

붙임1. 에트라비린 단일제 (경구제) 품목 목록

허가사항 변경지시 대상품목		
에트라비린 단일제 (경구제)		
번호	업체명	제품명
1	㈜한국안센	인텔렌스정(에트라비린)

변경 대비표

에트라비린 단일제 (경구제) (Etravirine)

기허가사항	변경사항		비고
<p>1.~3. <생략></p> <p>4. 이상반응</p> <p>1) <생략></p> <p>2) 시판 후 사용경험</p> <p>다음은 이 약의 시판 후 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.</p> <p>편역계 장애 : 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptom), 발진, 체질성 소견, 드물게 기관 기능이상(간부전 포함)으로 특징지어지는 과민성 반응</p> <p>근골격계 및 결합조직 장애 : 횡문근융해 피부 및 피하조직의 장애 : 치명적인 독성표피괴</p>	<p>1.~3. <기허가사항과 동일></p> <p>4. 이상반응</p> <p>1) <기허가사항과 동일></p> <p>2) 시판 후 사용경험</p> <p>다음은 이 약의 시판 후 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.</p> <p>편역계 장애 : 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptom), 발진, 체질성 소견, 드물게 기관 기능이상(간부전 포함)으로 특징지어지는 과민성 반응</p> <p>근골격계 및 결합조직 장애 : 횡문근융해 피부 및 피하조직의 장애 : 치명적인 독성표피괴</p>		

사용해가 보고되었다.

사용해가 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사결과
국내에서 제침사를 위하여 6년 동안 85명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 43.5%(37/85명, 총 113건)로 보고되었다. 증대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.9%(11/85명, 총 20건)로 폐결핵 각 2.4%(2/85명, 2건), B형간염, 7번신경마비, 고환염, 급성담낭염, 급성체장염, 뇌출혈, 담관염, 당뇨병, 도로교통사고, 동통증, 목통증, 무력증, 미만성거대B-세포림프종계발, 생식기사마귀, 위장염, 진균성식도염, 협심증, 화상이 각 1.2%(1/85명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 증대한 약물유해반응은 없었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.8%(33/85명, 총 80건) 로 보고되었으며, 가려움증, 상기도감염 각 4.7%(4/85명, 4건), 감기상, 대상포진 각 3.5%(3/85명, 3건), 혈중콜레스테롤감소 2.4%(2/85명, 3건), 구강칸디다증, 기침, 백혈구감소증, 부종, 비인두염, 생식기사마귀, 입인두통증, 폐결핵 각 2.4%(2/85명, 2건), B형간염, 7번

<신설> 국내 시판 후 조사
결과 반영

신경마비, 가슴통증, 고요산혈증, 교환염, 구진, 근육
 골격 불편, 급성담낭염, 급성췌장염, 뇌출혈, 담관염,
 도로교통사고, 등통증, 매독, 목통증, 몸백선증, 무력
 증, 무쾌감증, 미만성거대B-세포림프종재발, 방아쇠
 수지, 복부불편감, 사시, 삼키기통증, 생식기사마귀,
 소화불량, 시각장애, 식도칸디다증, 알레르기성비염,
 압통, 약물발진, 어지러움, 역류성식도염, 열감, 위장
 관계장애, 위장염, 유사건선, 인두염, 잇몸통증, 졸
 림, 진균성식도염, 체중감소, 체중증가, 탈모, 피부유
 두증, 피부진균염, 혈중빌리루빈증가, 화상, 각
 1.2%(1/85명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인
 과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해
 반응의 발현율은 8.2%(7/85명, 총 11건)으로, 가려
 움증 3.5%(3/85명, 3건), 혈중콜레스테롤감소
 2.4%(2/85명, 3건), 백혈구감소증, 약물발진, 열감,
 졸림, 혈중빌리루빈증가 각 1.2%(1/85명, 1건)가 보
 고되었다.

※ 제심사 유해사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 제심사 유해사례 및 자발적 부
 작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을

	<p>대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 제심사 종료 시점에서 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 호흡기계 질환 : 인두염 · 전신적 질환 : 무력증
5.~12. <생략>	5.~12. <기허가사항과 동일>

에트라비린 단일제 (경구제) (Etravirine)

1. 경고

- 1) 에트라비린과 함께 투여해서는 안 되는 약물들과 병용 투여를 하지 말 것.(사용상의 주의사항 “2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 및 “6. 약물상호작용” 항 참조)
- 2) 중증의 피부반응 및 과민반응: 이 약 사용 시 잠재적으로 생명을 위협하고 치명적인 중증의 피부 반응이 보고되었다; 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 다형성홍반이 드물게(< 0.1%) 보고되었다. 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS: Drug rash with Eosinophilia and Systemic symptoms), 발진, 체질성 소견, 드물게 기관 기능이상(간부전 포함)으로 특징지어지는 과민성 반응도 보고되었다.
중증의 피부 반응이나 과민성 반응의 징후 또는 증상이 나타나면(중증의 발진, 발열을 동반한 발진, 일반적인 권태감, 피로, 근육통 또는 관절통, 수포, 구강 손상, 결막염, 간염, 호산구 증가증을 포함, 이 증상들로만 제한된 것은 아님) 이 약의 치료를 중단하여야 한다. 간 전이효소를 포함한 임상 증상은 반드시 모니터링하여야 하며 적절한 치료가 시작되어야 한다. 중증의 발진이 나타난 이후에 이 약의 치료 중단이 지연되면 생명을 위협하는 반응을 초래할 수 있다.
- 3) 발진: 이 약 사용 시 발진이 보고되었다. 발진은 경증 내지 중등도로 주로 치료 2주째 가장 많이 발생하였고 치료 4주 후에는 드물게 발생했다. 발진은 대부분 자연 치유되었고 지속적인 치료로 1-2주 이내에 소실되었다. 발진의 발생은 여성에서 더 높았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 부형제에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 이 약은 다음과 같은 항레트로바이러스제와 병용 투여해서는 안 된다.(사용상의 주의사항 “6. 약물상호작용” 항 참조)
 - 티프라나비르/리토나비르, 포삼프레나비르/리토나비르, 아타자나비르/리토나비르
 - 리토나비르 병용투여 없이 투여하는 단백분해효소 억제제
 - 비뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NNRTIs)
- 3) 이 약은 CYP3A4, CYP2C9, and/or CYP2C19 저해제, 유도제 및 기질에 의해 치료 효과 혹은 이상반응이 달라질 수 있으므로 다음과 같은 약물과 병용투여 해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 “6. 약물상호작용” 항 참조)
 - 항경련제 : 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인

