

라모트리진 단일제(정제)
허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
효능효과	<p>1. <u>간질</u></p> <p>1) 단독요법 및 부가요법 : 부분발작 및 전신 강직간대발작</p> <p>2) 부가요법 : 레녹스-가스토 증후군에 의한 발작</p> <p>2. 양극성 1형 장애 환자에서의 우울삼화의 재발 방지</p>	<p>1. <u>간질(뇌전증)</u></p> <p>1) 단독요법 및 부가요법 : 부분발작 및 전신 강직간대발작</p> <p>2) 부가요법 : 레녹스-가스토 증후군에 의한 발작</p> <p>2. 양극성 1형 장애 환자에서의 우울삼화의 재발 방지</p>
용법용량	<p>이 약은 전체를 삼키거나 씹어서 복용하거나 소량의 물에 정제를 분산시켜 복용한다(추어블정에 한함.).</p> <p>1. <u>간질</u></p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : <u>간질</u>에 대한 권장 용법 용량</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>2) 2~12세의 소아 : <u>간질</u>에 대한 권장 용법 용량(총 1일 용량 : mg/kg(체중)/일)</p> <p style="text-align: right;">(이하생략)</p>	<p>이 약은 전체를 삼키거나 씹어서 복용하거나 소량의 물에 정제를 분산시켜 복용한다(추어블정에 한함.).</p> <p>1. <u>간질(뇌전증)</u></p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : <u>간질(뇌전증)</u>에 대한 권장 용법 용량</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>2) 2~12세의 소아 : <u>간질(뇌전증)</u>에 대한 권장 용법 용량(총 1일 용량 : mg/kg(체중)/일)</p> <p style="text-align: right;">(이하생략)</p>
사용상의 주의사항	<p>1. 경고</p> <p>1) 발진</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>(2) 피부 유해 반응이 보고되었는데 이는 이 약의 투여 시작 후 첫 8주내에 일반적으로 발생하였다. 대부분의 경우 발진은 경미하며 자</p>	<p>1. 경고</p> <p>1) 발진</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>(2) 피부 유해 반응이 보고되었는데 이는 이 약의 투여 시작 후 첫 8주내에 일반적으로 발생하였다. 대부분의 경우 발진은 경미하며 자</p>

기 제한적이었으나 입원 및 투여중지가 요구되는 심각한 발진도 보고되었다. 이들은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성 표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 잠재적으로 생명을 위협하는 발진을 포함한다. 양성의 발진이 이 약에 의해 발생되었더라도 발진이 생명을 위협할 것인지를 증명하는 것은 불가능하다. 따라서 발진이 약물과 관련 없는 것으로 명확히 밝혀지지 않았다면 발진의 초기 증상 발현 시 이 약의 투여를 중지해야 한다. 최근에 이 약 권장 투여량으로 실시한 임상시험에 참여한 성인에서 심각한 피부 발진의 빈도는 간질 환자의 약 500명 당 1명이었다. 이 중 약 절반은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)으로 보고되었다(1,000명 당 1명). 양극성 장애환자의 임상시험에서 심각한 피부 발진의 빈도는 약 1,000명 당 1명이었다.

(3) 중증 피부발진의 위험성은 성인보다 소아에서 더 높다. 많은 수의 임상시험에서 얻어진 유용한 자료에서 소아 환자의 입원과 관련된 발진의 사례는 300~100명 당 1명 정도로 나타났다. 소아에서 발진의 초기발현은 감염으로 오인될 수 있으므로, 의사는 치료 첫 8 주 동안 발진과 발열의 증상이 나타난 소아에서 약물반응의 가능성을 고려해야 한다.

(중략)

<추가>

기 제한적이었으나 입원 및 투여중지가 요구되는 심각한 발진도 보고되었다. 이들은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성 표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 잠재적으로 생명을 위협하는 발진을 포함한다. 양성의 발진이 이 약에 의해 발생되었더라도 발진이 생명을 위협할 것인지를 증명하는 것은 불가능하다. 따라서 발진이 약물과 관련 없는 것으로 명확히 밝혀지지 않았다면 발진의 초기 증상 발현 시 이 약의 투여를 중지해야 한다. 최근에 이 약 권장 투여량으로 실시한 임상시험에 참여한 성인에서 심각한 피부 발진의 빈도는 간질(뇌전증) 환자의 약 500명 당 1명이었다. 이 중 약 절반은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)으로 보고되었다(1,000명 당 1명). 양극성 장애환자의 임상시험에서 심각한 피부 발진의 빈도는 약 1,000명 당 1명이었다.

