

볼리브리스®정 5밀리그램 암브리센탄

전문 | 허위

볼리브리스®정 10밀리그램 암브리센탄

전문 | 허위

■원료약품 및 분량 :

볼리브리스 정 5밀리그램(암브리센탄) 이 약 1정(147밀리그램) 중
 주성분 : 암브리센탄 (별규) 5.0mg
 첨가제(타르색소) : 적색40호

볼리브리스 정 10밀리그램(암브리센탄) 이 약 1정(147밀리그램) 중
 주성분 : 암브리센탄 (별규) 10.0mg
 첨가제(타르색소) : 적색40호

■성 상

볼리브리스 정 5밀리그램(암브리센탄) : 연한 분홍색의 불룩한 정사각형 정제
 볼리브리스 정 10밀리그램(암브리센탄) : 진한 분홍색의 불룩한 달걀형 정제

■효능 · 효과

WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연

■용법 · 용량

이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링을 해야 한다.

1. 성인용량

초기용량으로 1일 1회 5mg을 식사와 관계없이 투여하며, 5mg에 내약성이 있는 경우 1일 1회 10mg으로 증량을 고려할 수 있다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안된다. 1일 1회 10mg을 초과하는 용량은 폐동맥고혈압환자에서 아직 연구된 바 없다. 이 약의 투여를 시작하기 전과 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여야 한다.

2. 치료의 중단

약물 중단에 따른 이상반응 및 폐동맥고혈압 악화가 나타나지 않는다는 충분한 임상적 자료는 없다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

① 간손상에 대한 잠재적 위험

암브리센탄은 간 아미노전이효소(ALT, AST) 수치를 정상치상한의 3배보다 높게 ($3 \times \text{ULN}$) 상승시키는 원인이 될 수 있다. 이 약의 치료와 관련된 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과한 상응는 12주 임상시험에서 환자의 0.8%에서, 장기간(1년) 공개 시험을 포함한 환자의 2.8%에서 나타났다. 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과했던 한 경우에는 빌리루빈 수치도 정상치상한의 2배를 초과하여 상승하였다. 이러한 변화는 심각한 간손상의 잠재적 위험의 지표가 되므로, 이 약의 투여시작 전에 혈청 아미노전이효소 수치를 측정하여야 하며(아미노전이효소 수치가 상승하면 빌리루빈도 측정해야 함), 이후 한달에 한번씩 측정하여야 한다.

다른 엔도텔린 수용체 길항제인 보센탄의 시판후 조사에서, 12개월을 초과한 연장 치료 이후에 설명되지 않는 간경변 발생이 드물게 보고되었다. 보센탄에서의 적어도 하나의 경우에서, 치료 20개월을 초과한 이후의 늦은 발현이 비특이적인 증상을 동반하여 아미노전이효소와 빌리루빈 수치의 명백한 상승을 나타냈으며, 이는 의심되는 약물을 중단한 이후에 시간이 흐르면서 서서히 완화되었다. 이는 치료기간 동안 매일 모니터링 스케줄을 엄격하게 지켜야 함에 대한 중요성을 강조하여 준다.

아미노전이효소 수치상승은 면밀한 주의를 요한다. 치료시작 시점에서 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승해 있는 환자에게는 간손상 모니터링이 더 어려울 수 있으므로 이 약을 투여해서는 안된다. 만약 간 아미노전이효소 상승이 간손상의 임상 증상(오심, 구토, 발열, 복통, 황달 또는 비정상적 기면이나 피로)을 동반하거나 빌리루빈의 정상치상한의 2배를 초과한 수치상승을 동반하는 경우에는, 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이런 경우에 이 약을 재투약한 경험은 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

① 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

이 약을 임부에 투여 시 심각한 선천성 결함을 야기할 수 있으며, 이러한 결과는 동물에게 투여했을 때 동일하게 관찰되었다. 그러므로, 이 약의 투여시작 전에 반드시 임신은 배제되어야 하며, 환자가 자궁관불임법 혹은 Copper T 380A IUD 이나 LNG 20 IUD 와 같은 자궁내장치를 사용하지 않는다면, 적어도 두 가지 믿음직한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다. 자궁관불임법 혹은 자궁내장치를 사용하는 경우에는 다른 피임법이 필요하지 않다. 임신 가능성이 있는 여성은 매일 임신검사를 실시해야 한다. 이 약은 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안된다. 만약 이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면, 태아에게 잠재적 위험이 있음을 환자에게 알려야 한다.

