



| 라모트리진의 글루쿠론산 포함을<br>유의하게 억제하는 약물 | 라모트리진의 글루쿠론산 포함을<br>유의하게 유도하는 약물                                                                         | 라모트리진의 글루쿠론산 포함을<br>유의하게 유도 또는 억제하지 않는 약물                                               |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 발프로에이트                           | 카르바마제핀<br>페니토인<br>프라이돈<br>페노바르비탈계<br>리팜피신<br>로피나비어/리토나비어<br>아타자나비어/리토나비어<br>에티닐에스트라디올<br>/레보노르게스트렐 혼합제제* | 리튬<br>부프로피온<br>올란자핀<br>옥скар바제핀<br>펠라메이트<br>가바펜틴<br>레베티라세탐<br>프라게발린<br>토피라메이트<br>조나사사이드 |

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

- 다른 항전간제와 관련된 상호작용
- 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 단백결합부위에서 다른 항전간제를 치환하지 않는 것으로 나타났다.
- 간약물대사효소를 유도하는 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프라이돈)는 라모트리진의 글루쿠론산 포합 대사를 유도하여 이 약의 대사를 촉진시킨다. 기타 간약물대사효소를 유도하는 약물도 이 약의 대사를 촉진시킨다.
- 라모트리진의 글루쿠론산 포함을 억제하는 발프로에이트는 이 약의 대사를 감소시켜 이 약의 평균 반감기가 약 2배로 증가한다.
- 카르바마제핀을 복용하는 환자에게 이 약 투여 후 어지러움, 운동실조, 복시, 흐린 시력, 구역, 구역을 포함한 중추신경계 반응이 보고되었다. 이러한 사례는 대개 카르바마제핀의 용량을 감소시키면 회복된다. 유사한 효과가 건강한 성인 자원자에게 이 약과 옥скар바제핀을 투여한 시험에서 나타났지만 용량 감소는 조사되지 않았다.
- 건강한 성인 자원자를 대상으로 라모트리진 200 mg과 옥скар바제핀 1,200 mg을 투여한 시험에서 옥скар바제핀은 이 약의 대사에 변화를 초래하지 않았으며 이 약도 옥скар바제핀의 대사에 변화를 야기하지 않았다. 그러나 이 약과 옥скар바제핀을 함께 복용시 두통, 어지러움, 구역과 졸음이 더 높은 빈도로 발생한다는 보고가 있다.
- 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서 펠라메이트(1,200 mg씩 1일 2회)를 라모트리진(100 mg씩 1일 2회, 10일간)과 병용투여한 경우, 이 약의 약물동태학에 임상적으로 관련있는 영향은 나타나지 않았다.
- 이 약과 함께 가바펜틴을 병용투여했거나 병용투여하지 않은 환자에서 혈장 농도 후향분석에서 가바펜틴은 이 약의 겔보이 청소율을 변화시키지 않는 것으로 나타났다.
- 위약-대조 임상시험에서 레비티라세탐과 이 약의 잠재적인 약물상호작용을 두 약물의 혈장농도 측정으로 평가했을 때 이 약은 레비티라세탐의 약물동태학에 영향을 미치지 않으며 레비티라세탐은 이 약의 약물동태학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 이 약의 항장상태 최저 혈장농도는 프라게발린(200 mg 1일 3회)의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 이 약과 프라게발린의 약물동태학적 상호작용은 없다.
- 토피라메이트는 이 약의 혈장농도는 변화시키지 않았다. 이 약의 투여는 토피라메이트의 농도를 15% 증가시켰다.
- 간질환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조나사사이드(200~400 mg/일)와 라모트리진(150~500 mg/일)을 병용투여한 결과 이 약의 약물동태학에 대해 유의한 영향은 없었다.

