

비리커스 돌파현상(wildcard rebound, 최저치에서 >100% 이상 증가)을 경험하였다. 또한, nt184, nt5202 또는 ntM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키거나, ntM204/V와 ntL80M, ntL80, 또는 ntV173, 이외는 다른 발병이 비리커스 돌파현상을 경험한 환자 3명(3/562 < 1%)에서의 비리커스 발현이 확인되었다. 48 주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지막 투약시점(96주 까 지까지 ntHBV DNA수치가 300 copies/mL 이하)을 나타냈다. 36주까지 임상시험에서 정적인 완전 반응(complete response)을 달성 하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=36) 치료 naive 환자들에게서는 rollover 시험에서 이 약물 사용의 지표를 지속할 수 있게 제안하였다. HBeAg-양성의 완전 반응은 < 0.7 Meq/mL(약 7 x 105 copies/mL) 혈청 HBV DNA(1면서 ntHBV DNA가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7 Meq/mL HBV DNA(4면 ALT가 정상화된 상태 이다). 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여 받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 참가간의 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 141명의 환자에 참가한 149명의 환자들은 중에서 88%(31/149), 92%(31/149), 및 92%(33/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(투여 총료 포함)까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조군 분리주들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 nt184, nt5202 또는 ntM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(ntM204와 ntL80M) 치환이 있는 상태에서의 누적 발현 가능성성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

•라미부딘-내성 피합자 : 라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A463026, A463014, A463015, 및 rollover 시험 A463801) 96주까지 이 약을 받은 190명의 피합자들로부터의 평가 가능한 전체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주 까지, 피합자 22명(22/190=22%)의 H-베에서 ntM204/V (ntL80V이 없거나/없는), ntL80V, 또는 ntV173/M 이외는 다른 치환이 있는 상태에 nt5202, nt184, 또는 ntM250 nt69변형이 없거나/없는 내성 관련 이미 는 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 비리커스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 >100% 이상 증가, 이 중 4명은 <300 copies/mL로 인해 제외) 없었다. 이러한 4명의 피합자들에게서 H-베는 기저상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비르를 투여를 변경하였다. 22명의 피합자 외에, 3명의 피합자가 ntM204/V와 ntL80M, ntL80V, 또는 ntV173/M의 발병과 함께 비리커스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발병과 함께 비리커스 돌파현상을 경험한 피합자로부터의 분리주에 대해(n=9), 대조군으로부터의 엔테카비르 EC50의 중앙 배수 변화(fold-change)없는 기저치치환에 비해 이 비리커스 돌파현상에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 모두 총료(96주 까지)에 40%(33/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 96주까지 이 임상시험에서 정적인 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었다. 환자들은 144주까지 엔테카비르 1mg 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 37가지 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(총료 포함)까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다.

48, 96, 144, 192, 240주까지 nt184, nt5202 또는 ntM250 엔테카비르 내성관련 치환들(ntM204/V, ntL80M)이 없거나/없는 치환이 있는 상태에서의 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 1.9%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 9명 환자들에서는 HBeAg-엔테카비르 치료에 대한 ntM204/C/G/S/T 이외는 다른 치환이 나타났다. 그 이외 중 4명은 nt184, nt5202 또는 ntM250에 대한 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 남은 5가지에서 nt184S 치환을 나타냈다. 5가지에서 나쁜 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저치치환이 nt184, nt5202 또는 ntM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

•고차 내성 :

HBV 뉴클레오시드 유사체들은 치료 효과치에 관할되었다. 제표기반 분석에 의하면 엔테카비르에는 라미부딘과 텔비라핀 저항성 ntM204/V와 ntL80M 치환만 가진 HBV 외에 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교 하여 HBV DNA 함량의 저해 정도가 8~30배 높았다. ntL80M, ntL80V, 또는 ntV173, 이 없거나 없는 ntM204/V 치환들은 라미부딘과 텔비라핀 내 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰다. 예외적으로 내성성과 관련된 ntL236T 또는 ntA181V 치환이 encoding 된 메조핵 HBs에 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 없었 (각각 0.3%와 11%에 비해). 이따로부터 저항성 관련 치환을 가진 HBV ntHBV harboring adenoiv resistance associated substitution에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 라미부딘 불응성 피합자들에게서 분리된nt48V는 야데로바이러스는 변종성이 있었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였다.

