

사용상의주의사항

1. 경고

1) 간손상에 대한 잠재적 위험

이 약의 투여로 간세포가 손상될 수 있으므로, 투여시작 전과 그 이후로 최소한 한달에 한번 아미노전이효소 수치(AST, ALT)를 측정하여야 한다. 치료를 시작하고 처음 3개월 동안에는 매 2주마다 아미노전이효소 (AST, ALT)를 측정하는 것이 권장된다. 아미노전이효소(AST, ALT) 검사치가 정상범위를 벗어나는 경우 그 정도와 임상 증상에 따라 용량 감량 또는 투여 중지와 같은 적절한 조치를 취하도록 한다(용법 · 용량 참고).

외국에서 시판 후 긴밀히 모니터링한 결과, 복합적 동반이환이 있고, 다른 약물치료를 병행하는 환자 중 장기간(12개월 이상) 이 약으로 치료받은 환자에서 간경변이 드물게 보고되었다. 또한, 드물게 간부전이 보고되었다. 이러한 경우에 있어서 이 약과 연관성을 배제할 수 없었다.

20개월 이상 이 약을 투여한 경우 중 비특이적 증상과 함께 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치의 현저한 상승이 처음 나타났으며, 이러한 증상들은 이 약의 투여 중단 후 시간이 흐름에 따라 회복되었다. 이러한 사례는 치료기간 중, 그리고 치료 단계 중에 매달 모니터링 및 간부전 증상 또는 증후를 동반한 아미노전이효소의 상승이 나타날 경우 이 약 투여 중지를 포함하는 치료 알고리즘의 철저한 이행의 중요성을 뒷받침해준다.

간손상의 모니터링이 더 어려워 질 수 있으므로 투여 전 아미노전이효소치가 상승(기준값 상한의 3배 초과) 된 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

아미노전이효소치의 상승과 함께 간손상에 대한 임상적 증상(예 : 구역, 구토, 발열, 복통, 황달, 기면 또는 피로) 및 빌리루빈의 상승($\geq 2 \times \text{ULN}$)등이 동반된 경우에는 치료를 중단해야 한다. 이러한 경우에 재투여에 대한 경험은 없다.

2) 배태자 독성

이 약을 임부에 투여 시 선천성 결함을 야기할수 있다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신검사를 실시하여 음성임을 확인하여야 하며, 양성인 경우 이 약을 투여해서는 안된다. 또한 밑을만한 적절한 피임법을 사용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자에게 단독 호르몬 피임법(예 : 경구용 및 주사용, 패취제, 이식형 피임약 등) 사용시 피임 효과가 나타나지 않을 수 있기 때문에 추가적인 피임법이 요구된다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료 중, 치료중단 이후 1개월까지 임신이 배제되어야 한다. 따라서 치료 중 및 치료 후 1개월 동안 신뢰할 만한 피임법을 사용하여 임신을 예방해야 하며, 이 약 치료 중에는 매달 임신검사를 실시해야 한다.(‘7. 임부 및 수유부등에 대한 투여’항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 임부 또는 신뢰할만한 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성
- 2) 중등도 또는 중증의 간장애 환자(예:Child-Pugh class B 또는 C, 간장애를 악화시킬 우려가 있다.)
- 3) 투여 전 아미노전이효소치(즉 AST 그리고/또는 ALT)가 기준값 상한의 3배가 넘는 환자
- 4) 사이클로스포린 또는 타크로리무스 또는 시롤리무스를 투여중인 환자
- 5) 글리벤클라미드를 투여중인 환자
- 6) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약 투여와 관련된 아미노전이효소 수치(ALT/AST)의 상승은 용량의존적이다. 간효소수치의 상승은 보통 이 약 투여 후 26주 이내에 발생하지만, 그 이후에 발생할 수도 있다. 간효소수치 상승은 부분적으로 간세포내에서 담즙산염의 배설을 경쟁적으로 저해하기 때문이며, 또한 명확하지는 않지만 간기능장애와 관련된 다른 기전에 의한 것으로 보인다. 이 약이 간세포내에 축적되어 잠재적인 간의 심각한 손상을 일으킬 수 있는 세포용해가 발생하거나 또는 면역학적 작용기전에 의한 것을 배제할 수 없다 담즙사연의 배설을 저해하는 약물(예:리파

피신, 글리벤클라미드, 사이클로스포린)과 병용 투여할 때 간기능장애의 위험이 증가 할 수 있으나, 관련 자료는 충분치 않다.