- 항마이코박테리아제 : 리팜핀, 리파펜틴, 리파부틴(단백분해효소저해제/리토나비르 병용시)
- St. John's wort(제절초)

4) 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 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약 투여를 시작하기 전에 다음 사항을 고려해야 한다.

- 이 약 투여를 위해 환자의 과거 치료력 및 가능한 경우 내성 시험 결과를 참고해야 한다.
- 비뉴클레오사이드/타이드 역전사효소 저해제를 포함한 요법에 실패한 경험이 있는 환자는 이 약 및 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제만을 병용하여 사용해서는 안 된다.
- 치료를 받은 적이 없는 성인 또는 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 간장애: 경증 또는 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score A 또는 B)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다(Child-Pugh score C).

3) 이 약과 병용 투여시 신중히 투여해야 하는 약물을 복용하는 경우 (사용상의 주의사항 “6. 약물상호작용” 항 참조)

4. 이상반응

1) 임상시험에서 나타난 이상반응

임상시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용시 관찰되는 이상반응 발생률은 반영하지 못할 수 있다.

안전성 평가는 항레트로바이러스제 치료 경험이 있는 HIV-1-감염 성인 환자를 대상으로 한 제3상 위약대조 임상시험 TMC-125-C206(DUET-1) 및 TMC-125-C216(DUET-2)에 참여한 1203명의 모든 데이터를 근거로 하며, 이 중 599명이 이 약(200mg b.i.d.)을 투여 받았다. 이 시험에서 이 약 투여군과 위약 투여군 환자의 평균 노출 시간은 각각 52.3주와 51.0주였다.

중증도가 적어도 2등급인 가장 자주 보고되는 이상반응(ADRs)(5% 이상)은 발진(이 약 집단의 10.0%, 위약집단의 3.5%), 설사(이 약 집단의 7.0%, 위약집단의 11.3%), 고트리글리세리드혈증(이 약 집단의 6.3%, 위약집단의 4.3%), 오심(이 약 집단의 5.2%, 위약집단의 4.8%)이었다(아래 표를 참고).

이 약 치료 도중 보고된 이상반응의 대부분은 중증도 1등급이나 2등급였다. 중증도 3등급이나 4등급의 이상반응은 이 약과 위약 치료 환자의 각각 22.2%와 17.2%였다. 가장 일반적으로 보고되는 3등급이나 4등급의 이상반응은 고트리글리세리드혈증(이 약 집단의 4.2%와 위약집단의 2.3%)과 고콜레스테롤혈증(이 약 집단의 2.2%와 위약집단의 2.3%), 신부전(이 약 집단의 2.0%, 위약집단의 1.2%), 빈혈(이 약 집단의 1.7%, 위약집단의 1.3%) 이었다. 이 약 치료 환자의 2% 이상에서 보고된 치료 중 나타난 임상검사이상(3등급이나 4등급)에 대해서는 "치료 중 나타난 임상검사이상" 표를 참고한다. 모든 다른 3등급이나 4등급의 이상반응은 이 약 치료 환자의 1.5% 미만에서 보고되었다. 이 약 집단 환자의 5.2%가 이상반응으로 인해 치료를 중단한 반면, 위약집단 환자에서는 2.6%였다. 치료를 중단하게 한 가장 일반적인 이상반응은 발진이었다(이 약 집단에서 2.2%, 위약집단에서 0%)

발진은 대부분 경증에서 중등도로, 반점에서 반점구진성 또는 홍반성이었으며 주로 치료 2주째 다발하고 치료 4주째 이후에는 드물게 발생했다. 발진은 대부분 자연치유(self-limiting)되었고 지속된 치료에도 1-2주 이내에 소실되었다. DUET 시험에서 이 약 집단에서 발진의 발생률은 남성보다 여성에서 높았다.(Grade 2이상의 발진은 60명 중 9명의 여성(15.0%)에서 보고되었으며 반면 남성은 539명중 51명(9.5%)였다. 발진으로 인한 중단은 60명중 3명의 여성(5.0%)에서 보고된 것에 비하여 남성은 539명중 10명(1.9%)였다) NNRTI 관련 발진병력이 없는 환자와 비교하여, NNRTI 관련 발진병력이 있는 환자에서 이 약 관련 발진 발생에 대한 위험성이 뚜렷하게 높지는 않았다.