② 수유부

③ 중증의 간장애 환자(간경변을 동반 혹은 비동반한 간장애)

④ 아미노전이효소(ALT 와/또는 ALT) 수치가 기저치에서 정상치상한의 3배를 초과한 환자

⑤ 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자

⑥ 이 약은 당당을 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 안 된다.

⑦ 2차 폐동맥 고혈압을 동반 또는 동반하지 않는 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

① 간장애 환자

① 간 아미노전이 효소 증가: 엔도텔린 수용체 길항제 치료는 주로 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 ALT)의 수치상승으로 나타나는 용량-의존적인 간손상과 연관 되어 있으나, 때때로 비정상적 간기능(빌리루빈 상승)을 동반한다. 아미노전이효소가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승하고($3 \times \text{ULN}$) 총 빌리루빈이 정상치상한의 2배를 초과하여 상승한다면, 이는 심각한 간손상의 잠재적 위험에 대한 지표가 된다.

이 약의 모든 임상시험에서 간기능검사는 면밀하게 모니터링되었다. 이 약으로 치료한 모든 환자(N=483)에서 12주째에 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승한 환자는 0.8%이었으며, 8배를 초과하여 상승한 환자는 0.2%이었다. 위약군으로 치료한 환자에서 12주째에 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승한 환자는 2.3%이었으며, 8배를 초과하여 상승한 환자는 0.0%이었다. 이 약으로 치료한 환자에서 1년째에 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승한 환자는 2.8%이었으며, 8배를 초과하여 상승한 환자는 0.5%이었다. 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승했던 한 경우에는 빌리루빈 수치가 정상치상한의 2배를 초과한 상승과 동반되었다.

이 약의 투여시작 전에 간효소 수치를 측정하여야 하며, 이후 최소한 한달에 한번씩 측정하여야 한다. 만약 아미노전이효소가 정상치상한의 3배를 초과하고 5배 이하인 경우라면 다시 측정하여야 한다. 만약 다시 측정된 수치가 정상치상한의 3배를 초과하고 5배

이하인 것으로 확인된다면, 1일 용량을 감량하거나 투여를 중단하고 효소수치가 정상치상한의 3배 미만으로 낮아질 때까지 매 2주마다 모니터링을 계속해야 한다. 만약 아미노전이효소가 정상치상한의 5배를 초과하고 8배 이하인 경우라면, 투여를 중단하고 효소 수치가 정상치상한의 3배 미만으로 낮아질 때까지 모니터링을 계속해야 한다. 그 이후 아미노전이효소 수치를 더 자주 측정하면서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 만약 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 8배를 초과하여 상승한다면, 치료를 중단해야 하며 이 약을 재투약 해서는 안된다.

이 약의 치료시작 시점에서 아미노전이효소 수치가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승한 환자의 경우, 간 손상 모니터링은 더욱 어려울 수 있으므로, 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 만약 아미노전이효소 상승이 간손상의 임상 증상(식욕부진, 오심, 구토, 발열, 권태감, 피로, 우상복부 불쾌감, 소양 또는 황달)과 동반되거나 또는 빌리루빈 수치가 정상치상한의 2배를 초과하여 상승하는 현상과 동반된다면, 이 약의 치료를 중단하여야 한다. 이런 경우에 이 약을 재투약한 경험은 없다. 간 손상 또는 황달의 임상 증상이 없는 환자의 경우 아미노전이효소 수치가 정상범위로 회복된 후 이 약의 재투여가 고려될 수 있다.