(3) 중증 피부발진의 위험성은 성인보다 소아에서 더 높다. 많은 수의 임상시험에서 얻어진 유용한 자료에서 소아 환자의 입원과 관련된 발진의 사례는 100~300명 당 1명 정도로 나타났다. 소아에서 발진의 초기발현은 감염으로 오인될 수 있으므로, 의사는 치료 첫 8 주 동안 발진과 발열의 증상이 나타난 소아에서 약물반응의 가능성을 고려해야 한다.

(중략)

2) 혈구탐식성 림프조직구증(HLH; hemophagocytic lymphohistiocytosis)

이 약을 복용중인 환자에서 HLH가 발생하였다. HLH는 생명을 위협할 수 있는 병리적 면역 활성화 증후군으로서 극심한 전신성 염증의 징후와 증상을 특징으로 한다. 조기에 인지하여 치료하지 못하면 높은 사망률로 이어진다. 일반적인 소견으로는 발열, 발진, 신경학적 증

<p>4) 자살위험성</p> <p>(1) 소아 및 청소년(18세 미만)에서의 자살성향 : 항우울제의 투여는 주요 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년의 자살 충동과 자살행동의 위험 증가와 관련 있다.</p> <p>(2) 우울 증상 및/또는 양극성장애가 <u>간질</u> 환자에서 발생할 수 있으며 <u>간질</u> 및 양극성 장애 환자에서 자살성향의 위험이 증가한다는 근거가 있다.</p> <p>(3) 양극성장애 환자의 25%~50%가 적어도 한번 자살을 시도하며 이 약을 포함한 양극성 장애 치료제의 투여 여부와 관계없이 우울증상의 악화 및/또는 자살충동과 행동(자살성향)의 발현을 경험할 수 있다.</p> <p>(4) <u>간질</u> 및 양극성 장애를 포함한 여러 적응증으로 항전간제를 투여받은 환자들에서 자살성향 및 자살행동이 보고되었다. 이 약을 포함한 항전간제의 무작위 배정 위약-대조 임상시험들의 메타 분석에서도 자살성향 및 행동의 위험이 약간 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 위험의 기전은 알려져 있지 않으며 이용 가능한 자료들은 이 약에 대한 위험 증가의 가능성을 배제하고 있지 않다. 따라</p>	<p><u>상, 간비장비대, 림프절병증, 혈구감소증, 높은 혈청페리틴, 고중성 지방혈증, 간기능 이상 및 응고이상 등을 포함한다. 이 약을 복용한 환자에서 전신성 염증(발열, 발진, 간비장비대, 기관계 기능이상)과 혈액학적 이상 징후가 보고되었고, 증상은 치료시작 후 약 4주 이내에 발생했다고 보고되었다. 이러한 증후나 증상이 나타난 환자는 즉시 평가하여야 하며, HLH 진단검사를 고려해야 한다. 다른 병인이 확인되지 않는 한 이 약의 투여를 중지해야 한다. <추가></u></p> <p>5) 자살위험성</p> <p>(1) 소아 및 청소년(18세 미만)에서의 자살성향 : 항우울제의 투여는 주요 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년의 자살 충동과 자살행동의 위험 증가와 관련 있다.</p> <p>(2) 우울 증상 및/또는 양극성장애가 <u>간질(뇌전증)</u> 환자에서 발생할 수 있으며 <u>간질(뇌전증)</u> 및 양극성 장애 환자에서 자살성향의 위험이 증가한다는 근거가 있다.</p> <p>(3) 양극성장애 환자의 25%~50%가 적어도 한번 자살을 시도하며 이 약을 포함한 양극성 장애 치료제의 투여 여부와 관계없이 우울증상의 악화 및/또는 자살충동과 행동(자살성향)의 발현을 경험할 수 있다.</p> <p>(4) <u>간질(뇌전증)</u> 및 양극성 장애를 포함한 여러 적응증으로 항전간제를 투여받은 환자들에서 자살성향 및 자살행동이 보고되었다. 이 약을 포함한 항전간제의 무작위 배정 위약-대조 임상시험들의 메타 분석에서도 자살성향 및 행동의 위험이 약간 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 위험의 기전은 알려져 있지 않으며 이용 가능한 자료들은 이 약에 대한 위험 증가의 가능성을 배제하고 있지 않다. 따라</p>
---	--

서, 자살성향 및 행동의 징후에 대해 환자들을 모니터링해야 한다. 환자(보호자 포함)들은 자살성향 또는 행동 발현시 의사에게 알리도록 교육한다.