2) 고령자(9. 고령자에 대한 투여 항 참고)

3) 저혈압 환자에게 투여 시 혈압을 더욱 저하시킬 수 있다. 수축기 혈압이 85 mmHg 이상일 경우에만 이 약을 투여해야 한다.

4) 와파린을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여 시 와파린의 효과가 감소될 수 있으므로 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증량-감량, 또는 중단 시에 반드시 INR값을 확인하고, 와파린의 투여량을 조절해야 한다. 적절한 INR 값이 될 때까지는 2주에 1회의 검사가 권고된다.

5) 이 약의 위험성 대비 유익성은 WHO 기능 분류 단계 I에 해당하는 폐동맥고혈압 환자에서는 확립되지 않았다.

6) 이 약의 투여는 이미 발생한 수지/족지 궤양의 치유에는 유익한 효과를 보이지 않았다.

4. 이상반응

1) 다양한 적응증을 대상으로 수행한 20건의 위약-대조 임상시험에서 총 2,486명의 환자가 보센탄을 1일 100mg~2,000mg으로 투여 받았으며, 1,838명의 환자가 위약을 투여 받았다. 평균 치료기간은 45주였다. 보센탄 투여군에서 1% 이상 발생하고, 위약군에서 보다 보센탄 투여군에서 0.5% 이상 더 많이 발생한 경우를 이상반응으로 정의하였다. 가장 흔한 이상반응은 두통(11.5%), 부종/체액저류(13.2%), 간기능검사 이상(10.9%), 빈혈/헤모글로빈 감소(9.9%) 였다.

보센탄 투여는 용량 의존적으로 간아미노전이효소의 증가와 헤모글로빈 농도의 감소와 관련있다.

20건의 위약-대조 임상시험과 시판 후 경험에서 관찰된 이상반응을 다음의 빈도에 따라 명시하였다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도불명(가용한 자료로 추정할 수 없음).

각 빈도별 이상반응은 중대한 순서로 작성하였다. 전체 데이터와 허가된 효능·효과에서 관찰된 이상반응 간에 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

| 신체 기관계 | 빈도 | 이상반응 |
|-------------|--------|--|
| 혈액 및 림프계 장애 | 흔하게 | 빈혈, 헤모글로빈 감소 |
| | 빈도불명 | 적혈구 수혈을 필요로 하는 빈혈 또는 헤모글로빈 감소 ¹ |
| | 흔하지 않게 | 혈소판 감소증 ¹ |
| | 흔하지 않게 | 호중구감소증, 백혈구감소증 ¹ |
| | 흔하게 | 과민반응(피부염, 가려움증, 발진을 포함) ² |
| 면역계 장애 | 드물게 | 아나필락시스 그리고/또는 혈관부종 ¹ |
| | 빈도불명 | 드레스(DRESS) 증후군 ¹ |
| | 매우 흔하게 | 두통 ³ |
| 신경계 장애 | 흔하게 | 실신 ^{1,4} |
| | 빈도불명 | 시야흐림 ¹ |
| 안과계 장애 | 흔하게 | 가슴 두근거림 ^{1,4} |
| 심장 장애 | 흔하게 | 홍조 |

| | | |
|---------------|--------|---|
| 혈관계 장애 | 흔하게 | 저혈압 ^{1,4} |
| 호흡기계, 흉곽, 종격동 | 흔하게 | 비충혈 ¹ |
| 위장계 장애 | 흔하게 | 위식도역류질환, 설사 |
| 간담도계 장애 | 매우 흔하게 | 간기능검사이상 |
| | 흔하지 않게 | 간염 그리고/또는 황달을 동반한 아미노전이효소 상승 ¹ |
| | 드물게 | 간경변, 간부전 ¹ |
| 피부 및 피하 장애 | 흔하게 | 홍반 |
| 전신 및 투여부위 장애 | 매우 흔하게 | 부종, 체액저류 ⁵ |

1. 시판 후 경험에서 확인된 자료. 빈도는 위약-대조 임상시험자료의 통계모델을 바탕으로 함.

2. 과민반응은 보센탄 투여군에서 9.9%, 위약 투여군에서 9.1% 보고됨.

3. 두통은 보센탄 투여군에서 11.5%, 위약 투여군에서 9.8% 보고됨.

4. 기저질환과도 관련있을 수 있음.

