전문의약품 분류번호: 247

효과적인 갱년기 치료제

# 리브 온정 2.5mg

(티볼론)

**[원료약품 및 분량]** 이 약 1정 중
- 유효성분: 티볼론(BP).....2.5mg
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제: 감자전분, 스테아르산마그네슘, 아스코르빌팔미테이트

**[성 상]** 흰색의 장방형 정제

**[효능·효과]**
1) 폐경 후 1년이 경과한 여성의 에스트로겐 결핍 증상
2) (다른 골다공증 예방약이 금기이거나 내약성이 없는 경우) 골절 위험성이 높은 폐경 이후 여성의 골다공증 예방

**[용법·용량]**
이 약은 1일 1정을 매일 동일한 시간에 복용한다.
노년층에서 용량 조절은 필요치 않다. 정제는 물이나 다른 음료수와 함께 복용하고 매일 동일한 시간에 복용할 것을 권장한다. 폐경 후 증상에 대한 치료시작 및 치료지속은 최소유효용량으로 최단기간 시행되어야 한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조). 이 약을 복용하는 동안에는 별도의 프로게스토겐의 투여는 하지 않도록 한다.

**치료 시작**
나이에 따른 자연폐경을 경험하는 여성들은 마지막 정상생리 이후 최소 12개월이 지난 다음에 이 약의 치료를 시작하여야 한다. 외과적 폐경의 경우 이 약의 치료를 즉시 시작할 수 있다.

이 약의 복용을 시작하기 전, 호르몬 대체요법(HRT) 증이든 아니든, 불규칙적이거나 예정 밖의 질출혈이 나타나면 검사를 실시하여 악성종양 가능성을 배제하여야 한다. (사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

**주기적 또는 연속적 복합 호르몬대체요법(HRT) 제제에서 바꿀 경우**
주기적 복합 호르몬대체요법(HRT) 제제를 사용하다 바꿀 경우, 이 약의 치료는 기존 처방의 복용을 종료한 다음날부터 시작되어야 한다. 연속적 복합 호르몬대체요법(HRT) 제제를 사용하다 바꿀 경우엔 언제든 이 약의 치료를 시작할 수 있다.

**복용을 잊었을 경우**
복용을 잊은 뒤 12시간 이내에는 즉시 복용하여야 한다. 만약 12시간 이상 경과한 경우에는 약을 복용하지 말고, 다음의 정상적인 시간에 복용해야 한다. 약물 복용을 건너뛰면 파탄성 출혈 및 점상출혈이 발생할 가능성이 증가할 수 있다.

**[사용상의 주의사항]**

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**
1) 임산부와 수유부
2) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자 - 이 약은 위약-대조군 시험에서 유방암의 재발 위험성을 증가시켰다.
3) 에스트로겐 의존성 악성 종양이 발견되었거나 의심이 되는 환자(예: 자궁내막암)
4) 진단되지 않은 질 출혈 환자
5) 치료되지 않은 자궁내막 증식증 환자
6) 이전의 혹은 현재 정맥 혈전색전증 환자 (심부 정맥혈전증, 폐색전증)
7) 혈전발현성질환(thrombophilic disorder)이 있는 환자 (예. C단백, S단백 혹은 항트롬빈결핍증) (4. 일반적 주의 참조)
8) 동맥 혈전색전증 질환력이 있는 환자(예: 협심증, 심근경색, 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작)
9) 급성 간질환, 또는 간 기능 검사수치가 정상으로 회복되지 않는 간질환의 병력이 있는 환자
10) 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민증이 있는 환자
11) 포르피린증 (Porphyria) 환자
12) 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 안된다.