(중략)

4. 이상반응

이상반응들은 현재 이용 가능한 자료를 바탕으로 간질 과 양극성 장애 항목으로 나뉜다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일을 고려할 때 두 항목 모두 고려되어야 한다. 간질 항목에는 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응들이 포함되어 있다. 이상반응 발현 빈도는 다음과 같이 분류된다.

매우 자주($\geq 1/10$) ; 자주($\geq 1/100, < 1/10$) ; 때때로($\geq 1/1,000, < 1/100$) ; 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ; 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

간질

1) 피부 및 피하조직

(중략)

2) 아래의 표는 라모트리진의 임상시험 기간동안 보고된 유해사례의 비교 표이다. 위약 대조 부가요법 임상시험으로부터 이 약 투여환자에서 나타난 유해사례를 빈도순으로 제시하였다. 또한 비교를 위해 이 약의 단일요법 임상시험에서 나타난 이상반응도 제시하였다. 유해사례는 일반적으로 이 약의 투여 첫 주 동안 가장 많이 보고되었다.

임상시험에서 나타난 유해사례		
	부가요법	단독요법 임상시험(%) ²

서, 자살성향 및 행동의 징후에 대해 환자들을 모니터링해야 한다. 환자(보호자 포함)들은 자살성향 또는 행동 발현시 의사에게 알리도록 교육한다.

(중략)

4. 이상반응

이상반응들은 현재 이용 가능한 자료를 바탕으로 간질(뇌전증)과 양극성 장애 항목으로 나뉜다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일을 고려할 때 두 항목 모두 고려되어야 한다. 간질(뇌전증) 항목에는 다양한 적응증에서의 시판 후 경험 통해 보고된 이상반응들이 포함되어 있다. 이상반응 발현 빈도는 다음과 같이 분류된다.

매우 자주($\geq 1/10$) ; 자주($\geq 1/100, < 1/10$) ; 때때로($\geq 1/1,000, < 1/100$) ; 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ; 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

간질(뇌전증)

1) 피부 및 피하조직

(중략)

2) 아래의 표는 라모트리진의 임상시험 기간동안 보고된 유해사례의 비교 표이다. 위약 대조 부가요법 임상시험으로부터 이 약 투여환자에서 나타난 유해사례를 빈도순으로 제시하였다. 또한 비교를 위해 이 약의 단일요법 임상시험에서 나타난 이상반응도 제시하였다. 유해사례는 일반적으로 이 약의 투여 첫 주 동안 가장 많이 보고되었다.

임상시험에서 나타난 유해사례		
	부가요법	단독요법 임상시험(%) ²

유해사례	임상시험(%) ¹				
	라모트리진 (n=242)	위약 (n=233)	라모트리진 (n=443)	카르바마제핀 (n=246)	페니토인 (n=95)
복시	21	8	<1	3	2
어지러움	19	12	8	14	12
운동실조	19	5	<1	6	12
두통	17	14	20	17	19
무력증	16	18	16	24	29
구역	16	7	10	10	4
졸음	10	9	8	20	28
구토	9	3	4	4	1
호흡기장애	7	7	<1	1	1
발진	6	5	12	14	9
통증	6	4	2	2	5
인두염	3	<1	5	4	2
독감 증후군	<1	<1	5	4	3
불면증	4	<1	6	2	3

유해사례	임상시험(%) ¹				
	라모트리진 (n=242)	위약 (n=233)	라모트리진 (n=443)	카르바마제핀 (n=246)	페니토인 (n=95)
복시	21	8	<1	3	2
어지러움	19	12	8	14	12
운동실조	19	5	<1	6	12
두통	17	14	20	17	19
무력증	16	18	16	24	29
구역	16	7	10	10	4
졸음	10	9	8	20	28
구토	9	3	4	4	1
호흡기장애	7	7	<1	1	1
발진	6	5	12	14	9
통증	6	4	2	2	5
인두염	3	<1	5	4	2
독감 증후군	<1	<1	5	4	3
불면증	4	<1	6	2	3

월경 장애	1	<1	1	5	-
진전	3	2	2	<1	8
폐 장애	<1	<1	1	2	6
우울	4	3	2	5	3
기억상실	3	4	3	3	5
비정상적 사고	2	2	2	4	5

¹ 라모트리진 투여환자의 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(단일요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

² 모든 투여군에서 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(부가요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

(중략)

<추가>

5. 일반적 주의

(중략)

6) 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질 환자는 운전 및 간질의 특정한 사항에 대해 의사와 상의하여야 한다.