5. 부종 또는 체액저류는 보센탄 투여군에서 13.2%, 위약 투여군에서 10.9% 보고됨.

2) 기타 이상반응

-정신신경계 : 체위성 현기증, 어지러움

-호흡기계 : 비인두염, 상기도감염, 폐렴, 호흡기 감염, 부비동염, 호흡곤란

-위장관계 : 구토, 소화불량, 구갈, 직장출혈, 구역, 복통, 설사, 변비

-근골격계 및 결합조직 : 근통, 등통증, 근육경련, 관절통, 사지통증

-전신 장애 : 권태감, 피로감

-감염 : 감염성 피부궤양, 비뇨기감염

-기타 : 가슴통증

-임상검사치 : 적혈구 용적율 감소, 적혈구수 감소, 호산구수 증가 등

3) 외국의 시판 후 조사에서 이 약물과 관련있는 혈관신경성 부종이 여러 차례 보고되었는데, 발생된 시점은 치료 시작 후 8시간에서 21일 사이인 것으로 보고되었다. 일부 환자에서는 항히스타민제를 복용하고 있었으며, 이 약의 투약 중단 없이도 혈관부종의 증상이 회복되었다.

4) 임상검사치 이상

① 간기능 검사 이상

임상시험에서 간 아미노전이효소의 상승은 용량의존적이고, 보통 이 약 투여 후 26주 이내에 발생하였다. 점차적으로 상승하며, 대부분 무증상이었다. 이러한 이상사례의 기전은 명확하지 않다. 아미노전이효소의 상승은 이 약을 유지용량으로 투여를 지속하는 동안 또는 감량 후에 자연스럽게 회복될 수도 있으나, 일시적인 투여 중단 또는 중지가 필요할 수도 있다.

이 약의 위약 대조 임상시험에서, 정상상한치의 3배를 넘는 아미노전이효소 상승이 보센탄 투여군에서 11.2%, 위약 투여군에서 2.4%로 나타났다. 정상상한치의 8배 이상 상승은 보센탄 투여군에서 3.6%, 위약 투여군에서 0.4%로 나타났다. 담폐색의 증거가 없는 빌리루빈 상승(정상상한치의 2배 이상)과 연관된 아미노전이효소의 상승은 보센탄 투여군에서 0.2%(5명), 위약 투여군에서 0.3%(6명) 나타났다.

② 헤모글로빈 감소

이 약의 투여와 관련된 헤모글로빈 감소는 용량의존적이며, 투여 4주 - 12주 후에 안정화된다. 이 약의 위약 대조 임상시험에서, 헤모글로빈 감소(베이스라인에서 10g/dL 미만으로 감소)가 보센탄 투여군에서 8.0%, 위약 투여군에서 3.9% 보고되었다.

<국내 시판 후 조사 결과>

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 408명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 25.2%(103명, 206건)로 주로 ALT/AST증가 6.1%(25명, 32건), 호흡곤란악화 2.2%(9명, 10건), 간기 1.7%(7명, 8건), 두통 1.7% (7명, 7건), 가슴 두근거림 1.5%(6명, 7건), 기침, 폐렴이 각각 1.2%(5명, 5건), 빌리루빈증가, 헤모글로빈감소, 부종, 어지러움이 각각 1.0%(4명, 4건)등으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.8%(44명, 62건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT/AST증가가 6.1%(25명, 32건)로 가장 많았고, 두통 0.7%(3명, 3건), 급성간염, 빌리루빈증가, 백혈구감소증, 얼굴홍조, 어지러움이 각각 0.5%(2명, 2건), 피부염 0.2%(1명, 2건), 간염악화, 눈충혈, 가슴 두근거림, 저혈압, 구역, 구토, 하복부통, 말초부종, 부종, 얼굴부종, 전신쇠약, 감각이상, 가려움증, 혈소판감소증, 호흡곤란악화 0.2%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 얼굴홍조 0.5%(2명, 2건), 얼굴부종, 간염악화, 눈충혈, 전신쇠약, 감각이상, 호흡곤란악화가 각각 0.2%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대한 약물유해반응으로는 ALT/AST증가 1.0%(4명, 4건), 간염악화 0.2%(1명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 간염악화가 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례는 151건이 있었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 사망 11건, 폐고혈압악화 5건, 심부전 2건, 상세불명의 자가면역질환, 팍뇨, 심근경색증, 심정지, 신기능장애, 폐렴악화, 효과부족이 각각 1건씩 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 비뇨기계: 얼굴부종
- 심혈관계: 심부전
- 호흡기계: 코피
- 눈: 결막염

