

안전성 · 유효성 검토서

2004년 10월 일

담당자	연구관	과 장
김호정	한의식	이선희

① 신청자	(주)글락소스미스클라인	② 구분	자료제출의약품																									
③ 제품명	라믹탈정25밀리그램, 50밀리그램, 100 밀리그램(라모트리진),	④ 분류번호	113 (전문)																									
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	라모트리진 (별규) 25.0 mg 라모트리진 (별규) 50.0 mg 라모트리진 (별규) 100.0 mg																											
⑥ 신청 효능·효과	국소발작 및 전신긴장성 간대성 발작의 치료 양극성 장애 환자에서의 우울증의 예방 : 추가하고자 하는 효능·효과																											
⑦ 신청 용법·용량	<p>1. 간질 가. 추가요법 (1) 성인 및 12세 이상의 소아 (1일 용량)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1-2주</th> <th>3-4주</th> <th>유지용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>발프로에이트를 투여 받지 않는 환자</td> <td>50mg (1일 1회)</td> <td>100mg (2회로 분할)</td> <td>200-400mg (2회로 분할)</td> </tr> <tr> <td>발프로에이트를 투여 중인 환자</td> <td>12.5mg (25mg을 2일 1회투여)</td> <td>25mg (1일 1회)</td> <td>100-200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 2-12세의 소아 (1일 용량)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1-2주</th> <th>3-4주</th> <th>유지용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>발프로에이트를 투여 받지 않는 환자</td> <td>2mg/kg (1일 2회 분할투 여)</td> <td>5mg/kg (1일 2회 분할투 여)</td> <td>5-15mg/kg (1일 2회 분할투여)</td> </tr> <tr> <td>발프로에이트를 투여 중인 환자</td> <td>0.2mg/kg (1일 1회투여)</td> <td>0.5mg/kg (1일 1회 투여)</td> <td>1-5mg/kg 100-200mg (1일 1회, 또는 1일 2회 분할투여)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 2세 미만의 소아 : 2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 고나한 정보는 충분치 않다. (4) 고령자</p>					1-2주	3-4주	유지용량	발프로에이트를 투여 받지 않는 환자	50mg (1일 1회)	100mg (2회로 분할)	200-400mg (2회로 분할)	발프로에이트를 투여 중인 환자	12.5mg (25mg을 2일 1회투여)	25mg (1일 1회)	100-200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)		1-2주	3-4주	유지용량	발프로에이트를 투여 받지 않는 환자	2mg/kg (1일 2회 분할투 여)	5mg/kg (1일 2회 분할투 여)	5-15mg/kg (1일 2회 분할투여)	발프로에이트를 투여 중인 환자	0.2mg/kg (1일 1회투여)	0.5mg/kg (1일 1회 투여)	1-5mg/kg 100-200mg (1일 1회, 또는 1일 2회 분할투여)
	1-2주	3-4주	유지용량																									
발프로에이트를 투여 받지 않는 환자	50mg (1일 1회)	100mg (2회로 분할)	200-400mg (2회로 분할)																									
발프로에이트를 투여 중인 환자	12.5mg (25mg을 2일 1회투여)	25mg (1일 1회)	100-200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)																									
	1-2주	3-4주	유지용량																									
발프로에이트를 투여 받지 않는 환자	2mg/kg (1일 2회 분할투 여)	5mg/kg (1일 2회 분할투 여)	5-15mg/kg (1일 2회 분할투여)																									
발프로에이트를 투여 중인 환자	0.2mg/kg (1일 1회투여)	0.5mg/kg (1일 1회 투여)	1-5mg/kg 100-200mg (1일 1회, 또는 1일 2회 분할투여)																									

2. 단독요법

(1) 성인 및 12세 이상의 소아

제1·2주	제3·4주	유지용량
25mg (1일1회)	50mg (1일1회)	100-200mg (1일1회투여 또는 1일2회 분할투여)

(2) 2-12세의 소아 : 12세 미만의 소아에서 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다.

2. 양극성장애

라모트리진의 투여는 권고 용량으로 시작하는 것이 강력히 추천된다. 주의깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다.

라모트리진은 향후 우울증상이 나타날 위험성이 있는 양극성 장애 환자에게 사용하는 것이 권장된다. 위약 투여와 비교하여 라모트리진 투여에 의한 조증, 경조증 또는 혼합형 삽화의 위험성 증가에 대한 증거는 없다.

(1) 유지 안정화 용량에 도달하기 위한 용량 증가 계획

우울증의 재발을 예방하기 위해 다음 전환요법을 사용하도록 하는데, 라모트리진을 유지 안정화용량에 도달할 때 까지 6주간 증량한 후 다른 항정신성 약물 또는 항전간약물을 중단하도록 한다.

18세 이상의 성인에서 유지 안정화용량에 도달할 때까지의 권장 용량증가

	제1·2주	제3·4주	제5주	목표 안정화용량 (6주)**
효소저해제(예: 발프로에이트)를 투여중인 환자	12.5mg (격일로 25mg 투여)	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	100mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여) (1일 최대 용량: 200mg)
발프로에이트를 투여하지 않으며 효소유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자	50mg (1일 1회 투여)	100mg (1일 2회 분할투여)	200mg (1일 2회 분할투여)	6주째 300mg, 필요시 7주째에 400mg까지 증량할 수 있다. (1일 2회 분할투여)
라모트리진과 임상적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	100mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	200mg (범위 : 100 ~ 400mg) (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

* 목표 안정화용량은 임상반응에 따라 변경할 수 있다.

① 효소저해제(예: 발프로에이트)를 투여중인 환자 : 발프로에이트와 같은 효소저해제를 병용 투여하는 환자는 초기용량으로 첫 2주 동안 25mg을 격일로 1회 투여하고, 다음 2주간은 25mg을 1일 1회 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 목표 용량으로 100mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하여 투여한다. 임상반응에 따라 최대 200mg까지 증량하여 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다.