(중략)

<추가>

월경 장애	1	<1	1	5	-
진전	3	2	2	<1	8
폐 장애	<1	<1	1	2	6
우울	4	3	2	5	3
기억상실	3	4	3	3	5
비정상적 사고	2	2	2	4	5

¹ 라모트리진 투여환자의 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(단일요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

² 모든 투여군에서 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(부가요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

(중략)

- 다른 임상 경험 중:

● 매우 드물게 : 혈구탐식성 림프조직구증 <추가>

5. 일반적 주의

(중략)

6) 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질(뇌전증) 환자는 운전 및 간질(뇌전증)의 특정한 사항에 대해 의사와 상의하여야 한다.

(중략)

13) 브루가다증후군형 심전도

6. 상호작용

1)UDP-글루쿠론산 전이효소 (추가) 는 라모트리진의 대사를 담당하는 효소로 _____ 확인되었다.

_____ (추 가)

_____ (추가) _____

이 약이 간의 산화성 약물대사효소를 임상적으로 유의하게 유도 또는 억제한다는 증거는 없으며 이 약과 CYP-450 효소에 의해 대사되는 약물과의 상호작용은 발생하지 않을 것으로 보인다. 이 약은 자체 대사를 유도할 수 있으나 그 효과는 경미하며 임상적으로 유의한 결과를 초래하지 않을 것으로 보인다.

라모트리진의 글루쿠론산 포함에 대한 다른 약물의 영향

라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 억제하	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도 또는 억
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------

브루가다증후군형 심전도 변화가 매우 드물게 관찰되었으나 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 따라서, 브루가다증후군 환자는 이 약의 투여를 신중히 고려해야 한다. <추가>

6. 상호작용

1) _____ UDP-글루쿠론산 전이효소(UGTs)는 라모트리진의 대사를 담당하는 효소로 확인되었다. 따라서 글루쿠론산 포함을 유도 또는 억제하는 약물은 라모트리진의 겉보기 청소율(apparent clearance)에 영향을 미칠 수 있다. UGTs를 유도하는 것으로도 알려져 있는 강력한 또는 중등도의 _____ CYP3A4 효소 유도제는 라모트리진의 대사를 촉진시킬 수 있다.

라모트리진의 대사에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 관찰된 약물들을 아래 표에 제시하였으며 이 약물들과 병용투여 시에는 ‘용법·용량’ 항을 참고한다.

이 약이 CYP450 효소 _____ 를 임상적으로 유의하게 유도 또는 억제한다는 증거는 없다.

_____ 이 약은 자체 대사를 유도할 수 있으나 그 효과는 경미하며 임상적으로 유의한 결과를 초래하지 않을 것으로 보인다.

라모트리진의 글루쿠론산 포함에 대한 다른 약물의 영향

라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 억제하	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도 또는 억
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------

는 약물		제하지 않는 약물
발프로에이트	카르바마제핀	리튬
	페니토인	부프로피온
	프리미돈	울란자핀
	페노바르비탈계	옥스카르바제핀
	리팜피신	펠바메이트
	로피나비어/리토나비어	가바펜틴
	아타자나비어/리토나비어	레베티라세탐
	에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐 혼합제제*	프레가발린
		토피라메이트
		조니사마이드
		<추가>

* 다른 경구피임제 및 HRT요법이 이 약의 약물동태학적 파라미터에 유사하게 영향을 미칠 수 있지만 이에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

다른 항전간제와 관련된 상호작용

2) 다른 항전간제의 혈장농도가 변화되었다는 보고가 있었으나 대조시험결과 이 약이 병용투여한 다른 항전간제의 혈장농도에 영향을 미친다는 증거가 나타나지 않았다. 시험관내(*in vitro*) 시험에 의하면 이 약은 단백질결합부위에서 다른 항전간제를 치환하지 않는 것으로 나타났다.

3) [간약물대사효소](#) 를 유도하는 [\(추가\)](#) 항전간제(페니토인, 카르

는 약물		제하지 않는 약물
발프로에이트	카르바마제핀	리튬
	페니토인	부프로피온
	프리미돈	울란자핀
	페노바르비탈계	옥스카르바제핀
	리팜피신	펠바메이트
	로피나비어/리토나비어	가바펜틴
	아타자나비어/리토나비어	레베티라세탐
	에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐 혼합제제*	프레가발린
		토피라메이트
		조니사마이드
		아리피프라졸
		라코사미드
		페람파넬

* 다른 경구피임제 및 HRT요법이 이 약의 약물동태학적 파라미터에 유사하게 영향을 미칠 수 있지만 이에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

다른 항전간제와 관련된 상호작용

2) 다른 항전간제의 혈장농도가 변화되었다는 보고가 있었으나 대조시험결과 이 약이 병용투여한 다른 항전간제의 혈장농도에 영향을 미친다는 증거가 나타나지 않았다. 시험관내(*in vitro*) 시험에 의하면 이 약은 단백질결합부위에서 다른 항전간제를 치환하지 않는 것으로 나타났다.

