

티볼란정

(티볼론)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중,

- 유효성분 티볼론(원) 25mg
- 첨가제(동등물량성분) 유당수화물(소-유유)
- 기타첨가제 감자전분 스타이로산디그나솔 이소코발필레이트

【성상】

흰색의 정방형 정제

【효능효과】

1. 폐경 후 1년이 경과한 여성의 에스트로겐 결핍 증상
2. (다른 골다공증 예방약이 없거나 내약성이 없는 경우) 골절 위험성이 높은 폐경 이후 여성의 골다공증 예방

【용법용량】

- 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 치료 시작 및 치료 지속은 최소으로 용량으로 1초기간 시행되어야 한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조) 이 약을 복용하는 동안에는 별도의 프로게스테론의 투여는 하지 않도록 한다.

【비교 시험】

나이에 따른 자연폐경을 경험하는 여성들은 미약한 정상상태 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(HT) 제제에 사용하 바를 경우, 이 약의 치료는 기존 처방의 복용을 종료한 다음날부터 시작되어야 한다. 연속적 복합 호르몬대체요법(HT) 제제를 사용하다 바를 경우엔 현재는 이 약의 치료를 시작할 수 있다.

- 복용을 맞았을 경우 복용을 잊은 뒤 12시간 이내에는 즉시 복용하여야 한다. 만약 12시간 이상 경과한 경우에는 약을 복용하지 말고, 다음의 정상적인 시간에 복용하여야 한다. 이를 복용을 건너뛰어 파란색 줄 및 점선줄임이 발생할 가능성이 증가할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 임신부와 수유부
 - 2) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자 - 이 약은 위약-대조군 시험에서 유방암의 재발 위험성을 증가시킨다.
 - 3) 에스트로겐 의존성 악성 종양이 발견되었거나 의심이 되는 환자에서 자궁내막암
 - 4) 진단되지 않은 질출혈 환자
 - 5) 치료되지 않은 자궁내막 증식증 환자
 - 6) 이전의 혹은 현재 장막 혈전색전증 환자에게 심부 정맥혈전증 폐색전증
 - 7) 혈색소침착질환(thrombotic disorder)이 있는 환자(예, SLE백, SLE백 혹은 항트롬빈결핍증자, 양반적 주의 참조)
 - 8) 동맥 혈전색전증 질환에 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) 포루피린증(Porphyrin) 환자

이 약의 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
 - 할당의 유익한 상승
 - 빈두통 유행을 띠는 두통 발현
 - 2) 다음 질환 중 어느 하나가 현존하거나 이전에 발생하였거나 그리고 임신기간 동안 혹은 이전의 호르몬 치료기간 동안 더욱 악화되었거나 하였던 환자들 주의 깊게 관찰하여야 한다. 특히 이 약의 치료기간 동안 이러한 상태가 재발하거나 더욱 악화될 수 있다는 것을 고려해야 한다.
 - 혈관근증(사공근증) 혹은 자궁내막증
 - 혈전색전증의 위험인자(예, 일반적 주의 참조)
 - 에스트로겐 의존 증상의 위험인자에 부모 또는 자매에게 유방암이 있는 경우
 - 고혈압
 - 간질환(예, 간손상)
 - 심판 합병증이 있거나 없는 당뇨병
 - 담석증
 - 빈두통 혹은 심각한 두통
 - 전신성 홍반성 루푸스
 - 자궁내막증식증 병력(4. 일반적 주의 참조)
 - 간질
 - 천식
 - 경간하증
3. 이상반응

이 약의 치료용량(25 혹은 25mg)으로 처방 받은 4,075명의 여성과 위약처방 여성 3,476명을 대상으로 한 2개의 위약-대조군(LT 연구 포함)에서의 이상반응에 대해 살펴보고 있다. 이들 연구에서 치료기간은 2개월에서 15년이었다. 이 약의 치료 기간 동안 위약 처방과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 빈번히 발생한 이상반응은 다음 표 같다.

