

# 리볼론™ 정 2.5 mg (티볼론)

## LIBOLON™



### 【원료 및 그 분량】 1 정 중

- 유효성분: 티볼론(L).....25mg
- 동등물: 성분, 위양성(우유유당)
- 기타 첨가제: 감자전분, 스테아르산마그네슘, 아스코르빌필레이트, 전착화천

### 【성상】 흰색의 원형정제

### 【효능·효과】

- 1) 폐경 후 호르몬과 생리 후 최소 1년 경과된 시점 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 증상이 나타난 치료시작 및 치료지속은 최소 500mg 용량으로 최단기간 시행되어야 한다. (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조) 이 약을 복용하는 동안에는 별도의 프로게스테론 투여는 하지 않도록 한다.

### 치료 시작

나이에 따른 자연 폐경을 경험하는 여성들은 마지막 정상 생리 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) 중이든 아니든, 불규칙적이거나 예정 밖의 질 출혈이 나타나면 간사를 실시하여 악성 종양 가능성을 배제하여야 한다. (사용상의 주의사항 1. 다음사항에는 투여하지 말 것 참조)

주기적 또는 연속적 복합 호르몬대체요법(HRT) 제제에서 바뀔 경우 주기적 복합 호르몬대체요법(HRT)제제를 사용하되 바뀔 경우, 이 약의 치료는 기존 처방의 복용을 종료한 다음날부터 시작하여야 한다. 연속적 복합 호르몬대체요법(HRT)제제를 사용할 때, 바뀔 경우엔 인체내 이 약의 치료를 시작할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 복용을 잊은 뒤 12시간 이내에는 즉시 복용하여야 한다. 만약 12시간 이상 경과된 경우에는 약을 복용하지 말고, 다음 정상적인 시간에 복용하여 한다. 약물 복용을 21~91일 폐색출 및 점상 출혈이 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 증가시켰다.
- 3) 에스트로겐 의존성 양성 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 (심부정맥혈전증, 폐색전증)
- 7) 혈소판기능저하(thrombophilic disorder)이 있는 환자 (예: C-단백, D-단백 혹은 헤파린결핍증) (4. 일반적 주의 참조)
- 8) 동맥 혈전색전증 질환이 있는 환자(예: 협심증, 심근경색, 뇌졸중 또는 괴사성 뇌허혈 발작)
- 9) 급성 간질환 또는 간 기능 검사치가 정상으로 회복되지 않는 간질환의 병력이 있는 환자
- 10) 이 약의 조성분 또는 부형제에 과민증이 있는 환자
- 11) 포피리증(Porphyrin) 환자
- 12) 이 약을 복용을 함유하고 있으며, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 위양분해효 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당 갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(예)에는 투여하면 안된다.

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음 경우에는 투여를 중단하여야 한다.
  - 월경 혹은 간 기능 악화
  - 혈당증 유인한 증상
  - 편두통 유형을 띠는 두통 발현
- 2) 다음 질환 중 어느 하나가 현존하거나, 이전에 발생했거나(그리고, 임신기간 동안 혹은 이전의 호르몬 치료기간 동안 더욱 악화되었거나 하였다면) 재발을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 특히 이 약의 치료기간 동안 이러한 상태가 재발하거나 더욱 악화될 수 있다는 것을 고려하여 한다.
  - 골절(골다공증) 혹은 자궁내막증
  - 혈전색전증의 위험인지 (4. 일반적 주의 참조)
  - 에스트로겐 의존성 종양의 위험인지 (예: 부도 또는 자태에게 유방암이 있는 경우)
    - 고혈압
    - 간질환 (예: 간기능)
    - 혈관 합병증이 있거나 없는 당뇨병
    - 담석증
    - 편두통 혹은 (심각한) 두통
    - 전신성 홍반성 루푸스
    - 자궁내막증상 병력 (4. 일반적 주의 참조)
    - 간질
    - 전색
    - 귀경동맥증

#### 3. 이상반응

이 약의 치료용량 (1.25 혹은 2.5mg)으로 처방 받은 4079명의 여성과 위약처방 여성 3476명을 대상으로 한 21개의 위약대조군(LIFT) 연구 포함에서의 이상반응에 대해 설명하고 있다. 이들 연구에서 치료기간은 2개월에서 45년이었다. 이 약의 치료 기간 동안 위약 처방군과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 빈번히 발생한 이상반응은 다음 표 1과 같다.

전신기관 분류	흔하게 (>1% <10%)	흔하지 않게(>1% <1%)
위장관계 질환	허부부 통증	

피부 및 피아피지 질환	비정상적 체모증가	여드름
성식계 및 유방 환형	질 분비물 자궁내막벽 두께 증가 폐경 후 출혈 유방암률 유방암 증상 암 발생률 질 칸디다증 질염 질 건조증 관린통 자궁경부 이상성증 생식기 분비물 이음부염	유방 불균형 유방 비대증 질 건조증 유두 통증
검사	체중증가 비정상적인 자궁경부 세포 도말*	

\* 대부분은 양성 병변이었다. 자궁경부 병리소견(자궁경부암)은 이 약 투여군이 위약군보다 증가하지 않았다. 시판 후 관찰된 다른 이상반응들은 다음과 같다. 어지러움, 발진, 가려움, 자루성 피부병, 두통, 편두통, 시야 장애(오리 시야 포함), 위장관계 이상, 우울증, 부종, 근육통이나 관절통과 같은 근육조직에 대한 효과, 간기능 파라미터 상의 변화.