② 간 손상 및 자가면역간염: 폐동맥고혈압환자에서 간손상 및 자가면역간염을 동반하는 경우가 보고되고 있고, 특발성 폐동맥고혈압환자에서 질환의 진행과의 관련성은 명확하지 않지만 자가 항체가 발견된다는 보고가 있다. 또한 이 약과의 관계는 불분명하지만, 기존의 자가면역간염의 악화를 포함한 자가면역간염 및 간 손상이 암브리센탄 투여 중에 보고되었다. 따라서, 이 약을 단독투여하거나 간 손상이 알려진 약물과 병용 투여할 때는 암브리센탄과 이들 약물과의 상가작용이 알려져 있지 않으므로 간 손상의 징후를 주의깊게 모니터링 해야 한다. 폐동맥 고혈압 환자에서의 자가면역간염은 암브리센탄 투여 전부터 계속해서 관리되어야 한다. 만약 간염의 징후 또는 증상이 나타나거나, 또는 기존의 자가면역간염의 악화가 발생하면 이 약 투여를 중단해야 한다.

4. 이상반응

① 임상시험에서의 경험

임상시험은 여러 다양한 조건에서 수행되었기 때문에, 이 약물의 임상시험에서 관찰된 이상 반응 발생율은 다른 약물의 임상시험에서 발생율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 발생율을 반영하지 못할 수 있다. 이 약의 안전성 자료는 12주간의 폐동맥고혈압 환자에 대한 위약-대조 시험 2개 (ARIES-1, ARIES-2)와 4개의 비 위약-대조(non placebo-controlled) 시험에서 1일 1회 1mg, 2.5mg, 5mg, 또는 10mg을 투여받은 폐동맥고혈압 483명의 환자에서서 관찰되었다. 이 연구들에서 이 약의 투여기간은 1일에서부터 4년까지 었다. ARIES-1과 ARIES-2에서, 총 261명의 환자는 1일 1회 이 약 2.5, 5, 또는 10mg을 투여 받았으며, 132명은 위약을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자의 3%를 초과해서 발생되었고 이 약 투여군에서 위약보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 아래 표와 같다.

	위약군(N=132)	치료군(N=261)	위약과의 차이 (%)
이상반응	n(%)	n(%)	
말초부종	14(11)	45(17)	6
비충혈	2(2)	15(6)	4
부비동염	0(0)	8(3)	3
홍조	1(1)	10(4)	3
두근거림	3(2)	12(5)	3
빈두염	1(1)	9(3)	2
복통	1(1)	8(3)	2
변비	2(2)	10(4)	2
호흡곤란	4(3)	11(4)	1
두통	18(14)	38(15)	1

대부분의 약물이상반응은 경증-중등증이었으며, 비충혈만이 용량-의존적이었다. 이 약을 투여받은 경우 위약군과 비교하여 더 소수의 환자에서 간기능검사와 연관된 이상반응을 나타내었다.

약물이상반응에서 연령별 성별에 따른 주목할 만한 차이는 거의 관찰되지 않았다. 65세 미만 환자에서 말초부종은 이 약 치료군(14%; 29명/205명)과 위약군(13%; 13명/104명)에서 서로 유사하였으며, 65세 이상 환자에서는 이 약 치료군(29%; 16명/56명)에서 위약군(4%; 1명/28명)보다 더 많이 나타났다. 이러한 소집단별 분석 결과는 주의깊게 해석해야 한다. 폐동맥고혈압 환자에서의 임상시험동안 폐고혈압과 연관된 이상반응 외에 다른 이상반응 발생으로 인하여 치료를 중단하는 경우는 이 약 치료군(2%; 5명/261명)과 위약군(2%; 3명/132명)에서 비슷하였다. 폐동맥고혈압 환자에서의 임상시험동안 폐고혈압과 연관된 이상 반응 외에 중대한 이상반응이 발생한 경우는 위약군(7%; 9명/132명)과 이 약 치료군(5%; 13명/261명)에서 비슷하였다.