② 발프로에이트를 투여하지 않으며 효소유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자 : 발프로에이트를 투여하지 않으면서 카르바마제핀, 페노바르비탈과 같은 효소유도제를 투여하는 환자는 초기용량으로 첫 2주 동안 50mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 100mg/일을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 5주째에는 증량하여 200mg/일을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 6주째에는 증량하여 300mg/일을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 통상 목표용량으로 7주부터 400mg/일을 1일 2회로 분할하여 투여할 수 있다.

③ 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자 : 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 이론적으로 없거나 알려져 있지 않은 약물을 병용투여하거나 라모트리진 단독요법을 시행중인 환자에서 초기용량으로 첫 2주 동안 25mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 50mg을 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다. 5주째에는 증량하여 100mg/일을 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 통상 목표 용량으로 200mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하여 투여한다. 그러나 임상시험에서 100~400mg 범위의 용량이 사용되었다. 적은 수의 환자에서 단독요법으로서 라모트리진 400mg/일을 투여하였으므로 이 용량과 200mg/일 용량의 유익성을 비교하는 것은 곤란하다. 400mg/일의 용량은 양극성 장애의 치료를 위한 적합한 반응을 얻기 위해 일부 환자에서 요구된다. 양극성 장애 연구 및 간질 치료시 과다복용으로부터 얻어진 결과는 라모트리진은 400mg/일까지의 용량에서 내약성이 양호하다는 것을 알 수 있다.

(2) 유지 안정화 용량에 도달한 이후의 약물 투여계획

일단 목표 유지안정화용량에 도달하면 다른 항정신 약물을 아래 투여계획에 따라 중단할 수 있다.

항정신 약물 또는 항전간제 병용투여 중단 후 양극성 장애환자에서의 1일 유지 안정화 용량 (1일투여량)

	제1주	제2주	제3주 이후*
효소저해제 (예 : 발프로에이트)의 투여중지 후	안정화 용량의 2배 투여 단 용량 증량이 100mg/주를 초과하지 않아야 함. 즉 목표 안정화용량이 100mg/일인 경우 제 1주째에는 200mg/일 투여.	1주째의 용량을 유지(200mg/일) (1일 1회, 혹은 2회로 분할 투여)	
효소유도제 (예 : 카르바마제핀)의 투여중지 후: 기존 유지 용량에 따라 용량선택투여	400mg	300mg	200mg
	300mg	225mg	150mg
	200mg	150mg	100mg
다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제 (예: 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량을 유지(200mg/일) (2회 분할투여) (범위 : 100 ~ 400mg)		

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 복용하는 환자는 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

* 필요한 경우 용량은 400mg/일까지 증량할 수 있다.

① 효소저해제(예: 발프로에이트)의 투여중지 후 : 발프로에이트의 투여 중지 후 라모트리진의 용량은 기존의 목표 안정화용량의 두 배로 증량하여 투여하고 이 용량을 계속 유지한다.

② 효소유도제(예: 카르바마제핀)의 투여중지 후 : 기존 유지 용량에 따라 용량 선택투여. 효소유도제의 투여 중지 후 라모트리진의 용량은 3주에 걸쳐 서서히 감량한다.

③ 다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(예: 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후 : 용량 증량을 통해 도달된 목표 용량을 계속 투여.

(3) 추가요법

다른 약물을 추가 투여할 때 라모트리진 1일 투여량 조절에 관한 임상적 경험은 없다. 그러나 약물상호작용 연구에 기초하여 다음의 투여계획이 권장된다.

다른 약물의 추가요법에 따른 양극성 장애 환자에서의 라모트리진 용량 조절 (1일 용량)

	현재의 라모트리진 안정화 용량(mg/일)	제1주	제2주	제3주 이후
효소저해제(예: 발프로에이트)의 추가요법시 라모트리진의 기존 투여량에 따라 용량 선택 투여	200mg	100mg*	이 용량을 유지(100mg/일)*	
	300mg	150mg*	이 용량을 유지(150mg/일)*	
	400mg	200mg*	이 용량을 유지(200mg/일)*	
발프로에이트를 투여하지 않는 환자에서 효소유도체(예: 카르바마제핀)의 추가요법시 기존 투여량에 따라 용량선택투여	200mg	200mg**	300mg**	400mg**
	150mg	150mg**	225mg**	300mg**
	100mg	100mg**	150mg**	200mg**
다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(예: 리튬, 부프로피온)의 추가요법	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량(200mg/일)* (범위 : 100 ~ 400mg)*			

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 복용하는 환자는 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

* : 1일 1회, 혹은 2회로 분할 투여, ** : 2회 분할투여

(4) 양극성 장애 환자에서의 라모트리진의 투여중지

임상시험에서 위약과 비교하여 라모트리진의 갑작스런 투여중지에 따른 이상반응의 빈도, 정도 또는 유형에서의 증가는 발견되지 않았다. 따라서 환자는 용량의 단계적 감량 없이 라모트리진 투여를 중단할 수 있다.

(5) 18세 미만의 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아를 대상으로 양극성 장애에 대한 라모트리진의 안전성, 유효성은 평가되지 않았다.

3. 재시작요법

심각한 발진의 위험성은 라모트리진의 높은 초기용량 및 권고된 용량 증가량의 초과와 관련 있기 때문에 라모트리진 투여를 중단한 환자에서 투여를 다시 시작할 때에는 유지용량까지 점차적으로 증량하는 것에 대한 필요성을 평가해야 한다. 이전 투여와의 시간 간격이 더 클수록 유지용량까지 점차적으로 증량하는 것에 대해 더 많이 고려하여야 한다. 일반적으로 라모트리진 투여중단 이후의 기간이 5회의 반감기를 초과할 때 라모트리진은 일반적으로 적절한 계획에 따라 유지용량까지 점차적으로 증량해야 한다.