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하는 동안 호르몬성 피임이 실패할 가능성이 있고 임신 시 폐동맥고혈압이 심각하게 악화 될 위험이 있으므로, 임신의 초기 진단을 위해 매월 임신 진단 검사를 실시할 것을 권장한다.
- 2) 간기능 검사를 반드시 투여 전에 실시하고, 투여 중에는 적어도 매월 실시해야 하며, 투여 개시 3 개월간은 2주에 1회의 검사가 권장된다.
- 3) 이상반응 또는 임신 판명 등에 의해 이약의 투여를 중지할 경우에는 바로 투여를 중지하고, 적절한 처치를 취해야 한다. 또한, 이약의 투여를 중지할 경우에는 병용약물(와파린 등)의 감량을 고려해야 한다.

- 4) 이 약을 적어도 8주 동안 투여한 후에(유지용량에 도달 후 최소 4주 투여 후) 오히려 임상증상의 악화가 보인 경우(예: 6분 보행거리가 치료전보다 10%감소한 경우)에는 다른 치료법을 검토해야 한다. 그러나 이 약 8주 투여 후에도 반응을 보이지 않은 일부 환자에서 이 약을 4~8주 추가 투여시 증상의 호전이 나타났다. 이 약 투여 후에 임상적 악화가 나타난 경우 (예: 수개월 투여 후), 이 약의 지속적 치료 여부를 재평가 해야 한다.
- 5) 이 약의 투여에 의해 헤모글로빈 감소가 일어날 가능성이 있으므로, 이 약의 투여를 시작할 때와 시작 후 4개 월간은 매월, 그 후는 3개월에 1회의 빈도로 혈액 검사를 실시해야 한다.
- 6) 폐경맥폐쇄증 환자에게 혈관이완제(주로 프로스타사이클린계)와 함께 사용시 폐부종이 보고되었다. 이 약의 투여에 의해 폐부종의 징후가 보였을 때는 폐경맥 폐색성 질환의 가능성을 고려해야 한다.
- 7) 중증의 좌심실 기능 부전 합병증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 체중 증가 등의 체액 저류 증상에 대해 경과를 관찰해야 한다. 증상이 확인된 경우에는 이뇨제 투여 개시, 또는 이미 투여 중이라면 이뇨제의 증량 등을 고려해야 한다. 이 약의 투여 개시 전에 체액 저류가 확인된 환자에게는 이뇨제 투여를 검토해야 한다.
- 8) 항레트로바이러스성 약물 투여 중인 HIV 환자에게 HIV감염과 관련된 폐동맥고혈압 치료를 위해 이 약을 투여한 임상시험은 제한적이다. 건강한 성인에게 이 약과 로피나비어+리토나비어 간의 상호작용 연구에서 이 약의 혈중 농도는 투여 첫 4일 동안 최고치를 나타내며 증가하였다. 리토나비어-boosted protease inhibitor를 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 투여 초기에 간기능 검사 및 저혈압의 위험에 대한 환자의 내약성을 면밀히 관찰해야 한다. 이 약을 항레트로바이러스성 약물과 병용투여시 간독성 증가 위험성과 혈액학적 이상반응을 배제할 수 없다. 이 약의 CYP450 유도작용에 따른 잠재적 약물상호작용으로 인해 항레트로바이러스성 약물 치료의 효과에 영향을 줄 수 있으므로, 이러한 환자의 경우 HIV감염과 관련하여 주의깊게 관찰해야 한다.
- 9) 이 약을 복용한 환자에서 정자수 감소가 관찰되었다. 폐동맥고혈압 남성 환자(25명 참여, 23명 완료)를 대상으로 실시한 고환기능에 대한 안전성 임상시험에서, 이 약을 6개월 동안 투여받은 환자 22명은 모두 정자수가 정상범위 이내였고, 정자생성, 정자운동성 또는 호르몬 수치의 이상은 관찰되지 않았다. 1명에서 이 약 투여 3개월 이후 정자부족증이 관찰되었고, 이 약 투여 중지 2개월 후에 베이스라인 수치로 회복되었다. 이 결과 및 다른 엔도텔린수용체길항제의 동물시험 결과에 따라 이 약의 정자생성에 대한 영향은 배제할 수 없다.
- 10) 운전능력 및 기계사용에 대한 이 약의 직접적인 영향을 평가한 연구는 없으나, 운전능력이나 기계사용에 영향을 줄 수 있는 어지러움, 시야흐림 또는 실신을 동반한 저혈압이 보고된 바 있다.