② 시판 후 경험

암브리센탄의 시판 후 사용 중에 다음의 이상반응들이 확인되었다. 이들 이상반응들은 규모가 알려지지 않은 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 추정할 수 없다: 체액 저류 및 이와 관련된 심부전, 호흡곤란(병인이 불명확한 호흡곤란 악화 시례가 암브리센탄 투여 직후에 보고되었다), 과민반응(혈관부종, 발진), 빈혈(헤모글로빈 및/또는 적혈구용적률 감소, 수혈을 필요로 하는 경우 포함), 구역, 구토, 간 아미노전이효소 증가, 간손상, 자가면역간염(병인이 불명확한 기존 자가면역간염의 악화 포함), 무력증, 피로, 어지러움

5. 일반적 주의

① 혈액학적 변화

헤모글로빈 농도와 적혈구 용적률 감소는 이 약을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제의 투여시 나타났으며 빈혈(수혈을 필요로 하는 경우 포함)을 초래한 경우가 있었다. 임상 시험에서 이런 감소는 이 약 치료를 시작한 초기 몇 주 내 관찰되었으며 그 이후 일반적으로 안정화 되었다. 12주 위약-대조 시험에서 이 약을 투여받은 환자들에서 치료시작 직전부터 치료 종료 시까지 헤모글로빈의 평균 감소치는 0.8g/dL 이었다. 주요 3상 임상시험(ARIES-1, ARIES-2)의 장기간 공개라벨 연장 시험에서 최대 4년간의 암브리센탄 투여 기간 동안 헤모글로빈의 농도 감소가 지속되었다(기저치로부터의 평균 감소 범위: 0.9~1.2g/dL). 헤모글로빈의 현저한 감소(치료시작 직전보다 15%를 초과하여 감소해 정상치하한 미만으로 감소하는 경우)는, 위약을 투여받은 환자의 4%에서 관찰된 것에 비해, 이 약을 투여 받은 모든 환자의 7% (10mg을 투여받은 환자의 10%) 에서 관찰되었다. 헤모글로빈 감소의 원인은 알려져 있지 않으나, 출혈이나 용혈에 의한 것으로 보이지는 않는다. 이 약의 투여시작 전에 헤모글로빈은 반드시 측정되어야 하며 그 후로는 매달 주기적으로 측정할 것을 권장한다. 임상적으로 유의한 빈혈을 지닌 환자는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 만약 약물투여 중 임상적으로 유의한 빈혈을 지닌 환자는 이 약의 투여가 권장되지 않다면, 치료 용량을 고려해야 한다.

② 체액저류

이 약을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제의 투여시 말초부종이 관찰되었다. 말초부종은 엔도 텔린 수용체 길항제들의 알려진 계열 영향이며 또한 폐동맥고혈압의 임상적 결과이고 폐동 맥고혈압의 악화이기도 하다. 위약-대조 시험에서, 위약에 비해 이 약 5mg 또는 10mg 을 투여받은 환자에서 말초 부종 발생이 증가되었다. 대부분 부종의 정도는 경증-중등증 이었고, 고령의 환자에서 더 높은 빈도 및 중증도로 발생하였다.