	<p>4. 고령자 현재까지 고령자에서의 약물반응이 성인의 경우와 다르다는 것을 암시하는 증거는 없다. 성인과 12세 이상의 어린이에서의 권고 투여 계획은 고령자(65세 이상)에서도 적용될 수 있다. 고령의 환자는 병발질환을 겪고 있어 다른 약물의 투약이 요구될 수 있는 경향이 더 크므로 이러한 환자에서 라모트리진은 주의깊게 투여하고 규칙적으로 모니터링하여야 한다.</p> <p>5. 간장애 환자 일반적으로 중등도(Child-Pugh grade B) 및 중증(Child-Pugh grade C)의 간장애 환자에서 초기용량, 증가용량, 유지용량은 각각 약 50% 및 75%까지 감소되어야 한다. 증가 및 유지용량은 임상 반응에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>6. 신장애 환자 신장애 환자에서 라모트리진을 투여할 때 주의해야 한다. 말기 신장애 환자에서 라모트리진의 초기 용량은 환자의 항전간제 투여요법에 근거하여야 한다. ; 감소된 유지용량은 심각한 신기능 장애 환자에서 효과적일 수 있다.</p>
⑧ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온 (1-30℃) 및 건조보관, 제조일로부터 36개월
⑨ 기원및개발의 경위	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 성인 및 소아의 간질치료제 ▶ 양극성환자에서 조울증 예방에 대한 임상시험결과 “양극성 장애 환자에서의 우울증의 예방” 적응증 추가 신청
⑩ 약리작용 기전	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 페닐트리아진계 항전간제 (AED, antiepileptic drug) ▶ 전극 감수성 (voltage sensitive) Na⁺ 채널 에 작용해 신경세포 세포막을 안정화, 글루타메이트 방출제어
⑪ 국내외사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 국내 - 라모트리진정 25, 50, 100mg ('02. 12. 30,) ▶ 국외 - 1) 미국 - 라모트리진정 25, 100, 150, 200mg, 라모트리진CD (chewable/dispersible)정 2.5,25mg 2) 영국 - 라믹탈정 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 라믹탈분산정 2mg, 5mg, 25mg, 100mg
⑫ 관련조항	의약품안전성유효성심사에관한 규정 제3조제2항제7호 “효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항”의 추가
⑬ 검토결과	시정적합 시정사항 : 효능·효과, 용법·용량, 사용상주의사항 (별첨)
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

<시정사항>

□ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 효능·효과

국소발작 및 전신긴장성 간대성 발작의 치료
양극성 장애 I형 환자에서의 우울증의 재발 예방

나. 용법·용량

1. 간질

가. 추가요법

(1) 성인 및 12세 이상의 소아

- ① 발프로에이트(Valproate)를 투여받지 않는 환자 : 초기용량으로 첫 2주동안 50mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 1일 100mg을 2회로 분할투여한다. 이후에는 최적 반응을 얻기 위한 유지용량으로 1일 200~400mg을 2회로 분할하여 투여한다.
- ② 발프로에이트(Valproate)를 투여중인 환자 : 초기용량으로 첫 2주동안 25mg을 2일 1회 투여하고, 다음 2주간은 25mg을 1일 1회 투여한다. 이후에는 최적반응을 얻기 위한 유지용량으로 1일 100~200mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하여 투여한다.

성인 및 12세 이상의 소아 (1일 용량, 추가요법)

	제1·2주	제3·4주	유지용량
소듐 발프로에이트를 투여받지 않는 환자	50mg (1일 1회)	100mg (2회로 분할)	200~400mg (2회로 분할)
소듐 발프로에이트를 투여중인 환자	12.5mg (25mg을 2일 1회 투여)	25mg (1일 1회)	100~200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)

권장 초기용량을 초과하지 말아야 한다.

(2) 2~12세의 소아

- ① 발프로에이트(Valproate)를 투여받지 않는 환자 : 초기용량으로 첫 2주동안 2mg/kg을 1일 2회 분할투여하고, 다음 2주간은 5mg/kg을 1일 2회 분할투여한다. 이후에는 최적 반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 2~3mg/kg을 증량한다. 최적의 반응을 얻기 위한 통상 유지용량은 5~15mg/kg/일로, 1일 2회 분할하여 투여한다.
- ② 발프로에이트(Valproate)를 투여중인 환자 : 초기용량으로 첫 2주동안 0.2mg/kg을

1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 0.5mg/kg을 1일 1회 투여한다. 이후에는 최적 반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 0.5~1mg/kg을 증량한다. 최적의 반응을 얻기 위한 통상 유지용량은 1~5mg/kg/일로, 1일 1회 또는 2회 분할하여 투여한다.

2~12세의 소아(1일 용량, 추가요법)

	제1·2주	제3·4주	유지용량
발프로에이트를 투여받지 않는 환자	2mg/kg (1일 2회 분할투여)	5mg/kg (1일 2회 분할투여)	5~15mg/kg (1일 2회로 분할투여)
발프로에이트를 투여중인 환자	0.2mg/kg* (1일 1회 투여)	0.5mg/kg (1일 1회 투여)	1~5mg/kg (1일 1회 투여 또는 1일 2회 분할투여)

* 산출된 1일 용량이 2.5~5mg이라면 처음 2주 동안에 격일로 5mg을 투여할 수 있다. 산출된 1일 용량이 2.5mg 미만이라면 이 약을 투여해서는 안된다.

③ 2~6세의 환자들은 권장량의 상한치 용량이 유지용량이 될 가능성이 있다.

(3) 2세 미만의 소아

2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 관한 정보는 충분치 않다.

(4) 고령자

고령자에서의 이 약의 사용에 관한 정보는 제한되어 있으므로 고령자에 대한 이 약의 유효성이 증명될 때까지는 사용이 권장되지 않는다. 다만, 부득이한 경우에 있어서는 신중히 투여하고 엄격히 모니터링하여야 한다 (현재까지 고령자에서의 약물반응이 성인의 경우와 다르다는 것을 암시하는 증거는 없다.).