6. 상호작용

이 약은 Cytochrome P450의 동질효소인 CYP2C9와 CYP3A4의 유도물질이다. 또, *In vitro*시험에서 이 약은 CYP2C19에 유도 작용을 나타냈다. 이들 효소로 대사되는 약물과 병용시 병용약물의 혈중 농도가 저하되고 효과가 감소될 가능성을 고려해야 한다. 이 약의 투여중단, 용량 변화 또는 최초 투여 후 필요에 따라 병용약물의 용량을 조절해야 한다.

이 약은 주로 CYP2C9, CYP3A4로 대사된다. 이들 효소의 저해는 이 약의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.

CYP2C9저해제가 이 약의 농도에 미치는 영향은 연구된 바 없으나, CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어) 및 CYP2C9저해제(플루코나졸, 보리코나졸)과 병용투여 시 이 약의 혈중농도를 크게 증가시킬 수 있기 때문에 이 약과의 병용투여가 권장되지 않는다.

상세한 약물상호작용 내용은 다음과 같다.

6.1. 병용금기

- 1) 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린(칼시뉴린 저해제)과의 병용투여는 금기이다. 사이클로스포린과 이 약을 병용투여 시, 보센탄의 초기 최저 혈중농도는 약30배 높았고 항정상태(steady-state)에서의 혈중농도는 약 3~4배 높았으며, 사이클로스포린의 AUC는 약 50% 감소했다. 사이클로스포린의 간세포로 흡수를 매개하는 수송단백질 저해 작용과 이 약의 CYP3A4 효소 유도 작용으로 이러한 상호작용이 나타난 것으로 보인다.
- 2) 타크로리무스, 시롤리무스 : 주로 CYP3A4로 대사되며, 사이클로스포린보다 더 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다.

3) 글리벤클라미드 : 5일 동안 글리벤클라미드와 이 약(1회 125mg, 1일 2회)을 병용 투여 시 글리벤클라미드의 AUC가 40% 감소하여 잠재적으로 유의한 혈당 감소 효과 저하가 나타날 수 있다. 이 약의 AUC는 29% 감소했다. 이 약과의 병용으로, 담즙산염의 배설을 저해하여, 아미노전이호소의 상승을 초래할 가능성이 있다. 다른 설포닐우레아계 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