이 약의 투여 시작 후 수주내에 체액 저류가 발생했다는 시판 후 보고가 있었으며, 이노제

- 투여, 체액 조절, 일부의 경우 비대상성 심부전 치료를 위한 입원을 필요로 하였다. 기존의 혈액 과부하 환자의 경우에는, 이 약 투여 전에 체액이 임상적으로 적절하게 조절되어야 한다. 만약 체중 증가와 상관없이 임상적으로 유의한 체액 저류가 발생하였다면, 이 약 또는 내재된 심부전과 같은 그 원인을 판단하고, 특별한 치료 또는 이 약의 투여 중단이 필요한지 결정하기 위하여 추가적인 평가를 수행하여야 한다.
- 3) 폐정맥 폐쇄증
엔도텔린 수용체 길항제와 같은 혈관확장제의 치료를 시작하고 급성 폐부종이 발생한 환자의 경우, 폐정맥 폐쇄증의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄증이 확인되면 이 약의 투여는 중단해야 한다.
- 4) 사이클로스포린A와의 병용투여
사이클로스포린은 P-글리코프로테인(P-gp), 생체 음이온 수송 단백질(OATP, Organic Anion Transport Protein), CYP3A4 의 강력한 억제제이다. in vitro 시험에서 암브리센탄은 P-gp, OATP, CYP3A4 의 기질임이 밝혀졌다. 그러므로, 사이클로스포린 A는 이 약의 노출을 상승시킬 수 있으므로, 이 약을 사이클로스포린 A와 병용투여할 때는 주의하여 사용한다.
- 5) CYP3A와 2C19의 강력 억제제와의 병용투여
이 약을 CYP3A 억제제(예, 케토코나졸)와 CYP2C19 억제제(예, 오메프라졸)와 병용투여할 때는 주의하여 사용한다.
- 6) 특발성 폐섬유증에 대한 유익성 부족 및 입원 증가
암브리센탄은 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)의 치료제로 허가되지 않았으며, 2차 폐동맥 고혈압을 동반 또는 동반하지 않는 IPF 환자에게 사용해서는 안 된다. 참고로, 특발성 폐섬유증 환자 492명(암브리센탄군 329명, 위약군 163명)을 대상으로 한 연구 결과, 특발성 폐섬유증 진행(호흡기 관련 입원 포함) 또는 사망이 암브리센탄군에서 90건, 위약군에서 28건 발생하였으며, 위약군에 비해 암브리센탄군에서 호흡기 관련 입원, 사망 및 호흡 기능 감소 등이 더 높게 보고되었다.
6. 상호작용
사람의 간 조직을 이용한 연구에서 암브리센탄은 CYP3A4, CYP2C19와 uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGTs) 1A9S, 2B7S, 1A3S 에 의해 대사된다는 것이 밝혀졌다. 암브리센탄은 글루쿠론산화(glucuronidation)에 의해 주로 대사되고, 산화적 대사에 의해 적은 부분 대사된다. 또한, 산화적 대사는 주로 CYP3A, 적은 부분이 CYP2C19에 의해 대사된다. 비임상 시험 결과, 암브리센탄은 임상적으로 유의한 농도에서 다른 약물의 Phase I 산화적 대사 또는 Phase II 글루쿠론산화 대사에 영향을 미칠 가능성은 낮은 것으로 나타났다. 암브리센탄의 CYP3A4 활성 유도 가능성을 알아보기 위하여 건강한 자원자들을 대상으로 암브리센탄 투여 후 urinary 6 β -hydroxycortisol을 측정한 결과, 암브리센탄에 의한 urinary 6 β -hydroxycortisol의 증가를 관찰되지 않았다. In vitro 시험에서 암브리센탄은 생체 음이온 수송 단백질(Organic Anion Transport Protein, OATP)의 기질이라는 것이 제시되었으며, 또한 암브리센탄은 P-gp의 억제제가 아니라 기질임을 보여주었다.
- 다음과 같은 약물로 In vivo 약물 상호작용 시험이 행해지지 않았기 때문에, 암브리센탄의 약물 상호작용 가능성은 잘 밝혀지지 않았다: CYP3A4 강력 억제제(atanazavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin), CYP2C19 강력 억제제(omeprazole), CYP3A와 2C19 강력 유도제 (rifampicin), OATP의 강력 억제제(rifampicin), CYPs 유도제, UGTs와 P-gp의 유도제(rifampicin). 그러므로, 암브리센탄과 이런 약물들의 병용투여시 영향은 아직 알려지지 않았다.
- 1) 사이클로스포린 A
이 약과 사이클로스포린 A를 병용투여할 때는 주의하여 사용해야 한다. 건강한 자원자에서 암브리센탄과 사이클로스포린A(P-gp 및 OATP 저해제)와의 병용투여시 항정상태에서 암브리센탄의 AUC가 2배, C_{max}가 1.5배로 증가하였으며, 따라서 사이클로스포린 A와 병용투여시 암브리센탄의 용량은 5mg 1일 1회 투여로 제한되어야 한다. 암브리센탄은 사이클로스포린 A의 노출에 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 2) CYP3A 혹은 2C19의 강력 억제제
이 약과 CYP3A의 강력 억제제 (예, 케토코나졸) 혹은 CYP 2C19의 강력 억제제(예, 오메프라졸)와 병용투여할 때는 주의하여 사용해야 한다.
- 3) P-gp, CYPs, UGTs의 유도제
