

만성B형 간염 치료제

바라크루드® 정 0.5mg/ 1.0mg 시럽 0.05mg/mL

(엔테카비어)

Baraclude® Tablet, syrup
(entecavir)

전문의약품

수입의약품

원료약품의 분량

[0.5밀리그램 정] 이 약 1정 (206밀리그램) 중 엔테카비어 (별규) 0.5밀리그램
[1.0밀리그램 정] 이 약 1정 (412밀리그램) 중 엔테카비어 (별규) 1.0밀리그램
[시럽] 이 약 100밀리리터 중 엔테카비어 (별규) 5.0밀리그램
매칭파라벤 (엔에프) 200밀리그램
프로필파라벤 (엔에프) 28밀리그램

성상

[0.5밀리그램 정] 백색 ~ 회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정
[1.0밀리그램 정] 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅정
[시럽] 폴리스틱(HDPE) 병에 담겨 있는 무색~담황색의 맑은 시럽제

효능·효과

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 이미노전아미노산(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

용법·용량

1일 1회 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 엔테카비어로서 0.5mg (시럽제의 경우 10mL) 경구투여함.
라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비어로서 1mg (시럽제의 경우 20mL)
신부전 환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경우 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만의 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비어 용량	라미부딘 저항성 환자에서의 엔테카비어 용량
≥ 50	1일1회 0.5mg	1일1회 1mg
30 - <50	1일1회 0.25mg	1일1회 0.5mg
10 - <30	1일1회 0.15mg	1일1회 0.3mg
<10, 혈액투석* 또는 CAPD	1일1회 0.05mg	1일1회 0.1mg

* 혈액투석 후 이 약을 투여한다.
(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 "8. 신부전 환자에 대한 투여 참조")

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 뉴클레오사이드 유사체 단독사용 또는 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 중증 간종대가 보고되었다
2) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 감시능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형 간염 요법을 개시할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 신부전: 신부전 환자에서는 용량조절이 권장된다.
2) 간이식 수여자: 싸이클로스포린이나 타크롤리무스를 투여받고 있는 간이식 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.

4. 이상반응

107주 동안 이 약 0.5mg/day (n=679) 또는 이 약 1mg/day (n=183), 라미부딘 (n=858)을 투여한 만성 B형 간염환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 AI463022 및 AI463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 54주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 53주였으며, AI463026과 AI463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 69주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 52주였다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였다. AI463038 연구에서 모집된 HIV/HBV 중독감염 환자에 있어서 이 약 1mg (n=51)의 안전성은 24주간의 맹검 치료 및 평균 17주간의 공개요법 (모든 환자가 이 약을 복용) 후, 이상반응 및 임상검사치 이상은 이 약 및 위약 치료군(n=17)과 유사하였고 HIV에 감염되지 않은 환자에서 관찰된 것과 유사하였다. 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 모든 중증도의 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 반해, 라미부딘에서 4%였다.

1) 임상적 이상반응

라미부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증 (Grade 2~4)의 임상적 이상반응*

분류/이상반응	뉴클레오사이드 치료를 받은 경험없음 ^a		라미부딘 저항성 ^a	
	이 약 0.5mg n=679	라미부딘100mg n=668	이 약 1mg n=183	라미부딘100mg n=190
위장관계				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신경계				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	<1%	<1%	0	1%
졸음	<1%	<1%	0	0
정신신경계				
통면증	<1%	<1%	0	<1%

a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
b 임상연구 AI463-022 및 AI463-027.
c 임상연구 AI463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중 맹검 제2상 임상연구인 AI463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함.