6.2. 병용시 주의를 요하는 것

- 1) 와파린 : 6일 동안 이 약 (1회 500mg, 1일 2회)과 병용투여시 S-와파린(CYP2C9의 기질), R-와파린(CYP3A4의 기질)의 AUC가 각각 29%, 38% 감소했다. 폐동맥고혈압환자에서 보센탄과 병용투여시 임상적 경험에서 INR값 또는 와파린의 용량에 있어서 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않았다. INR값의 변화 또는 이상반응에 의한 와파린의 용량 변경 횟수는 보센탄 투여군과 위약대조군이 유사하였다. 보센탄의 투여를 시작할 때 와파린 또는 유사 경우 항응고제의 용량 조절은 필요없으나 보센탄 투여 시작 및 용량 증량시 INR 모니터링이 권고된다.
- 2) 케토코나졸 : 6일동안 CYP3A4저해제인 케토코나졸과 이 약 (1회 62.5mg, 1일 2회)을 병용투여시 이 약의 AUC가 약 2배 상승했다. 다른 CYP3A4저해제(이트라코나졸, 리토나비어)와 병용투여시 보센탄의 혈중 농도가 급격히 상승해서 이상반응이 발현될 수 있다.
- 3) 플루코나졸, 아미오다론 : 플루코나졸, 아미오다론의 CYP2C9 및 CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중 농도를 상승시켜 이상반응의 발현율을 높일 수 있다.
- 4) 심바스타틴 : 5일 동안 이 약 (1회 125mg, 1일 2회)과 병용투여시 심바스타틴(CYP3A4 substance) 및 활성대사체인 β -hydroxy acid의 AUC가 각각 34%, 46% 감소했다. 보센탄의 AUC는 변화없었다. 그러므로, 이를 약물과 병용할 경우에는 혈중 콜레스테롤 농도를 측정하고, 필요에 따라 용량을 조정해야 한다.
- 5) 칼슘길항약 : 이 약의 CYP3A4 유도작용에 의해 칼슘길항약의 혈중농도를 저하시킬 수 있으며, 두 제제의 약리학적인 상승작용에 의해 혈압 저하를 일으킬 우려가 있다.
- 6) 호르몬성 피임약 : 7일 동안 이 약 (1회 125mg, 1일 2회)과 경구 피임약(노르에티스테론 1mg+에치닐 에스트라디올 35mcg, 단회투여)을 병용투여 시 노르에티스테론과 에치닐 에스트라디올의 AUC가 각각 14%, 31%감소했고, 56%, 66%까지 감소한 경우도 있었다. 이 투여 경로와 상관없이(경구, 주사, 경피, 이식형 등), 호르몬성 피임법 단독요법은 적절한 피임법이라 할 수 없다.
- 7) 자몽주스 : 자몽주스에 함유된 성분의 CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응이 발현하기 쉬워질 우려가 있으므로, 이 약 투여시는 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다.
- 8) 세인트 존스 워트(St. John's Wort) 함유식품 : 세인트 존스 워트에 함유된 성분의 CYP3A4 유도작용에 의해, 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로, 이 약 투여 시는 세인트 존스 워트 함유식품을 섭취하지 않도록 한다.
- 9) 프로스타글란딘계 약물(베라프로스트나트륨, 에포프로스테놀나트륨) : 이 약과 프로스타글란딘계 약물 사이에서 약리학적인 상승작용 등의 가능성이 있어 이 약과의 병용으로 혈압저하를 일으킬 우려가 있다.
- 10) PDE5 저해제(구연산 실데나필, 염산 바데나필) : 이 약과 PDE5저해제 사이에서 약리학적 상가작용 등의 가능성이 있어 병용시 혈압저하가 나타날 우려가 있다. 이 약의 CYP3A4 유도작용에 의해 구연산 실데나필 및 염산 바데나필의 혈중농도를 저하시킬 가능성이 있다. 건강한 피험자에게 이 약을 1일 2 회, 1회 125mg과 구연산 실데나필 1일 3회, 1회 80mg을 병용 투여시 실데나필의 혈장농도가 63%까지 감소하였으며, 보센탄의 혈장농도는 50% 증가되었다. 실데나필이 폐동맥 고혈압치료 및 발기부전 치료로 사용되었을 경우 두 약의 용량 조절은 필요치 않다.
- 11) 타다라필: 보센탄(1일 2회 125mg 투여)과 타다라필(1일 1회 40mg 투여)을 반복 병용 투여 시, 타다라필의 전신 노출(AUC)이 42%, Cmax가 27% 감소되었다. 타다라필은 보센탄 또는 그 대사체의 노출(AUC와 Cmax)에 영향을 주지 않는다.
- 12) 항바이러스제(리토나비어 등) : 항바이러스제의 CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중농도를 상승시켜 이상반응의 발현율을 높일 가능성이 있다.

① 로피나비어+리토나비어: 9.5일 동안 트라클리어(1회 125mg, 1일 2회 투여)와 로피나비어+리토나비어(각각 1회 400mg+100mg, 1일 2회 투여)를 건강한 사람에게 병용 투여 시, 보센탄의 초기 최저 혈중농도는 이

약 단독 투여 후 측정 값보다 약 48배 높았다. 9일째에는 단독 투여 시 보다 AUC가 약 5배 높았다. 리토나비어가 수송단백질을 매개로 하는 간세포로의 흡수와 CYP3A4 효소를 억제하여 보센탄 배설을 감소시켜 이러한 상호작용이 나타난 것으로 보인다.

병용 투여 9.5일 이후 로피나비어와 리토나비어의 AUC는 임상적으로 의미가 크지 않은 범위로 감소하였다. (각각 약 14%, 17%) 그러나 보센탄에 의한 대사 유도작용이 충분히 발휘되지 않았을 수 있으므로 추가적인 protease inhibitor의 효과감소를 배제할 수 없다.

다른 리토나비어-boosted protease inhibitor 복용 시에도 이와 유사한 작용이 예상되므로 HIV 치료 시 환자의 내약성 등의 적절한 모니터링을 해야한다.

② 다른 항레트로바이러스 제제 : 자료 부족으로 인해 다른 항레트로바이러스 제제에 대한 특별한 권고 사항은 없다. 네비라핀의 현저한 간독성으로 인해 보센탄의 간독성이 축적될 수 있으므로 병용투여를 권장 하지 않는다.