표, 이 약의 이상반응

전(기간) 분류	흔하게 (≥1%, ≥10%)	흔하지 않게(≥1%, <%)
위장관계 질환	위장상장적 증후증가	여드름
피부 및 피하조직 질환	심문비루, 자궁내막벽 두께 증가, 폐경 후 출혈 유방암증, 유두수양증, 질근다다증 질 출혈 골반통, 자궁경부 이형성증, 성식기 분비문, 위음물결열	유방 분면, 진균 감염, 질 진균증, 유두종
생식계 및 유방 질환		

정보를 제공 받아야 한다. 각 개인의 임상적인 필요에 맞게, 올바른 방법으로 유방조영술과 같은 적절한 영상기법을 포함한 각종 조사를 시행하여야 한다.

【자궁내막증식증 및 자궁내막암】

- 무작위 대조 임상 시험에서 나온 자료는 서로 일치하지 않는다. 관찰 연구에서는 외과적 절제적인 의료 환경에서 이 약을 처방 받은 여성이 자궁내막암을 진단받은 위험성이 증가한 것으로 나타났다. (3. 이상반응 참조) 이러한 연구에서 위험성은 사용기간에 증가할수록 증가하였다. 티볼론은 경질 조종으로 발생할 때 자궁내막 벽의 두께를 증가시킨다.
- 치료의 첫 달에는 파란색 줄임과 점선줄임이 일어 날 수 있다. 만일 파란색 줄임이나 점선줄임이 이 약을 복용한 후 6개월 후에도 지속되거나, 이 약 복용 이전에 시작되었거나, 복용을 중지한 후에 다시 지속이 나타난다면 담당의와 의 상의하도록 권유한다. 이러한 여성은 자궁내막의 악성종양을 배제하기 위해 자궁 내 생검을 포함한 진단적 조사를 받아야 한다.

【유방암】

- 티볼론과 유방암 위험성과의 연관성은 증명되지 않았다.
- 백만여성연구(MWS)에서 이 약 25mg 용량을 사용한 경우 유방암의 위험성이 유의하게 증가하였다. 이 위험성은 이 약을 수년간 사용이 나타났으며, 복용기간에 따라 증가하였으나, 치료를 중단한 후 수 년(약간) 5년 내로 거의까지 낮아졌다(3. 이상반응 참조). 이러한 결과는 GPRD(General Practice Research Database, 일본 개원의 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) 임상상을 포함한 일부 연구에서 보한 호르몬대체요법의 장기간 사용이 유사하거나 약간 더 적은 위험이 될 수 있음을 시사하였다. (3. 이상반응 참조) Million Women Study에서 티볼론의 사용 시 난소암의 상대 위험성은 다른 종류의 호르몬대체요법의 사용과 관련된 위험성과 유사하였다.

【정맥 혈전색전증】

- 에스트로겐 혹은 에스트로겐-프로게스테론 호르몬대체요법은 호르몬대체요법을 받지 않은 환자와 비교하여 정맥 혈전색전증(VTE, venous thrombo-embolism, 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 경우와 비해서는 위험성이 다소 증가하였다는 점은 배제할 수 있다.
- 혈전 형성 발병에 있는 환자들은 정맥혈전색전증 위험이 더 높고, 호르몬대체요법이나 티볼론이 이 위험을 더 높이는 것으로 보인다. 따라서 호르몬대체요법을 이러한 환자들에게 사용해서는 안된다. (용법용량 참조)
- 정맥혈전색전증에 대해 일반적으로 인정되는 위험 요소는 에스트로겐의 사용, 높은 연령, 주요 수술, 장기간 부동상태(orthostatic immobilization), 비만(BMI > 30 kg/m²)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 주어진다. 한다. 계획된 수술 후에 장기간 부동상태가 지속될 경우 호르몬대체요법 또는 티볼론을 4주에서 6주 먼저 일시적으로 중단할 것을 추천한다. 완전히 회복될 수 있을 때까지는 치료를 재개하지 않아야 한다.
- 정맥혈전색전증의 개인적 병력이 없으나 혈전증의 병력이 있는 1차 혈전증에서의 가족력을 가진 젊은 연령의 여성들에게는 그 한계 혈전발현상향상의 극히 일부분만이 스크리닝으로 확인됨을 고려하여 주의깊게 상담한 후 스크리닝을 할 수 있다. 만일 가족 중 혈전발현상 질환이 혈전증과 별도로 확인되었거나, 만일 그 질환이 중증 (예, 항트롬빈, SLE백, 또는 CLE백 결핍 또는 복합적 결핍) 경우 호르몬대체요법을 사용하거나 티볼론을 호르몬대체요법은 안된다.
- 이미 혈중고제 치료를 받고 있는 여성들은 호르몬대체요법이나 티볼론의 사용에 대한 유익성-위험성에 대한 신중한 고려가 요구된다.
- 투약 시작 후에 정맥혈전색전증이 발생하였다면 약물 투약은 중단되어야 한다. 환자에게 잠재적인 혈전색전증 증상을 인지하였을 때 즉시 의사에게 알리도록 하여야 한다(예: 통증상 디리 부종, 갑작스런 흉통, 호흡곤란).