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 다음 경우에는 투여를 중단하여야 한다.
- 황달 혹은 간 기능 악화
- 혈압의 유의한 상승
- 편두통 유형을 띠는 두통 발현

2) 다음 질환 중 어느 하나가 현존하거나, 이전에 발생하였거나 /그리고, 임신기간 동안 혹은 이전의 호르몬 치료기간 동안 더욱 악화되었거나 하였다면 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 특히 이 약의 치료기간 동안 이러한 상태가 재발하거나 더욱 악화될 수 있다는 것을 고려해야 한다.
- 평활근종(자궁근종) 혹은 자궁내막증
- 혈전색전증의 위험인자 (4. 일반적 주의 참조)
- 에스트로겐 의존성 종양의 위험인자 (예: 부모 또는 자매에게 유방암이 있는 경우)
- 고혈압
- 간질환 (예: 간샘종)
- 혈관 항병증이 있거나 없는 당뇨병
- 담석증
- 편두통 혹은 (심각한) 두통
- 전신성 홍반성 루푸스
- 자궁내막증식증 병력 (4. 일반적 주의 참조)
- 간질
- 천식
- 귀경화증

**3. 이상반응**
이 약의 치료용량 (1.25 혹은 2.5mg)으로 처방 받은 4,079명의 여성과 위약처방 여성 3,476명을 대상으로 한 21개의 위약대조연구(LIFT 연구 포함)에서의 이상반응에 대해 설명하고 있다. 이들 연구에서 치료기간은 2개월에서 4.5년이었다. 이 약의 치료 기간 동안 위약 처방과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 빈번히 발생한 이상반응은 다음 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 이상반응

| 전신기관 분류 | 흔하게 (>1%, <10%) | 흔하지 않게 (>0.1%, <1%) |
|---|---|---|
| 위장관계 질환 | 허복부 통증 | |
| 피부 및 피하조직 질환 | 비정상적 체모증가 | 여드름 |
| 생식계 및 유방 질환 | 질분비물<br>자궁내막벽 두께 증가<br>폐경 후 출혈<br>유방압통<br>음부소양증<br>질 칸디다증<br>질 출혈<br>골반통<br>자궁경부 이형성증<br>생식기 분비물<br>외음부질염 | 유방불편<br>진균-감염<br>질진균증<br>유두통 |
| 검사 | 체중증가<br>비정상적인 자궁경부 세포 도말* | |

*대부분은 양성 변화였다. 자궁경부 병리소견(자궁경부암)은 이 약 투여군이 위약군보다 증가하지 않았다.

시판 후 관찰된 다른 이상반응들은 다음과 같다: 어지러움, 발진, 가려움, 지루성 피부병, 두통, 편두통, 시야 장애(흐린 시야 포함), 위장관계 이상, 우울증, 부종, 근육통이나 관절통과 같은 근골격계에 대한 효과, 간기능 파라미터 상의 변화.

유방암에 대한 위험성
- 백만여성연구(MWS)에서 5년 이상 에스트로겐-프로게스토겐 복합제 치료를 받은 여성들은 유방암으로 진단받는 위험이 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자군과 비교시 2배까지 증가하였음이 보고되었다.
- 에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HRT)과 티볼론을 투여받는 환자에서의 유방암이 발생할 위험성의 증가가 에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬대체요법(HRT)을 받는 환자의 경우보다 적었다.
- 유방암 위험성의 수준은 사용기간에 따라 다르다. (4. 일반적 주의 참조)
- 가장 큰 역학연구(백만여성연구(Million Woman Study(MWS))의 결과는 다음과 같다.

표 2. 백만여성연구(MWS) - 5년 사용 후 유방암의 예상되는 추가적인 위험성

| 연령대 (세) | 5년 이상 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자 1,000명 당 연령이 5년씩 증가시 추가된 발병 사례 건수* | 위험비 및 95% 신뢰구간# | 5년 이상 호르몬대체요법을 받은 환자 1,000명 당 대조군과 비교시 추가 발병 사례 건수 (95% 신뢰구간) |
|---|---|---|---|
| 에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HRT) | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1.2 | 1-2 (0-3) |
| 에스트로겐-프로게스토겐 복합제 | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1.7 | 6 (5-7) |
| 티볼론 | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1.3 | 3 (0-6) |

#전반적 위험비. 위험비는 고정된 값이 아니라 사용기간이 늘어남에 따라 증가할 것이다.