4) 약동학적 특성

① 흡수 : 건강한 피합자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5 시간안에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10시간이 지난 후 투여한 후 약 2배의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 조건에서나 임상적으로 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수지연은 Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 초래하였다.

② 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용적은 전신 수용량을 초과하였으며, 이는 조직적으로 침투력이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈장단백에 대한 단백결합은 약 13%였다.

③ 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 체계의 기질이나 저해제, 유도제 이 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설 반감기가 약 128~149시간으로 비-b-exponential하게 감소하였다. 관찰된 약물 누적수치는 1일 1회 투여에서 2주로, 약 24시간의 유효 누적가능함을 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장기능은 용량과 무관하게 360~471mL/min에서 사구체여과 및 총 배설된 분비 과정을 거친다.

5) 임상 6년 간격 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포손상과 같은 결과와의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에 신기능을 감소시키거나 능동적인 세포내분배에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈장 농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아데포비르 디포스페이트 및 푸마리산 테노포비르 디포스페이트 병용에서 유익한 임상 상호작용을 초래하지 않았다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

2) in vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450효소계의 기질이나 유도제, 저해제 이 아니다. 사람에게 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2C6, 3A4, 2B6, 2C1을 저해하지 않았다. 사람에게 관찰된 것 보다 41, 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450시스템에 의해 대조되다. 이들 저해는 유도제와 메틸과라의 병용에 영향을 받지 않을 것으로, 이와 같이, 기기의 CYP 기질의 약동학적 특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.

3) 인성중독의 싸이클로스포린은 싸이클로리부스(A-9) 치료를 받고 있는 HBeV-감염된 간식사 수주자에 있어서 수크로미의 예민연구에서 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피합자에 대한 노출량의 약 2배였다. 변화된 신기능이 이들 피합자들에게 엔테카비르의 노출을 증가시켰다. 이 약과 싸이클로스포린이나 테르코플라루스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 테르코플라루스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았으나 투여 중인 간식사 수주자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 후에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

임부(Pregnancy Category C)
1) 임신부에게 적절하게 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에 대한 연구의 모태로부터 유아에게 HBeV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 산생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 한다.

수유부
1) 유아의 사람의 우유중으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 수중분포는 젖과 우유중으로 배워진다. 많은 연구자들은 사람의 우유중으로 분비되는 것과 우유 중량 유미에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 6년간 치료 종료와 수유의 이들 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 한다.

3) 소아

이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBs에 한도된 보상성 간 질환을 가진 2 세 이상의 소아 피합자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 뉴클레오시드의 저해제 치료 경험 없이 라미부딘 치료받은 첫 있는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염하고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피합자에서 0.015mg/kg(최대 0.5mg 1일 1회) 또는 0.03mg/kg(최대 1mg 1일 1회) 각각 투여 받은 임상시험 A463028로부터 이 약의 노출이 치료되었다. 우작약배합제 유약 제조 회사 시험인 임상시험 A463189에서 치료 경향이 없는 소아 피합자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었다(최종조, 골반용량 4, 4 이상분량의 H 소아 피합자에서 임상시험 경험 참조).

이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았다. 이 연령 그룹에서는 HBsV의 치료가 아직 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았다.

4) 고령자

건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg을 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였다. 청년 피합자에 비해 노인 피합자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸다. 청년과 노인 피합자 간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보인다. 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피합자가 참여하지 않아서,

청년 피합자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 (신기능 손상한 자에서 더 클 수 있다. 고령 환자(신기능 저하)는 경구 투여 20기 때문에, 용량 설정에 주의할 필요가 있어, 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.

5) 기타 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없다.

8. 신부전 환자에 대한 투여

알테루트식이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자들 포함하여, 어느 정도의 신부전이 있는 환자(만성 신장 간염에 감염되어)에 대해 1mg을 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였다. 결과는 다음 표와 같다. 알테루트식이나 CAPD환자를 비롯하여 크레티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에 대해서는 용량의 조정이 권장된다.

