

테로벤정 (테르비나핀염산염)

Terbinafine HCl

전 문 의 약 품
분류번호 06290

【원료약품 및 분량】1정 중

- 유효성분: 테르비나핀염산염 (테르비나핀으로서 125mg) (EP) - 140.625mg
- 첨가제 (동등유래성분): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타 첨가제: 옥수수전분, 히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘

【성상】흰색의 원형 정제

【효능·효과】

- 성인
 - 피부사상균에 의한 다음의 피부진균증: 족부백선, 체부백선, 고부백선 (완선)
 - 손 · 발톱진균증
- 소아
 - 두부백선

【용법·용량】

- 성인
테르비나핀으로서 1회 125 mg, 1일 2회 또는 1회 250 mg, 1일 1회 투여한다. 질환에 따른 투여기간은 다음과 같다.
 - 피부사상균증
 - 족부백선 (간헐형, 족저형/모카신 타입): 2~6주
 - 체부백선: 2~4주
 - 고부백선 (완선): 2~4주
 - 손 · 발톱진균증
 - 보통 6주~ 3개월간 투여한다. 손톱이나 비교적 작은 발가락에 감염된 경우, 또는 나이 어린 환자일 경우 치료기간은 3개월 이하로 단축될 수 있다. 발톱감염 치료기간은 보통 3개월이면 충분하지만 일부 환자들에서는 6개월 내지 그 이상의 시간이 걸릴 수도 있다. 발톱 성장 속도가 느린 환자인 경우 치료기간이 길어질 수 있다.
 - 소아: 2세 이상의 소아에게 투여한다. 2세 미만에 대해서는 투여경험이 없어 투여를 추천하지 않는다.
 - 두부백선: 4주
 - 두부백선은 주로 소아에서 나타난다. 감염의 재발을 막기 위해서는 규칙적으로 적절한 정해진 기간동안 치료해야 한다.
- 체중 20 kg 미만 (5세 미만): 1회 62.5 mg, 1일 1회 투여한다. 투여경험이 부족하므로, 치료의 유익성과 위험성을 고려해서 투여 여부를 결정해야 한다.
 - 체중 20~40 kg (5세~12세): 1회 125 mg, 1일 1회 투여한다.
 - 체중 40 kg 초과 (12세 초과): 1회 250 mg, 1일 1회 투여한다.
- 신장에 환자
크레아티닌 청소율이 분당 50 mL 미만인 환자는 1일 투여량을 1/2 감량한다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 이 약은 만성 또는 활동성 간질환 환자에게는 권장되지 않는다. 이 약을 처방하기 전에 간질환 및 간질환 병력의 유무를 확인해야 한다. 간독성은 간질환 병력의 유무에 관계없이 발생할 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전 모든 환자에게 AST/ALT 검사가 권장되며, 투여 중 (치료 4~6주 후)에도 정기적으로 간기능 검사를 시행하는 등 관찰을 충분히 한다. 간기능검사 수치가 올라가면 이 약을 즉시 중단해야 한다. 이 약 투여 중 간기능 이상이 의심되는 증상, 예를 들어 특별한 이유없이 지속적인 구역, 식욕감소, 피로, 구토, 우상복부통증, 황달, 진한 뇨 또는 무른 변 등의 증상이 나타나거나 또는 황달, 진한 뇨 또는 무른 변 등의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 주지시켜야 하며, 이러한 증상들이 나타나면 이 약의 투여를 중단하고 즉시 환자의 간기능을 검사해야 한다.
 - 매우 드물게 간질환 병력의 유무에 관계없이 손 · 발톱진균증 치료를 위한 이 약 사용으로 사망이나 간이식을 초래하는 간부전이 발생하였다는 보고가 있다. 간부전을 나타내는 환자의 대다수는 중대한 기저 전신 질환이 있었고 이 약과의 인과관계는 확실하지 않았다. 이 약의 투여로 간손상의 진행이 확인될 경우에는 즉시 투여를 중지해야 하며 이 약 투여 시 정기적인 간기능 검사를 시행한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 만성 또는 활동성 간질환 환자 (간질환 병력이 있는 환자를 대상으로 한 단회투여 약물동력학 연구에서 이 약의 체내소실율이 약 50%까지 감소될 수 있음을 보여주었다.)
- 호중구 감소, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판 감소 등의 혈액질환 환자
- 중증 신부전 환자
- 수유부
- 2세 미만의 영아 (투여경험이 없다.)
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유 당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신기능 손상 환자 (크레아티닌 청소율 < 50ml/min 또는 혈청크레아티닌 $\geq 300\mu\text{mol/l}$)를 대상으로 한 이 약의 사용은 충분히 연구되지 않았으므로 권장되지 않는다.
- 고령자 (65세 이상)
- 체중 20 kg 미만의 유·소아
- 매우 드물게 이 약을 복용한 환자에게 심각한 피부반응 (예를 들어, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후군, 호산구증가 및 전신증상을 동반한 발진)이 보고되었다. 진행성 피부 발진이 발생하면, 이 약의 복용을 중단해야 한다. 간선과 피부 및 전신 홍반루프스의 촉진 또는 악화(가 시판 후 조사에서 보고되었기 때문에 이 약을 건선 또는 전신홍반루프스가 있는 환자에게 사용 시에는 주의를 기울여 사용해야 한다).

