증 (혈소판수 100,000/㎣ 미만)이 나타날 경우에는 치료를 중단하고 위에서 실시한 검사치가 정상으로 회복될 때까지 모니터링을 해야 한다. 이 약물을 복용하는 환자는 발열, 인두통, 혹은 구강내 궤양이 생기면 즉시 의사에게 알려야 한다. 이때는 긴급히 혈액 검사를 실시하여 그 결과에 따라 치료의 중단 및 계속 진행 여부를 결정한다.

3)이 약 투여 환자는 약물 투여후 특히 첫 3개월동안 부작용에 의한 임상적 증상 및 징후를 면밀하게 검사하여야 한다. 호중구 감소증(발열, 인두통, 구강내 궤양), 혈소판 감소증 또는 혈액응고 이상(출혈의 연장 또는 이상출혈, 좌상, 자반, 검은색변), 간염 (황달, 오심, 구토, 식욕부진, 권태감, 가려움증, 안구황변, 피부황변, 검은색 뇨, 옅은색 변) 등과 관계되는 증상 및 징후는 환자에게 설명하여야 한다. 이상의 증상 및 징후가 나타날 경우에는 복용을 중단하고 즉시 의사와 상의하도록 환자에게 주의시킨다. 약물투여를 다시 시작해야 하는지에 대한 결정은 임상검사 및 병리검사 결과에 준하여야만 한다.
임상적으로 혈전성 혈소판 감소성 자반병은 혈소판감소증, 용혈성 빈혈, 신경학적 증상, 신기능 장애와 발열로 특징지어지며, 갑자기 발병할 수 있다. 대부분은 치료개시 8주 이내에 보고되었다. 치명적인 결과를 유발할 수 있으므로 혈전성 혈소판 감소성 자반병이 의심되는 경우, 전문가와 상의하라. Plasmapheresis를 이용한 치료가 예후를 향상 시킨다고 보고되었다.

4)출혈경향이 있는 환자에는 신중히 투여해야 한다. 이 약은 헤파린, 경구 항혈액응고제, 항혈소판제와 병용투여하지 않는다. 그러나 예외적으로 병용 투여해야 할 경우에는 상세한 임상검사 및 병리검사를 해야 하며 출혈시간에 대한 검사도 해야 한다. 만약, 환자가 수술을 받을 예정이고, 항혈소판 효과가 필요치 않다면 적어도 수술 10일 전에 이 약의 투여를 중단해야 한다. 응급 수술인 경우에는 다음 3가지 방법중 한가지를 선택하거나 복합 적용하여 출혈 시간의 연장 및 출혈의 위험을 피한다.
①메칠프레드니솔론 0.5-1mg/kg을 정맥주사한다. 필요시 반복할 수 있다.
②대스모프레신 0.2-0.4㎍/kg을 투여한다.
③혈소판수혈을 한다.

5)이 약은 간에 광범위하게 대사되므로 간기능이 손상된 환자에게 주의해서 투여하며 만약, 간염이나 황달이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고, 간기능검사를 실시한다.

6)발생질환이 심장색전에 의한 것인지를 확인하고 이러한 경우에는 헤파린이나 와파린과 같은 항응고제로 치료한다.

7)만약 발생질환이 경동맥 분지의 심한 협착증으로 인한 동맥 색전에 기인한 것이라면 경동맥내막절제술을 시행할 경우 그 이전에 아세틸살리실산으로 치료한다.

8)어떤 경우에서든지 고지혈증은 적절히 치료되야 한다. 총 콜레스테롤은 상승되었지만 트리글리세라이드와 고밀도지질단백(HDL)이 정상치에 가까운 환자들은 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 복용해야 한다. 높은 트리글리세라이드 수치를 가지고 있지만 낮은 LDL수치를 나타내는 환자들은 비록 총콜레스테롤 수치가 정상이라 할지라도 니코틴산을 복용해야 한다. 모든 환자들은 금연을 해야 하며, 독립성 수축성 고혈압의 치료와 함께 각자의 혈압을 잘 조절해야 한다.

9)이 약은 아세틸살리실산의 치료에도 불구하고 여전히 증상이 계속되는 환자, 그리고 위장관 장애나 기타 다른 부작용으로 인하여 아세틸살리실산을 복용할 수 없는 환자들에게 적용되어야 한다.

10)위장관 장애로 인해 아세틸살리실산을 티클로피딘으로 대체하기 이전에 우선 아세틸살리실산의 위장관 장애를 개선하기 위해서 용량을 줄이고 식사와 함께 복용하도록 하며 장용성 아세틸살리실산을 복용하게 하는 등의 방법을 취해야 한다.