【관상동맥질환(CAD)】

- 무작위 대조 임상연구에서 관상동맥질환이 있거나 있지 않은 여성 중 에스트로겐-프로게스테론 복합제 또는 에스트로겐만 함유한 호르몬대체요법을 투여받은 여성에서 심근경색 예방에 대한 증가는 없었다. GPRD를 이용한 한 역학연구에서 티볼론을 투여받은 폐경 후 여성에서 심근경색의 예방에 대한 증가는 없었다.
- 혈혈성 뇌졸중]
 - 티볼론은 치료 첫해부터 혈혈성 뇌졸중의 위험성을 증가시킨다(3. 이상반응 참조). 뇌졸중 위험성의 기저치는 연령-의존도가 매우 높기 때문에 연령이 높아질수록 티볼론의 영향도 커진다.
- 기타
 - 이 약은 피임 목적으로 처방할 수 있다.
 - 이 약으로 치료할 경우, HDL 콜레스테롤이 용량-의존적으로 현저하게 감소하였(사용 2년 후에 1.25mg용량은 -41%, 2.5mg용량은 -47.9%의 총 중성지방과 지질단백질의 수치도 감소하였다. 총 콜레스테롤과 LDL콜레스테롤 수치와 감소는 용량 의존적이지 않았다. LDL콜레스테롤 수치는 변하지 않았다. 이러한 사실들의 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았다.
 - 에스트로겐은 체액 저류를 유발할 수 있으므로 심장이나 신장 기능장애에 있는 환자들에게 처방 시 신중하게 관찰되어야 한다.
 - 고중지방혈증이 있었던 여성은 에스트로겐 대체요법 혹은 호르몬대체요법 동안에 세심하게 관리되어야 하는데 이는 혈장염을 야기하는 혈청 중성지방 수치의 큰 폭 상승이 에스트로겐 요법에서 드물게 보고되었기 때문이다.
 - 이 약 치료는 혈관성뇌로근결함콜로불린(TG)과 총 TG 수치에 매우 미미한 감소를 일으킨다. 총 TG

증상	해충증가
비정중적인 자궁경부 세포 도말*	

* 대부분의 양성 변화였다. 자궁경부 병리소견자궁경부암)은 이 약 투여군이 위약군보다 증가하지 않았다.

시판 후 관찰된 다른 이상현상들은 다음과 같다. 여러러움, 발진, 가려움, 기립성 피부병, 두통, 편두통, 사마즈에호민 사마 포함, 위장관계 이상, 우울증, 부종, 근육통이나 관절통과 같은 근골격계에 대한 효과, 간기능 파라미터 상의 변화

【임신에 대한 위험성】

- 백만여성연구(MWS)에서 5년 이상 에스트로겐-프로게스테론 복합제 치료를 받은 여성들은 유방암으로 진단받은 위험이 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자군과 비교시 2배까지 증가하였음이 보고되었다.
- 에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HT)과 티볼론을 투여받은 환자에서의 유방암이 발생할 위험성의 증가가 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법(HT)을 받는 환자들 경우보다 적었다.
- 유방암 위험성의 수준은 사용기간에 따라 다르다(4. 일반적 주의 참조)
- 가장 큰 역학연구백만여성연구(Million Women Study)의 결과는 다음과 같다.