2) 임상검사치 이상

이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상*

검 사	뉴클레오사이드 치료를 받은 경험없음 ^a		라미부딘 저항성 ^a	
	이 약 0.5mg n=679	라미부딘100mg n=668	이 약 1mg n=183	라미부딘100mg n=190
ALT>10xULN 및 >2x기저값	2%	4%	2%	11%
ALT>5.0xULN	11%	16%	12%	24%
AST>5.0xULN	5%	8%	5%	17%
알부민<2.5g/dL	<1%	<1%	0	2%
총빌리루빈>2.5g/dL	2%	2%	3%	2%
아밀라제>2.0xULN	2%	2%	3%	3%
리파제>2.0xULN	7%	6%	8%	7%
크레아티닌>3.0xULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌증가≥0.5mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 혈당 >250mg/dL	2%	1%	2%	1%
당뇨 ^b	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^c	9%	10%	9%	6%
혈소판<50,000/mm3	<1%	<1%	<1%	<1%

a 알부민(모든 치료용 값<2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가≥0.5mg/dL, ALT>10xULN>2x기저값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기저값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료용 값
b 임상연구 AI463-022 및 AI463-027.
c 임상연구 AI463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중 맹검 제2상 임상연구인 AI463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함.
d Grade 3 = 3+, large (당뇨에 대해 500, 1000, >1000, ≥1000); Grade 4 = 4+, S+, 현저, 중증 (++++, 4+: 혈뇨 많음)
이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 >10 x ULN 및 2 x 기저값인 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 약화는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥2log/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료 중에는 주기적인 간기능 검사가 권장된다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

3상임상 연구에서, 일부의 환자는 치료에 대해 계획서에서 정한 반응을 보일 경우 52 주에 치료를 중단하도록 하였다. 간염의 악화나 ALT의 상승을 >10xULN과 기저값의 2배 초과한 ALT값으로 정의하였다. 아래 표에 나타난 바와 같이, 뉴클레오사이드 치료를 받은 경험이 없는 환자에 대한 연구에서 일부의 환자가 치료 후 ALT상승을 보였다. 치료에 대한 반응과 무관하게 이 약을 중단하면, 치료 후 상승율은 더 높아질 수 있다.

3개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화

	ALT상승>10xULN 및 >2x기저값인 환자	
	이 약	라미부딘
뉴클레오사이드 치료를 받은 경험이 없음	25/431 (6%)	38/392 (10%)
HBeAg-양성 ^a	2/134 (1%)	9/129 (7%)
HBeAg-음성 ^a	23/297 (8%)	29/263 (11%)
라미부딘 저항성 ^a	3/56 (5%)	0/31