*: 선진국의 발생률을 기저치에서 얻어짐.

자궁내막암에 대한 위험성
- 티볼론 치료를 포함한 호르몬대체요법을 받지 않은 자궁이 있는 환자에게서 자궁내막암의 위험성은 매 1,000명 당 5이다.
- 기저치에서 자궁내막 이상 검사를 하지 않은 여성이 포함된, 즉 실제 의료상황이 반영된, 무작위배정 위약 대조 시험에서 가장 높은 자궁내막암 위험성이 확인되었다(LIFT 연구, 평균연령 68세). 이 연구에서, 2.9년 후 위약군(n=1,773명)에서는 자궁내막암이 진단된 사례가 없었으나, 이 약 치료군(n=1,746명)에서는 4건의 사례가 진단되었다. 이는 이 연구에서 1년 동안 이 약을 사용한 여성 1,000명당 자궁내막암 추가 발병 사례 0.8건의 진단에 상응한다(4. 일반적 주의 참조).

허혈성 뇌졸중에 대한 위험성
- 허혈성 뇌졸중에 대한 상대 위험도는 연령이나 사용기간에 의존적이지 않으나, 기저치의 위험성은 매우 연령 의존적이며, 호르몬대체요법이나 티볼론을 사용하는 여성에게서 전반적인 허혈성 뇌졸중의 위험성은 연령에 따라 증가할 것이다. (4. 일반적 주의 참조)
- 2.9년간의 무작위배정 대조시험에서 뇌졸중의 위험성이 이 약 1.25mg을 사용한 여성(평균연령 68세)에서(28명/2,249명) 위약군보다(13명/2,257명) 2.2배 높았다. 뇌졸중의 대부분(80%)은 허혈성이었다.
- 뇌졸중 위험성의 기저치는 연령-의존도가 매우 높아서, 뇌졸중 발병률의 5년간 기저치는 50-59세의 여성 1,000명당 3명, 60-69세의 여성 1,000명당 11명으로 추정된다.
- 5년 동안 이 약을 사용한 여성에서는 50-59세의 여성 1,000명당 4명, 60-69세의 여성 1,000명당 13명이 추가적으로 뇌졸중이 발생할 것으로 예상된다.

다음의 이상반응은 에스트로겐 및 에스트로겐-프로게스토겐 치료와 관련하여 보고되고 있다;
- 난소암 : 에스트로겐 단독 및 에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬대체요법의 장기간 사용은 난소암의 약간의 증가와 관련이 있다. 백만여성연구(MWS)에서 호르몬대체요법을 5년간 사용 시 2,500명 당 추가적으로 1례가 발생하였다. 본 연구 결과는 티볼론으로 인한 난소암의 상대위험도는 다른 종류의 호르몬대체요법의 위험성과 유사함을 보여주었다.
- 정맥혈전색전증(VTE)의 위험성 : 호르몬대체요법은 정맥혈전색전증(VTE) (예: 심부 정맥혈전증 또는 폐색전증) 발생의 상대 위험도를 1.3-3배 증가시키는 것과 관련이 있다. 이러한 증상은 호르몬대체요법 사용의 첫 해에 발생하기 쉽다. WHI 연구 결과는 다음과 같다.

표 3. WHI 연구 - 5년 이상 사용 시 정맥 혈전색전증의 추가적인 위험성

| 연령대 (세) | 5년 이상 위약군에서 여성 1,000명 당 발병율 | 위험비 및 95% 신뢰구간 | 호르몬대체요법을 투여받은 1,000명 당추가 발병 사례 건수 |
|---|---|---|---|
| 에스트로겐 단독 경구제* | | | |
| 50-59 | 7 | 1.2 (0.6-2.4) | 1 (-3-10) |
| 에스트로겐-프로게스토겐 복합 경구제 | | | |
| 50-59 | 4 | 2.3 (1.2-4.3) | 5 (1-13) |

