안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 7 월 26일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	(주)엘지생명과학	② 문서번호	20130054293(2013.04.02)
③ 제 품 명	레바캄정 10/160 밀리그램(레르카니디핀염산염/발사르탄)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214 (혈압강하제)
⑤원료약품 분량	10/160mg: 이 약 1정 중 주성분 레르카니디핀염산염(별규) 10mg, 발사르탄(USP) 160mg		
⑥성 상	10/160 : 밝은 황갈색의 타원형 필름코팅정		
⑦신청효능·효과	레르카니디핀 및 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압		
⑧신청용법·용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 최소 식사 15분전에 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(레르카니디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 10/80밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 10/160밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램으로 또는 레바캄정 10/80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 20/160밀리그램 : 레바캄정 10/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. ° 신장애 환자: 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나 레르카니디핀 1일 투여량이 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 신장애 환자 (creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석 환자는 이약을 투여하지 않는다. ° 간장애 환자: 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안되며, 레르카니디핀 1일 투여량은 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 이약을 투여하지 않는다. ° 고령자: 만 65세 이상의 고령자의 경우, 저용량으로부터 투여를 시장하며 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다. ° 소아: 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.		

⑨ 신청 저장방법 및사용기간	◦ 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 포장형태: PTP 직접용기의 재질 : 알루미늄호일/PVC/PVDC
⑩ 기원 및 개발 경위	◦ 레르카니디핀염산염과 발사르탄 복합제
⑪약리작용 기전	◦ 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 ◦ 레르카니디핀염산염: 혈관에 있는 칼슘채널을 차단하여 혈관을 이완시킴으로써 항고혈압작용을 나타냄
⑫ 국 내 외 사용현황	<국내 > - 레카르니디핀염 단일제 . 자니딥정 10, 20mg, ㈜엘지생명과학, 98.10.23/07.02.23 - 발사르탄 단일제 . 디오반필름코팅정 40, 80, 160, 320mg, 한국노바티스㈜, 01.10.16 허가 등
⑬관련조항	◦ 의약품의 품목허가·신고심사 규정 별표1의 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 복합제)
⑭검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항
2. 안전성유효성 검토요약서

붙임 1. 시정사항 [엘지생명과학㈜, 레바캄정 10/160mg]

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

□ 효능효과

레르카니디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

□ 용법용량

이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 1정으로, 최소 식사 15분전에 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 레르카니디핀으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 10/80밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 10/160밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램으로 또는 이 약 10/80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 20/160밀리그램 : 이 약 10/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

° 신장애 환자: 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나 레르카니디핀 1일 투여량이 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 10mL/min 미만) 및 투석 환자는 이 약을 투여하지 않는다.

° 간장애 환자: 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안되며, 레르카니디핀 1일 투여량은 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 이약을 투여하지 않는다.

° 고령자: 만 65세 이상의 고령자의 경우, 저용량으로부터 투여를 시작하며 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

° 소아: 만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 디히드로피리딘계 약물에 과민반응 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 치료시 혈관 부종의 병력이 있는 환자
5) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 10 mL/min 미만)(사용경험이 없다.)
6) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문으로 이 약을 투여하지 않는다.)
7) 좌심실 유출로 폐색증 환자
8) 치료되지 않은 울혈심부전 환자
9) 불안정형 협심증 환자
10) 급성 심근경색(1개월 이내) 환자
11) 혈액투석중인 환자
12) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
13) 18세 미만의 소아 및 청소년

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고령자
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자(1일 발사르탄 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하고, 1일 레르카니디핀은 20mg으로 증량 시 주의를 요한다.)
4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
6) 고용량의 이뇨제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자(이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다.)
7) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.)
8) 심부전 또는 심근경색 후 환자: 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 ACE억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변 감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
9) 엄중한 감염 요법 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
10) 수술 전 24시간 이내의 환자
11) 동기능부전증후군 환자(pacemaker에 이상이 있는 경우)
12) 경증 ~ 중등도 신장애 환자(1일 레르카니디핀은 20mg으로 증량 시 주의를 요한다.)
13) 협심증 병력이 있는 환자(협심증 병력이 있는 환자에서 매우 드물게 흉통, 협심증의 중증도와 빈도, 지속시간이 증가될 수 있다는 보고가 있다.)