	신기능군					
	크레티닌 청소율 기저치(mL/min)				알테루트식 관리 중증 신기능(n=6)	CAPD관리 중증 신기능(n=4)
	정상 >80 (n=6)	경미 >50~<80 (n=6)	중등도 30~50 (n=5)	중등 <30 (n=6)		
Creatinine (CL) (%)	81 (30.7)	104 (39.4)	115 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (11.6)
AUC(0~12h) (ng · h/mL) (CV)	27.9 (25.9)	9.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (34.5)	233.9 (28.4)	228.8 (11.9)
CLFR (mL/min) (SD)	383.2 (100.8)	197.9 (78.1)	135.6 (33.6)	40.3 (33.0)	NA	NA
CLTFR (mL/min) (SD)	58.1 (15.3)	30.2 (82.9)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.4 (16.5)	35.7 (19.9)

a 알테루트식 투여 후

C.L.R = 신장속률 CLT/F = 망막한 경우 소실률

알테루트식 2시간 전에 이 약 1mg을 단회투여한 후, 알테루트식으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었다. CAPD를 7일 동안에 투여하여 약 0.3%가 제거되었다. 이 약은 알테루트식 후에 투여해야 한다.

9. 간부전 환자에 대한 투여

인성 6년간격에 감염이 없는 중등도 또는 중증의 성인 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였다. 이 약의 약동학적 간부전 환자와 건강한 대조 피합자 간에 차이가 있었으며, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요가 없다. 간부전 소아 환자에서 이 약의 약동학 연구된 바 없다.

간식사 수주자들은 만성 HBV / 감염의 합병증으로 인해 간식을 받은 66명의 피합자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 공개 연구로 평가하였다. 간식사 치환에 HBV DNA가 172 L/mL (P1000 copies/mL) 미만인 피합자들은 B형 간염 면역 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일련적인 이식 후 요법과 더불어 이 약 1mg 1일 1회로 처방되었다. 시험군의 82%가 남성이었고, 39%가 코카시안 인종이었으며, 37%가 아시아인이었고, 평균 연령은 49 세였으며, 피합자들의 89%가 아시아 치환에 HBeAg-음성이었다.

65명 피합자 중 4명이 이 약을 4주 이하로 투여받았으므로 평가가 불가능했다 (2 명 사망, 4명 재이식 (transplantation), 6명 임상시험계좌에서 사망). 이 약을 4주 이상 투여받은 61명 피합자들 중 60 명 피합자들이 6명 간부전 면역 글로불린 이식 후 요법(hepatitis B immune globulin post-transfusion)을 받았다. 53명 피합자들은 (65명 중 82%) 연구를 완료하였고, 이식 후 72 주 치료 후에 HBV DNA를 측정하였다. 모든 53명 피합자들이 HBV DNA 수치가 < 50 L/mL (약 300 copies/mL)이었다. 피합자들은 중 8명이 72주 치에 참가가 가능한 HBV DNA 데이터가 있었고, 이들 중 5명은 연구를 완료하지 전에 사망하였다. 이 약을 투여받은 중에 6명 간부전 면역 글로불린과 함께 투여 HBV DNA 값이 50 L/mL 이상인 피합자는 없었다. 평가 가능한 모든 61 명 피합자들은 이식 후 HBeAg (HBeAg post-transfuder)가 소실되었다. 이들 중 2명 피합자들은 HBV 바이러스 혈청(viremia)의 내역 없이 측정 가능했던 HBeAg 재발을 경험하였다. 이 연구는 8명 간부전 면역 글로불린 단독 요법과 비교하여, 6명 간부전 면역 글로불린에 이 약을 추가한 요법이 이식 후 HBV DNA가 측정 가능한 피합자들의 비율을 감소시키는지 여부를 평가하도록 계획되지 않았다.

신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 테르코플라루스와 같은 면역 억제제를 투여받은 경험이 있거나, 투여하고 있는 간식사 수주자들에게 이 약 요법에 필요한 것으로 판단되면, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링해야 한다.

10. 과량투여시 주의 사항

환자에서 이 약 과다투여 경험은 제한적이다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20mg/day(구강) 투여된후에 건강한 피합자에서 이상반응의 증거나 예상치 않았던 이상반응은 없었다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의 발현에 대해 환자를 관찰하기 하며 필요시 표준 지지치료를 실시해야 한다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었다.

