

# 리비알 정

## (티볼론)

### 원료약품 및 분량

**1정 (100mg) 중**

주성분: 티볼론 (EP) -----2.5mg

### 성상

한면에 MK와 2가 다른 한 면에 ORGANON★가 각인된 흰색의 원형정제

### 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 최소유효 용량으로 최단기간 시행되어야 한다. 이 약을 복용하는 동안에는 별도의 프로게스테론의 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) 중이든 아니든, 불규칙적이거나 예정밖의 질출혈이 나타나면 검사를 실시하여 악성종양 가능성을 배제하여야 한다.

### 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 언제든지 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) 임신부와 수유부
- 2) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자 - 티볼론은 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 특발성 혹은 현재 정맥 혈전색전증 환자 (심부 정맥혈전증, 폐색전증)
- 7) 동맥 혈전색전증 질환력이 있는 환자(예: 협심증, 심근경색, 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작)
- 8) 급성 간질환, 또는 간 기능 검사수치가 정상으로 회복되지 않는 간질환의 병력이 있는 환자
- 9) 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민증이 있는 환자
- 10) 포르피린증 (Porphyria) 환자
- 11) 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 안됩니다.

### 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.
  - 평활근증(자궁근종) 혹은 자궁내막증
  - 혈전색전증의 병력 또는 위험인자 (4. 일반적 주의 참조)
  - 에스트로겐 의존성 종양의 위험인자 (예: 부모 또는 자매에게 유방암이 있는 경우)
  - 고혈압
  - 간질환 (예: 간염)
  - 혈관 합병증이 있거나 없는 당뇨병
  - 담석증
  - 편두통 혹은 (심각한) 두통
  - 전신성 홍반성 루푸스
  - 자궁내막증식증 병력 (4. 일반적 주의 참조)
  - 간질
  - 천식
  - 귀경화증

### 3. 이상반응

티볼론 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 4.5년이였다. 치료 기간 동안 위약 처방과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 빈번히 발생한 이상반응은 다음 표와 같다.

**표. 이 약의 이상반응**

전신기관 분류	흔하게 (>1%, <10%)	흔하지 않게(>0.1%, <1%)
위장관계 질환	하복부 통증	
피부 및 피하조직 질환	비정상적 체모증가	여드름

생식계 및 유방 질환	질분비물 자궁내막벽 두께 증가 폐경 후 출혈 유방압통 음부소양증 질 칸디다증 질 출혈 골반통 자궁경부 이형성증 생식기 분비물 외음부질염	유방 불편 진균 감염 질 진균증 유두통
검사	체중증가 비정상적인 자궁경부 세포 도말*	

\* 대부분은 양성 변화였다. 자궁경부 병리소견(자궁경부암)은 티볼론 군이 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.

#### 유방암

MWS(Million Women Study, 백만여성연구)는, 호르몬대체요법(HRT, Hormone Replacement Therapy)을 한번도 받은 적이 없는 군과 비교하여, 다양한 유형의 에스트로겐-프로게스테론 병용 호르몬대체요법(상대위험도 = 2.00, 95% 신뢰구간: 1.88-2.12)이 에스트로겐 단독요법(상대위험도 = 1.30, 95% 신뢰구간: 1.21-1.40) 혹은 티볼론 2.5mg 치료(상대위험도 = 1.45; 95% 신뢰구간: 1.25-1.68)에 비해 유방암 발생위험이 더 높음을 보고하였다.

MWS는 선진국에서 이미 알려진 평균 유방암 발병률에 대해 추산하기를,

- 호르몬대체요법(HRT)이나 티볼론을 처방 받지 않는 50-64세의 여성의 경우 1,000명 중 약 32명이 유방암으로 진단된다.
- 현재 혹은 최근 호르몬대체요법(HRT)을 받은 환자 1,000명 당 동일 기간 동안 추가 발병 사례 건수는 아래와 같다.

- 에스트로겐 단독 호르몬대체요법(HRT)을 받는 환자의 경우

5년 처방기간 동안 0-3 (최적추정치= 1.5)

10년 처방기간 동안 3-7 (최적추정치= 5)

- 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법(HRT)을 받는 환자의 경우

5년 처방기간 동안 5-7 (최적추정치 = 6)

10년 처방기간 동안 18-20 (최적추정치 = 19)

티볼론을 사용한 여성에서의 유방암 추가발병 사례 건수는 에스트로겐 단독 사용 군에서의 유방암 추가발병 사례 건수와 동등하였다.