14) 알코올 섭취 환자(혈압강하제의 혈관확장 기능 증가시킬 가능성이 있다.)
15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 레르카니디핀과 발사르탄 복합제(또는 병용투여)

본태성고혈압 환자 총 1,427명을 대상으로 수행한 4편의 임상시험에서 이상반응 발현빈도는 이 약 투여군 22.0%(155/703명, 233건), 위약군 35.0%(36/103명, 45건)이었다. 이 약 투여군에서 보고된 발현부위별 이상반응을 발현빈도에 따라 다음 표에 기재하였다. 발현빈도는 다음과 같이 정의한다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

표. 이 약과 관련된 이상반응

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	두통, 어지러움
	때때로	불안감, 불면증
위장관계	흔하게	소화불량
	때때로	설사, 위염, 상복부 통증, 구역
심혈관계	흔하게	심계항진
피부	때때로	홍조, 가려움증, 두드러기
호흡기계	때때로	기침
간담도계	때때로	알라닌 아미노전이효소 상승
대사계	때때로	고지혈증, 고중성지방혈증, 당뇨병
감각기계	때때로	감각저하
전신	때때로	흉통, 흉부 불쾌감, 근육통
기타	흔하게	비인두염
	때때로	상기도 감염, 구강인두통증, 인두염

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 다음의 이상반응이 나타날 수 있다.

① 발사르탄

- 여러 용량의 발사르탄 (10mg-320 mg)으로 12주 이상동안 치료받은 10개의 임상시험에 참여한 2,316명의 고혈압 환자 중 1,281명과 660명이 각각 80 mg과 160 mg을 투여받았다. 이상반응 발생율에 있어 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 의한 영향이 없었기 때문에, 이 약과의 인과관계에 상관없이 총 2,316명의 환자 중에서 1% 이상의 발생율을 보인 이상반응을 발생율 순서대로 나열하면 다음 표와 같다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지러움	3.6	3.5

바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비동염	1.9	1.6
배통(요통)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

- 이 외에 1% 미만의 이상반응으로 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감토, 현훈 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 이 약을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20%이상 감소했다.
- 또한 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총빌리루빈의 상당한 증가가 관찰되었으며 (이 약 투여군 각각 0.8%, 4.4%, 6%, ACE억제제 투여군 각각 1.6%, 6.4%, 12.9%), 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
- 국내 시판후 보고된 이상반응 : BUN 증가가 0.85%(10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 현기증, 기침이 각각 0.43%(5/1171례), 부종 0.17%(2/1171례), 경직, 무력 0.09%(1/1171례)의 순으로 나타났다. 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

② 레르카니디핀

- 순환기계
  . 때때로 홍조(안면홍조 포함), 말초부종, 심계항진, 빈맥
  . 드물게 저혈압, 흉통, 협심증
- 정신신경계
  . 때때로 두통, 어지럼, 무력증, 피로
  . 드물게 졸음, 신경쇠약
- 소화기계
  . 때때로 소화불량, 구역, 구토, 복부통증, 설사
- 간장
  . 간 아미노전달효소의 혈청 수치에 있어서 독립적이고 가역적인 증가 보고가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지해야 한다.
- 신장
  . 때때로 다뇨, 드물게 빈뇨
- 구강
  . 드물게 연용에 의해 치은비후가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
- 피부: 때때로 발진

- 골격근: 때때로 근육통
- 국내 시판후 보고된 이상반응
. 안면홍조가 0.9%(44/4,816례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통 0.6%(27/4,816례), 심계항진 0.4%(19/4,816례), 어지럼 0.3% (13/4,816례), 말초부종, 흉통, 소화불량, 빈맥이 각 7례, 상복부통증, 구역이 각 4례씩 나타났으며, 0.1% 미만에서 무력증, 몸떨림, 불면증, 간기능장애, 다뇨, 발진, 구강건조, 구토, 손저림, 기침, 피로, 복부팽만감, 설사, 발기부전, 저혈압, 부정맥, 식은땀, 피부 따끔거림, 조기수축, 혀의 경직, 심실조기박동(VPB) 증가가 나타났다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 몸떨림, 불면증, 구강건조, 손저림, 기침, 복부팽만감, 발기부전, 부정맥, 식은땀, 피부 따끔거림, 조기수축, 혀의 경직, 심실조기박동 증가가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

① 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

② 엄격한 염분 제한 중인 환자

2) 칼슘채널차단제를 급하게 투여중지 할 때 증상이 악화된 증례가 보고되어 있으므로 휴약을 할 경우에는 서서히 감량하고 관찰을 충분히 해야 한다.

3) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

4) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

5) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여시 혈장농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

6) 이 약을 투여받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE 억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심

부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
7) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
8) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
9) 다른 혈압강하제와 마찬가지로 강압작용에 의해 어지럼, 휘청거림 등이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

6. 상호작용
1) 발사르탄160mg과 레르카니디핀20mg 병용시 레르카니디핀의 AUC 및 Cmax는 단일제 투여대비 각각 10.8%, 46.4%가 감소하였고, 발사르탄의 AUC 및 Cmax는 단일제 투여대비 19.1%, 32.4%가 증가하였다.
2) 발사르탄
① 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
② 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
③ 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 노인환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
④ 약물수송체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 약물수송체 저해제(리팜피신, 싸이클로스포린) 또는 유출 약물수송체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
⑤ 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.
2) 레르카니디핀
① 이 약은 CYP3A4에 의해 대사가 일어나는 것으로 알려져 있으므로, CYP3A4의 억제제 및 유도제를 병용 투여하는 것은 레르카니디핀의 대사 및 소실에 영향을 미칠 수 있다.

(1) CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비르, 에리트로마이신, 트롤레안도마 이신, 단트롤렌)와의 병용투여를 피해야 한다.

(2) 시클로스포린과 병용 투약하는 경우 시클로스포린과 이 약의 혈장농도가 증가하므로, 시클로스포린과의 병용 투여를 피해야 한다.

(3) CYP3A4 유도제(페니토인, 카르바마제핀 등 항경련약, 리팜피신)와의 병용투여는 이 약의 혈압강하 효과를 감소시킬 가능성이 있으므로 혈압을 평상시보다 좀 더 자주 확인하여야 한다.

(4) 기타 CYP3A4의 기질과의 병용투여시 주의를 요한다. : 테르페나딘, 아스테미졸과 아미오다론, 퀴니딘과 같은 Class Ⅲ 항부정맥 약물, 디아제팜, 미다졸람 등의 벤조디아제핀계 약물

② 간에서 분해되는 베타차단제(프로프라놀롤, 메토프롤롤) 등과의 병용은 가능하나 용량조절이 필요하다.

③ 디곡신과 이 약 20 mg과의 병용투여시 약동학적 상호작용의 증거는 없다. 디곡신과 병용 투여하는 경우 디곡신의 혈장농도가 상승될 수 있다. 디곡신 병용투여 환자는 디곡신 독성 증상을 임상적으로 자세히 검사해야 한다.

④ 시메티딘 1일 800 mg의 병용 투여는 이 약의 혈장 농도에서 유의한 변화를 초래하지 않지만, 더 높은 용량에서는 이 약의 혈압강하 효과가 증가하므로 주의를 요한다.

⑤ 디히드로피리딘계 약물은 자몽(grapefruit)주스와 함께 투여하는 경우에 이 약의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 함께 복용하지 않는다.

⑥ 알코올은 혈관확장성 혈압강하제의 효과를 증가시키기 때문에 피해야 한다.

⑦ 65 ± 7세의 자원자를 대상으로 한 CYP3A4, CYP2D6의 억제제, 플루옥세틴과의 상호작용 시험에서 임상적으로 관련 있는 약동학적 변화는 없었다.

⑧ 이 약과 심바스타틴을 반복하여 병용 투여했을 때 임상적으로 관련 있는 변화는 없었다. 이 약을 오전에 투여하고 심바스타틴을 오후에 투여할 경우 심바스타틴 활성 대사물질의 AUC 증가에 대한 상호작용을 피할 수 있다.

⑨ 건강한 자원자에게 이 약과 와르파린을 병용 투여했을 때 와르파린의 약동학적 특성이 변하지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알로스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기에 복용한 임부에게서 태아 및 신생아에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 의사는 임신할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해주어야 한다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다.