6.상호작용

1)다음 약물과 병용 투여하지 않는다.
만약, 다음 약물과 병용투여가 필요한 경우에는 면밀한 임상모니터링 및 생물학적 모니터링(출혈시간 포함)이 요구된다.
①비스테로이드성 소염 진통제 : 출혈의 위험성이 증가된다. (혈소판 응집억제 작용과 NSAIDs의 위십이지장 점막에 대한 자극 효과가 상승작용을 나타낸다.)
②항혈소판제 : 출혈의 위험성이 증가된다(혈소판 응집억제제의 작용이 상승된다)
③경구용 항혈액응고제 : 출혈의 위험성이 증가된다.(항혈액응고작용과 혈소판 응집억제 작용이 복합적으로 나타난다.)
④헤파린 : 출혈의 위험성이 증가된다.(항혈액응고작용과 혈소판 응집억제작용이 복합적으로 나타난다.)
⑤살리실산 유도체 : 출혈의 위험성이 증가된다.(혈소판 응집억제작용과 살리실산 유도체의 위십이지장 점막에 대한 자극효과가 상승작용을 나타낸다.)
⑥혈전 용해제(urokinase, alteplase 등) : 출혈의 위험성이 증가된다.

2)다음 약물과 병용투여시 특별한 주의를 요한다.
①테오필린 : 혈장테오필린 농도가 상승하여 과량 투여의 위험이 있다.(총 혈장 테오필린의 클리어런스가 감소한다.) 임상적 모니터링이 요구되며 필요하다면 혈장테오필린의 농도를 측정한다. 이 약 투여기간 및 투여 후에는 테오필린의 용량을 조절해야 한다.
②디곡신 : 이 약과 디곡신을 병용투여하면 혈중 디곡신 농도가 약간 감소한다(약 15%). 이러한 현상은 디곡신의 치료효과에 영향을 주지 않는다.
③barbituric acid 유도체 : 본제는 이들 약제가 간장에서 대사되는 것을 저해해서 혈중 농도를 상승시킴으로써 이들 약제의 작용을 증강시킬 수 있다.
④페니토인 : 본제가 페니토인의 혈중 농도를 상승시킨다는 보고가 있으므로, 페니토인 중독증상(운동실조 등)이 나타날 우려가 있다.
⑤사이클로스포린 : 사이클로스포린의 혈중 농도를 저하시켜서 작용을 감소시키는 경우가 있다.
⑥기타 : 임상시험에서 이 약과 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제와 이뇨제를 병용투여 했을 때 유의한 부작용은 보고되지 않았다. In vitro 시험에서 이 약이 혈장단백과 가역적으로 결합한다는 것이 증명되었으나 단백과 강하게 결합하는 기본약과 propanolol 과의 혈장 단백결합과의 상호작용은 없었다.

7.임부 및 수유부, 소아에 대한 투여

1)임부 및 수유부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 랫트에 대한 시험 결과, 이 약은 유즙으로 이행되고, 임신 동물에 의한 실험에서 모체에 출혈 경향이 보고되었기 때문에 절대적으로 필요한 경우가 아니라면 임부 및 수유부에는 투여하지 않는다.

2)소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

3)동물 실험(랫트)에서 모유중으로 이행하는 것이 보고되고 있으므로 수유중인 부인에게는 본제 투여중에 수유를 중지하도록 한다.

8.고령자에 대한 투여

고령자는 조혈기능, 대사기능이 저하되어 있는 경우가 많고, 또 체중이 적은 경향이 있으므로 소량으로 개시하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다 (고령자에서는 무과립구증 등의 부작용이 발생하기 쉽다는 보고가 있다.)

9.임상검사치에의 영향

1)혈액 : 호중구 감소증, 단독 또는 예외적으로 용혈성 빈혈을 수반하는 혈소판 감소증 및 드물게 범혈수 감소증이 나타났다.

2)간장 : 드물게 알칼리 포스파타제, 트랜스아미나제 및 빌리루빈의 상승이 이 약물 투여후 4개월 이내에 독립적이거나 비독립적으로 나타났다.

3)콜레스테롤: 만성적으로 투여시 혈중 콜레스테롤(혈청 HDL-C, LDL-C, VLDL-C) 및 트리글리세라이드의 혈중농도는 약물 투여후 1-4개월에 8-10% 상승되었다. 지속적인 약물투여시 더 이상 상승되지 않았으며 지단백 비율(특히 LDL에 대한 HDL의 비율)은 변화되지 않았다. 임상시험 결과 나이, 성별, 알콜 소비량, 당뇨병은 효과에 영향을 미치지 않으며, 심혈관위험에도 영향을 미치지 않았다.

10.과량 투여시의 처치

사람에 대한 과량투여 예는 보고된 바 없다. 동물시험에 의하면 과량투여시 중증의 위장관 불내성이 유발될 수 있다. 지혈에 대한 기타의 작용은 예상되지 않는다. 과량투여시에는 인공적인 구토, 위세척 및 기타 일반적인 대증요법을 실시하도록 한다.

【저장방법】

기밀용기, 실온보관(1℃~30℃)

【포장단위】

자사포장단위

※사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※소비자 상담전화 : 080 - 577 - 8004(수신자 요금부담서비스)

작성년월 : 97. 9.
개정년월 : 03. 12.〈H07〉

제조·판매원
하나제약주식회사
경기도 화성시 향남면 상신리 907-3