3) [CYP450 효소](#) 를 유도하는 [몇몇의](#) 항전간제(페니토인, 카르

바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈)은 라모트리진의 글루쿠론산 포함 대사를 유도하며 이 약의 대사를 촉진시킨다. 기타 간약물대사효소를 유도하는 약물도 이 약의 대사를 촉진시킨다.

(중략)

12) 간질 환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조니사마이드(200~400 mg/일)와 라모트리진(150~500 mg/일)을 병용투여한 결과 이 약의 약물동태학에 대해 유의한 영향은 없었다.

<추가>

다른 정신작용약과 관련된 상호작용

13) 20명의 건강한 피험자에게 6일 동안 무수글루콘산리튬 2 g을 1일 2회로 6일간 투여시의 리튬의 약물동태학은 라모트리진 100 mg/일의 병용투여에 의해 변하지 않았다.

14) *In vitro* 억제 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 부프로피온, 클로나제팜, 아미트립틸린, 플루옥세틴, 할로페리돌, 로라제팜과의 동시 배양에 의해 미미하게 영향을 받았다. 발프로산 나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 실험에서 발프로산나트륨 다음으로 가장 큰 영향을 주는 것은 부프로피온이었다. 그러나 부프로피온

바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈)은 UGTs 역시 유도하기 때문에 이 약의 대사를 촉진시킨다. 항전간제 이외의 CYP450 효소를 유도하는 다른 계열의 약물들도 이 약의 대사를 촉진시킬 수 있다.

(중략)

12) 간질(뇌전증) 환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조니사마이드(200~400 mg/일)와 라모트리진(150~500 mg/일)을 병용투여한 결과 이 약의 약물동태학에 대해 유의한 영향은 없었다.

13) 부분발작 환자를 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서 라코사미드(200, 400 또는 600mg/day)와의 병용투여는 라모트리진의 혈장농도에 영향을 미치지 않았다.

14) 부분발작 및 전신 강직간대 발작 환자를 대상으로 페람파넬의 부가요법을 평가한 3건의 위약-대조 임상시험의 통합 분석 결과에 따르면, 평가한 최고 용량(12 mg/day)의 페람파넬은 라모트리진의 청소율을 10% 미만으로 증가시켰다. 이러한 영향은 임상적으로 유의하다고 판단되지 않는다.

다른 정신작용약과 관련된 상호작용

15) 20명의 건강한 피험자에게 6일 동안 무수글루콘산리튬 2 g을 1일 2회로 6일간 투여시의 리튬의 약물동태학은 라모트리진 100 mg/일의 병용투여에 의해 변하지 않았다.

16) *In vitro* 억제 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 부프로피온, 클로나제팜, 아미트립틸린, 플루옥세틴, 할로페리돌, 로라제팜과의 동시 배양에 의해 미미하게 영향을 받았다. 발프로산 나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 실험에서 발프로산나트륨 다음