2) 레르카니디핀은 임신과 수유시의 임상 검증이 확인되지 않았고, 다른 디히드로피리딘계 약물의 동물에서의 기형발생 유발, 레르카니디핀의 높은 지방친화성에 의한 모유로의 분포 등을 고려할 때, 유효한 피임을 하지 않을 경우, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 발사르탄

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 활성탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

2) 레르카니디핀

시판 후 과용량 보고가 2건 있었다(각각 150 mg, 280 mg을 자살 의도로 복용). 첫번째 환자 졸음의 증세가 나타났고 위세척을 시행했다. 두번째 환자는 중증 심근허혈과 경증 신부전을 동반한 심장쇼크가 나타났고 고용량의 카테콜아민, 푸로세미드, 디기탈리스, 비경구 혈장증량제를 처방하였다. 두 경우 모두 후유증 없이 회복되었다. 다른 디히드로피리딘계 약물과 같이, 과용량은 과다한 말초 혈관 확장으로 현저한 저혈압과 반사성 빈맥의 초래가 예상된다. 중증 저혈압, 서맥과 무의식 경우, 정맥주사용 아트로핀이 이상반응의 치료에 도움이 된다. 이 약은 장시간 작용 약물이므로 과용량을 복용한 환자는 심혈관 상태를 최소 24시간 검사하는 것은 필수적이다. 과용량 복용시 혈액투석의 유효성에 관한 정보는 없다. 다만, 이 약의 높은 지방친화성으로 인하여 과용량이 투여되었을 경우 혈액투석이 유효하지 않을 수도 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [엘지생명과학(주), 레바캄정 10/160mg]

<제출자료의 범위; II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 (복합제))>

자료번호	기원	구조결정, 물리화학적성질	안정성				독성								약리			임상		외국사용현황	국내사용현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성등							
자료범위	○	-	×	×	○	×	*○	*△	×	×	×	*△	×	×	*○	×	×	○	×	○	○
제출여부	○		×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<심사자 검토의견>

- 레르카니디핀 단독요법으로 혈압이 조절되지 않은 고혈압 환자대상시험 결과 (LG-ZVCL 005), 복합제(레르카니디핀/발사르탄10/160mg및 레르카니디핀/발사르탄10/80mg)가 단일제(레르카니디핀 10mg) 대비 8주째 DBP 혈압에 대한 통계적으로 유의한 감소를 나타내었으며, partII시험에서 레르카니디핀/발사르탄 20/160mg 이 8주대비 16주째 DBP 혈압에서 추가적인 혈압감소를 보인 바, 이 약의 레르카니디핀 단독요법으로 혈압이 조절되지 않은 고혈압에 대한 안전성유효성을 입증하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고혈압 복합제 (발사르탄/레르카니디핀)
  - Lercanidipine: Recordati, Italy 에서 개발한 약으로 1997년 영국에 등록되면서 현재 80여 개국 이상에서 사용되고 있음
  - Valsartan: Norvatis, global (Switzerland) 에서 개발하여 1996년 USA 및 EU 허가 후 전세계적으로 사용되고 있음

- 작용기전 :
  - 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제
  - 레르카니디핀 : 혈관에 있는 칼슘채널을 차단하여 혈관을 이완시킴으로써 항고혈압작용

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성시험자료

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
  (직접포장용기 : 포장형태: PTP, 직접용기의 재질: 알루미늄호일/PVC/PVDC)
- 제출자료 :

4. 독성에 관한 자료

4.1 단회투여독성시험자료

- 미제출
- 3개월 반복독성시험자료 결과 복합제 투여로 인한 새로운 독성학적 우려사항은 없을 것으로 판단되며,

동 시험자료로 단회독성시험자료 갈음

4.2 반복투여독성시험자료

(G12129) Lercanidipine hyrochloride 와 Valsartan 복합제의 SD 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

- NOAEL : 암수모두 레르카니디핀/발사르탄 8/128 mg/kg/day

<검토의견>

- 3개월 반복투여독성시험 결과, 레르카니디핀/발사르탄 복합제 투여시 관찰된 세뇨관내 단핵구침윤, 호염성증가 등은 각각의 단일제 투여군에서 관찰된 양상과 유사하였으며, 복합제 투여시 새로운 독성은 관찰되지 않았음. 복합제 투여로 인한 유의한 독성학적 우려사항은 없을 것으로 판단됨

5. 약리시험자료

- 검토의견 : 각 단일제의 기허가 고혈압치료제로서 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출자료 : 1상 1건, 2상 2건, 3상 2건
- 신청효능효과, 용법용량

(효능효과) 레르카니디핀 및 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

(용법용량)

- 10/80밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 10/160밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램으로 또는 레바캄정 10/80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 20/160밀리그램 : 레바캄정 10/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