허가된 초회량 및 용량증량을 준수할 것(일반적 주의 항 참조)

나. 단독요법

(1) 성인 및 12세 이상의 소아

초기용량은 첫 2주 동안 25mg을 1일 1회 투여하고, 그 다음 2주 동안은 50mg을 1일 1회 투여한다. 이후에는 최적반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 50~100mg을 증량한다. 최적의 반응을 얻기 위한 통상 유지용량은 100~200mg/일로, 1일 1회 또는 1일 2회 분할투여한다. 일부 환자에서는 원하는 반응을 얻기 위해 500mg/일의 용량이 필요하다.

성인 및 12세 이상의 소아(1일 용량, 단독요법)

제1·2주	제3·4주	유지용량
25mg(1일 1회)	50mg(1일 1회)	100~200mg(1일 1회 또는 1일 2회 분할투여)

(2) 2~12세의 소아

12세 미만의 소아에서 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다.

2. 양극성 장애

라모트리진의 투여는 권고 용량으로 시작하는 것이 강력히 추천된다. 주의깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다.

라모트리진은 향후 우울증상이 나타날 위험성이 있는 양극성 장애 환자에게 사용하는 것이 권장된다.

(1) 유지 안정화 용량에 도달하기 위한 용량 증가 계획

우울증의 재발을 예방하기 위해 다음 전환요법을 사용하도록 하는데, 라모트리진을 유지 안정화용량에 도달할 때 까지 6주간 증량한 후 다른 정신신경용약물 또는 항전간약물을 중단하도록 한다.

18세 이상의 성인에서 유지 안정화용량에 도달할 때까지의 권장 용량증가 (1일 용량)

	제1·2주	제3·4주	제5주	목표 안정화용량 (6주)**
효소저해제(예: 발프로에이트)를 투여중인 환자	12.5mg (격일로 25mg투여)	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	100mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여) (1일 최대 용량:200mg)
발프로에이트를 투여하지 않으며 효소유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자	50mg (1일 1회 투여)	100mg (1일 2회 분할투여)	200mg (1일 2회 분할투여)	6주째 300mg, 필요시 7주째에 400mg까지 증량할 수 있다. (1일 2회 분할투여)
라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은	100mg (1일 1회, 혹은	200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)

지 않은 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자		2회로 분할투여)	2회로 분할투여)	
---	--	-----------	-----------	--

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

* 목표 안정화용량은 임상반응에 따라 변경할 수 있다.

- ① 효소저해제(예: 발프로에이트)를 투여중인 환자 : 발프로에이트와 같은 효소저해제를 병용 투여하는 환자는 초기용량으로 첫 2주 동안 25mg을 격일로 1회 투여하고, 다음 2주간은 25mg을 1일 1회 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 목표 용량으로 100mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하여 투여한다. 임상반응에 따라 최대 200mg까지 증량하여 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다.
- ② 발프로에이트를 투여하지 않으며 효소유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자 : 발프로에이트를 투여하지 않으면서 카르바마제핀, 페노바르비탈과 같은 효소유도제를 투여하는 환자는 초기용량으로 첫 2주 동안 50mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 100mg을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 5주째에는 증량하여 200mg을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 6주째에는 증량하여 300mg을 1일 2회로 분할하여 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 통상 목표용량으로 7주부터 400mg을 1일 2회로 분할하여 투여할 수 있다.
- ③ 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자 : 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 이론적으로 없거나 알려져 있지 않은 약물을 병용투여하거나 라모트리진 단독요법을 시행중인 환자에서 초기용량으로 첫 2주 동안 25mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 50mg을 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다. 5주째에는 증량하여 100mg을 1일 1회 (혹은 2회로 분할하여) 투여한다. 최적반응을 얻기 위한 통상 목표 용량으로 200mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하

여 투여한다. 임상시험에서 단독요법으로 400mg/일까지 사용되었으나 라모트리진 400mg/일 용량이 200mg/일 용량에 비하여 유의성은 없었다.

(2) 유지 안정화 용량에 도달한 이후의 약물 투여계획

일단 목표 유지안정화용량에 도달하면 다른 정신신경용약물을 아래 투여계획에 따라 중단할 수 있다.

항정신 약물 또는 항전간제 병용투여 중단 후 양극성 장애환자에서의 1일 유지 안정화 용량 (1일 용량)

	제1주	제2주	제3주 이후*
효소저해제(예: 발프로에이트)의 투여중지 후	안정화 용량의 2배 투여, 단 용량 증량이 100mg/주를 초과하지 않아야 함. 즉 목표 안정화용량이 100mg/일인 경우 제1주째에는 200mg/일 투여.	1주째의 용량을 유지 (200mg/일) (1일 1회, 혹은 2회로 분할 투여)	
효소유도제(예: 카르바마제핀)의 투여중지 후: 기존 유지 용량에 따라 용량선택투여	400mg	300mg	200mg
	300mg	225mg	150mg
	200mg	150mg	100mg
다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(예: 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량을 유지(200mg/일) (2회 분할투여)		

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 복용하는 환자는 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

- ① 효소저해제(예: 발프로에이트)의 투여중지 후 : 발프로에이트의 투여 중지 후 라모트리진의 용량은 기존의 목표 안정화용량의 두 배로 증량하여 투여하고 이 용량을 계속 유지한다.

- ② 효소유도제(예: 카르바마제핀)의 투여중지 후 : 기존 유지 용량에 따라 용량선택투여. 효소유도제의 투여 중지 후 라모트리진의 용량은 3주에 걸쳐 서서히 감량한다.
- ③ 다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(예: 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후 : 용량 증량을 통해 도달된 목표 용량을 계속 투여.

(3) 라모트리진투여 환자에 다른 약물을 추가 투여시

다른 약물을 추가 투여할 때 라모트리진 1일 투여량 조절에 관한 임상적 경험은 없다. 그러나 약물상호작용 연구에 기초하여 다음의 투여계획이 권장된다.