11. 기타 : 비임상적 안전성

1) 발달성

마우스와 랫드에서 사람에서 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배 (랫드)의 노출에 대해서 엔테카비르의 장기 경구 발달성상 시험이 시행되었다. 마우스와 랫드 실험에서, 엔테카비르는 발달성 결과에서 양성으로 나타났다. 마우스에서 사람에게 노출되는 양의 3~40배에서 수컷과 암컷에서 배 선종이 증가되었다. 사람에게 노출되는 양의 40배에 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐에서 증가되었다. 배 선종과 폐를 통한 것은 사람에게서 노출된 양의 2배에서 수컷 마우스에서 증가되었으며, 40배의 양에서는 암컷 마우스에서 증가되었다. 폐에서 중앙 발생은 배 세포의 증식이 감소되어 있었다. 이는 엔테카비르를 투여 받은 것으로, 곧 두 양성에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양은 증 독 효과치라는 결론을 뒷받침했다. 간세포종양감이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 종양을 통한 숫자 또한 사람에게서 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었다. 암컷 마우스에서는 혈관 종양(신장)의 지극의 혈관 종양과 비장의 혈관육종)은 사람에게서 노출된 40배 노출에서 증가되었다. 랫드에서 사람에게서 노출된 4배의 노출된 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 선종과 종양의 동반 빈도 또한 사람에게서 노출된 양의 2배에서 암컷에서 암컷에서 증가되었다. 비 독성 고독이 사람에게서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 나타났다. 고위 섬유종이 사람에게서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었다. 선암투여의 발달성 실험에 사람에게서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) 변이원성-새로운 생물 및 초기형성

엔테카비르는 사람 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈다. 대사활성 유-무에 상관없이 S. tyhymorum과 E. coli 균주를 사용한 Ames II 실험을 변이원성시험, 포유세포 유전자변이 시험, 시리언 테스트 배색검에 대한 변형(1)에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았다. 엔테카비르는 배양에서 무한 경구 수핵시험과 경구CNA부 시험에서 음성을 나타냈다. 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 랫드에서 사람에게 투여되는 4주 용량인 1mg/kg의 90배에 사람의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 4주를 투여한 동물에서 수컷의 이상을 보이는 증거는 없었다. 실시자료: 계층 시험에서 독성시험들에서 사람에게 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수성시험의 회화가 관찰되었다. 현상인 연구에서 고안된 변화를 관찰하지 않았다.

랫드와 도끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었다. 사람에게 최고 권장 용량인 1mg/day의 약 28배(랫드)와 22배(도끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여하였 때 배태독성이나 도태독성은 나타나지 않았다. 도끼에서는 사람 투여량의 3,100배에 노출하였 때 도태독성, 배-태자 독성을 수컷 태아 재흡수, 고리 및 저수 기형, 골격 이상(전측, 목장형성, 지골) 및 여분의 요추와 갈비뼈가 관찰되었다. 도끼에서는 사람 투여량의 883 배로 노출하였 때 배-태자 독성(수컷 골격 이상(지골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가)가 관찰되었다. 투산-수유기시험에서는 엔테카비르를 랫드에 경구 투여하여 사람 투여량의 94배 초과하여 노출하였 때 출산자에서 이상반응을 보이지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 예민자의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울인다.
2) 장소 : 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관. 차광을 위해 밀봉 포장(중합이 상자) 안에 보관. 사람 사용 용량(보통, 실온(15~30도) 보관
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시고의 편이되거나 품질 유지문제에서 바람직하지 않으며, 이를 주의하여야 한다.
4) 이 약의 시약을 물이나 기타 다른 용매로 희석하거나 다른 액성제제로 혼합하는 것은 바람직하지 않다.
5) 이 약의 시액은 무부포진(중합) 상태에 보관하는 것이 바람직하다. 차광하여 보관한다. 시액은 개봉 후에도 사용기간에서 사용할 수 있다. 사용기한 이후에는 용기와 내용물은 폐기한다.

【포장단위】 30정

【저장방법】 밀폐성, 15~30℃보관

※ 본 약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품이 공정거래위원회고시 소비자 보호 해결기준에 의거 보상받은 소수인. 다만, 구입 시 사용(유효기간이 경과되었거나 변질, 파손 또는 손상된 제품) 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
※ 참부문서를 주의 깊게 읽고, 약품명과 함량도 보관하십시오.
※ 가장 최근 개정된 제품설명서의 내용 등 본 제품에 대한 정보는 식약처 온라인약품도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 당사 홈페이지(http://www.dongkook.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 제품에 관한 의사자문은 동국제약(주) 소비자상담실☎080-777-5678, 수신차 요금 부담료 문의하십시오.

설립서 최종 개정 연월일 2015. 07. 15

제조사의리자

제조사

동국제약