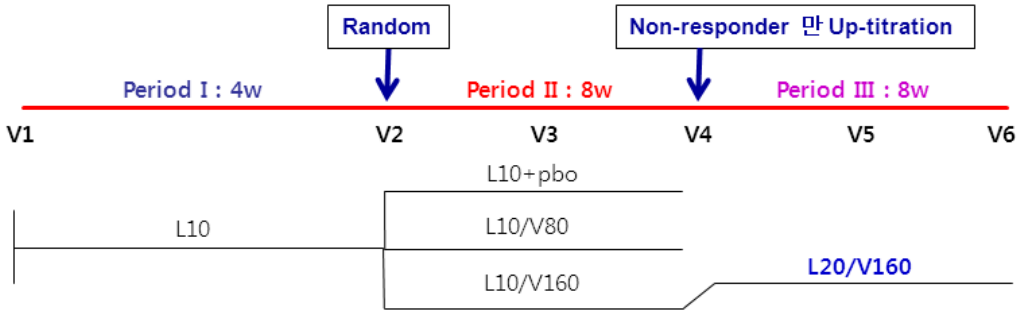
6.1 임상시험자료

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/
투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">[LG-ZVCL-002] 건강한 성인남성에서 Lercanidipine Hydrochloride 및 Valsartan의 단독 투여 및 병용투여 시 약물 상호 작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 3-way Crossover 임상시험</td></tr>
<tr><td>I</td><td>건강한 성인 남성
n=21</td><td>- 자니딥정® 20 mg,
- 타렉정® 160 mg,
- 자니딥정® 20 mg + 타렉정® 160 mg</td><td>-PK변수: AUC0-48h, Cmax, Tmax, AUC0-∞

-안전성</td><td><PK>
- 레르카니디핀과 발사르탄을 병용투여 시 체내 노출이 단독투여 대비 레르카니디핀의 경우 유사하였고(약 11% 감소) 발사르탄의 경우 평균 19% 증가, Cmax는 레르카니디핀의 경우 단독투여 대비 53%로 약 47%감소하였음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[LG-GVCL-001]본태성 고혈압 환자를 대상으로 레르카니디핀과 발사르탄의 각 단일제 투여와 병용 투여 시 유효성과 안전성을 비교 평가하고 복합제의 최적 용량을 결정하기 위한 다기관, 무작위 배정, 병행 설계, 이중 눈가림, 이중위약 임상 2상 시험
- 2009.11.11 임상승인(임상제도과-877호)</td></tr>
<tr><td>II</td><td>- 고혈압환자
군당 44명</td><td><table><tr><td></td><td>L0</td><td>L10</td><td>L20</td></tr><tr><td>V0</td><td>0/0</td><td>10/0</td><td>20/0</td></tr></table></td><td>-기저치 대비 8주째 sitDBP 변화량</td><td>. 10/160, 20/80 및 20/160mg은 8주 치료 후 평균 sitDBP를 감소시켰으며 위약 및 동일 용량의 Lercanidipine보</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/
투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td><table><tr><td>V80</td><td>0/80</td><td>10/80</td><td>20/80</td></tr><tr><td>V160</td><td>0/160</td><td>10/160</td><td>20/160</td></tr></table></td><td></td><td>다 유의한 혈압 강하 효과를 나타냄.
. 10/80 mg은 위약대비 우월성 입증 실패함
. 복합제 모든 용량군에서 발사르탄 대비 우월성 입증실패</td></tr>
<tr><td colspan="5">[LG-ZVCL004] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 레르카니디핀 10mg과 발사르탄 80mg의 각 단일제 투여와 병용 투여시 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 병행 설계, 이중 눈가림, 이중 위약 임상 2상 시험</td></tr>
<tr><td>II</td><td>군당 44명</td><td>고혈압 환자 196명(군당 49명)
(95≤sDBP ≤114)</td><td>-기저치 대비 8주째 sitDBP 변화량</td><td>- 혈압변화율에서 위약대비 복합제 10/80mg의 통계적 유의성 입증,
- 각각의 단일제 대비 통계적 유의성 입증 실패</td></tr>
<tr><td colspan="5">[LG-ZVCL 006] 발사르탄 80mg 단일제 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 레르카니디핀/발사르탄 복합제를 투여 시의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 다기관, 병행 설계 임상 3상 시험</td></tr>
<tr><td>III</td><td>군당 113명</td><td>- 4주간 디오반필름코팅정® 80mg 반응 없는 피험자를 2개군으로 배정
- 시험군 : 발사르탄 80mg, 레르카니디핀/발사르탄복합제 10/80
- 10/80 복용 피험자 중 sitDBP ≥90mmHg인 피험자는 8주간 20/80 투여(공개, 다기관, 61명)</td><td>-기저치 대비 8주째 sitDBP 변화량</td><td>-복합제가 단일제 대비 통계적으로 유의한 혈압강하 입증실패.
-기저치 대비 단일제보다 복합제가 1.18mmHg 혈압강하.
(복합제 -5.33± 8.63mmHg, vs 단일제 -4.18±9.19mmHg)
-part II공개시험에서 레르카니디핀20/발사르탄80 투여시 10/80투여군 대비 추가적인 혈압강하 나타남.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[LG-ZVCL 005] 레르카니디핀 10mg 단일제 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 레르카니디핀/발사르탄 복합제를 투여 시의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 다기관, 병행 설계 임상 3상 시험</td></tr>
<tr><td>III</td><td>군당 144명</td><td>- 4주간 레르카니디핀 10mg 반응 없는 피험자를 3개군으로 배정
- 시험군: 레르카니디핀 10mg, 레르카니디핀/발사르탄 복합제 10/80, 10/160
- 10/160 복용 피험자 중 sitDBP≥90mmHg인 피험자는 8주간 10/160, 20/160 투여(공개, 다기관)</td><td>-기저치 대비 8주째 sitDBP 변화량</td><td>- 혈압변화율에서 단일제 대비 복합제 10/80mg 및 10/160mg의 통계적 유의성 입증,
- 각각의 단일제 대비 통계적 유의성 입증
- Part II (L20/V160군)에서 8주 대비 12주, 16주 후 sitDBP, sitSBP의 평균 변화량은 모두 통계적으로 유의하게 감소함 (p:<.0001)</td></tr>
<tr><td colspan="5"><임상디자인></td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과