중등도이거나 중증도 2등급 이상이고, 이 약 치료환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응은 아래 표에 요약하였다. 이상반응은 전신장기군(system organ class, SOC)과 빈도로 열거한다. 이상반응과 연관된 검사이상은 아래 표에 포함되었다('환자의 2%이상에서 보고된 치료발생 3등급 또는 4등급의 검사이상'을 참고).

중등도이거나 중증도 2등급 이상이고, 이 약 치료환자의 1% 이상에서 보고된 이상반응

TMC-125-C206(DUET-1) 및 TMC-125-C216(DUET-2) 시험		
전신장기군(SOC) 이상반응	이 약 + BR N=599	위약 + BR N=604
심장 장애		
심근경색	1.3%	0.3%
혈액과 림프계 장애		
빈혈	4.0%	3.8%
혈소판감소증	1.3%	1.5%
신경계 장애		
말초 신경병증	3.8%	2.0%

두통	3.0%	4.5%
위장관 장애		
설사	7.0%	11.3%
오심	5.2%	4.8%
복통	3.5%	3.1%
구토	2.8%	2.8%
위식도역류질환	1.8%	1.0%
고창	1.5%	1.0%
위염	1.5%	1.0%
비뇨기 장애		
신부전	2.7%	2.0%
피부 및 피하조직 장애		
발진	10.0%	3.5%
지방비대	1.0%	0.3%
야간발한	1.0%	1.0%
대사 및 영양 장애		
고트리글리세리드 혈증	6.3%	4.3%
고콜레스테롤 혈증	4.3%	3.6%
고지방 혈증	2.5%	1.3%
고혈당증	1.5%	0.7%
당뇨병	1.3%	0.2%
혈관 장애		
고혈압	3.2%	2.5%
전신 장애와 투여부위상태		
피로	3.5%	4.6%
정신 장애		
불면증	2.7%	2.8%
불안	1.7%	2.6%

BR (background regimen) = 기저요법

이 약 투여 환자의 1% 미만에서 발생한 중등도 또는 중증도 2등급 이상의 치료발생 이상반응은 다음과 같다:

- 심장 장애: 협심증, 심방세동
- 신경계 장애: 지각이상, 졸음, 경련, 지각감퇴, 기억상실, 실신, 주의력 감퇴, 과다수면, 진전
- 안구 장애: 시야흐림
- 귀 및 미로 장애: 현기증
- 호흡기, 흉부, 종격 장애: 운동호흡곤란, 기관지 경련
- 위장관 장애: 복부팽만, 궤장염, 변비, 구강건조, 토혈, 구역질, 구내염
- 피부 및 피하조직 장애: 가려움발진, 다한증, 피부건조, 안면부종
- 대사 및 영양 장애: 식욕부진, 이상지질혈증
- 전신 장애와 투여부위상태: 나태함
- 면역계 장애: 약물 과민반응, 면역 재구성 증후군

- 간담도 장애: 간비대증, 세포용해성 간염, 지방간, 간염
- 생식계 및 유방 장애: 여성유방증
- 정신 장애: 수면장애, 비정상적인 꿈, 혼돈상태, 방향상실, 신경과민, 악몽

다른 임상시험에서 관찰된 중등도 이상의 추가적인 이상약물반응은 지방이영양증, 혈관신경성 부종, 다형성홍반, 출혈성 뇌졸중이었으며 각각 환자의 0.5% 이하에서 보고되었다. 이 약 치료 중 스티븐스-존슨 증후군(드물게: <0.1%)과 독성표피괴사용해(매우 드물게: <0.01%)가 보고되었다.

검사이상

이상반응으로 생각되는 이 약 치료환자의 2% 이상에서 보고된 치료 중 나타난 임상검사이상(3등급 또는 4등급)은 아래 표로 나타내었다.

환자의 2% 이상에서 보고된 치료발생 3등급 또는 4등급 검사이상

공통 DUET-1과 DUET-2 시험			
검사지표	DAIDS 독성 범위	이 약 + BR N=599	위약 + BR N=604
선택항목, n (%)			
일반 생화학			
체장 아밀라아제		53 (8.9)	57 (9.4)
3 등급	> 2-5 x ULN	44 (7.4)	51 (8.4)
4 등급	> 5 x ULN	9 (1.5)	6 (1.0)
리파아제		20 (3.4)	16 (2.6)
3 등급	> 3-5 x ULN	12 (2.0)	13 (2.2)
4 등급	> 5 x ULN	8 (1.3)	3 (0.5)
크레아티닌		12 (2.0)	10 (1.7)
3 등급	> 1.9-3.4 x ULN	12 (2.0)	9 (1.5)
4 등급	> 3.4 x ULN	0 (0)	1 (0.2)
일반 혈액학			
백혈구수		12 (2.0)	26 (4.3)
3 등급	1.0-1.499 giga/l 1,000-1,499/mm ³	6 (1.0)	22 (3.6)
4 등급	< 1.0 giga/l < 1,000/mm ³	6 (1.0)	4 (0.7)
혈액학 감별계산			
호중구		30 (5.1)	45 (7.5)
3 등급	0.5-0.749 giga/l 500-749/mm ³	21 (3.5)	26 (4.3)
4 등급	< 0.5 giga/l < 500/mm ³	9 (1.5)	19 (3.1)
지질과 포도당			
총콜레스테롤		48 (8.1)	32 (5.3)
3 등급	> 7.77 mmol/l	48 (8.1)	32 (5.3)