*: 자궁이 없는 여성에서의 연구

- 관상동맥질환의 위험성 : 관상동맥질환의 위험성은 60세 이상에서 에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬대체요법을 받은 환자의 경우 다소 증가하였다(4. 일반적 주의 참조). 티볼론의 심근경색증에 대한 위험성이 다른 호르몬대체요법의 위험성과 다름을 시사하는 증거는 없다.
- 담낭 질환
- 피부와 피하 질환: 기미, 다형홍반, 결절성 홍반, 혈관성 자반병
- 65세 이상의 치매 (4. 일반적 주의 참조)

**4. 일반적 주의**
모든 여성에서 이 약의 처방은 각 환자의 전반적인 위험성을 평가하여 결정되어야 하며, 특히 60대 이상의 여성에 대하여는 뇌졸중의 위험성을 고려하여야 한다.
폐경증상의 치료에서, 이 약은 삶의 질을 악화시키는 증상을 위해서만 시작되어야 한다. 모든 경우에 위험 및 이득에 대한 신중한 평가가 최소한 연 1회 이루어져야 하고, 이 약은 위험보다 더 많은 이득을 가져다 줄 경우에만 지속되어야 한다.
여성 개인별로 뇌졸중, 유방암, 손상되지 않은 자궁을 가진 여성에서의 자궁내막암(아래 및 3. 이상반응 참조)의 위험성이 주의 깊게 평가되어야 하는데, 이때 개개인의 위험요인과 치료에 대한 반응, 이환율(발병률)과 사망률 측면에서, 뇌졸중 및 유방암, 자궁내막암의 빈도 및 특성을 고려하여 평가해야 한다.
조기폐경의 치료에 있어 호르몬대체요법이나 티볼론과 관련된 위험성에 대한 증거는 제한적이다. 그러나, 젊은 여성에서 절대적 위험성의 수준은 낮기 때문에, 이러한 여성에서의 유익성 및 위험성의 균형은 고령 여성에서 보다 양호할 수 있다.
의학적 검진/ follow up
- 호르몬대체요법이나 티볼론을 처음 시작하거나 다시 시작하기 전에 개인 및 가족의 병력에 대해 완벽하게 물어보아야 한다. 이러한 병력 및 처방 금기증과 주의사항에 입각하여 신체검진(골반 및 유방 포함)을 시행하여야 한다. 치료기간 동안 개별 여성에게 맞는 빈도와 항목으로 주기적 검사를 실시하는 것이 바람직하다. 여성들은 유방의 어떤 변화를 (아래 '유방암' 참조) 의사나 간호사에게 보고해야 하는지 정보를 제공 받아야 한다. 각 개인의 임상적인 필요에 맞게, 올바른 방법으로 유방조영술과 같은 적절한 영상기법 을 포함한 각종 조사를 시행하여야 한다.

자궁내막증식증 및 자궁내막암
- 무작위 대조 임상 시험에서 나온 자료는 서로 일치하지 않으나, 관찰 연구에서는 일관되게 정상적인 의료 환경에서 이 약을 처방 받은 여성이 자궁내막암을 진단받는 위험성이 증가한 것으로 나타났다. (3. 이상반응 참조) 이러한 연구에서 위험성은 사용기간이 증가할수록 증가하였다. 티볼론은 경질 초음파로 측정할 때 자궁내막 벽의 두께를 증가시킨다.
- 치료의 첫 달에는 파탄성 출혈과 점상출혈이 일어 날수 있다. 만일 파탄성 출혈이나 점성출혈이 이 약을 복용한 후 6개월 후에도 지속되거나, 이 약 복용 이전에 시작되었거나, 복용을 중지한 후에도 지속이 된다면 담당의사와 상의하도록 권유한다. 이러한 여성은 자궁내막의 악성종양을 배제하기 위해 자궁 내 생검을 포함한 산부인과적 검사를 받아야 한다.