다른 약물의 추가요법에 따른 양극성 장애 환자에서의 라모트리진 용량 조절 (1일 용량)

	현재의 라모트리진 안정화 용량(mg/일)	제1주	제2주	제3주 이후
효소저해제(예: 발프로에이트)추가요법시 라모트리진의 기존 투여량에 따라 용량 선택투여	200mg	100mg*	이 용량을 유지(100mg/일)*	
	300mg	150mg*	이 용량을 유지(150mg/일)*	
	400mg	200mg*	이 용량을 유지(200mg/일)*	
발프로에이트를 투여하지 않는 환자에서 효소유도제(예 : 카르바마제핀)의 추가요법시 기존 투여량에 따라 용량선택투여	200mg	200mg**	300mg**	400mg**
	150mg	150mg**	225mg**	300mg**
	100mg	100mg**	150mg**	200mg**
다른 항정신 약물 또는 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(예: 리튬, 부프로피온)의 추가요법	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량 (200mg/일)*			

일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 복용하는 환자는 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를

비용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

* : 1일 1회, 혹은 2회로 분할 투여, ** : 2회 분할투여

(4) 양극성 장애 환자에서의 라모트리진의 투여중지

다른 항전간제와 같이 라모트리진의 갑작스런 투여중지는 반동성 경련을 초래하므로 가능한 한 피해야 한다. 안전성의 문제(예를 들어 심각한 피부 발진)로 인해 즉각적인 투여중지가 요구되지 않는다면 라모트리진 용량은 2주에 걸쳐 점진적으로 감소되어야 한다.

(5) 18세 미만의 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아를 대상으로 양극성 장애에 대한 라모트리진의 안전성, 유효성은 평가되지 않았다.

3. 재시작요법

심각한 발진의 위험성은 라모트리진의 높은 초기용량 및 권고된 용량 증가량의 초과와 관련 있기 때문에 라모트리진 투여를 중단한 환자에서 투여를 다시 시작할 때에는 유지용량까지 점차적으로 증량하는 것에 대한 필요성을 평가해야 한다. 이전 투여와의 시간 간격이 더 클수록 유지용량까지 점차적으로 증량하는 것에 대해 더 많이 고려하여야 한다. 일반적으로 라모트리진 투여중단 이후의 기간이 5회의 반감기를 초과할 때 라모트리진은 일반적으로 적절한 계획에 따라 유지용량까지 점차적으로 증량해야 한다.

4. 고령자

현재까지 고령자에서의 약물반응이 성인의 경우와 다르다는 것을 암시하는 증거는 없다. 성인과 12세 이상의 어린이에서의 권고 투여 계획은 고령자(65세 이상)에서도 적용될 수 있다. 고령의 환자는 병발질환을 겪고 있어 다른 약물의 투약이 요구될 수 있는 경향이 더 크므로 이러한 환자에서 라모트리진은 주의깊게 투여하고 규칙적으로 모니터링하여야 한다.

5. 간장애 환자

일반적으로 중등도(Child-Pugh grade B) 및 중증(Child-Pugh grade C)의 간장애 환자에서 초기용량, 증가용량, 유지용량은 각각 약 50% 및 75%까지 감소되어야 한다. 증가 및 유지용량은 임상 반응에 따라 조절되어야 한다.

6. 신장애 환자

신장애 환자에서 라모트리진을 투여할 때 주의해야 한다. 말기 신장애 환자에서 라모

트리진의 초기 용량은 환자의 항전간제 투여요법에 근거하여야 한다. ; 감소된 유지용량은 심각한 신기능 장애 환자에서 효과적일 수 있다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 발진

- ① 이 약의 투여와 관련하여 특히 소아에서, 잠재적으로 생명을 위협하는 중증의 피부 발진이 보고된 바 있다. 따라서 발진이 약물과 관련없는 것으로 명확히 밝혀지지 않았다면 발진의 초기 증상 발현시에 이 약의 투여를 중지해야 한다.
- ② 피부 유해 반응이 보고 되었는데 이는 라모트리진 투여 시작 후 첫 8주내에 일반적으로 발생하였다. 대부분의 경우 발진은 경미하며 자기 한정적이었으나 입원 및 투여중지가 요구되는 심각한 발진도 보고 되었다. 이들은 스티븐스-존슨증후군 및 중독성표피괴사증과 같은 잠재적으로 생명을 위협하는 발진을 포함한다. 양성의 발진이 라모트리진에 의해 발생되었더라도 발진이 생명을 위협할 것인지를 증명하는 것은 불가능하다.

최근에 라모트리진 권장 투여량으로 실시한 임상시험에서 심각한 피부 발진의 빈도는 간질환자의 약 500명 당 1명이었다. 이 중 약 절반은 스티븐스-존슨증후군으로 보고되었다.(1000명 당 1명) 양극성 장애환자의 임상시험에서 심각한 피부 발진의 빈도는 약 1000명 당 1명이었다.

- ③ 심각한 피부발진의 위험성은 성인보다 소아에서 더 높다. 많은 수의 임상시험에서 얻어진 유용한 자료는 소아 간질환자에서 입원과 관련된 발진의 사례는 300명 ~ 100명 당 1명 정도로 나타났다.

소아에서 발진의 초기발현은 감염으로 오인될 수 있으므로, 의사는 치료 첫 8주 동안 발진과 발열의 증상이 나타난 소아에서 약물반응의 가능성을 고려해야한다.

- ④ 심각한 발진의 위험성은 다음의 사항들과 밀접한 관련이 있다. ;
 - 라모트리진의 초회 투여량이 높거나 라모트리진 치료시 권장되는 용량 증가량을 초과하여 투여할 때
 - 발프로에이트와의 병용 투여할 경우(라모트리진의 반감기가 거의 두배로 증가된다.)
- ⑤ 발진이 발현된 모든 환자(성인, 소아)를 즉시 세심하게 관찰하여 발진이 라모트리진과 무관하다는 것이 입증되지 않는 한, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이전에 라모트리진 투여와 관련된 발진으로 인해 투여를 중단했던 환자에서는 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는다면 라모트리진을 재투여 하지 않는 것이 권장된다.
- ⑥ 발열, 림프절장애, 안면부종, 혈액이상, 간이상 등을 포함한 다양한 형태의 전신증상과 연관된 과민반응의 일부로 발진이 보고되기도 한다. 이 증상의 임상적 중증도는 다양하게 나타난다. 드물게 파종성 혈관내 응고와 다기관부전(multiorgan failure)을

초래할 가능성도 있다. 발진이 명백히 나타나지 않더라도 과민반응의 조기 증상으로 발열, 림프절장애 같은 증상이 나타날 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 만약 이러한 증후나 증상이 나타나면 즉시 환자를 세심하게 관찰하여 다른 병인이 확인되지 않는 한 이 약의 투여를 중지해야 한다.