이 약을 P-gp, CYPs, UGTs 유도제와병용투여할 때는 주의하여 사용한다.
- 4) 와파린
와파린을 복용하는 건강한 자원자에서, 이 약 1일 1회 10mg의 투여는 프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT), 국제정상화비율(International Normal ized Ratio, INR), S-와파린(CYP2C9 기질) 또는 R-와파린(CYP3A4 기질)의 약물동태학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지는 않았다.
- 와파린 타입의 항응고제를 투여받은 폐동맥고혈압 환자에게서, 이 약과의 병용투여는 PT, INR, 또는 항응고제의 용량에 임상적으로 연관된 변화를 가져오지는 않았다. 그러므로 와파린과 병용투여할 때, 와파린이나 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
- 5) 실데나필
실데나필 20mg을 단회 투여 받은 건강한 자원자에게서, 이 약 1일 1회 10mg 투여는 실데나필이나 활성 대사체인 n-desmethyl sildenafil의 약물동태학에 임상적으로 연관된 영향을 나타내지는 않았다. 유사하게, 1일 3회 20mg 실데나필 투여 또한, 이 약의 10mg 단회 투여시의 약물동태학에 임상적으로 연관된 영향을 나타내지 않았다. 그러므로 실데나필과 병용투여시, 실데나필이나 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
- 6) 건강한 자원자들을 대상으로 한 임상시험에서, 암브리센탄 10mg 투여 시 항정상태에서 복합 경우용 피임제의 구성 성분인 에티닐에스트라디올 및 노르에티드론 단회 투여의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.
7. 입부 및 수유부 등에 대한 투여
1) 이 약을 입부에 투여 시 선천성 결함을 야기할 수 있다. 암브리센탄은 랫드에서 15mg/kg/day 이상, 토끼에서 7mg/kg/day 이상 경구투여했을 때 최기형성이 있었으며, 더 낮은용량에서는 연구되지 않았다. 랫드와 토끼에서 하악골과 경구개·연구개 이상, 심장과 대혈관 기형, 흉선과 갑상선 형성장애가 있었다. 최기형성은 엔도텔린 수용체 길항제들의 특징이다. 임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다.
- 2) 이 약은 입부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안된다. 만약 임신중에 이 약을 복용하거나 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 태아에게 잠재적 위험이 있음을 환자에게 알려야 한다. 이 약의 투여시작 전에 반드시 임신은 배제되어야 하며, 두 가지 믿음만한 피임으로 임신을 방지하여야 한다. 이 약의 투여 중에 임신 테스트가 권장된다. 임신 가능성이 있는 여성은 임신이 되었거나, 임신이 의심되는 경우 즉각 처방의에게 연락하도록 주지시켜야 한다.
- 3) 암브리센탄의 모유로의 이행 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 수유중인 여성에게 투여하는 것을 권장하지 않는다.
- 4) 전임상시험에서 임신말기부터 이유 때까지 어미 랫드에게 암브리센탄으로 치료 한 후 신생 랫드의 생존율 감소(중간용량, 고용량)와 신생랫드의 고환크기 및 수정능력에 영향(고용량)을 줄 수 있음이 나타났다. 그 투여량은 mg/mm² 기준으로, 사람의 최대 경구 투여 용량인 10mg 의 17배(저용량), 51배(중간용량), 170배(고용량) 이었다. 수컷 동물에서의 고환의 세관 위축 발생은 이 약을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제의 장기 투여와 연관되어 있다. 남성의 생식능에 미치는 영향에 대해서는 알려져 있지 않다.
8. 소아에 대한 투여
이 약의 18세 미만의 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않아 투여가 권장되지 않는다.
9. 고령자에 대한 투여
이 약에 대한 2개의 위약 대조 임상시험에서, 환자의 21%가 65세 이상이었으며 5%는 75세 이상이었다. 65세 이상의 환자는 이 약 투여시 보행거리에서 65세 미만의 환자에 비해서 적은 개선을 보였으나, 이러한 소집단 분석의 결과는 주의해서 해석되어야 한다. 말초부종은 65세 미만 환자보다 65세 이상 환자에서 더 흔하게 나타났다.
10. 신장에 환자에 대한 투여
암브리센탄의 약물동태학에 대한 신장애의 영향은 크레아티닌 청소를 20~150mL/min 범위의 폐동맥고혈압환자에서 약물동태학 연구를 통해 조사되었다. 암브리센탄의 노출에 있어서 경증 또는 중등증 신부전의 유의한 영향은 없었다. 따라서, 경증 또는 중등증 신장애 환자에게 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 암브리센탄의 노출에 관한 정보는 없다.