유방암
- 티볼론과 유방암 위험성과의 연관성은 증명되지 않았다. 백만여성연구(MWS)에서 이 약 2.5mg 용량을 사용한 경우 유방암의 위험성이 유의하게 증가하였다. 이 위험성은 이 약을 수년간 사용시 나타났으며, 복용기간에 따라 증가하였으나, 치료를 중단한 후 수 년(길어야 5년) 내에 기저치로 낮아졌다(3. 이상반응 참조). 이러한 결과는 GPRD(General Practice Research Database, 일반 개업의 연구 데이터베이스)를 이용한 연구에서는 확인되지는 않았다.

난소암
- 난소암은 유방암보다 훨씬 드물게 발생한다. 장기간의 (최소 5-10년) 에스트로겐 단독요법은 난소암의 위험을 약간 증가시키는 것과 관련이 있었다(3. 이상반응 참조). Women's Health Initiative (WHI) 임상을 포함한 일부 연구에서 복합 호르몬대체요법의 장기간 사용이 유사하거나 약간 더 적은 위험이 될 수 있음을 시사하였다. (3. 이상반응 참조) Million Woman Study에서 티볼론의 사용 시 난소암의 상대 위험성은 다른 종류의 호르몬대체요법의 사용과 관련된 위험성과 유사하였다.

정맥 혈전색전증
- 에스트로겐 혹은 에스트로겐-프로게스토겐 호르몬대체요법은 호르몬대체요법을 받지 않은 환자와 비교하여 정맥 혈전색전증 [VTE, venous thrombo-embolism(예. 심부정맥혈전증 또는 폐색전증)] 발생의 위험도를 1.3~3배 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러한 발생은 호르몬대체요법 시작 첫 해에서 그 이후보다 더 빈번히 발생하는 경향이 있다. (3. 이상반응 참조)
영국의 데이터베이스를 사용한 한 역학연구에서, 티볼론과 관련된 정맥 혈전색전증의 위험성은 전통적인 호르몬대체요법과 관련된 위험성보다 낮았으나, 일부분의 여성만이 현재 티볼론을 복용중이었으며, 복용하지 않는 경우에 비해서는 위험성이 다소 증가하였다는 점은 배제할 수 없다.
- 혈전 형성 병력이 있는 환자들은 정맥혈전색전증 위험이 더 높고, 호르몬대체요법이나 티볼론이 이 위험을 더 높이는 것으로 보인다. 따라서 호르몬대체요법은 이러한 환자들에게 사용하여서는 안된다. (용법용량 참조)
- 정맥혈전색전증에 대해 일반적으로 인정되는 위험 요소는 에스트로겐의 사용, 높은 연령, 주요 수술, 장기간 부동상태(prolonged immobilization), 비만(BMI > 30 kg/㎡), 임신/산후기간, 전신 홍반성 루푸스(SLE, systemic lupus erythematosus) 및 암을 포함한다. 정맥류가 정맥혈전색전증에 미칠 수 있는 영향은 알려져 있지 않다. 수술 후 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위해 모든 수술 후 환자에게 예방법이 주어져야 한다. 계획된 수술 후에 장기간 부동상태가 지속될 경우 호르몬대체요법 또는 티볼론을 4주에서 6주 먼저 일시적으로 중단할 것을 추천한다. 완전히 움직일 수 있을 때까지는 치료를 재개하지 말아야 한다.
- 정맥혈전색전증의 개인적 병력이 없으나 혈전증의 병력이 있는 1차 혈연관계에서의 가족력을 가진 젊은 연령의 여성들에게는, 그 한계(혈전발현성질환의 극히 일부분만이 스크리닝으로 확인됨)를 고려하여 주의깊게 상담한 후 스크리닝을 할 수 있다. 만일 가족 중 혈전발현성 질환이 혈전증과 별도로 확인되었거나, 만일 그 질환이 '중증' (예. 항트롬빈, S단백 또는 C단백 결핍 또는 복합적 결함)인 경우 호르몬대체요법을 사용하거나 티볼론을 투여하여서는 안된다.
- 이미 항응고제 치료를 받고 있는 여성들은 호르몬대체요법이나 티볼론의 사용에 대한 유익성-위험성에 대한 신중한 고려가 요구된다.
- 투약 시작 후에 정맥혈전색전증이 발생하였다면 약물 투약은 중단되어야 한다. 환자들에게 잠재적인 혈전색전증 증상을 인지하였을 때 즉시 의사에게 알리도록 하여야 한다 (예: 통증성 다리 부종, 갑작스런 흉통, 호흡곤란).