- (2) 경련 증첩증을 포함한 중증의 경련발작은 횡문근 용해, 다기관부전(multiorgan failure), 파종성 혈관내 응고, 때때로 치명적 결과를 초래할 수 있다. 유사한 사례들이 라모트리진의 투여와 관련하여 발생하였다.
- (3) 라모트리진을 함유하는 다른 제제를 투여중인 환자에게 의사와의 상의 없이 이 약을 투여해서는 안된다.
- (4) 자살시도의 가능성은 양극성 장애의 본질적 특성이므로 약물요법시 고위험군 환자들을 주의깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- (1) 이 약에 과민반응을 나타내는 환자

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것.

- (1) 말기 신장애 환자를 대상으로 단일 투여한 시험에서 라모트리진의 혈장농도는 유의성 있게 변화되지 않았다. 그러나 글루쿠로나이드 대사체의 축적이 예상되므로 신장애 환자를 치료할 때에는 주의를 기울여야 한다.
- (2) 라모트리진은 주로 간 대사 후 배설된다. 간장애 환자는 클리어런스가 감소되므로 간장애 환자에게 라모트리진을 투여 할 때에는 주의를 기울여야 한다.

4. 이상반응

간질

- (1) 이중맹검으로 실시한 임상시험에서 이 약을 부가적으로 투여한 환자 중 최고 10%까지 피부발진이 발생한 반면, 플라세보 복용환자군에서는 5%에서 발진이 발생하였다. 피부발진의 발생으로 2%의 환자는 이 약의 투여를 중단하였다. 발진은 보통 반점구진의 형태를 띠는데 투여시작 후 8주 이내에 나타나며 투여를 중지하면 소실된다. 드물게 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군) 및 리엘증후군(중독성표피괴사증)을 비롯한 생명을 위협하는 중증의 피부발진이 보고된 바 있다. 대부분의 경우 이 약의 투여를 중지하면 회복되지만, 몇몇 환자들은 영구 반흔이 되기도 하며, 이로 인한 사망례가 드물게 보고되었다.
- (2) 아래의 표는 라모트리진의 임상시험 기간동안 보고된 유해 사례의 비교표이다. 라모트리진의 위약 대조 추가요법 임상시험으로부터 라모트리진 투여환자에서 나타난 유해 사례를 빈도순으로 제시하였다. 또한 비교를 위해 라모트리진 단일요법 임상시험

에서 나타난 이상반응도 제시하였다. 유해 사례는 일반적으로 라모트리진의 투여 첫 주동안 가장 많이 보고되었다.

임상시험에서 나타난 유해 사례					
유해 사례	추가요법 임상시험(%) ¹		단독요법 임상시험(%) ²		
	라모트리진 (n=242)	위약 (n=233)	라모트리진 (n=443)	카르바마핀 (n=246)	페니토인 (n=95)
복시	21	8	<1	3	2
현기증	19	12	8	14	12
운동실조	19	5	<1	6	12
두통	17	14	20	17	19
무력증	16	18	16	24	29
오심	16	7	10	10	4
졸림	10	9	8	20	28
구토	9	3	4	4	1
호흡기 장애	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
불면	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 부작용(단일요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

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

(3) 정신신경계: 자극과민성/공격성, 피로감, 졸음, 초조, 혼돈, 환각이 보고되었다. 소아에서 운동과다증이 보고되었다. 매우 드물게 루프스 유사반응이 보고되었다. 경련, 불안정, 운동실조, 눈떨림, 진전과 같은 운동장애가 보고되었다. 이전에 파킨슨 질환을 갖고 있는 환자에서 라모트리진이 파킨슨 증상을 악화시킨다는 보고가 있으며 기존에 증세가 없었던 환자에서도 추체외로계 영향과 무도병아데토시스에 대한 보고가

있었다.

- (4) 혈액계: 과민증상과 연관된 또는 무관한 혈액이상이 보고되었는데, 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증과 매우 드물게 재생불량성 빈혈, 무과립구증이 포함된다.
- (5) 간장: 간기능 시험치의 상승 및 간장애를 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 간기능이상은 대개 과민반응과 관련하여 발생 하였지만 과민증의 뚜렷한 증상이 없이 독립적인 사례로도 보고되었다.
- (6) 라모트리진과 같은 시판중인 약물의 유해 반응의 빈도는 즉각적이고 자발적인 보고 시스템의 특징 및 약물에 대한 총 노출을 측정하는 것과 관련된 문제들로 인해 신뢰성있게 평가되기 어렵다. 아래의 표는 라모트리진을 위해 수집된 시판 후 조사자료로부터 작성되었다. 포함된 이상반응은 라모트리진과 (최소한 몇 레에서는) 관련이 있다고 생각되는 것들이며 라모트리진 투여환자에서 나타난 반응의 빈도를 측정하여 기관별로 분류하였다

시판 후 조사에서 라모트리진 투여시 나타난 유해반응의 빈도측정

발현 부위	유해반응	빈도
소화기계	위장관계 장애, 예를 들어오심, 구토, 설사, 식욕부진	때때로
혈액계	일과성 백혈구감소증 또는 혈소판감소증	때때로
신경계	공격성, 초조, 운동실조, 혼란, 현기증, 졸음, 자극과민성, 진전, 복시, 흐린 시야, 결막염	때때로
	발작의 빈도 증가	아주 드물게
피부	발진,	흔하게
	다형성 홍반, 스티븐스존슨증후군	때때로
	박리성 피부염, 중독성표피괴사증	드물게

- * 흔하게 :1% 이상
- * 때때로 : 0.1~1%
- * 드물게 : 0.1%이하
- * 아주 드물게 :0.01% 이하

양극성 장애

- (7) 아래의 표는 양극성 장애 I형의 장기간 치료를 위한 라모트리진을 조사하는 두 가지 주축의 임상시험에서 임의 배정 기간 동안 라모트리진 단독요법으로 치료한 환자에서 5%이상에서 발생한 약물과 관련된 이상반응의 빈도를 제시하였다.