- 다른 정신작용약과 관련된 상호작용
- 20명의 건강한 피험자에게 6일 동안 무수클루론산리튬 2 g을 1일 2회로 6일간 투여시의 리튬의 약물동태학은 라모트리진 100 mg/일의 병용투여에 의해 변화지 않았다.
- In vitro 억제 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 부프로피온, 클로나제팜, 아미트립릴린, 플루옥세틴, 할로페리돌, 로라제팜과 의 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 부프로피온의 보합경구용량은 12명의 피험자에서 이 약 저용량(라모트리진 100 mg)을 단독 투여 약물동태학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 단지 lamorgirine glucuronide의 AUC가 약간 증가되었다. 따라서 이러한 관찰결과는 아미트립릴린, 클로나제팜, 할로페리돌, 로라제팜과의 임상적으로 연관성 있는 상호작용의 위험성이 있을 것 같지 않다는 것을 제시한다. 또한 in vitro 시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자민, 페발린, 리스페리돈, 실트말린, 트라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로소으로부터의 butafuralol 대사에 관한 자료는 이 약 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다.
- 건강한 성인 자원자를 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.
- 14명의 건강한 성인 자원자에서 이 약(라모트리진 400 mg/일)의 반복 경구투여 용량이 리스페리돈 2 mg 단독 투여시의 약물동태학에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없다. 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 졸림을 보고했다.
- 이 약의 확립된 요법(0)=100 mg/일)을 받고 있는 양극성 장애 1형 피험자 18명 대상 시험에서 아리피프라를 용량을 7일 기간 동안 10 mg/일에서 30 mg/일 까지 증량하였고, 7일간 더 1일 1회 계속 투여하였다. 라모트리진의 Cmax의 AUC는 평균 약 10%의 감소를 나타냈다. 이 정도가 임상결과에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

- 호르몬성피임제와 관련된 상호작용
- 라모트리진의 약물동태학에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 16명의 여성 자원자를 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.
- 라모트리진이 호르몬성 피임제의 약물동태학에 미치는 영향 : 16명의 여성 자원자를 대상으로 한 연구에서 항장상태 용량인 라모트리진 300 mg은 혼합경구피임제의 성분 중 에티닐에스트라디올의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스트렐 경구 청소율은 약간 증가하여 레보노르게스트렐의 AUC 및 Tmax을 평균적으로 각각 19% 및 12% 감소시키는 것으로 관찰되었다. 혈청 프로게스테론 농도의 측정시 모든 피험자에서 배란의 호르몬적 증가는 나타나지 않았으며 나 연구기간 동안 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬, 에스트라디올 농도 측정결과 일부 여성에서 난소 호르몬 활성 약제가 다소 감소되는 것으로 나타났다. 레보노르게스트렐 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬의 변화가 난소의 배란 활동에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 300 mg/일 투여를 제외한 이 약의 다른 용량에 대한 영향은 연구되어 다른 여성 호르몬 제제에 대한 연구는 수행되지 않았다.

- 기타 약물과 관련된 상호작용
- 건강한 남성 자원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 이 약의 배설이 다소 증가되었다.
- 이 약 투여 용량의 약 96%는 glucuronyl-transferase으로 조절되는 포함대사에 의해 배설된다. CYP-450은 이 약의 대사에 유익하게 연관되지 않으므로 이 약이 CYP-450에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 없다.
- 10명의 남성 자원자를 대상으로 한 시험에서 리팜피신은 라모트리진의 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포함에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진의 반감기를 단축시켰다. 리팜피신을 병용 투여하는 환자에서는, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도체 병용 투여받을 시의 계획을 적용하여야 한다.
- 건강한 남성자를 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 유도체 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.
- 건강한 성인 자원자들을 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.
- 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))에 미치는 영향에 대한 in vitro 평가에서 잠재적인 임상 유효 농도에서 라모트리진은 OCT 2의 억제제이며, (N/2)-글루쿠로나이드 대체제는 OCT 2의 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 자료에서 라모트리진이 시메티딘보다 더 효력이 강한 OCT 2 억제제로 나타났으며, IC50은 각각 53.8 μM, 186 μM이었다.
- 이 약이 유기양이온수송체 2(organic cationic transporter 2(OCT 2))의 기질에 미치는 영향 : 라모트리진은 OCT 2 단백질들을 통한 신세노노 분비의 억제제이기 때문에, 이러한 경로를 통해 상당히 배설되는 특정 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료제까지 좁은 OCT 2의 기질(예를 들어 도페틸라이드)과 이 약의 병용 투여는 권고되지 않는다.
- 이 약은 히페리아(hypericum perforatum, 일명 St. Johns Wort)를 함유하는 식물성 제제와 병용하지 않는다. 병용시 혈장내 이 약의 농도를 저하시켜 항경련 작용이 저하될 수 있다.
- 실험실 분석과 관련된 상호작용
- 이 약은 일부 신속 노검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 펜시클린(PCP)에 위양성 결과를 유발할 수 있다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용하여 한다.