관상동맥질환 (CAD)
- 무작위 대조 임상연구에서 관상질환동맥이 있거나 있지 않은 여성 중 에스트로겐-프로게스토겐 복합제 또는 에스트로겐만 함유한 호르몬대체요법을 투여받은 여성에서 심근경색 예방에 대한 증거는 없었다.
GPRD를 이용한 한 역학연구에서 티볼론을 투여받은 폐경 후 여성에서 심근경색의 예방에 대한 증거는 없었다.

허혈성 뇌졸중
- 티볼론은 치료 첫해부터 허혈성 뇌졸중의 위험성을 증가시킨다(3. 이상반응 참조). 뇌졸중 위험성의 기저치는 연령-의존도가 매우 높기 때문에 연령이 높아질수록, 티볼론의 영향도 커진다.

기 타
- 이 약은 피임 목적으로 처방할 수 없다.
- 이 약으로 치료할 경우, HDL 콜레스테롤이 용량-의존적으로 현저하게 감소하였다(사용 2년후에 1.25mg용량은 -16.7% 2.5mg용량은 -21.8%). 총 중성지방과 지질단백질의 수치도 감소하였다. 총 콜레스테롤과 VLDL콜레스테롤 수치의 감소는 용량 의존적이지 않았다. LDL-콜레스테롤 수치는 변하지 않았다. 이러한 사항들의 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다.
- 에스트로겐은 체액 저류를 유발할 수 있으므로 심장이나 신장 기능이상이 있는 환자들에게 처방 시 세심하게 관찰되어야 한다.
- 고 중성지방혈증이 있었던 여성은 에스트로겐 대체요법 혹은 호르몬대체요법 동안에 세심하게 관리되어야 하는데 이는 췌장염을 야기하는 혈청 중성지방 수치의 큰 폭 상승이 에스트로겐 요법에서 드물게 보고되었기 때문이다.
- 이 약 치료는 갑상선호르몬결합글로불린(TBG) 과 총 T4 수치에 매우 미미한 감소를 일으킨다. 총 T3 수치는 변화하지 않는다. 이 약은 성호르몬결합글로불린(SHBG) 수치를 감소시키는 반면, 코르티코이드결합글로불린(CBG) 과 혈중 코르티솔(cortisol)수치에는 영향을 미치지 않는다.
- 호르몬대체요법은 인지기능을 개선하지 않는다. 65세 이후 복합 또는 에스트로겐만을 함유한 호르몬대체요법을 시작한 여성에서 치매위험이 증가한다는 몇 가지 증거가 있었다.

**5. 상호작용**
이 약은 혈액 섬유소 용해활성을 증가시키기 때문에 항응고제의 효과를 향상시킬 수 있다. 이 효과는 와파린에서 나타났다. 따라서 이 약과 항응고제 병용 투여시, 특히 이 약 병용치료를 시작하거나 중단할 때, 주의하여야 한다. 필요 시 와파린의 용량을 조절하여야 한다. 티볼론의 약동학적 상호작용에 관한 정보는 제한적이다. in-vivo 연구에서 티볼론 동시치료가 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 미친다는 것을 보여주었다. 이 부분을 근거로 다른 CYP3A4 기질과의 약물 상호작용이 예상될 수 있다.
바르비탈류, 카바마제핀, 하이단토인 및 리팜피신과 같은 CYP3A4를 유도하는 화합물은 티볼론의 대사를 증강시킬 수 있으므로 그 치료적 효과에 영향을 준다.
하이페리쿰 퍼프라툼(St. John's wort, Hypericum Perforatum)을 함유하는 약용 식물은 CYP3A4를 통한 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사를 유도할 수 있다. 임상적으로, 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사 증가는 효과의 감소 및 자궁 출혈 양상의 변화를 가져올 수 있다.