임상시험의 무작위 기간동안 환자의 5% 이상에서 발생한 약물과 관련된 유해 사례

유해 사례	라모트리진을 투여한 환자%	위약을 투여한 환자%
-------	----------------	-------------

	(N=227)	(N=190)
전신		
피로	5	4
위장관계		
오심	7	8
구강건조	5	2
설사	3	6
신경계		
두통	9	10
졸음	7	5
현기증	4	5

* 두 가지 시험의 혼합 분석

(8) 라모트리진 투여 환자의 1%이상 5%미만의 빈도로 발생한 유해반응 및 위약보다 훨씬 더 빈번하게 발생한 유해반응은 다음과 같다. :

전신 : 복통

소화기계 : 소화불량, 변비, 가스팽만

대사영양계 : 체중 증가, 부종

근골격계 : 관절통, 근육통

신경계 : 기억상실, 감정 불안, 운동장애, 착각각

비뇨생식기계 : 빈뇨

피부계 : 발진, 발한

(9) 조증/경조증/혼재 삽화 : 다른 정신관련 약제투여에서 라모트리진 단일요법 (100~400mg/일)으로 전환한 환자에서의 이중맹검, 위약대조 임상시험을 실시한 18개월 동안 유해반응으로서 보고된 조증 및 경조증 또는 혼재 기분삽화의 비율은 라모트리진 투여환자(n=227)에서 1%미만이었고 리튬 투여환자(n=166)에서 1%, 위약 투여환자(n=190)에서 2%이었다. 모든 대조임상시험에서 조증(경조증 및 혼재 기분삽화를 포함)의 유해반응은 라모트리진 투여환자(n=827)에서 2%이었고 리튬 투여환자(n=280)에서 1%, 위약 투여환자(n=685)에서 1%이었다.

라모트리진의 전체적인 유해반응 프로파일은 성차, 연령차, 인종 그룹에 관계없이 모두 유사하였다.

5. 일반적 주의

(1) 다른 항전간제와 같이 라모트리진의 갑작스런 투여중지는 반동성 경련을 초래하므로 가능한 한 피해야 한다. 안전성의 문제(예를 들어 심각한 피부 발진)로 인해 즉각적인 투여중지가 요구되지 않는다면 라모트리진 용량은 2주에 걸쳐 점진적으로 감소되어야 한다.

- (2) 라모트리진 단독요법을 위해 병용하는 항전간제의 투여를 중지하거나 라모트리진을 포함하는 처방에 다른 항전간제(AEDs)를 추가할 때에는 라모트리진의 약동학에 미치는 영향을 고려하여야 한다.
- (3) 이 약은 디히드로폴레이트 환원효소의 약한 억제제이므로 장기투여시 엽산 대사를 저해할 가능성이 있다. 그러나 이 약을 최장 1년까지 장기투여하는 동안 헤모글로빈치, 평균 혈구 용적, 혈청, 적혈구 내의 엽산 농도에 유의성 있는 변화를 초래하지 않았으며 최장 5년까지 장기투여하는 동안에도 적혈구 내의 엽산 농도에 유의성 있는 변화를 초래하지 않았다.
- (4) 미세시력운동협조(fine visual motor coordination), 안구운동, 전신 동요(body sway), 주관적 진정작용에 대한 라모트리진의 영향은 위약과 다르지 않다는 것이 두 자발 시험에서 입증되었다. 라모트리진의 임상시험에서 현기증 및 흐린 시야와 같은 신경계의 이상반응이 보고 되었다. 따라서 환자는 운전 또는 기계 조작 전에 라모트리진 투여가 미칠 영향을 인지해야 한다.
- (5) 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질환자는 운전시의 특이한 소견에 대해 의사와 상의하여야 한다.

6. 상호작용

- (1) 이 약은 간의 산화성 약물대사효소를 임상적으로 유의성 있게 유도 또는 억제한다는 증거는 없다. 이 약은 자체 대사를 유도할 수 있으나 그 효과는 경미하며 임상적으로 유의성 있는 결과를 초래하지 않는 것으로 보인다.
- (2) 수명의 환자에서 다른 항전간제의 혈장농도가 증가되었다는 보고가 있었으나 대조시험결과 이 약이 병용투여한 타 항전간제의 혈장농도에 영향을 미친다는 증거가 나타나지 않았다. 시험관내(in vitro) 시험에 의하면 이 약은 다른 항전간제를 단백질결합부위로부터 치환하지 않는 것으로 나타났다.
- (3) 12명의 여성 지원자들을 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 경구용 피임제 복용시 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 혈장농도에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 경구용 피임제를 복용하는 환자에게 다른 장기요법을 도입할 경우와 마찬가지로 월경출혈양상에 변화가 있을 때는 담당의사에게 보고하도록 해야 한다.
 라모트리진을 투여하는 여성에서 경구용 피임제 복용에 따른 라모트리진 혈장농도의 감소 및 경구용 피임제의 투여중지에 따른 라모트리진 혈장농도의 증가가 보고되었다. 의사는 라모트리진 투여기간동안 경구용 피임제의 투여 개시 또는 중단하는 여성에 대한 적절한 관리를 수행하여야 한다.
- (4) 건강한 남성 지원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 라모트리진의 배설이 다소 증가되었지만 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.