L10: 레르카니디핀 10mg, pbo: 위약, L10/V80: ZV복합제10/80mg, L10/V160: ZV복합제10/160mg, L20/V160: ZV복합제20/160mg

○ **추가분석**

1) 고령자

- 만65세 미만 : 전체 피험자의 약 18.5%
- 8주째 sitDBP 변화량(8주째 sitDBP-기저의 sitDBP)에서 고령자와 전체피험자간의 군간 통계적 유의한 차이는 없었으나 단일제 대비 두 복합제군에서 혈압이 더 낮아지는 결과를 확인할 수 있었다.

2) 성별

- 남성 : 69.7%, 여성 30.3%
- 단일제군 대비 복합제 군에서 통계적 유의성을 확인할 수는 없었으나 모두 수치적으로 감소되는 경향을 확인하였다. 이상반응을 통한 안전성 측면에서 역시 단일제군 대비 복합제 군에서 임상적으로 유의한 이상반응의 발현이나 증가 경향은 관찰되지 않았으며, 전체 피험자를 대상으로 한 결과와 큰 차이가 없었다

○ **제제학적 동등성 입증을 위한 비교용출시험자료**

① 20/160mg vs 10/80mg

. 원료약품 및 분량 변경 수준계산 표 : 변경수준 A

. 제조방법 변경 수준 표 : 변경수준 A

<시험결과>

- 기준 및 시험방법(별규) 중 용출시험의 조건에 따라 용출시험을 진행하고 의동기준에 따라 판정하였음. 판정결과 동등으로 판정되었음.

② 20/160mg vs 10/160mg

. 원료약품 및 분량 변경 수준계산 표 : 변경수준 B

. 제조방법 변경 수준 표 : 변경수준 A

<시험결과>

- 기준 및 시험방법(별규) 중 용출시험의 조건에 따라 용출시험을 진행하고 의동기준에 따라 판정하였음. 판정결과 비동등으로 판정되었음.
- 레르카니디핀성분의 경우 pH에 의존적인 용출양상을 보임
- 단일제의 용출양상을 확인한 결과 pH1.2와 pH4.0에서 10, 20 mg 제제의 경우 85%에 도달하는 패턴을 보이나 신청품목의 경우 pH1.2에서는 85%에 도달하나 pH4.0에서 최대 16%만 용출되는 양상을 보임
- 또한 물용출액에서 단일제의 10, 20 mg 제제의 경우 10%미만의 용출양상으로 보이나 신청품목의 경우 20%까지 용출이 이루어짐
- 단일제에서 나타나지 않았던 용출률 저하현상이 pH4.0과 물용출액에서 나타남