4. 이상반응

- 이상반응 (발현빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, ($1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, ($1/100$), 드물게 ($\geq 1/10000$, ($1/1000$), 매우 드물게 ($1/10000$)로 구분하였다.)
- 간장: 드물게 간담도계 부전 (일반적으로 담즙정체에 기인, 매우 드문 경우로 사망을 초래하거나 간 이식이 필요한 심각한 간부전 포함), 간염, 담즙정체, 황달 등의 중요한 장애가 나타날 수 있으므로 발진, 피부 가려움, 발열, 구역, 구토, 식욕부진, 권태감 등의 동반증상에 주의하면서 투여 초기 2개월간은 월 1회씩 간기능검사를 시행한다. 그 후에도 정기적인 검사를 시행하면서 이상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 드물게 γ -GTP, AST/ALT, LDH, ALP 등 간효소의 상승이 나타날 수 있다.
 - 혈액 및 림프계: 매우 드물게 호중구 감소, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로, 인두염, 발열, 림프절종창, 자색반, 피하 출혈 등의 동반증상에 주의하면서 정기적인 혈액검사를 시행하고 이상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 흔하지 않게 백혈구 감소, 빈혈이 나타날 수 있다.
 - 피부: 매우 흔하게 발진, 가려움, 흔하지 않게 광과민성 반응, 매우 드물게 피부점막양증후군 (스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사증후군 (리엘 증후군), 급성 전신 발진성 홍반증, 다형홍반, 독성 피부발진, 탈락피부염, 물집피부염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 건선형 발진 또는 건선의 악화와 탈모가 나타날 수 있다.
 - 근골격계: 매우 흔하게 근골격 반응 (관절통, 근육통)이 나타날 수 있으며, 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 한 급격한 신기능 악화를 수반한 횡문근융해증이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - 속: 혈압안정화, 호흡곤란, 흉부압박감 등의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - 과민반응: 흔하지 않게 두드러기, 홍반, 드물게 얼굴부종, 림프관종창이 나타날 수 있다.
 - 소화기계: 매우 흔하게 위장관계 증상 (복부팽만, 식욕감소, 소화불량, 구역, 경미한 복통, 설사), 흔하지 않게 위부불쾌감, 목마름, 드물게 구토, 허염이 나타날 수 있다.
 - 정신계: 흔하게 우울증, 흔하지 않게 불안증
 - 신경계: 매우 흔하게 두통, 흔하게 미각상실을 포함하는 미각장애, 어지러움, 흔하지 않게 졸음, 감각이상 및 감각 저하, 드물게 주의력 저하, 불면이 나타날 수 있다.
 - 비뇨기계: 흔하지 않게 BUN 상승, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.
 - 눈: 흔하게 시각장애가 나타날 수 있으며, 임상시험에서 수정체, 망막의 변화가 보고되었으나, 임상적인 의미는 확실하지 않다.
 - 귀: 흔하지 않게 이명이나 나타날 수 있다.
 - 면역계: 매우 드물게 아나필락시스양 반응 (혈관부종, 표재성 및 전신홍반루프스 포함)이 나타날 수 있다.
 - 기타: 흔하지 않게 혈청 총콜레스테롤, 중성지방지상승, 관태강, 드물게 허의 작열, 심계항진, 부종, 월경이상, 마비, 전신 강제로 흔하지 않게 발열, 흔하게 피로, 검사 결과 흔하지 않게 체중감소가 나타날 수 있다.
 - 기타 시판 후 자발적 보고에 의한 이상반응 (빈도불명)
시판 후 자발적 보고에서 나타난 약물 이상반응은 다음과 같으며, 이상반응들은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.
면역계: 아나필락시스 반응, 혈청병 유사 반응
눈: 시야흐림, 시력감퇴
귀 및 미로 이상: 난청, 청각 장애, 이명
혈관계: 혈관염
신경계: 영구적 후각상실을 포함한 후각상실증, 후각저하증
피부 및 피하 조직계: 호산구증가 및 전신증상을 동반한 약물발진
위장관계: 췌장염
근골격계 및 결합조직: 횡문근융해
일반 및 투여부위: 인플루엔자 유사 질환
검사: 혈액 크레아티닌산화효소 증가