<p>의 복합경구용량은 12명의 피험자에서 이 약 저용량(라모트리진 100 mg)을 단회 투여 약물동태학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 단지 lamotrigine glucuronide의 AUC가 약간 증가되었다. 따라서 이러한 관찰결과는 아미트립틸린, 클로나제팜, 할로페리돌, 로라제팜과의 임상적으로 연관성 있는 상호작용의 위험성이 있을 것 같지 않다는 것을 제시한다. 또한 <i>in vitro</i> 시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자핀, 페닐진, 리스페리돈, 설트랄린, 트라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로솜으로부터의 bufuralol 대사에 관한 자료는 이 약 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다.</p> <p>15) 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 시험에서 올란자핀 15 mg은 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 각각 평균 24% 및 20%까지 감소시켰다. 이러한 영향은 일반적으로 임상적으로 유의한 것으로 기대되지 않는다. 라모트리진 200 mg의 용량에서 올란자핀의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다.</p> <p>16) 14명의 건강한 성인 지원자에서 이 약(라모트리진 400 mg/일)의 반복 경구투여 용량이 리스페리돈 2 mg 단회 투여시의 약물동태학에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 이 약을 단독투여했을 때는 졸음을 호소한 사람이 없었고 리스페리돈을 단독투여했을 때는 20명 중 1명이 졸음을 보고한 것에 비해 이 약과 리스페리돈 2 mg을 병용투여했을 때는 14명 중 12명이 졸음을 보고했다.</p> <p>17) 이 약의 확립된 요법(>=100 mg/일)을 받고 있는 양극성 장애 I형 피험자 18명 대상 시험에서 아리피프라졸 용량을 7일 기간 동안 10 mg/일에서 30 mg/일까지 증량하였고, 7일간 더 1일 1회 계속 투여하였다. 라모트리진의 Cmax의 AUC는 평균 약 10%의 감소를 나타냈다.</p>	<p>으로 가장 큰 영향을 주는 것은 부프로피온이었다. 그러나 부프로피온의 복합경구용량은 12명의 피험자에서 이 약 저용량(라모트리진 100 mg)을 단회 투여 약물동태학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 단지 lamotrigine glucuronide의 AUC가 약간 증가되었다. 따라서 이러한 관찰결과는 아미트립틸린, 클로나제팜, 할로페리돌, 로라제팜과의 임상적으로 연관성 있는 상호작용의 위험성이 있을 것 같지 않다는 것을 제시한다. 또한 <i>in vitro</i> 시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자핀, 페닐진, 리스페리돈, 설트랄린, 트라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로솜으로부터의 bufuralol 대사에 관한 자료는 이 약 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다.</p> <p>17) 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 시험에서 올란자핀 15 mg은 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 각각 평균 24% 및 20%까지 감소시켰다. 이러한 영향은 일반적으로 임상적으로 유의한 것으로 기대되지 않는다. 라모트리진 200 mg의 용량에서 올란자핀의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다.</p> <p>18) 14명의 건강한 성인 지원자에서 이 약(라모트리진 400 mg/일)의 반복 경구투여 용량이 리스페리돈 2 mg 단회 투여시의 약물동태학에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 이 약을 단독투여했을 때는 졸음을 호소한 사람이 없었고 리스페리돈을 단독투여했을 때는 20명 중 1명이 졸음을 보고한 것에 비해 이 약과 리스페리돈 2 mg을 병용투여했을 때는 14명 중 12명이 졸음을 보고했다.</p> <p>19) 이 약의 확립된 요법(>=100 mg/일)을 받고 있는 양극성 장애 I형 피험자 18명 대상 시험에서 아리피프라졸 용량을 7일 기간 동안 10 mg/일에서 30 mg/일까지 증량하였고, 7일간 더 1일 1회 계속 투여하</p>
---	---

이 정도가 임상결과에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

호르몬성피임제와 관련된 상호작용

18) 라모트리진의 약물동태학에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 혼합경구피임제인 30 mcg 에티닐에스트라디올/150 mcg 레보노르게스트렐은 이 약의 경구 청소율을 약 두 배로 증가시켰으며 이는 결과적으로 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 평균적으로 각각 52% 및 39%까지 감소시켰다. 혈청 라모트리진 농도는 1주의 휴약기 동안 점차적으로 증가하여 휴약기 종료시에는 평균적으로 병용투여 기간 동안의 농도보다 약 두 배가 더 높은 것으로 나타났다.

19) 라모트리진이 호르몬성 피임제의 약물동태학에 미치는 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태 용량인 라모트리진 300 mg은 혼합경구피임제의 성분 중 에티닐에스트라디올의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스트렐 경구 청소율은 약간 증가하여 레보노르게스트렐의 AUC 및 Cmax을 평균적으로 각각 19% 및 12% 감소시키는 것으로 관찰되었다. 혈청 프로게스테론 농도의 측정 시 모든 피험자에서 배란의 호르몬적 증거는 나타나지 않았으나 연구 기간 동안 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬, 에스트라디올 농도 측정결과 일부 여성에서 난소 호르몬 활성 억제가 다소 감소되는 것으로 나타났다. 레보노르게스트렐 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬의 변화가 난소의 배란 활성화에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 300 mg/일 투여를 제외한 이 약의 다른 용량에 대한 영향은 연구되지 않았으며 다른 여성 호르몬 제제에 대한 연구

였다. 라모트리진의 Cmax의 AUC는 평균 약 10%의 감소를 나타냈다. 이 정도가 임상결과에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

호르몬성피임제와 관련된 상호작용

20) 라모트리진의 약물동태학에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 혼합경구피임제인 30 mcg 에티닐에스트라디올/150 mcg 레보노르게스트렐은 이 약의 경구 청소율을 약 두 배로 증가시켰으며 이는 결과적으로 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 평균적으로 각각 52% 및 39%까지 감소시켰다. 혈청 라모트리진 농도는 1주의 휴약기 동안 점차적으로 증가하여 휴약기 종료시에는 평균적으로 병용투여 기간 동안의 농도보다 약 두 배가 더 높은 것으로 나타났다.

