

라모트리진 단일제(정제)
허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
효능효과	<p>1. 간질</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. 간질(뇌전증)</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. 간질</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 간질에 대한 권장 용법 용량</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>2) 2~12세의 소아 : 간질에 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. 간질(뇌전증)</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 간질(뇌전증)에 대한 권장 용법 용량</p> <p style="text-align: right;">(중략)</p> <p>2) 2~12세의 소아 : 간질(뇌전증)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 메타분석에서도 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 메타분석에서도 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

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
		페람과넬

* 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. 발프론산 나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 실험에서 발프론산나트륨 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. 발프론산 나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 실험에서 발프론산나트륨 다음

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 *in vitro* 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.

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.

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.

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.

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 *in vitro* 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.

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.

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.

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

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>
---	--