13) 리팜피신 : CYP2C9 및 CYP3A4 잠재적 유도제인 리팜피신과 트라클리어 125mg을 1일 2회 건강한 성인에게 투여시 보센탄의 AUC가 58% 감소하였고 90% 감소한 경우도 있었다. 리팜피신과 병용투여시 보센탄의 효과가 유의하게 감소될 수 있다. CYP3A4의 다른 유도제, 즉 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin 및 세인트 존스 워트에 대한 자료는 부족하지만 병용투여시 보센탄의 전신 노출을 감소시킬 수 있다고 예측된다. 임상적으로 유의한 효과의 감소는 배제할 수 없다.

14) 디곡신 : 7일 동안 보센탄 500mg 1일 2회 병용투여시 디곡신의 AUC, Cmax, Cmin이 각각 12%, 9%, 23% 감소하였다. 이러한 상호관계의 작용기전은 P-glycoprotein의 유도로 생각되며 이러한 상호 작용은 임상적으로 관련성이 없다.

7. 임부 및 수유부등에 대한 투여

1) 동물실험에서 생식독성이 보고되었다. 이 약을 임부에게 투여한 신뢰할만한 자료는 없다. 사람에게 잠재적 위험은 알려진 바 없다. 이 약을 임부에게 투여해서는 안된다. 이 약은 적절한 피임법을 사용하고 임신 검사가 음성이지 않는 한, 임신 가능성이 있는 여성에게 시작되어서는 안된다. 가임기 여성은 이 약을 시작하기 전에 임신 검사를 실시하여 음성임을 확인하여야 한다. 신뢰할 수 있는 적절한 피임을 시작해야 한다. 환자와 처방자는 약동학적 상호작용 때문에 이 약이 호르몬 피임제의 효과를 상쇄시킬 수 있다는 것을 알아야 한다. 따라서 가임기의 여성은 호르몬 피임법(예, 경구용, 주사용, 패취제, 이식형 피임약 등) 단독으로 사용해서는 안 되며, 신뢰 할 수 있는 추가적인 피임법을 사용해야 한다. 개별 환자에게 어떤 피임 조언을 해야 하는지에 대한 의문이 있다면 산부인과 전문의와의 상담을 권한다. 이 약을 복용하는 동안 호르몬 피임법이 실패할 가능성과 임신으로 폐동맥 고혈압이 심각하게 악화될 수 있는 위험성 때문에, 이 약을 복용 하는 동안에는 임신을 초기에 바로 알 수 있도록 매달 임신 검사를 시행하기를 권고한다.

2) 사람 모유에서 보센탄 성분이 발견된 사례가 보고되었다. 따라서, 수유중인 여성에게는 투여하지 않는 것이 권장된다.

8. 소아 등에 대한 투여

1) 폐동맥고혈압: 저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 또는 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 소아를 대상으로 체중에 따라 다음과 같이 투여된 경험이 있으나, 최적의 용법·용량을 확립하기에 충분하지 않다.

| 체중(kg) | 초기용량(4주) | 유지용량 |
|--------------|-------------------|-------------------|
| 10 ≤ 체중 ≤ 20 | 1일 1회, 1회 31.25mg | 1일 2회, 1회 31.25mg |
| 20 < 체중 ≤ 40 | 1일 2회, 1회 31.25mg | 1일 2회, 1회 62.5mg |
| > 40 | 1일 2회, 1회 62.5mg | 1일 2회, 1회 125mg |

2) 전신경화증에 기인한 활동성 수지/족지 궤양증 : 18세 미만의 환자에 대한 안전성·유효성에 대한 자료가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하하는 일이 많으므로, 신중히 투여해야 한다.

10. 과량 투여

과량 투여는 중증의 혈압 저하를 일으킬 가능성이 있다.

시판 후 조사 기간에 청소년 남자에게 10,000mg까지 투여한 증례가 보고되었고, 이 환자에서 구역, 구토, 저혈압, 어지러움, 발한, 시야 흐림이 나타났었다. 환자는 혈압 조절을 통해 24시간 이내에 완전히 회복되었다. 주의: 이 약은 투석으로 제거되지 않는다

11. 기타

엔도세린 수용체 길항약의 일부에서, 10주 이상의 투여에 의해 수컷 랫트에서 수정관의 위축, 정자수 감소, 수정능 저하가 확인되었다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.