#### 자궁내막암

- 티볼론 치료를 받은 환자에서 자궁내막증식증과 자궁내막암 발생에 대한 보고가 있었다.
- 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, 티볼론 군(n=1,746명)에서는 4건의 사례가 진단되었다. 이는 이 연구에서 1년 동안 티볼론을 사용한 여성 1,000명당 자궁내막암 추가 발병 사례 0.8건의 진단에

상응한다(4.일반적주의 참조).

#### 뇌졸중

2.9년간의 무작위배정 대조시험에서 뇌졸중의 위험성이 티볼론 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 티볼론을 사용한 여성에서는 50-59세의 여성 1,000명당 4명, 60-69세의 여성 1,000명당 13명이 추가적으로 뇌졸중이 발생할 것으로 예상된다.

다음의 이상반응은 에스트로겐-프로게스테론 치료와 관련하여 보고되고 있다;

- 에스트로젠 의존성 양성 및 악성 종양
- 정맥 혈전색전증 (예: 하지 혹은 골반 심부 정맥혈전증 및 폐색전증은 호르몬대체요법 사용군에서 비사용군보다 높은 빈도수를 보인다.)
- 심근경색증
- 당뇨병
- 피부와 피하 질환: 기미, 다형홍반, 결절성 홍반, 혈관성 자반병
- 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 위험 보다 더 많은 이득을 가져다 줄 경우에만 지속되어야 한다. 여성 개인별로 뇌졸중, 유방암, 손상되지 않은 자궁을 가진 여성에서의 자궁내막암의 위험성이 주의 깊게 평가되어야 하는데, 이때 개인의 위험요인과 치료에 대한 반응, 이환율(발병률)과 사망률 측면에서, 뇌졸중 및 유방암, 자궁내막암의 빈도 및 특성을 고려하여 평가해야 한다.

#### 의학적 검진/ follow up

- 호르몬대체요법을 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 유방조영술을 포함한 각종 조사를 시행하여야 한다.

#### 자궁내막암

- 무작위 대조 임상 시험에서 나온 자료는 서로 일치하지 않으나, 관찰 연구에서는 일관되게 정상적인 의료 환경에서 티볼론을 처방 받은 여성이 자궁내막암을 진단받는 위험성이 증가한 것으로 나타났다. 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 점상출혈이 리비알을 복용 후 6개월 후에도 지속되거나, 리비알 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.

MWS에서 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 확인되지 않았다.

#### 정맥 혈전색전증

- 에스트로겐 혹은 에스트로겐-프로게스테론 호르몬대체요법은 예를 들어 상대적으로 높은 심부정맥혈전 혹은 폐색전과 같은 정맥 혈전색전증 (VTE, venous thrombo-embolism) 발생 위험과 연관된다. 한 무작위 대조 연구와 역학 연구에서 호르몬대체요법을 받은 군이 그렇지 않은 군과 비교하여 2-3배 더 위험성이 높음을 발견했다. 호르몬대체요법을 받지 않은 군에서 정맥혈전색전증 사례는 5년간 50-59세의 여성 1,000명당 약 3명, 60-69세의 여성 1,000명당 8명이 발생할 것으로 추정된다. 5년간 호르몬대체요법을 받은 건강한 여성에서는 5년간 50-59세의 여성 1,000명당 2-6명 (최적추정치 = 4), 60-69세의 여성 1,000명당 5-15명 (최적추정치 = 9)이 추가적으로 정맥혈전색전증이 발생할 것으로 예상된다.

그러한 발생은 호르몬대체요법 시작 첫 해에서 그 이후보다 더 빈번히 발생하는 경향이 있다. 이 약이 동일수준의 위험을 가지고 있는지에 대해서는 밝혀진 바 없다.

- 정맥혈전색전증의 위험 요소로 일반적으로 인정되는 것은 개인 병력이나 가족병력, 중등의 비만 ( $BMI > 30kg/m^2$ ) 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE, systemic lupus erythematosus)를 포함한다. 정맥류가 정맥혈전색전증에 미치는 영향은 확실히 알려져 있지 않다.