	> 300 mg/dl		
저밀도 지단백		42 (7.2)	39 (6.6)
3 등급	> 4.9 mmol/l > 190 mg/dl	42 (7.2)	39 (6.6)
트리글리세리드		55 (9.2)	35 (5.8)
3 등급	8.49-13.56 mmol/l 751-1200 mg/dl	34 (5.7)	24 (4.0)
4 등급	> 13.56 mmol/l > 1200 mg/dl	21 (3.5)	11 (1.8)
증가된 포도당 수치		21 (3.5)	14 (2.3)
3 등급	13.89-27.75 mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3.5)	13 (2.2)
4 등급	> 27.75 mmol/l > 500 mg/dl	0 (0)	1 (0.2)
간 지표			
알라닌아미노전이효소(ALT)		22 (3.7)	12 (2.0)
3 등급	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
4 등급	> 10 x ULN	6 (1.0)	2 (0.3)
아스파라진산아미노전이효소(AST)		19 (3.2)	12 (2.0)
3 등급	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
4 등급	>10 x ULN	3 (0.5)	2 (0.3)

ULN(Upper limit of Normal)=정상 상한치

B형간염과/또는 C형간염 바이러스와 동시 감염된 환자

DUET-1과 DUET-2의 공동시험에서 동시감염환자(n=139) 중, AST의 3등급 또는 4등급 증가는 이 약 집단 72명 환자의 9.7%, 위약집단 67명 환자의 6.0%에서 나타났으며, ALT의 3등급 또는 4등급 증가는 이 약 집단 환자의 11.1%, 위약집단 환자의 7.5%에서 발생하였다. 동시감염 환자 중, 이 약 집단의 1.4%와 위약집단의 3.0%가 간 또는 담도계 장애로 인해 치료를 중단하였다. 만성간염 환자의 표준임상모니터링이 적절히 고려된다.

2) 시판 후 사용경험

다음은 이 약의 시판 후 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

편역계 장애 : 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptom), 발진, 체질성 소견, 드물게 기관 기능이상(간부전 포함)으로 특징지어지는 과민성 반응

근골격계 및 결합조직 장애 : 횡문근융해

피부 및 피하조직의 장애 : 치명적인 독성표피피사용해가 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 85명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 43.5%(37/85명, 총 113건)로 보고되었다. 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.9%(11/85명, 총 20건)로 폐결핵 각 2.4%(2/85명, 2건), B형간염, 7번신경마비, 고환염, 급성담낭염, 급성췌장염, 뇌출혈, 담관염, 당뇨병, 도로교통사고, 등통증, 목통증, 무력증, 미만성거대B-세포림프종재발, 생식기사마귀, 위장염, 진균성식도염, 협심증, 화상이 각 1.2%(1/85명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.8%(33/85명, 총 80건)로 보고되었으며, 가려움증, 상기도감염 각 4.7%(4/85명, 4건), 감각이상, 대상포진 각 3.5%(3/85명, 3건), 혈중콜레스테롤감소 2.4%(2/85명, 3건), 구강칸디다증, 기침, 백혈구감소증, 부종, 비인두염, 생식기사마귀, 입인두통증, 폐결핵 각 2.4%(2/85명, 2건), B형간염, 7번신경마비, 가슴통증, 고요산혈증, 고환염, 구진, 근육골격불편, 급성담낭염, 급성췌장염, 뇌출혈, 담관염, 도로교통사고, 등통증, 매독, 목통증, 몸백선증, 무력증, 무릎감염, 미만성거대B-세포림프종재발, 방아쇠수지, 복부불편감, 사시, 삼키기통증, 생식기사마귀, 소화불량, 시각장애, 식도칸디다증, 알레르기성비염, 압통, 약물발진, 어지러움, 역류성식도염, 열감, 위장관계장애, 위장염, 유사건선, 인두염, 잇몸통증, 졸림, 진균성식도염, 체중감소, 체중증가, 탈모, 피부유두종, 피부진균감염, 혈중빌리루빈증가, 화상, 각 1.2%(1/85명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응의 발현율은 8.2%(7/85명, 총 11건)으로, 가려움증 3.5%(3/85명, 3건), 혈중콜레스테롤감소 2.4%(2/85명, 3건), 백혈구감소증, 약물발진, 열감, 졸림, 혈중빌리루빈증가 각 1.2%(1/85명, 1건)가 보고되었다.

※ 재심사 유해사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 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.

- 호흡기계 질환 : 인두염
- 전신적 질환 : 무력증

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 효능·효과는 2가지의 무작위, 이중맹검, 위약 대조군의 제3상 임상시험의 혈장

HIV RNA 레벨에 대한 24주간 분석에 근거한다. 두 시험 모두 3가지 계열의 항레트로바이러스제(NNRTI, N[t]RTI, PI) 치료 경험이 있는 임상적으로 진행된 성인 환자에서 수행되었다.

2) 신장애: 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 에트라비린의 신장제거율은 매우 낮으므로(<1.2%), 신기능장애 환자에서 총 신체 제거율은 감소하지 않는다. 신기능장애 환자에서 특정 주의사항이나 용량 조절은 필요하지 않다. 에트라비린은 혈장 단백질에 강하게 결합되므로 혈액투석이나 복강투석을 통해 유의적으로 제거되지 않는다.

3) 지방 재분포: 중심비만, 후경부 지방축척(buffalo hump), 말초 및 안면 피하지방의 감소, 지방 비대, “쿠싱양 외관(cushingoid appearance)를 포함한 체지방의 재분포/축적이 항레트로바이러스제를 투여받는 환자에서 보고되었다. 이러한 이상반응에 대한 기전 및 장기간의 영향, 인과관계는 밝혀지지 않았다.