- 임부에 대한 투여

- 생식능력
라모트리진의 투여는 동물생식실험에서 생식능력을 손상시키지 않았다. 이 약이 사람의 생식능력에 미치는 효과에 대한 임상적 경험은 없다.

- 기형발생
마우스, 랫드, 토끼를 대상으로 100 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일까지 라모트리진을 투여한 생식독성 연구 결과 명확한 기형발생을 유발하지 않았다. 25 mg/kg/일까지의 용량을 투여한 랫드에서 골격 연화, 늑장장애, 태아 체중감소, 임신기간 연장, 새끼 수 감소, 사산, 수유기동안 새끼의 생존율 감소에 대한 사례 증가가 보고되었다. 이러한 태아독성은 모체독성에서 기인한 것일 수 있다. 임신 등록기관으로부터의 시판 후 조사 자료에서 임신 초기 3개월 동안 이 약을 단독요법으로 투여 받은 2,000명 이상의 여성들에 대한 결과가 수집되었다. 제한된 수의 등록기관의 자료에서 구개열 위험성의 증가가 보고되었음에도 불구하고 이러한 자료들이 주요 선천성 기형에 관한 위험성의 실제적 증가를 시사하지는 않는다. 환자 대조군 연구에서 이 약 노출에 따른 다른 결손율과 비교했을때 구개열 위험성의 증가를 입증할 수 없었다. 병용요법에서의 이 약 사용에 관한 자료는 이 약의 병용이 다른 약물과 관련된 기형의 위험에 영향을 주는지를 평가하기에는 부족하다.
- 임부
  - 항전간제와 관련된 위험은 일반적이다.
  - 항전간제를 복용하고 있는 여성은 임신 전에 태아 기형의 위험성에 대해 조언을 받는 것이 권장된다.
  - 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.
  - 임신 중 신체적 변화는 라모트리진의 농도 및/또는 치료효과에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 라모트리진의 농도 감소 보고가 있었다. 이 약 투여기간동안 임신한 여성의 경우 적절한 임상적 관리가 이루어져야 한다.
  - 임신기간 동안 항전간제는 가능한 최저 유효량으로 투여하여야 하며 항전간제를 병용투여하는 여성에서 기형의 위험성이 더 크게 나타나므로 단독요법을 사용하여야 한다.
  - 이 약은 디히드로폴레이트 환원효소의 약한 억제제이며 랫드에서의 시험은 임신 중 엽산의 감소를 제시하였다. 이론적으로는 임신 중 엽산 억제제를 투여할 경우 태아의 기형을 초래할 위험이 있다. 이 약 투여기간 동안 임신 중이거나 임신을 계획하고 있는 여성은 임신 전 및 임신 첫 12주 동안 일일 5 mg의 엽산 투여와 같이 엽산을 보충 투여하여야 한다.
  - 임부와 태아에게 심각한 결과를 초래할 수 있는 갑작스런 발작을 일으킬 수 있으므로 항전간제 치료의 갑작스런 중단은 피해야 한다.
- 수유부에 대한 투여
  - 라모트리진은 매우 다양한 농도로 모유로 이행되는 것으로 보고되었고 신생아에서의 총 라모트리진 농도가 모체에서의 농도의 최대 약 50%까지 나타나는 결과를 초래하였다. 따라서, 모유를 수유한 일부 신생아에서 라모트리진의 혈청농도가 약리학적 효과를 나타낼 수 있는 농도에 도달 할 수 있다. 수유의 잠재적 유익성은 신생아에서 나타낼 수 있는 유해반응의 잠재적 위험성을 상회하여야 한다. 이 약 투여 시 수유하지 않는다.
  - 라모트리진 또는 그 대체제는 수유하는 랫드의 유즙으로 분비된다(용량의 약 5%가 새끼로 이행되었다.). 임신 후기 및 수유기 동안의 랫드에서 라모트리진의 20 mg/kg/일의 경구투여는 모체 독성을 동반한 새끼 생존율의 감소와 관련이 있었다.
- 소아에 대한 투여
간질에 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 간질에 대하여 13세 미만의 소아에게 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다. 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.
- 과량투여시의 처치
  - 중상 및 중후
과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다. : 눈떨림, 운동실조, 어지러움, 졸음, 흐린 시력, 두통, 구토, 의식장애, 발작증가, 혼수. 최대 치료용량의 10~20배를 초과하는 용량의 급성 복용이 보고되었다. 15 g까지의 용량과 관련된 과량투여가 보고되었으며 이 중 몇 사례는 치명적이었다. 4~5 g의 라모트리진을 복용한 1명의 환자는 병원에 이송되어 8~12시간동안 혼수상태가 지속된 후 2~3일 후에 회복되었다. 5.6 g의 라모트리진을 복용한 환자는 의식불명 상태로 발견되었다. 혈청내의 처치 후 환자는 16시간 동안 수면 후 회복되었다.
  - 치료
과량투여의 처치를 위한 특별한 해독제는 없다. 과량투여 시에는 환자를 병원에 입원시키고 임상적인 판단에 따라 적절한 지지요법이나 흡수를 낮추는 요법(활성탄, 성상제 투여, 위세척)을 실시하여야 한다. 과량투여시의 치료방법으로 혈액투석을 사용한 경험은 없다. 신부전환자 6명에게 4시간동안 혈액투석을 한 결과 라모트리진의 20%가 제거되었다. 의식이 손상되어 있을 수도 있으므로 기도를 확보하도록 처치를 해야 한다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
  - 이 약은 30℃ 이하의 건조도에 보관한다.
  - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
  - 약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 기타