표 2 백만여성연구(MWS)-5년 사용 후 유방암의 예상되는 추가적인 위험성			
연령대(세)	5년 이상 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자 1000명 당 연령이 5년째 증가시 추가된 발병 사례 건수*	위험비 및 95%신뢰구간*	5년 이상 호르몬대체요법을 받은 환자 1000명 당 대조군과 비교시 추가 발병 사례 건수 (95%신뢰구간)
에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HT)			

50-55	9-12	1.2	1-2 (0-3)
50-55	9-12	1/1	6 (5-7)
티볼론			
50-55	9-12	1.3	3 (0-6)

* 관찰적 위험비, 위험비는 고정된 값이 아니라 사용기간이 늘어남에 따라 증가할 것이다.

* 신진대사의 발생을 기저치에서 얻어짐.

【자궁내막암에 대한 위험성】

- 티볼론 치료로 포함한 호르몬대체요법을 받지 않은 자궁이 있는 환자에서 자궁내막암의 위험성은 매 1000명 당 50이다.
- 기저치에서 자궁내막 이상 감사를 하지 않은 여성이 포함된 즉, 실제 의소상환이 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 없었다. 이 약 치료군(n=7,669명)에서는 42건의 사례가 진단되었다. 이는 이 연구에서 2년 동안 이 약을 사용한 여성 1000명당 자궁내막암 추가 발병 사례 0.82건의 잔년에 상응한다(4. 일반적 주의 참조).

【혈혈성 뇌졸중에 대한 위험성】

- 혈혈성 뇌졸중에 대한 상대 위험도는 연령이나 사용기간에 의존적이지 않으나 기저치의 위험성은 매우 연령 의존적이며, 호르몬대체요법이나 티볼론을 사용하는 여성에게서 전반적인 혈혈성 뇌졸중의 위험성은 연령에 따라 증가할 것이다(4. 일반적 주의 참조)
- 2,9년간의 무작위배정 대조 시험에서 뇌졸중의 위험성이 이 약 1.25mg을 사용한 여성(평균연령 68세에서 28명 2,249명) 위약군보다 3명 2,257명) 2배 높았다. 뇌졸중의 대부분(80%)은 허혈성(33%) 뇌졸중 위험성의 기저치는 연령-의존도가 매우 높아져, 뇌졸중 발병률의 5년간 기저치는 50-59세의 여성 1000명당 3명, 60-69세의 여성 1000명당 1명으로 추정된다.
- 5년 동안 이 약을 사용한 여성에서는 50-59세의 여성 1000명당 4명, 60-69세의 여성 1000명당 13명이 추가적으로 뇌졸중이 발생할 것으로 예상된다.

다음의 이상반응은 에스트로겐 및 에스트로겐-프로게스테론 치료와 관련하여 보고되고 있다.

- 난소암 에스트로겐 단독 및 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법의 장기간 사용은 난소암의 약간의 증가와 관련이 있다. 백만여성연구(MWS)에서 호르몬대체요법을 5년간 사용 시 2500명 당 추가적으로 2배 발생하였다. 본 연구 결과는 티볼론으로 인한 난소암의 상대위험도는 다른 종류의 호르몬대체요법의 위험성과 유사함을 보여주었다.
- 정맥혈전색전증(VTE)의 위험성 호르몬대체요법은 정맥 혈전색전증(VTE)에 심부 정맥혈전증 또는 폐색전증) 발생의 상대 위험도를 1.3~3배 증가시키는 것과 관련이 있다. 이러한 증상은 호르몬대체요법 사용의 첫 해에 발생하기 쉽다. VTE 연구 결과는 다음과 같다.