4) 면역 재구성 증후군: 이 약을 포함한 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기에 면역체계가 반응을 하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(*Mycobacterium avium complex*, *cytomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and tuberculosis)에 대한 염증 반응이 일어날 수 있다. 이로 인해 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 그레이브스병같은 자가 면역 질환이 면역 재구성된 상황에서 발생되었다고 보고되었다. 그러나 발현 시점은 보다 다양하며 치료 시작 후 수 개월이 지난 후에도 발생할 수 있다.

6. 상호작용

에트라비린 노출에 영향을 미치는 약물

에트라비린은 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19에 의해 대사된 후, 그 대사체가 우리딘 이인산 글루쿠로노실 전이효소(UDPGT)에 의해 글루쿠론화된다. CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19를 유도하는 약물은 에트라비린의 제거율을 증가시켜 에트라비린의 혈장농도가 낮아질 수 있다.

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19를 저해하는 약물과 이 약의 병용투여 시 에트라비린의 제거율이 저하되어 에트라비린의 혈장농도가 증가될 수 있다.

에트라비린의 사용에 의해 영향받는 약물

에트라비린은 CYP3A4의 약한 유도제이다. CYP3A4에 의해 일차적으로 대사되는 약물과 이 약의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 저하시킬 수 있으며, 이에 따라 치료효과가 저하 또는 단축될 수 있다. 에트라비린은 CYP2C9, CYP2C19의 약한 저해제이다. 또한 에트라비린은 P-glycoprotein의 약한 저해제이나 기질은 아니다. CYP2C9, CYP2C19에 의해 일차적으로 대사되거나 P-glycoprotein에 의해 수송되는 약물과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 치료효과 또는 이상반응 정도가 증가 혹은 연장될 수 있다.

항레트로바이러스, 비항레트로바이러스 약물과의 알려진 상호작용은 아래 표에 나타났다.

상호작용목록 표*

에트라비린과 병용투여된 약물간의 상호작용은 아래 표에 열거되었다(증가는 "↑", 감소는 "↓", 변화없음은 "↔", 실시하지 않음은 "ND", 하루 1번 투여는 "q.d", 오전에 하루 1번 투여는 "q.a.m.", 하루 2번 투여는 "b.i.d"로 표시한다)

약물 상호작용- 항레트로바이러스 약물과 병용투여된 에트라비린

병용투여된 약물	병용투여약물 용량 (mg)	평가된 약물	AUC	C _{min}
비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTIs)				
NNRTIs (예; 에파비렌즈, 네비라핀, 델라버딘, 릴피비린)	다른 NNRTIs와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.			
뉴클레오시드 또는 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제 (NRTIs/N[t]RTIs)				
디다노신	400 q.d.	디다노신	↔	ND
		에트라비린	↔	↔
이 약과 디다노신의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다. 디다노신은 공복에 투여하기 때문에, 디다노신은 이 약 투여 1시간 전 또는 2시간 후에 투여해야 한다.				
테노포비르 디소프록실 푸마레이트	300 q.d.	테노포비르	↔	↑19%
		에트라비린	↓19%	↓18%
이 약과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
다른 NRTIs	다른 NRTI (예를 들면, 아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 지도부딘)에 대한 일차적 신장배설경로를 근거로, 이러한 약제와 이 약간의 약물상호작용은 예상되지 않는다.			
HIV 단백분해효소 억제제 (PIs) -언부스티드 (즉, 저용량 리토나비르의 병용투여 없이)				
아타자나비르, 언부스티드	400 q.d.	아타자나비르	↓17%	↓47%
		에트라비린	↑50%	↑58%
언부스티드 아타자나비르와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.				
리토나비르	전용량 리토나비르(600 mg b.i.d.)와 이 약의 동시투여는 에트라비린 혈장농도의 유의적인 감소를 일으킬 수 있다. 이는 이 약 치료효과와 소실을 유발할 수 있다. 이 약과 전용량 리토나비르(600 mg b.i.d.)의 병용투여는 권장되지 않는다.			
넬피나비르	넬피나비르와 이 약의 동시투여는 넬피나비르 혈장농도의 증가를 유발할 수 있다.			
포삼프레나비르, 언부스티드	언부스티드 포삼프레나비르와 이 약의 병용투여는 암프레나비르 혈장농도의 증가를 유발할 수 있다.			
다른 언부스티드 PIs	다른 언부스티드 PIs(인디나비르와 사퀴나비르를 포함한)와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.			
HIV 단백분해효소 억제제 (PIs) -부스티드 (저용량 리토나비르와 병용)				