- 라모트리진은 매우 다양한 농도로 모유로 이행되는 것으로 보고되었고 신생아에서의 총 라모트리진 농도가 모체에서의 농도의 최대 약 50%까지 나타나는 결과를 초래하였다. 따라서, 모유를 수유한 일부 신생아에서 라모트리진의 혈청농도가 약리학적 효과를 나타낼 수 있는 농도에 도달 할 수 있다. 수유의 잠재적 유익성은 신생아에서 나타낼 수 있는 유해반응의 잠재적 위험성을 상회하여야 한다. 이 약 투여 시 수유하지 않는다.
- 라모트리진 또는 그 대체제는 수유하는 랫드의 유즙으로 분비된다(용량의 약 5%가 새끼로 이행되었다.). 임신 후기 및 수유기 동안의 랫드에서 라모트리진의 20 mg/kg/일의 경구투여는 모체 독성을 동반한 새끼 생존율의 감소와 관련이 있었다.
- 소아에 대한 투여
간질에 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 간질에 대하여 13세 미만의 소아에게 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다. 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.
- 과량투여시의 처치
  - 중상 및 중후
과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다. : 눈떨림, 운동실조, 어지러움, 졸음, 흐린 시력, 두통, 구토, 의식장애, 발작증가, 혼수. 최대 치료용량의 10~20배를 초과하는 용량의 급성 복용이 보고되었다. 15 g까지의 용량과 관련된 과량투여가 보고되었으며 이 중 몇 사례는 치명적이었다. 4~5 g의 라모트리진을 복용한 1명의 환자는 병원에 이송되어 8~12시간동안 혼수상태가 지속된 후 2~3일 후에 회복되었다. 5.6 g의 라모트리진을 복용한 환자는 의식불명 상태로 발견되었다. 혈청내의 처치 후 환자는 16시간 동안 수면 후 회복되었다.
  - 치료
과량투여의 처치를 위한 특별한 해독제는 없다. 과량투여 시에는 환자를 병원에 입원시키고 임상적인 판단에 따라 적절한 지지요법이나 흡수를 낮추는 요법(활성탄, 성상제 투여, 위세척)을 실시하여야 한다. 과량투여시의 치료방법으로 혈액투석을 사용한 경험은 없다. 신부전환자 6명에게 4시간동안 혈액투석을 한 결과 라모트리진의 20%가 제거되었다. 의식이 손상되어 있을 수도 있으므로 기도를 확보하도록 처치를 해야 한다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
  - 이 약은 30℃ 이하의 건조도에 보관한다.
  - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
  - 약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 기타

- 저장방법 : 기밀용기, 실온 및 건조보관
- 포장단위량 : 라미탈 정 25밀리그램 - 100정
라미탈 정 50밀리그램 - 100정
라미탈 정 100밀리그램 - 100정

| <div><div><span><span></span></span></div><span><b>의약품</b>을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.</span></div> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

TM = Trade Mark

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변태 또는 오소된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

기타 문의사항은 www.gskkorea.co.kr이나 아래번호에서 확인할 수 있습니다.