a 치료 중단 악화까지 시간의 중앙값은 이 약 치료 환자에 대해 23주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 12주였다.
b 치료 중단 악화까지 시간의 중앙값은 이 약 치료 환자에 대해 24주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 9주였다.
c 치료 중단 악화까지 시간의 중앙값은 이 약 치료환자에서 18주였다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약으로의 치료는 HBV의 성관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다. 밝혀진바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다.
- 2) 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 공복에 복용하도록 한다.
- 3) 저항성
 - ① in vitro 저항성 : LVDR 치환이 있을 때, 엔테카비어에 대한 감수성은 감소하였다. 엔테카비어는 세포기반의 연구에서 wild-type 바이러스에 대해서보다 8~31배 더 높은 농도에서 LVDR HBV의 복제를 억제하였다. 1mg 투여로 달성한 혈장농도를 대표하는 세포와 농도에서, 세포내 엔테카비어-TP 농도는 라미부딘-저항성 HBV polymerase의 효소활성을 저해하는데 필요한 농도를 초과하는 것으로 예상되었다. rIN236T나 rA181V에서 아데오비어 저항성 치환이 이루어진 재조합 바이러스에서는 엔테카비어에 대한 감수성이 완전히 유지되었다.
 - ② 임상적 저항성 : 48주 동안 치료한 뉴클레오시드 치료를 받은 경험이 없는 환자(n=541)에서, 치료 중 엔테카비어에 대한 표현형 저항성과 관련된 HBV DNA polymerase gene의 유전형 변화는 발생하지 않았다. 48주 동안 치료한 라미부딘 저항성 환자 (n=182)의 임상샘플에 대한 유전형 및 표현형 분석 결과, 6.6%의 환자에서 엔테카비어에 대한 감수성 감소와 연관된 치환이 발생하였으며, 48주까지 1%에서만 저항성으로 인한 바이러스 반응을 경험하였다. 임상적으로 연관된 엔테카비어에 대한 표현형 저항성의 표현에는 polymerase 단백질의 잔기 T184, S202, M250 위치에서 추가치환과 함께 1차 LVDR 치환 (M204I/V ± L180M)이 가히 존재할 필요가 있다.
- 4) 약동학적 특성
 - ① 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비어는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 누적을 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 고지방식이나 경량식과 함께 엔테카비어 0.5mg을 경구투여한 결과, 약간의 흡수 지연, Cmax의 감소 (44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
 - ② 분포 : 엔테카비어의 추정 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈청단백에 대한 단백질결합은 약13%였다.
 - ③ 대사 및 배설 : 엔테카비어는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비어의 혈장농도는 최종 배설 반감기가 약 128~149시간으로 bi-exponential하게 감소하였다. 관찰된 약물 누적지수는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 유효 누적반감기를 의미하였다. 엔테카비어는 주로 신장으로 배설되며, 신장조율은 용량과 무관하게 360~471mL/min로서 사구체여과 및 총 세뇨관 분비 과정을 거친다.
 - ④ 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암과 같은 결과간의 상관관계는 알려져 있지 않다.
 - ⑤ 간이식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아데오비어 디포복실 및 푸마르산 테노포비어 디소포복실과 병용에서 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않았다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다.
- 2) 이 약을 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
- 3) In vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450(CYP450) 효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아니다. 사람에서 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았다. 사람에서 관찰된 것 보다 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450시스템에 의해 대시되거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이와 같이, 기질의 CYP 기질의 약동학적 특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.
- 3) 만성 용량의 싸이클로스포린 A (n=5)나 타크롤리무스 (n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간이식 수여자에서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 대한 노출량의 약 2배였다. 이 약과 싸이클로스포린 A나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여받았거나 투여 중인 간이식 수여자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

- 1) 임부 (Pregnancy Category C)
 - 임신부에 대한 적절하게 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 대아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.
 - 임신부에 대한 연구와 모체로부터 유이에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다.
 - 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 한다.
- 2) 수유부
 - 이 약은 젖과의 유즙으로 분비된다. 사람의 유즙으로 분비되는지는 밝혀지지 않았다. 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 해야 한다.
- 3) 소아
 - 16세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 4) 고령자
 - 건강한 청년 및 노인 자원자에게 1mg을 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸다. 청년과 노인 피험자간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보였다. 이 약의 용량 조절은 연령보다는 환자의 신기능을 근거로 하여야 한다.
 - 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에서 더 클 수 있다. 고령 환자의 신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 설정에 주의할 것을 고려하여, 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.
- 5) 기타 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없다.

8. 신부전 환자에 대한 투여

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

신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비어 약동학적 변수

	신기능군				혈액투석 관리 중증 신기능* (n=6)	CAPD관리 중증 신기능 (n=4)
	정상 >80 (n=6)	경미 >50-80 (n=6)	중등도 30-50 (n=6)	중증 <30 (n=6)		
Cmax (ng/mL)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
AUC(0-∞)(ng·hr/mL)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(CV)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
CLR (mL/min)	383.2	197.9	135.6	40.3	NA	NA
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)		
CLT/F (mL/min)	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
(SD)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)

a 혈액투석 직후 투여 CLR = 신장소율; CLT/F = 골육간 경우 소실율
혈액투석 2시간 전에 이 약 1mg을 단회투여한 후, 혈액투석으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었다. CAPD로는 7일 동안에 투여량의 약 0.3%가 제거되었다. 이 약은 혈액투석 후에 투여해야 한다.