티프라나비르/리토나비르	500/200 b.i.d.	티프라나비르	↑18%	↑24%
		에트라비린	↓76%	↓82%
	티프라나비르/리토나비르와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.			
포삼프레나비르/리토나비르	700/100 b.i.d.	암프레나비르	↑69%	↑77%
		에트라비린	↔	↔
	이 약과 병용투여 시 암프레나비르와 포삼프레나비르/리토나비르는 용량 조절이 필요할 수 있다.			
아타자나비르/리토나비르	300/100 q.d.	아타자나비르	↓14%	↓38%
		에트라비린	↑30%	↑26%
	이 약과 아타자나비르/리토나비르는 병용투여해서는 안 된다.			
다루나비르/리토나비르	600/100 b.i.d.	다루나비르	↔	↔
		에트라비린	↓37%	↓49%
	이 약과 다루나비르/리토나비르의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.			
로피나비르/리토나비르 (연질캡슐)	400/100 b.i.d.	로피나비르	↓20%	↓8%
		에트라비린	↑17%	↑23%
	이 약과 로피나비르/리토나비르(연질캡슐)의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.			
로피나비르/리토나비르 (용융 압출 정제, melt extrusion tablet)	400/100 b.i.d.	로피나비르	↔	↓20%
		에트라비린	↓35%	↓45%
	이 약과 로피나비르/리토나비르의 병용(용융 압출 정제, melt extrusion tablet)은 용량조절 없이 투여할 수 있다.			
사퀴나비르/리토나비르 (연질캡슐)	1000/100 b.i.d.	사퀴나비르	↔	↓20%
		에트라비린	↓33%	↓29%
	이 약과 사퀴나비르/리토나비르의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.			
이중 부스티드 HIV 단백질분해효소 억제제				
로피나비르/사퀴나비르/리토나비르	400/800-1000/100 b.i.d.	로피나비르	↓18%	↓24%
		사퀴나비르	↓13%	↓13%
		에트라비린	↔	↔
이 약과 로피나비르/사퀴나비르/리토나비르의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
CCR5 길항제				
마라비록	300 b.i.d.	마라비록	↓53%	↓39%
		에트라비린	↔	↔
	이 약과 마라비록의 병용은 마라비록의 혈장농도를 현저히 저하시킬 수 있다. 강력한 CYP3A 저해제(예, 부스티드 PI)없이 이 약과 마라비록을 병용 투여 시 마라비록의 권장 용량은 600mg b.i.d.이며, 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.			
마라비록/다루나비르/리토나비르	150/600/100 b.i.d.	마라비록	↑3.1배*	↑5.3배*
		에트라비린	↔	↔
	강력한 CYP3A 저해제(예, 부스티드 PI)와 함께 이 약과 마라비록을 병용 투여할 경우, 이 약을 CYP3A 유도제(에파비렌즈와 같이)로 보아 마라비록의 권장용량은 마라비록의 처방정보를 참고하여야 한다. 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. * 마라비록 150mg b.i.d.와 비교하여			
융합 억제제				

엔푸버타이드	90 b.i.d.	엔푸버타이드	ND	ND
		에트라비린*	↔	↔
병용투여 시 이 약이나 엔푸버타이드에 대한 상호작용이 없을 것으로 예상된다. * 집단 약동학적 분석을 근거로 함				
인테그레이스(통합효소) 염색분체전달 억제제				
돌루테그라비르	50 q.d.	돌루테그라비르	↓71%	↓88%
		에트라비린	↔	↔
돌루테그라비르/다루나비르/ 리토나비르	50 q.d. + 600/100 b.i.d.	돌루테그라비르	↓25%	↓37%
		에트라비린	↔	↔
돌루테그라비르/로피나비르/ 리토나비르	50 q.d. + 400/100 b.i.d.	돌루테그라비르	↔	↑28%
		에트라비린	↔	↔
에트라비린은 돌루테그라비르의 혈중 농도를 유의하게 감소시킨다. 에트라비린이 돌루테그라비르의 혈중농도에 미치는 영향은 다루나비르/리토나비르 또는 로피나비르/리토나비르와 병용 시 경감 되었으며, 아타자나비르/리토나비르와 병용 시에도 에트라비린이 미치는 영향은 감소 할 것으로 예상된다. 따라서 돌루테그라비르와 이 약을 병용하기 위해서는 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르 또는 로피나비르/리토나비르를 함께 사용해야 한다.				
엘비테그라비르/리토나비르	150/100 q.d.	엘비테그라비르	↔	ND
		리토나비르	↔	ND
		에트라비린	↔	ND
이 약과 엘비테그라비르/리토나비르의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
랄테그라비르	400 b.i.d.	랄테그라비르	↓10%	↓34%
		에트라비린	↔	↔
이 약과 랄테그라비르의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				

약물 상호작용 비항레트로바이러스 약물과 병용투여된 에트라비린

병용투여된 약물	병용투여약물 용량 (mg)	평가된 약제	AUC	C _{min}
항부정맥제				
디곡신	0.5mg 단회투여	디곡신	↑18%	ND
		에트라비린	↔	↔
이 약과 디곡신의 병용 시 용량조절 없이 투여할 수 있다. 디곡신을 이 약과 병용 시 디곡신 농도의 모니터링이 권장된다.				
아미오다론 베프리딜 디소피라미드 플레케나이드 리도카인(전신) 멕실레틴	이 약과 병용투여 시 이러한 항부정맥제의 농도는 저하될 수 있다. 이 약과 병용투여 시 주의를 요하며 가능하다면 부정맥치료제에 대한 치료적 농도 모니터링이 권장된다.			