- (5) 간약물대사효소를 유도하는 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈) 및 기타의 간약물대사효소를 유도하는 약물은 이 약의 대사를 촉진시킨다.
- (6) 간약물대사효소를 억제하는 발프로산나트륨은 이 약의 대사를 억제하여 이 약의 반감기가 약 2배 연장된다.
- (7) 카르바마제핀을 복용하는 환자에서 라모트리진 투여에 따른 현기증, 운동실조, 복시, 흐린 시야, 오심을 포함한 중추신경계 반응이 보고되었다. 이러한 사례는 대개 카르바마제핀의 용량을 감소시키면 회복된다.
- (8) 라모트리진 투여 용량의 약 96%는 glucuronyl-transferase으로 조절되는 포함대사에 의해 배설된다. CytochromeP450은 라모트리진의 대사에 유의하게 연관되지 않으므로 라모트리진이 CytochromeP450에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다.
- (9) 20명의 건강한 피험자에게 6일 동안 무수글루콘산리튬 2g을 1일 2회로 분할 투여시의 약물동력학은 라모트리진 100mg/일의 병용투여에 의해 변하지 않았다.
- (10) in vitro 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 발프로산나트륨, 부프로피온, 클로나제팜, 아미트립틸린, 할로페리돌, 로라제팜과의 배양에 의해 억제되었다. 발프로산 나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 실험에서 발프로산나트륨 다음으로 가장 큰 영향을 주는 것은 부프로피온이었다. 그러나 부프로피온의 복합경구용량은 12명의 피험자에서 라모트리진 저용량(100mg)을 단회 투여 약물동력학에 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 vitro시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자핀, 페닐진, 리스페리돈, 설트랄린, 트라조돈, 플루옥세틴에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로솜으로부터의 bufuralol 대사에 관한 자료는 라모트리진 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 수태능력

수컷과 암컷 랫드에서 독성의 증상을 야기하는 용량(20mg/kg/일)으로 라모트리진의 경구투여시 수태능력을 감소시켰다. 이 약이 사람의 수태능력에 미치는 효과에 대한 임상적 경험은 없다.

(2) 기형발생

마우스, 랫드, 토끼를 대상으로 100mg/kg/일, 25mg/kg/일, 30mg/kg/일까지 라모트리진을 투여한 생식독성 연구 결과 명확한 최기형성을 유발하지 않았다. 25mg/kg/일까지

의 용량을 투여한 랫드에서 연화 골격, 늑골장애, 태아 체중감소, 임신기간 연장, 배아 수 감소, 사산, 수유기동안 태아 생존율 감소에 대한 사례증가가 보고되었다. 이러한 태아독성은 모체 독성에서 기인한 것일 수 있다.

(3) 임부

- ① 항전간제를 복용하고 있는 여성은 태아 기형의 위험성에 대해 조언을 받는 것이 권장된다.
- ② 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 간질을 치료하지 않았을 경우 모체와 태아에 미치는 위험성도 고려되어야 한다.
- ③ 임신 중 신체적 변화는 라모트리진 농도 및/또는 치료효과에 영향을 줄 수 있다. 임신기간동안 라모트리진 농도 감소의 보고가 있었다. 라모트리진 투여동안 임신한 여성의 경우 적절한 임상적 관리가 이루어져야 한다.
- ④ 임신기간 동안 항전간제는 가능한 한 최저 유효량으로 투여하여야 하며 항전간제를 병용투여하는 여성에서 기형의 위험성이 더 크게 나타나므로 단독요법을 사용하여야 한다.
- ⑤ 이 약은 디히드로폴레이트 환원효소의 약한 억제제이며 랫드에서의 시험은 임신 중 엽산의 감소를 제시하였다. 이론상으로는 임신 중 엽산 억제제를 투여할 경우 태아의 기형을 초래할 위험이 있다. 라모트리진 투여기간 동안 임신 중이거나 임신을 계획하고 있는 여성은 피임 전 및 임신 첫 12주 동안 일일 5mg의 엽산 투여와 같이 엽산을 보충 투여하여야 한다.

(4) 수유부

- ① 수유 중 라모트리진을 투여한 정보는 제한적이다. 전임상 자료에서는 라모트리진이 혈장 농도의 40-60%의 농도로 유즙으로 이행되는 것이 나타났다. 모유를 수유한 소수의 신생아에서 라모트리진의 혈장농도가 약리학적 효과를 나타낼 수 있는 농도에 도달하였다. 신생아에서 수유의 잠재적 유익성은 유해 반응의 잠재적 위험성을 상회하여야 한다.
- ② 라모트리진 또는 그 대사체는 수유하는 랫드의 유즙으로 이행된다(용량의 약 5%가 태아로 이행되었다.). 임신 후기 및 수유기 동안의 랫드에서 라모트리진의 20mg/kg/일의 경구투여는 모체 독성을 동반한 태아 생존율의 감소와 관련이 있었다.

8. 과량투여시의 처치

(1) 증상 및 증후

과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다.: 눈떨림, 운동실조, 현기증, 졸림, 흐린 시야, 두통, 구토, 의식장애, 발작증가, 혼수. 최대 치료용량의 10-30배를 초과하

는 용량의 급성 복용이 보고되었다. 15g까지의 용량과 관련된 과량투여가 보고되었으며 이 중 몇 사례는 치명적이었다. 4~5g의 라모트리진을 복용한 1명의 환자는 병원에 이송되어 8~12시간동안 혼수상태가 지속된 후 2~3일 후에 회복되었다. 5.6g의 라모트리진을 복용한 환자는 의식불명 상태로 발견되었다. 활성탄의 처치 후 환자는 16시간 동안 수면 후 회복되었다.

(2) 치료

과량투여의 처치를 위한 특별한 해독제는 없다. 과량투여시에는 환자를 병원에 입원시키고 적절한 보조요법을 실시하여야 한다. 의식이 손상되어 있을 수도 있으므로 기도를 확보하도록 조치를 해야 한다.

9. 보관상의 주의사항

(1) 이 약은 30°C이하의 건조에서 보관하여야 한다.

10. 기타

(1) 라모트리진은 유전자 변이 또는 염색체 손상에 대한 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(2) 랫드 및 마우스를 대상으로 한 각각 30, 10mg/kg까지의 용량으로 최대 2년 동안 경구투여시 발암성의 증거는 없었다