표 3, VTE 연구 - 5년 이상 사용 시 정맥 혈전색전증의 추가적인 위험성			
연령대(세)	5년 이상 위약군에서 여성 1000명 당 발병률	위험비 및 95%신뢰구간	호르몬대체요법을 투여받은 1000명 당 추가 발병 사례 건수
에스트로겐 단독 경구제*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1-2 (0-3)
에스트로겐-프로게스테론 복합 경구제			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-12)

- * 자궁이 없는 여성에서의 연구
 - 관상동맥질환의 위험성 관상동맥질환의 위험성은 60세 이상에서 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법을 받은 환자의 경우 다소 증가하였다. 4. 일반적 주의 참조) 티볼론의 심근경색증에 대한 위험성이 다른 호르몬대체요법의 위험성과 다름을 시사하는 증가는 없다.
 - 담낭 질환
 - 피부와 피부 질환 기미, 다형종반, 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 대해서는 뇌졸중의 위험성을 고려하여야 한다.
- 폐경증상의 치료에서, 이 약은 삶의 질을 악화시킬 수 있는 증상을 완화시킨 시작되어야 한다. 모든 경우에 위험 및 이득에 대한 신중한 평가가 최소한 연 1회 이루어져야 하고, 이 약을 위험 보다 더 많은 이득을 가져다 줄 경우에만 지속되어야 한다. 여성 개별로 뇌졸중, 유방암, 손상되지 않은 자궁을 가진 여성에서의 자궁내막암(예, 및 3. 이상반응 참조)의 위험성이 주의 깊게 평가되어야 하는데, 이때 개개인의 위험요인과 치료에 대한 반을 이환율(발병률)과 사망을 측면에서, 뇌졸중 및 유방암 자궁내막암의 빈도 및 특성을 고려하여 평가해야 한다.
- 조기폐경의 치료에 있어 호르몬대체요법이나 티볼론과 관련된 위험성에 대한 증거는 제한적이다. 그러나, 젊은 여성에서 혈혈성 뇌졸중의 위험성은 낮기 때문에, 이러한 여성에서의 유익성 및 위험성의 균형은 고령 여성에서 보다 양호할 수 있다.

【위약적 감전 / follow up】

- 호르몬대체요법이나 티볼론을 처음 시작하거나 다시 시작하기 전에 개인 및 가족의 병력에 대해 면담하게 물어보아야 한다. 이러한 병력 및 처방 금기증과 주의사항에 입각하여 신재확인뿐만 아니라 유방 포함을 시행하여야 한다. 치료기간 동안 7개월 여성에게 맞는 빈도와 항목으로 주기적 검사를 실시하는 것이 바람직하다. 여성들은 유방의 어떤 변화(예, 예를 들어, 유방암)를 감지하거나 감지하지 않는지

- 수치는 변화하지 않는다. 이 약은 성호르몬결함콜로불린(SHBG) 수치를 감소시키는 반면, 코르티코이드결함콜로불린(CbG)과 혈중 코르티솔(cortisol)에는 영향을 미치지 않는다.
- 호르몬대체요법은 인지기능을 개선하지 않는다. 65세 이후 복용 또는 에스트로겐만을 함유한 호르몬대체요법을 사용한 여성에서 치매위험이 증가한다는 몇 가지 증거가 있었다.

5. 상호작용

- 이 약은 혈액 섬유소 용해활성을 증가시키기 때문에 혈중고제 효과를 향상시킬 수 있다. 이 효과는 의문에서 나타냈다. 따라서 이 약과 혈중고제 병용 투여시 특히 이 약 병용기법을 시작하거나 중단할 때 주의하여야 한다. 필요 시 의사의 용량을 조절하여야 한다. 티볼론의 약동학적 상호작용에 관한 정보는 제한적이다. n=100 연구에서 티볼론 2.5mg으로 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 미친다는 것을 보여주었다. 이 부분을 근거로 다른 CYP3A4 기질과의 약물 상호작용이 예상될 수 있다. 비르바탈람, 카바페마인, 하이덴틴 및 라파미딘과 같은 CYP3A4를 유도하는 화합물은 티볼론의 대사를 증가시킬 수 있으므로 그 치료적 효과에 영향을 준다.
- 하이페리칼 파르카툼(S, John's wort, Hypericum Perforatum)을 함유하는 약물 제품은 CYP3A4를 통한 에스트로겐과 프로게스테론의 대사를 유도할 수 있다. 임상적으로, 에스트로겐과 프로게스테론의 대사 증가는 효과의 감소 및 자궁 출혈 양상의 변화를 가져올 수 있다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 임신기간 동안에는 투여해서는 안 된다(4. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)이 약의 복용 중 임신하였다면 치료를 즉시 중단하여야 한다. 임신기간 동안 이 약에 노출되었을 경우에 대한 임상 데이터는 나와 있지 않다. 동물 대상 연구에서 생식기 독성이 보고되었다 (10. 기타 참조). 임신에 대한 잠재적 위험은 알려지지 않았다.
- 이 약은 수유기간 동안에는 투여하지 않는다(4. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