21) 라모트리진이 호르몬성 피임제의 약물동태학에 미치는 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태 용량인 라모트리진 300 mg은 혼합경구피임제의 성분 중 에티닐에스트라디올의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스트렐 경구 청소율은 약간 증가하여 레보노르게스트렐의 AUC 및 Cmax을 평균적으로 각각 19% 및 12% 감소시키는 것으로 관찰되었다. 혈청 프로게스테론 농도의 측정 시 모든 피험자에서 배란의 호르몬적 증거는 나타나지 않았으나 연구 기간 동안 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬, 에스트라디올 농도 측정결과 일부 여성에서 난소 호르몬 활성 억제가 다소 감소되는 것으로 나타났다. 레보노르게스트렐 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬의 변화가 난소의 배란 활성화에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 300 mg/일 투여를 제외한 이 약의 다른 용량에 대한 영향은 연구되지 않았으며 다른 여성 호르몬 제제에 대한 연구

는 수행되지 않았다.

기타 약물과 관련된 상호작용

[20\)](#) 건강한 남성 지원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 이 약의 배설이 다소 증가되었다.

[21\)](#) 이 약 투여 용량의 약 96%는 glucuronyl-transferase으로 조절되는 포함대사에 의해 배설된다. [CYP-450](#)은 이 약의 대사에 유의하게 연관되지 않으므로 이 약이 [CYP-450](#)에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다.

[22\)](#) 10명의 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서 리팜피신은 라모트리진의 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포함에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진의 반감기를 단축시켰다. 리팜피신을 병용 투여하는 환자에서는, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.

[23\)](#) 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 로피나비어/리토나비어는 아마도 글루쿠론산 포함을 유도하여 이 약의 혈장농도를 거의 절반가량 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 로피나비어/리토나비어를 병용투여 받고 있는 환자에서 이 약을 병용투여할 경우, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.

[24\)](#) 건강한 성인 지원자들을 대상으로 한 연구에서, 아타자나비어/리토나비어(300 mg/100 mg)는 라모트리진(단회 100 mg 투여)의 혈장 AUC와 Cmax를 각각 평균 32%와 6%까지 감소시켰다.

[25\)](#) 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))에 미치는 영향에 대한 in vitro 평가에서 잠재적인 임상

는 수행되지 않았다.

기타 약물과 관련된 상호작용

[22\)](#) 건강한 남성 지원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 이 약의 배설이 다소 증가되었다.

[23\)](#) 이 약 투여 용량의 약 96%는 glucuronyl-transferase으로 조절되는 포함대사에 의해 배설된다. [CYP450](#)은 이 약의 대사에 유의하게 연관되지 않으므로 이 약이 [CYP450](#)에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다.

[24\)](#) 10명의 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서 리팜피신은 라모트리진의 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포함에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진의 반감기를 단축시켰다. 리팜피신을 병용 투여하는 환자에서는, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.

[25\)](#) 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 로피나비어/리토나비어는 아마도 글루쿠론산 포함을 유도하여 이 약의 혈장농도를 거의 절반가량 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 로피나비어/리토나비어를 병용투여 받고 있는 환자에서 이 약을 병용투여할 경우, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.

[26\)](#) 건강한 성인 지원자들을 대상으로 한 연구에서, 아타자나비어/리토나비어(300 mg/100 mg)는 라모트리진(단회 100 mg 투여)의 혈장 AUC와 Cmax를 각각 평균 32%와 6%까지 감소시켰다.

[27\)](#) 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))에 미치는 영향에 대한 in vitro 평가에서 잠재적인 임상