**6. 임부 및 수유부에 대한 투여**
이 약은 임신기간 동안에는 투여해서는 안 된다(1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조). 이 약의 복용 중 임신하였다면 치료를 즉시 중단하여야 한다. 임신기간 동안 이 약에 노출되었을 경우에 대한 임상 데이터는 너와 있지 않다. 동물 대상 연구에서 생식기 독성이 보고되었다(10. 기타 항 참조). 인간에 대한 잠재적 위험은 알려진 바 없다.
이 약은 수유기간 동안에는 투여하지 않는다(1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조).

**7. 과량투여시의 처치**
동물에서 티볼론의 급성독성 발생률은 매우 낮다. 따라서 여러 개의 정제를 동시에 복용하였을 경우에도 독성증상은 발생하지 않을 것으로 예상한다. 급박한 과용량 투여 시 오심, 구토, 질 출혈이 발생할 수 있다. 어떠한 특정 해독제도 알려진 바 없다. 필요하다면 대증요법을 시행할 수 있다.

**8. 보관 및 취급상의 주의사항**
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 원래의 포장상태로 보관할 것.

**9. 의약품동등성시험 정보 주1)**
가. 시험약 티볼론정2.5밀리그램(㈜다림바이오텍)과 대조약 리비알정(티볼론)(한국엠에스디(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 37명의 혈중 3α-OH-Tibolone을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | AUC$_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL) | C$_{max}$ (ng/mL) | T$_{max}$(hr) | t$_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 리비알정 (한국엠에스디(유)) | 46.47± 13.83 | 15.65± 3.79 | 1.33 (0.50~4.00) | 4.48± 1.14 |
| 시험약 | 티볼론정2.5밀리그램 (㈜다림바이오텍) | 48.50± 14.70 | 18.40± 6.15 | 1.33 (0.50~4.00) | 4.30± 1.10 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 1.0163 ~ 1.0786 | log 1.0467 ~ 1.2406 | - | - |

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$ : 평균값±표준편차, T$_{max}$ : 중앙값(범위), n = 37)

AUC$_t$ : 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

주1. 이 약은 ㈜다림바이오텍 티볼론정2.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜다림바이오텍에 위탁 제조하였음.

**10. 기타**
1) 동물시험에서, 티볼론은 흐르몬 특성에 의한 항수태능 및 배자독성을 나타냈다. 티볼론은 마우스와 랫트에는 기형이 없었으나, 토끼에서는 유산을 초래하는 용량에서 기형발생의 잠재성을 나타냈다.
2) 티볼론은 in-vivo 조건에서 유전독성을 나타내지 않는다.
3) 랫트 및 마우스의 특정 세포주에서 암유발작용 (간종양, 방광종양)이 나타났으나, 이것의 임상적 연관성은 불명확하다.
4) 운전 및 기계 조작 능력에의 영향과 관련하여 이 약이 민첩성 및 집중력에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다.

**[저장방법]** 기밀용기, 25℃이하 실온보관

**[포장단위]** 28정(28정/PTP X 1)

**[제품문의]** ㈜더유제약 080-200-5724

※본 의약품은 KGMP(의약품 제조 및 품질관리기준)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질·변패·오염 혹은 손상된 의약품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해 주십시오.
※사용(유효)기한이 지난 의약품은 복용하지 마십시오.
※이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 일고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.
※의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 방문하시면 첨부문서 작성(개정)일 이후 본 의약품의 최신 정보를 확인하실 수 있습니다.
※의약품 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

작성(개정)연월일: 2020.07.24
M200701

**[제조의뢰자]** ㈜더유제약
경기도 남양주시 진접읍 경복대로바람골길 42-151 1층, 2층
**[제 조 자]** ㈜다림바이오텍
강원도 원주시 지정면 신평로 33, A동 1~3층, B동 1층, 위험물 저장소

THE Pharmaceuticals (주)더유제약 경기도 남양주시 진접읍 경복대로바람골길 42-151