7. 과량투여시의 처치

- 동물에서 티볼론의 급성독성 발생률은 매우 낮다. 따라서 여러 개의 정제를 동시에 복용하였을 경우에도 독성증상은 발생하지 않을 것으로 예상된다. 급격한 과용량 투여 시 오심, 구토, 질 출혈이 발생할 수 있다. 이러한 특정 해독제에 알려지지 않았다. 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

- 기 시험의 티볼론정2.5mg리그림(다람비이오텍)과 대조의 리비알정(티볼론)(한국메디칼(유)를 2x2 교차시험으로 각 양성 건강인 성인에게 중국 시 만화 경구 투여하여 30명의 혈중 3a-OH-tibolone을 측정할 결과, 비교평가항목(AUC, Cmax)를 서로 변화하여 통계처리 하였을 때, 평균치 치의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	λ _{1/2} (h)
대조군				
시험인				
1) 리비알정 한국메디칼(유)	40,47±12.83	15,65±3.75	1,33(0.50~4.00)	4,48±1.14
2) 티볼론정2.5mg리그림(다람비이오텍)	48,50±14.70	18,40±6.15	1,33(0.50~4.00)	4,50±1.10
3) 90% 신뢰구간*	log 1.0183~1.0786	log 1.0467~1.2436	-	-
(기준: log 0.8 ~ log 1.25)				
(AUC, Cmax, λ _{1/2} : 평균치 ± 표준편차, T _{max} : 중등값(범위), n=37)				
AUC, 특약(기부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간				
1) * 일단 30분간격으로				
2) * 비교평가항목치를 로그변환한 값으로 치의 90%신뢰구간				
3) 이 약은 다람비이오텍 티볼론정2.5mg리그림과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 다람비이오텍에 위탁 제조하였음.				

10. 기타

- 1) 동물시험에서 티볼론은 호르몬 특성에 의한 항수태능 및 배지독성을 나타냈다. 티볼론은 마우스와 랫드에는 기형이 없었으나, 토게에서는 유산을 초래하는 용량에서 기형발생의 잠재성을 나타냈다.
- 2) 티볼론은 r-유전조에서 유전독성을 나타내지 않는다.
- 3) 랫드 및 마우스의 특정 세포주에서 암유발작용 (간종양, 방광종양)이 나타났으나, 이것의 임상적 연관성은 불명확하다.
- 4) 문헌 및 기제 조작 능력에의 영향과 관련하여 이 약이 임신성 및 점진적에 영향을 주는지는 알려지지 있지 않다.

【저장방법】

【포장방법】

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제형이 공 공기관원회고시 소비자분쟁 해결기준에 의거 포장법을 수 있습니다. 만약 구입하신 사용유기기간이 경과되었거나 변질,변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

- ※ 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

- ※ 가장 최근 개정된 제품설명서의 내용 등 본 제품에 대한 정보는 식약처 온라인의약품안전(https://druginfo.go.kr) 또는 당사 홈페이지(https://www.dokpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

- ※ 제품에 관한 의문사항은 동국제약(주) 소비자상담실 ☎ 080-774-5675(수신자 요금 부담)로 문의주시요.

- ※ 부작용 피해구제 신청 한국약리학회(전화) 644-6223

- 제2차 (주)다람비이오텍 경기도 화성시 한남동 제4공단지 107

설명서 최종 개정 연월일 : 2018. 11. 19