

사용상의주의사항

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 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 (심부정맥혈전증, 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: 간염증)
- 혈관 합병증이 있거나 없는 당뇨병
- 담석증
- 편두통 혹은 (심각한) 두통
- 전신성 홍반성 루푸스
- 자궁내막증식증 병력 (4. 일반적 주의 참조)
- 뇌전증
- 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	하복부 통증	
피부 및 피하조직 질환	비정상적 체모증가	여드름
생식계 및 유방 질환	질 분비물 자궁내막벽 두께 증가 폐경 후 출혈 유방압통 음부소양증 질 칸디다증 질 출혈 골반통 자궁경부 이형성증 생식기 분비물 외음부질염	유방 불편감 진균 감염증 질 진균증 유두통
검사	체중증가 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 발생률 기저치에서 얻어짐.

자궁내막암에 대한 위험성

- 티볼론 치료를 포함한 호르몬대체요법을 받지 않은 자궁이 있는 환자에서 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 추가적으

로 1례가 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

연령대(세)	5년 이상 위약군에서 여성 1,000명 당 발병률	위험비 및 95%신뢰구간	호르몬대체요법을 투여받은 1,000명 당 추가 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 호르몬 대체요법을 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 위험 보다 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 영상기법을 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 자궁 내막 벽의 두께를 증가시킨다.

- 치료의 첫 달에는 파탄성 출혈과 점상 출혈이 일어 날수 있다. 만일 파탄성 출혈이나 점상 출혈이 이 약을 복용 후 6개월 후에도 지속되거나, 이 약 복용 이전에 시작되었거나, 복용을 중지한 후에도 지속이 된다면 담당 의사와 상의하도록 권유한다. 이러한 여성은 자궁내막의 악성 종양을 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 사용 시 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-프로게스테온 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 정맥 혈전색전증 위험이 더 높고, 호르몬대체요법이나 티볼론이 이 위험을 더 높이는 것으로 보인다. 따라서 호르몬대체요법은 이러한 환자들에게 사용하여서는 안된다. (용법·용량 참조)

- 정맥 혈전색전증에 대해 일반적으로 인정되는 위험 요소는 에스트로겐의 사용, 높은 연령, 주요 수술, 장기간 부동상태(prolonged immobilization), 비만(BMI >30 kg/m²), 임신/산후기간, 전신 홍반성 루푸스(SLE, systemic lupus erythematosus) 및 암을 포함한다. 정맥류가 정맥 혈전색전증에 미칠 수 있는 영향은 알려져 있지 않다. 수술 후 정맥 혈전색전증 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.

- 정맥 혈전색전증의 개인적 병력이 없으나 혈전증의 병력이 있는 1차 혈연관계에서의 가족력을 가진 젊은 연령의 여성들에게는, 그 한계(혈전 발현성 질환의 극히 일부분만이 스크리닝으로 확인됨)를 고려하여 주의깊게 상담한 후 스크리닝을 할 수 있다. 만일 가족 중 혈전 발현성 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 정맥 혈전색전증이 발생하였다면 약물 투약은 중단되어야 한다. 환자들에게 잠재적인 혈전 색전증 증상을 인지하였을 때 즉시 의사에게 알리도록 하여야 한다(예: 통증성 다리 부종, 갑작스런 흉통, 호흡곤란).

관상동맥질환 (CAD)

- 무작위 대조 임상연구에서 관상동맥질환이 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 높아질 수록, 티볼론의 영향도 커진다.

기타

- 이 약은 피임 목적으로 처방할 수 없다.

- 이 약으로 치료할 경우, HDL 콜레스테롤이 용량-의존적으로 현저하게 감소하였다(사용 2년후에 1.25mg 용량은 -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 기능이상인 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.

에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

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 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. (1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조)

7. 과량투여시의 처치

동물에서 티볼론의 급성독성 발생률은 매우 낮다. 따라서 여러 개의 정제를 동시에 복용하였을 경우에도 독성 증상은 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. 의약품동등성시험정보^{주1}

10. 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.

4) 운전 및 기계 조작 능력에의 영향과 관련하여 이 약이 민첩성 및 집중력에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다.