프로파페논 퀴니딘				
항응고제				
와파린	이 약과 병용투여 시 와파린 농도는 영향 받을 수 있다. 이 약과 병용 시 와파린에 대한 국제정상화비율(INR)을 모니터링 하도록 권장한다.			
항경련제				
카바마제핀 페노바비탈 페니토인	카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인은 CYP450 효소 유도제이다. 이 약과 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인의 병용 시 에트라비린 혈장농도의 현저한 감소로 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있으므로, 병용투여해서는 안 된다.			
항진균제				
플루코나졸	200 q.a.m.	플루코나졸	↔	↔
		에트라비린	↑86%	↑109%
임상 3상 시험에서 이 약 또는 위약과 플루코나졸을 병용하였을 때 유사한 이상반응 발생률을 보였다. 이 약과 플루코나졸의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
보리코나졸	200 b.i.d.	보리코나졸	↑14%	↑23%
		에트라비린	↑36%	↑52%
이 약과 보리코나졸의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
이트라코나졸 케토코나졸 포사코나졸	포사코나졸은 CYP3A4의 강력한 억제제로 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 이트라코나졸과 케토코나졸은 CYP3A4의 기질이자 강력한 억제제이다. 이트라코나졸 또는 케토코나졸과 이 약의 동시전신투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 동시에, 이트라코나졸이나 케토코나졸의 혈장농도는 이 약에 의해 저하될 수 있다. 이 약과 이들 항진균제와의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.			
항균제				
아지스로마이신	아지스로마이신의 신장배설경로를 근거로, 아지스로마이신과 이 약간의 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.			
클라리스로마이신	500 b.i.d.	클라리스로마이신	↓39%	↓53%
		14-하이드록시-클라리스로마이신	↑21%	↔
		에트라비린	↑42%	↑46%
에트라비린에 의해 클라리스로마이신의 노출은 감소했다; 그러나, 활성 대사물인 14-하이드록시-클라리스로마이신의 농도가 증가했다. 14-하이드록시-클라리스로마이신은 Mycobacterium avium 복합체(MAC)에 대한 활성을 감소시키기 때문에, 이 병원체에 대한 전반적인 활성이 변할 수 있다; 따라서, 아지스로마이신과 같은 클라리스로마이신에 대한 대체약물이 MAC 치료에서 고려되어야 한다.				
항말라리아제				

아르테메티/루메판트린	80/480mg, 0,8,24,36,48 및 60시 간에 6번 투여	아르테메티	↓38%	↓18%
		디하이드로아르테미 시닌	↓15%	↓17%
		루메판트린	↓13%	↔
		에트라비린	↔	↔
이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약과 아르테메티/루메판트린의 병용 투여시 아르테메티 또는 이의 활성 대사물인 디하이드로아르테미시닌의 노출 감소가 항말라리아 효과의 저하를 초래하는지 여부가 밝혀져 있지 않으므로 주의를 요한다.				
항마이코박테리아제				
리팜피신/리팜핀 리파펜틴	리팜피신과 리파펜틴은 CYP450 효소의 강력한 유도제이다. 이 약과 리팜피신이나 리파펜틴의 병용시 에트라비린의 혈장농도가 유의적으로 감소되기 때문에, 병용사용은 금기이다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.			
리파부틴	300 q.d.	리파부틴	↓17%	↓24%
		25-O-데사세틸리 파부틴	↓17%	↓22%
		에트라비린	↓37%	↓35%
		이 약을 부스티드 단백질 분해효소 억제제와 병용하지 않는다면 이 약과 리파부틴의 병용 시 용량조절 없이 투여할 수 있다. 만약 이 약과 부스티드 다루나비르, 로피나비르 또는 사키나비르를 병용한다면 리파부틴과 병용시 에트라비린의 노출이 현저히 줄어들 가능성이 있으므로 주의가 필요하다. 이 약을 리파부틴, 부스티드 단백질 분해효소 억제제와 병용할 때 리파부틴의 권장용량은 부스티드 단백질 분해효소 억제제의 처방 정보에 의해 결정된다.		
벤조디아제핀제				
디아제팜	디아제팜과 이 약의 병용투여는 디아제팜의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.			
코티코스테로이드제				
덱사메타손(전신)	전신적인 덱사메타손은 CYP3A4를 유도하여 에트라비린의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다. 덱사메타손을 전신적으로, 특히 장기간 투여 시, 주의해서 사용하거나 대체약물을 고려해야 한다.			
에스트로겐성 피임약				
에치닐에스트라디올	0.035 q.d.	에치닐에스트라디올	↑22%	↔
노르에틴드론	1 q.d.	노르에틴드론	↔	↓22%
		에트라비린	↔	↔
		에스트로겐성 또는 프로게스테론성 피임약과 이 약의 병용은 용량조절 없이 투여할 수 있다.		
C형 간염 바이러스 (HCV) 직접 작용 항바이러스제				
보세프레비르	800 t.i.d.	보세프레비르	↑10%	↓12%
		에트라비린	↓23%	↓29%

	이 약은 용량 조절 없이 보세프레비르와 함께 사용할 수 있다. 이 약을 보세프레비르 및 에트라비린의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물과 병용 투여 시에는 주의를 기울여야 하며, HIV 및 HCV 바이러스학적 반응을 면밀히 모니터링 하는 것이 추천된다. 관련 약물의 제품 정보를 참조하는 것을 권장한다.			
리바비린	리바비린의 신장배설경로를 근거로, 리바비린과 이 약간의 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다			
텔라프레비르	750mg q8h	텔라프레비르	↓16%	↓25%
		에트라비린	↔	↔
이 약과 텔라프레비르의 병용은 용량 조절없이 사용될 수 있다.				
약초제				
St. John's wort(제철초)(Hypericum perforatum)	이 약과 St. John's wort의 병용 시 에트라비린 혈장농도의 유의적인 감소가 나타나므로, 병용투여는 금기이다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다.			
HMG Co-A 환원효소 저해제				
아토르바스타틴	40 q.d.	아토르바스타틴	↓37%	ND
		2-하이드록시-아토르바스타틴	↑27%	ND
		에트라비린	↔	↔
		이 약과 병용 시 임상반응을 조절하기 위해 아토르바스타틴 용량 조절이 필요할 수 있다.		
플루바스타틴 로바스타틴 피타바스타틴 프라바스타틴 로수바스타틴 심바스타틴	프라바스타틴과 이 약간의 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 로바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴은 CYP3A4의 기질이며 이 약과의 병용투여 시 HMG Co-A 환원효소 저해제의 혈중농도가 저하될 수 있다. 플루바스타틴, 로수바스타틴, 보다 적은 정도로, 피타바스타틴은 CYP2C9에 의해 대사되며 이 약과의 병용투여 시 HMG Co-A 환원효소 저해제의 혈중농도가 증가될 수 있다. HMG Co-A 환원효소 저해제의 용량조절이 필요할 수 있다.			
H2-수용체 길항제				
라니티딘	150 b.i.d.	에트라비린	↓14%	ND
이 약은 H2-수용체 길항제와의 병용 시 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
면역억제제				
사이클로스포린 시롤리무스 타크롤리무스	이 약과 병용투여 시 사이클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스의 혈장농도가 영향을 받을 수 있으므로, 전신 면역억제제의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.			
마약성 진통제				
메타돈	개체 용량 범위 60~130 mg/day	R(-) 메타돈	↔	↔
		S(+) 메타돈	↔	↔
		에트라비린	↔	↔
	이 약 병용투여기간 도중/후에 임상상태를 바탕으로 메타돈 용량의 변화가 필요하지 않았다.			
포스포디에스테라이스, 5형 (PDE-5) 저해제				
실테나필	50mg 단일용량	실테나필	↓57%	ND