- 암브리센탄 소실에 대한 혈액투석의 영향은 조사되어 있지 않다.
11. 간장애 환자에 대한 투여
기초에 간장애가 있는 환자에서 암브리센탄의 약물동태학에 대한 영향은 평가되어 있지 않다. In vitro 와 in vivo 실험에서 암브리센탄은 대사와 담즙에 의해 소실되는 유의한 증거가 있기 때문에, 간장애는 암브리센탄의 약물동태학에 유의한 영향을 나타낼 수 있다. 중등증~중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 경증 간기능 장애가 있던 환자에게는 이 약의 감량이 필요할 수 있으며, 주의하여 사용해야 한다.
12. 과량 투여
1) 이 약의 과량투여에 대한 경험은 없다. 건강한 자원자에게 투여한 이 약의 단회투여 최대 용량은 100mg이었으며 폐동맥고혈압 환자에게 투여한 1일 최대 용량은 10mg(1일1회)이었다. 건강한 자원자에서 이 약 50mg 및 100mg(최대 권장용량의 5배~10배)의 단회 투여는 두통, 홍조, 어지러움, 오심 및 비충혈과 연관되었다. 작용 기전으로 인하여 이 약의 과량투여는 처치를 필요로 하는 저혈압을 일으킬 가능성이 있다.
- 2) 현저한 저혈압의 경우 심혈관계 지지요법이 요구될 수 있다. 특별한 해독제는 없다.
13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

■저장방법 : 기밀용기, 실온보관

■포장 단위 : 볼리브리스 정 5밀리그램 : 30정
볼리브리스 정 10밀리그램 : 30정

의약품용 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.

® = 등록상표

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

첨부문서 최종 개정 연월일 : 2012. 10. 31

기타 문의사항은 www.gskkorea.co.kr이나 아래번호에서 확인할 수 있습니다.

제 조 원
제조의뢰자 : GlaxoSmithKline Inc. 7333 Mississauga road, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4
제 조 자 : Patheon Inc. 2100 Syntax court, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 7K9
수입판매원 : **글락소 스미스클라인**
서울시 용산구 한강대로 92
고객센터(수신자 요금부담) : 080-901-4100

VBS001.06
SK-10-12