<p>유효 농도에서 라모트리진은 OCT 2의 억제제이며, N(2)-글루쿠로 나이드 대사체는 OCT 2의 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 자료 에서 라모트리진이 OCT 2 억제제로 나타났으며, IC50은 53.8 μM이 었다.</p> <p>26) 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))의 기질에 미치는 영향 : 라모트리진은 OCT 2 단백질을 통한 신세뇨관 분비의 억제제이기 때문에, 이러한 경로를 통해 상당 히 배설되는 특정 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료계수 가 좁은 OCT 2의 기질(예를 들어 도페틸라이드)과 이 약의 병용 투 여는 권장되지 않는다.</p> <p>27) 이 약은 히페리시(Hypericum perforatum, 일명 St. Johns Wort) 를 함유하는 식물성 제제와 병용하지 않는다. 병용시 혈장내 이 약 의 농도를 저하시켜 항경련 작용이 저하될 수 있다.</p> <p>실험실 분석과 관련된 상호작용</p> <p>28) 이 약은 일부 신속 뇨검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 펜시클리딘(PCP)에 위양성 결과를 유발할 수 있 다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용 하여야 한다.</p> <p>7. 임부에 대한 투여</p> <p style="text-align: center;">(중략)</p> <p>3) 임부</p> <p>(1) 항전간제와 관련된 위험은 일반적이다.</p> <p>(2) 항전간제를 복용하고 있는 여성은 임신 전에 태아 기형의 위험성에</p>	<p>유효 농도에서 라모트리진은 OCT 2의 억제제이며, N(2)-글루쿠로 나이드 대사체는 OCT 2의 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 자료 에서 라모트리진이 OCT 2 억제제로 나타났으며, IC50은 53.8 μM이 었다.</p> <p>28) 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))의 기질에 미치는 영향 : 라모트리진은 OCT 2 단백질을 통한 신세뇨관 분비의 억제제이기 때문에, 이러한 경로를 통해 상당 히 배설되는 특정 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료계수 가 좁은 OCT 2의 기질(예를 들어 도페틸라이드)과 이 약의 병용 투 여는 권장되지 않는다.</p> <p>29) 이 약은 히페리시(Hypericum perforatum, 일명 St. Johns Wort) 를 함유하는 식물성 제제와 병용하지 않는다. 병용시 혈장내 이 약 의 농도를 저하시켜 항경련 작용이 저하될 수 있다.</p> <p>실험실 분석과 관련된 상호작용</p> <p>30) 이 약은 일부 신속 뇨검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 펜시클리딘(PCP)에 위양성 결과를 유발할 수 있 다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용 하여야 한다.</p> <p>7. 임부에 대한 투여</p> <p style="text-align: center;">(중략)</p> <p>3) 임부</p> <p>(1) 항전간제와 관련된 위험은 일반적이다.</p> <p>(2) 항전간제를 복용하고 있는 여성은 임신 전에 태아 기형의 위험성에</p>
---	---

<p>대해 조언을 받는 것이 권장된다.</p> <p>(3) 임부에 이 약을 사용할 경우의 안전성을 평가할만한 충분한 자료는 없다. 담당의사가 이 약의 투여에 의한 유익성이 태아의 발달에 끼칠 수 있는 위험성을 상회한다고 판단한 경우를 제외하고는 이 약을 사용해서는 안된다. 치료 선택을 결정할 때에는 <u>간질</u> 을 치료하지 않았을 경우 모체와 태아에 미치는 위험성도 고려되어야 한다.</p> <p style="text-align: center;"><u>(중략)</u></p> <p>9. 소아에 대한 투여</p> <p><u>간질</u> 에 대해 2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 관한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 1개월 미만 신생아에 대한 자료는 없다. 그러므로 2세 미만의 소아에게 권장되지 않으며 <u>간질</u> 에 대하여 13세 미만의 소아에게 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다.</p> <p>18세 미만 소아 및 청소년의 양극성 장애에 대한 이 약의 사용은 허가되어 있지 않다. 18세 미만의 소아를 대상으로 양극성에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 평가되지 않았다.</p> <p style="text-align: center;"><u>(이하 생략)</u></p>	<p>대해 조언을 받는 것이 권장된다.</p> <p>(3) 임부에 이 약을 사용할 경우의 안전성을 평가할만한 충분한 자료는 없다. 담당의사가 이 약의 투여에 의한 유익성이 태아의 발달에 끼칠 수 있는 위험성을 상회한다고 판단한 경우를 제외하고는 이 약을 사용해서는 안된다. 치료 선택을 결정할 때에는 <u>간질(뇌전증)</u> 을 치료하지 않았을 경우 모체와 태아에 미치는 위험성도 고려되어야 한다.</p> <p style="text-align: center;"><u>(중략)</u></p> <p>9. 소아에 대한 투여</p> <p><u>간질(뇌전증)</u> 에 대해 2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 관한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 1개월 미만 신생아에 대한 자료는 없다. 그러므로 2세 미만의 소아에게 권장되지 않으며 <u>간질(뇌전증)</u> 에 대하여 13세 미만의 소아에게 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다.</p> <p>18세 미만 소아 및 청소년의 양극성 장애에 대한 이 약의 사용은 허가되어 있지 않다. 18세 미만의 소아를 대상으로 양극성에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 평가되지 않았다.</p> <p style="text-align: center;"><u>(이하 생략)</u></p>
---	--