바데나필 타달라필		엔-데스메틸-실데 나필	↓41%	ND
이 약과 PDE-5 저해제의 동시투여 시 원하는 임상효과를 위해 PDE-5 저해제의 용량조절이 필요할 수 있다.				
혈소판 응집 억제제				
클로피도그렐	이 약과 클로피도그렐 병용투여 시 클로피도그렐의 활성 대사체로의 활성화가 감소될 수 있다. 클로피도그렐의 대체약물에 대해 고려해야 한다.			
Proton pump 저해제				
오메프라졸	40 q.d.	에트라비린	↑41%	ND
이 약은 proton pump 저해제와 병용 시 용량조절 없이 투여할 수 있다.				
선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs)				
파록세틴	20 q.d.	파록세틴	↔	↓13%
		에트라비린	↔	↔
이 약은 파록세틴과 병용 시 용량조절 없이 투여할 수 있다.				

* 약물-약물 간 상호작용 연구에서, 비슷한 노출을 유도하기 위해 이 약의 다른 제형들과/또는 용량들이 사용되었으므로 한 제형과 관련된 상호작용은 다른 제형과도 관련된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 적절하고 잘 조절된 연구가 없다. 임부에서 약동학적 시험은 수행되지 않았다. 랫트나 토끼를 대상으로 사람 권장용량(400mg/day)과 동일하게 전신 노출한 연구에서 발달독성의 증거나 생식기능과 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

임신 중에는, 잠재적인 유익성이 잠재적인 위험성을 정당화할 수 있는 경우에만 사용되어야 한다.

2) 수유부

1. 수유에 의한 HIV 전염의 위험을 피하기 위해 HIV에 감염된 여성은 모유 수유를 하지 않도록 권장한다. 에트라비린이 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않지만, HIV 전염에 대한 가능성 및 수유하는 유아에서 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하고 있는 여성은 수유하지 않아야 한다.

2.

3. 8. 소아에 대한 투여

4. 이 약의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

5.

6. 9. 고령자에 대한 투여

7. 임상시험에서 65세 혹은 그 이상의 환자에 있어 젊은 환자들과 반응의 차이를 측정하는데 충분한 환자수가 포함되지 않았다. 간기능, 신장기능, 심장기능 저하 및 동시에 발생하는 질병 혹은 다른 치료를 고려하여 노인 환자에 이 약을 투여할 때 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 건강한사람에서 최고 투여용량은 하루 1회 400mg 였다. 이 약의 과량투여에 대한 치료는 바이탈 사인의 모니터링 및 환자 상태 관찰을 포함한 일반적인 보조요법으로 이루어진다. 필요 시, 흡수되지 않은 활성물질의 제거를 위해 구토유발이나 위세척을 실시할 수 있다. 흡수되지 않은 활성물질의 제거를 돕기 위해 활성탄을 사용할 수 있다. 에트라비린은 단백질에 강하게 결합하므로, 투석을 통해서 활성물질을 유의적으로 제거할 수 없다.

11. 기타

1) 발암성 및 유전독성

설치류에서 에트라비린의 발암성 시험은 진행 중이다. 에트라비린은 in-vitro 복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험과 체외 마우스 림포마 TK 시험을 대사활성계의 유/무에 따라 시험하였을 때 음성으로 확인되었다. 마우스에서 in-vivo 소핵시험을 통해 에트라비린은 염색체 손상을 유발하지 않는 것으로 밝혀졌다.

2) 생식독성

랫트에서 사람의 권장용량(400mg/day)과 동일한 노출 수준으로 500mg/kg/day 용량까지 투여 시 수태능 및 초기배 발생에 영향이 없었다.

3) 발생독성

랫트에서 1000mg/kg/day 용량 및 토끼에서 375mg/kg/day 용량까지 투여 시 최기형성을 포함한 배·태자 독성이 발견되지 않았다. 랫트에서 500mg/kg/day 용량까지 투여 시 분만 전과 분만 후의 발달평가에서 영향이 없었다. 이러한 동물 시험은 사람의 권장용량(400mg/day)과 동일한 노출 수준을 나타낸다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 원래의 약병에 보관하며 습기를 예방하기 위해 뚜껑을 꼭 닫아 보관한다. 건조제를 제거하지 말아야 한다.