9. 간부전 환자에 대한 투여

만성 B형간염의 감염이 없는 중등도 또는 중증의 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조 피험자 간에 유사하였으며, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량은 조절할 필요가 없다. 간이식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않다.

10. 과량투여시의 처리

환자에서 이 약 과량투여 경험은 보고되지 않았다. 40mg까지 단회 투여 또는 14일 동안 20mg/day까지 반복투여한 건강한 피험자에서 이상반응의 증가나 예상치 않았던 이상반응은 없었다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의 발현에 대해 환자를 관찰해야 하며 필요시 표준 지지요법을 실시해야 한다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약13%가 제거되었다.

11. 기타: 비임상적 안전성

- 1) 발암성
 - 엔테카비어에 대해 마우스와 랫드에서 2년간 발암성 연구를 실시하였다. 수컷마우스에서, 임상 용량인 0.5mg/day의 5배 이상 엔테카비어를 투여 (1mg/day의 3배 이상)한 결과, 폐암 발생률이 증가되었다. 폐에서 종양발생은 폐세포의 증식이 선행되었는데, 이는 랫드, 개, 원숭이에서 관찰되지 않았고, 마우스에서 관찰된 폐종양은 사람과는 관계가 없는 종 속이적이라는 결론을 뒷받침한다. 수컷 마우스에서 간암, 암컷 마우스에서 양성 혈관종양, 수컷 및 암컷 랫드에서 뇌신경 교종, 암컷 랫드에서 간신종 및종양을 비롯한 약물과 관련된 다른 형태의 종양 발생률 증가는 고용량 [마우스에서 임상용량 0.5mg/day의 약 70배 (1mg/day에서 약 40배) 및 랫드에서 임상용량 0.5mg/day의 62배 (수컷) 및 43배 (암컷) (1mg/day에서 각 35배 및 24배)]의 엔테카비어에서만 관찰되었으며, 결과적으로 이러한 종양에 대한 소견은 사람과는 관련이 없는 것 같다.
- 2) 변이원성, 수태능 손상 및 배기형성
 - Ames 미생물 변이원성시험, 포유세포 유전자변이 시험, 시러한 햄스터 배세포에 대한 변형시험에서 유전독성의 증거는 관찰되지 않았다.
 - 랫드에서 경구 소핵연구 및 경구 DNA 복구연구 결과 역시 음성이었다. 엔테카비어는 임상용량 0.5mg/day에서의 Cmax의 2350배 이상에서 사할 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 유발하였다. (1mg/day용량에서의 약 1200배). 설치류 및 개에 대한 엔테카비어의 독성연구에서, 임상용량 0.5mg 및 1mg/day의 62배 및 35배 이상에서 수정세포의 회수가 관찰되었다. 엔테카비어는 토끼에서 선택적인 발생독성 물질이었지만, 무임향 용량에서 엔테카비어 노출량은 임상용량 0.5mg/day의 377배 (1mg/day의 210배)였다.
2. 보관 및 취급상의 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울인다.
 - 2) 정제 : 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관, 시험 : 차광 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관
 - 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.
 - 4) 이 약의 시험을 풀거나 기타 다른 용매로 희석하거나 다른 액상제제와 혼합하는 것은 바람직하지 않다.
 - 5) 이 약의 시험은 의약품 포장 (종이케이스) 내에 보관하는 것이 바람직하다.

포장단위 : 30정 또는 90정 (0.5밀리그램 및 1.0밀리그램 정)
210밀리리터 (시럽)

• 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

 수입판매인
(유)한국 BMS 제약
서울시 강남구 대치3동 942
Tel: 02-3404-1300

위탁제조원
 Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ, USA

수탁제조원
 Bristol-Myers Squibb Company
Mount Vernon, IN, USA

등록상표 개정년월: 2006.

• 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 의약품들을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환해 드립니다.