<검토의견>

- 레르카니디핀 단독요법으로 혈압이 조절되지 않은 고혈압 환자대상시험 결과 (LG-ZVCL 005), 복합제(레르카니디핀/발사르탄10/80mg, 10/160mg)가 단일제(레르카니디핀 10mg) 대비 8주째 DBP 혈압에 대한 통계적으로 유의한 감소를 나타내었으며, partII시험에서 레르카니디핀/발사르탄20/160mg 이 8주대비 16주째 DBP 혈압에서 추가적인 혈압감소를 보인 바, 이 약의 레르카니디핀 단독요법으로 혈압이 조절되지 않은 고혈압에 대한 안전성유효성을 입증하였음

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교

	신청품목	자니딥정 10, 20mg 엘지생명과학㈜	디오반필름코팅정 40.80.160mg 한국노바티스(주)
효능효과	레르카니디핀 및 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	경증 ~ 중등도 본태고혈압	1. 본태고혈압 2. 심부전 ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class Ⅱ ~ Ⅳ) 3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소 증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소
용법용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 최소 식사 15분전에 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(레르카니디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 10/80밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 10/160밀리그램 : 레르카니디핀 10밀리그램으로 또는 레바캄정 10/80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. ~~- 20/80밀리그램 : 발사르탄 80밀리그램 또는 레바캄정10/80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조~~	○ 성인 레르카니디핀염산염으로서 1일 1회 5 ~ 10 mg을 최소 식사 15분전에 경구투여한다. 환자의 증상에 따라 20 mg까지 증량할 수 있다. 용량 조절은 최대 혈압강하 효과가 명확히 나타나는데 2주가 걸리므로 점차적으로 한다. 이 약으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게는 베타차단제(아테놀롤 등), 이뇨제(히드로클로로티아지드 등), ACE 억제제(캅토프릴, 에날라프릴 등)와 병용치료 할 수 있다. 용량-반응 곡선이 급경사이며, 20 ~ 30 mg 용량에서 정점에 도달하므로, 그 이상의 용량투여 시 효과가 더 증강되지 않고, 오히려 이상반응이 증가된다.	1. 본태고혈압 식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다. 1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구투여가 권장된다. 혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.

	~~절되지 않는 환자에게 투여한다.~~ - 20/160밀리그램 : 레바캄정 10/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. ~~레르카니디핀과 발사르탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.~~ ° 신장애 환자: 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나 레르카니디핀 1일 투여량이 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 신장애 환자 (creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석 환자는 이약을 투여하지 않는다. ° 간장애 환자: 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안되며, 레르카니디핀 1일 투여량은 20mg으로 증량 시 주의가 필요하다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 이약을 투여하지 않는다. ° 고령자: 만 65세 이상의 고령자의 경우, 저용량으로부터 투여를 시장하며 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다. ° 소아: 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.	○ 간·신장애 환자 : 경증~중등도의 간·신장애 환자는 시작과정에서 특별한 주의가 필요하다. 비록 이러한 환자들의 상용량 패턴은 일정하지만 1일 20 mg으로 증량할 경우 주의가 요구된다. 간장애 환자에서, 혈압강하 효과는 증가될 수 있으므로 용량조절이 고려되어야 한다. 중증 간·신장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다. ○ 고령자 : 약동학 자료와 임상경험에서 1일 용량의 조절이 필요하지 않은 것으로 나타났으나, 고령자에게 치료를 시작할 경우 주의가 필요하다.	3) 신장애 환자 : (1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다. (2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. (3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다. 4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다. 2. 심부전 (이하 생략)

의약품 기준 및 시험방법 심사검토서

회 사	㈜엘지생명과학	제품명	레바캄정10/160밀리그램
성분명	레르카니디핀염산염/발사르탄	제 형	필름코팅정
구분	□ 수입 ■ 제조	분류번호	214

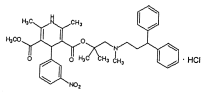
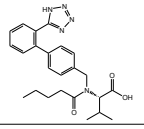
신 청

□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호 1	2 가 1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	2 나 1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료제출의약품																
자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
레르카니디핀염산염	Lercanidipine Hydrochloride	$C_{36}H_{41}N_3O_6HCl$	
발사르탄	Valsartan	$C_{24}H_{29}N_5O_3$	

주성분 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

제제 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험

종합 검토의견

적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등