- 정맥혈전색전증이나 혈전 형성 병력이 있는 환자들은 정맥혈전색전증 위험이 더 높다. 호르몬대체요법이 이 위험을 더 높이는 것으로 보인다. 혈전 형성 경향을 배제하기 위해 혈전색전증이나 습관성 유산 (recurrent spontaneous abortion)에 대한 개인 혹은 강력한 가족력이 있는지 조사되어야 한다. 혈전형성 요인에 대한 철저한 평가가 이루어지거나 혹은 항응고제 치료가 시작될 때까지는 그러한 환자에게 대한 호르몬대체요법 처방은 금기로 하여야 한다. 이미 항응고제 치료를 처방 받고 있는 이러한 여성들에게는 호르몬대체요법 처방이 주는 이득과 위험에 대한 신중한 고려가 요구된다.

- 정맥혈전색전증 위험은 장기간 부동상태, 주요 외상 혹은 주요 외과수술에 의해 일시적으로 증가할 수 있다. 수술 후 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위해 모든 수술 후 환자에게 세심한 주의와 예방법이 주어져야 한다. 계획된 후에 장기간 부동상태가 지속될 경우 — 특히 복부 수술 혹은 하지 부위의 정형외과 수술 — 가능하다면 호르몬대체요법을 4주에서 6주 먼저 일시적으로 중단할 것을 고려해야 한다. 완전히 움직일 수 있을 때까지는 치료를 재개하지 말아야 한다.

- 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 결합형 에스트로겐과 메드록시프로게스테론아세테이트의 연속 복합제의 사용은 심혈관계에 대한 이점이 없었다. 두 개의 대규모 임상연구-WHI(Women's Health Initiative)와 HERS (Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study)-는 투여 후 첫 해에 심혈관계 이환율의 위험을 증가시킬 가능성이 있음을 보여주었다. 다른 호르몬대체요법 제제의 경우 심혈관계 이환율이나 사망률에 미치는 효과를 검증하는 무작위 대조 연구에서의 제한된 데이터만이 존재한다. 따라서 이러한 결과들이 다른 호르몬대체요법 약물로까지 확대하여 적용할 수 있는지는 확실하지 않다.

#### 뇌졸중

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

난소암

- 장기간 (최소 5-10년) 에스트로겐 단독요법을 받은 자궁적출술 시술을 받은 여성의 경우 일부 역학 연구에서 난소암 발생 위험 증가와 관련을 보였다. 복합 호르몬대체요법의 장기간 사용이 에스트로겐 단독 제제에 비해 다른 위험성을 가지는지 여부는 확실하지 않다.

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 T<sub>4</sub> 수치에 매우 미미한 감소를 일으킨다. 총 T<sub>3</sub> 수치는 변화하지 않는다. 이 약은 성호르몬결합글로불린(SHBG) 수치를 감소시키는 반면, 코르티코이드결합글로불린(CBG) 과 혈중 코르티솔(cortisol)수치에는 영향을 미치지 않는다.

- 인지기능 향상과 관련한 결정적인 근거는 없다. WHI연구에서 결합형 에스트로겐과 메드록시프로게스테론아세테이트의 연속 복합제의 투여를 시작한 여성에서 치매위험이 증가한다는 몇 가지 증거가 있었다. 이러한 WHI 결과가 연령이 더 낮은 폐경 후의 여성 또는 다른 호르몬대체요법 제제에도 해당되는지는 밝혀지지 않았다.

## 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.

*in-vivo* 연구에서 티볼론 동시치료가 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 미친다는 것을 보여주었다. 이 부분을 근거로 다른 CYP3A4 기질과의 약물 상호작용이 예상될 수 있으나 임상적 연관성은 기질의 약리학적 그리고 약동학적 특성에 의한다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임신기간 동안에는 투여해서는 안 된다. 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 (9. 기타 항 참조). 인간에 대한 잠재적 위험은 알려진 바 없다.

이 약은 수유기간 동안에는 투여하지 않는다.

## 7. 과량투여시의 처치

동물에서 티볼론의 급성독성 발생률은 매우 낮다. 따라서 여러 개의 정제를 동시에 복용하였을 경우에도 독성증상은 발생하지 않을 것으로 예상된다. 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. 기타

- 1) 동물시험에서, 티볼론은 호르몬 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.

### 저장방법

기밀용기, 25℃이하 실온보관

### 수입자

#### 한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 168 (지번주소: 공덕동 163)  
대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 07월 30일