5. 일반적 주의

- 이 약은 국소적 치료를 할 수 없는 진균증에만 투여해야 한다.
- 이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 아직 확립되어 있지 않다. 이상반응으로 어지러움을 경험한 환자들은 운전 및 기계 조작을 피해야 한다.

6. 상호작용

- 이 약의 혈청 청소율은 대사를 유도하는 약물에 의하여 촉진될 수 있으며 CYP450을 저해하는 약물에 의해 억제될 수 있다. 이 약의 혈청 청소율은 리튬과 같은 대사촉진제에 의하여 100% 증가되었고, 시메티딘과 같은 CYP450 억제제에 의하여 33% 감소되었다. 따라서, 이러한 약물들과 병용투여하는 경우에는 이 약의 용량을 조절해야 한다.
- In vitro 시험 및 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서 이 약은 CYP450 2D6을 경유하지 않고 다른 CYP450을 경유하여 대사되는 대부분의 약물들 (예를 들어 테르페나딘, 트리아졸람, 톨부타미드, 경구용피임제 등)의 청소율을 억제 또는 유발할 가능성은 무시할 만하였다.
- 이 약과 삼환계 항우울제 (TCAs), 베타 차단제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), Class 1A, 1B 및 1C 부정맥 치료제, MAO type B 억제제와 같은 CYP450 2D6 효소에 의해 주로 대사되는 약물을 병용투여하고 있는 환자들은 주의 깊게 관찰해야 하며, 이들 병용약물의 감량이 필요할 수 있다. 특히 병용투여하는 약물의 치료영역이 좁은 경우에는 반드시 주의 깊게 관찰한다.
- 이 약은 정맥투여한 카페인에의 혈장 청소율을 21% 감소시켰다.
- 이 약은 데시프라민의 혈장 청소율을 82% 감소시켰고, AUC를 5배 증가시켰다.
- 이 약은 사이클로스포린의 혈장 청소율을 15% 증가시켰다.
- In vivo 연구에서 이 약은 안티피린이나 디카프린의 청소율에 영향을 미치지 않았다.
- 이 약과 경구용 피임약 프로게스테론-에스트로겐 호환체제를 병용하는 환자에서 월경이상이나 보고되었으므로 주의한다.
- 플루코나졸은 이 약의 C_{max} 및 AUC를 각각 52% 및 69% 증가시켰으며 이는 CYP2C9 및 CYP3A4 두 개의 효소를 모두 억제하기 때문이다. 케토코나졸과 아미오다론과 같이 CYP2C9 및 CYP3A4를 억제하는 다른 약물과 함께 병용 투여되었을 때 유사한 수준의 증가가 발생할 수 있다.
- 이 약은 플루코나졸의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 또한 이 약과 병용투여가 가능한 코르티코스테로이드 (트리메토프림과 셀라메테스테로이드), 지도부딘 또는 테오필린 사이에 임상적으로 유의한 상호작용은 없다.
- 덱스트로메토펴 (진해제, CYP2D6 probe 기질)에 대해 광범위 대사자 (Extensive metaboliser) 인 건강한 시험자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 노에서 덱스트로메토펴/덱스톨판 대사 비율을 평균적으로 16~97배 증가시켰다. 따라서, 이 약은 광범위 대사자 (Extensive metaboliser)를 불충분 대사자 (Poor metaboliser) 상태로 전환시킬 수 있다.

7. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약과 경구용 피임약을 병용하는 환자에서 월경이상이나 보고되었으며, 발생율은 경구피임약을 단독으로 복용한 환자에서 나타나는 범위 이내였다. 가임이 여성에 대해 특별한 권고를 할 만한 자료는 없다.
- 동물에 대한 태자 독성시험에서 이상반응이 나타나지는 않았으나, 임신 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 이 약은 모유 중으로 이행되므로 이 약을 투여받는 수유부는 수유를 중단한다.
- 인체 투여 경험에 대한 관련 자료는 없으나 랫트의 수태 시험에서 수태능 또는 생식기능에 이상반응이 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

- 2세 미만의 영아에 대해서는 투여경험이 없으므로, 투여를 권장하지 않는다. 또한 체중 20 kg 미만인 유 · 소아에 대한 투여경험이 부족하므로, 이 약의 손해를 고려해서 투여를 결정해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

- 이 약은 주로 간장에서 대사되어 담즙이나 수변을 배출된다. 고령자는 일반적으로 간 · 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 발현하기 쉬우므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

- 소량의 과량투여 (5 g까지) 사례가 보고된 바 있으며, 과량투여 시 두통, 구역, 상복부 통증 및 어지러움의 증상이 나타났다. 치료는 일차적으로 활성탄 투여에 의한 약물 제거를 한 후 증상에 따른 대증요법을 실시한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약은 소아가 잘 볼 수 없는, 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
- 이 약은 실온에서 햇을 피하여 보관한다.

12. 의약품동등성시험 정보

- 가. 시험약 리메신정 (테르비나핀염산염) (대우제약㈜) ^{※1}과 대조약 라미실정 125밀리그램 (㈜한국노바티스)을 2×2 교차시험으로 각 1 정씩 건강 한 성인 120명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 테르비나핀을 측정 한 결과, 비교평가항목치 (AUC_{0-24hr}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	라미실정 125밀리그램 (㈜한국노바티스)	1,726 ± 944	566.2 ± 309.1	1.25 (0.75 ~ 4.00)	5.71 ± 3.36
시험약	리메신정 (테르비나핀염산염) (대우제약(주))	1,715 ± 1,117	560.0 ± 311.1	1.25 (0.75 ~ 3.00)	4.26 ± 1.85
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8966 ~1.0358	log 0.8780 ~1.1120	-	-
(AUC _t , C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n = 29)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

^{※1} 이 약은 대우제약(주) 리메신정 (테르비나핀염산염)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 대우제약(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 밀폐용기, 실온 (1~30℃) 보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 30정/병, 100정/병

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한이 경과 하였거나 유통과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 시 약품을 통하여 교환관리드립니다. 제품에 관한 문의로는 전화070-4346-1213으로 하시기 바랍니다.
- ※ 본 의약품은 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 의약품과 함께 보관하여 주십시오.
- ※ 본 의약품에 대한 기타 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://kdrug.mfds.go.kr)의 '의약품검색'에서 확인할 수 있습니다.
- ※ 연은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하여야 합니다.
- ※ 의약품 부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원 (1644-6223, 14-3330)

개정연월일: 2022년 08월 29일

【제조자】 대우제약(주) 부산광역시 사하구 대대로 153

【제조(외)자】 (주)스피코리아 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 168-41

【판매자】 (주)에스제네시스