유방암에 대한 위험성  
백만여성연구(MWS)에서 5년 이상 에스트로겐-프로게스테온 복합제 치료를 받은 여성들은 유방암으로 진단받은 위험이 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자군과 비교 시 2배까지 증가하였음이 보고되었다.  
- 에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HRT)과 티볼론을 투여받은 환자에서의 유방암이 발생할 위험성의 증가가 에스트로겐-프로게스테온 복합 호르몬대체요법(HRT)을 받은 환자에서보다 적었다.  
- 유방암 위험성의 수준은 사용기간에 따라 다르다. (4. 일반적 주의 참조)  
- 가장 큰 약학연구백만여성연구(Million Women Study)(MWS)의 결과는 다음과 같다.  
표 2. 백만여성연구(MWS) - 5년 사용 후 유방암의 예상되는 추가적인 위험성

연령(대)	5년 이상 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 환자 1,000명 당 연평균 5년 누적 증가시 추가된 발생 사례 개수*	위험비율 95% 신뢰구간#	5년 이상 호르몬대체요법을 받은 환자 1,000명 당 대조군과 비교시 추가 발생 사례 개수 (95%신뢰구간)
에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HRT)			
50-65	9-12	12	1-2 (0-3)
에스트로겐-프로게스테온 복합제			
50-65	9-12	17	6 (5-7)
티볼론			
50-65	9-12	13	3 (0-6)

\*전반적 위험비. 위험비는 고정된 값이 아니라 사용기간에 늘어남에 따라 증가할 것이다.

\* 선진국의 발생률 지지치에서 얻어짐.  
자궁내막암에 대한 위험성  
- 티볼론 포함 호르몬대체요법을 받지 않은 자궁이 있는 환자에서 자궁내막암의 위험성은 1,000명당 5이다.  
- 지지치에서 자궁내막 이상 검사를 하지 않은 여성이 포함된, 실제 의료상황이 반영된, 무작위배정 위약 대조 시험에서 가장 높은 자궁내막암 위험성이 확인되었다(LIFT 연구, 평균연령 68세). 이 연구에서, 29세 후 위약군(n=1773명)에서는 자궁내막암이 진단된 사례가 없었으나, 이 약 치료군(n=1746명)에서는 4건의 사례가 진단되었다. 이는 이 연구에서 1년 동안 이 약을 사용한 여성 1,000명당 자궁내막암 추가 발생 사례 0.8건의 진단에 상응한다(4. 일반적 주의 참조).  
하혈성 뇌졸중에 대한 위험성  
- 하혈성 뇌졸중에 대한 상대 위험도는 연령이나 사용기간에 의존적이지 않으나, 지지치의 위험성은 매우 연령 의존적이며, 호르몬대체요법이나 티볼론을 사용하는 여성에게서 전반적인 하혈성 뇌졸중의 위험성은 연령에 따라 증가할 것이다. (4. 일반적 주의 참조)  
- 29세까지의 무작위배정 대조시험에서 뇌졸중의 위험성이 이 약 125mg을 사용한 여성(평균연령 68세)에서(28명/249명) 위약군보다(13명/257명) 22% 높았다. 뇌졸중의 대부분(80%)은 혈전성이었다.  
- 뇌졸중 위험성의 지지치는 연령, 의존도가 매우 높으며, 뇌졸중 발생률의 54%는 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-프로게스테온 치료와 관련하여 보고되고 있다:  
- 난소암: 에스트로겐 단독 및 에스트로겐-프로게스테온 복합 호르몬대체요법(장기간 사용은 난소암의 약간의 증가와 관련이 있다. 백만여성연구(MWS)에서 호르몬대체요법 5년간 사용 시 2500명 당 추가적으로 1과가 발생하였다. 본 연구 결과는 티볼론으로 인한 난소암의 상대위험도는 다른 종류의 호르몬대체요법의 위험성과 유사함을 보여주었다.  
- 정맥 혈전색전증(VTE)의 위험성: 호르몬대체요법은 정맥 혈전색전증(VTE) (예: 심부정맥혈전증 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

연령(대)	5년 이상 위약군에서 여성 1,000명당 발생률	위험비율 95%신뢰구간	호르몬대체요법을 투여받은 1,000명당 추가 발생 사례 개수
에스트로겐 단독 경구제*			
50-59	7	12 (0.6-24)	1 (-3-10)
에스트로겐-프로게스테온 복합 경구제			
50-59	4	23 (12-43)	5 (1-13)

\* 자궁이 없는 여성에서의 연구  
- 관상동맥질환의 위험성: 관상동맥질환의 위험성은 60세 이상에서 에스트로겐-프로게스테온 복합 호르몬대체요법을 받은 환자의 경우 다소 증가하였다. (4. 일반적 주의 참조) 티볼론의 심근경색에 대한 위험성이 다른 호르몬대체요법의 위험성과 다를 수 시사하는 증거는 없다.  
- 담석 질환  
- 피부와 피아 질환: 기미, 다형홍반, 결절성 홍반, 혈관성 자반병  
- 65세 이상의 지체 (4. 일반적 주의 참조)