첨부문서 최종 개정 연월일 : 2012. 10. 10

**제 조 원**  
**일부공정위탁제조(제조자)** : GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd 1061 Grunwald Highway, Boroonia Victoria 3155, Australia [포장공정]  
**일부공정위탁제조(제조자)** : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA 189 Grunwaldzka Street, Poznan 60-322, Poland [포장제의 정공정]  
**수입판매원** : **글락스 스미스클라인**  
서울시 용산구 한강대로 92  
고객센터(수신자 요금부담) : 080-901-4100

| 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 |

- 라모트리진 투여환자의 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(단일요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)
- 모든 투여군에서 5%이상의 빈도로 나타난 이상반응(부가요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함.)

- 혈액 및 림프계
  - 매우 드물게 : 혈액학적 이상(호중구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 병혈구 감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증을 포함), 림프절병증, 혈액학적 이상과 림프절병증은 과민 증상과 연관되거나 무관할 수 있다.

- 면역계
  - 매우 드물게 : 과민반응(발열, 림프절병증, 얼굴부종, 혈액이상, 간이상, 파동성 혈관내 응고, 다기관부전을 포함)
  - \* 발열, 림프절병증, 얼굴부종, 혈액이상, 간이상 등을 포함한 다양한 형태의 전신증상과 연관된 과민반응의 일부로 발진이 보고되기도 한다. 이 증상의 임상적 중증도는 다양하게 나타난다. 드물게 파동성 혈관내 응고와 다기관부전(multi-organ failure)을 초래할 가능성도 있다. 발진이 명백히 나타나지 않더라도 과민반응의 초기 증상으로 발열, 림프절병증 같은 증상이 나타날 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 만약 이러한 징후나 증상이 나타나면 즉시 환자를 세심하게 관찰하여 다른 병인이 확인되지 않는 한 이 약의 투여를 중지해야 한다.

- 정신신경계
  - 정신계
    - 자주 : 공격성, 과민성
    - 매우 드물게 : 욱, 환각, 혼돈
  - 신경계
    - 단일요법 임상시험 기간동안
    - 매우 자주 : 두통
    - 자주 : 졸음, 불면증, 어지러움, 진전
    - 때때로 : 운동실조
    - 드물게 : 눈떨림
    - 다른 임상 경험 중
    - 매우 자주 : 졸음, 운동실조, 두통, 어지러움
    - 자주 : 눈떨림, 진전, 불면증
    - 매우 드물게 : 무관수막염, 초조, 불안정, 운동장애, 파킨슨병의 악화, 추체외로효과, 무도느림비틀림운동, 발작빈도의 증가

- 는
  - 단일요법 임상시험 기간동안
  - 때때로 : 복시, 흐린시력
  - 다른 임상 경험 중
  - 매우 자주 : 복시, 흐린 시력
  - 드물게 : 결막염

- 위장관계
  - 단일요법 임상시험 기간동안
  - 자주 : 구역, 구토, 설사
  - 다른 임상경험 중
  - 매우 자주 : 구역, 구토
  - 자주 : 설사

- 간담도계
  - 매우 드물게 : 간기능 수치외 상승, 간기능장애, 간부전

- 근골격계 및 연결조직
  - 다른 임상경험 중

- 진주 드물게 : 투포스 유사 반응

- 신소 : 매우 드물게 투여부위
- 자주 : 피로

- 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 이 약을 위해 수집된 시판 후 조사자료로부터 작성되었다. 포함된 이상반응은 이 약(최소한 몇 레에서는) 관련이 있다고 생각되는 것들이며 이 약 투여환자에서 나타난 반응의 빈도를 측정하여 기법별로 분류하였다.

| 발현 부위 | 유해 반응                                                | 빈도       |
|-------|------------------------------------------------------|----------|
| 소화기계  | 위장장애, 예를 들어 구역, 구토, 설사, 식욕부진                         | 0.1~1%   |
| 혈액계   | 일과성 백혈구감소증 또는 혈소판감소증                                 | 0.1 ~1%  |
|       | 림프절병증                                                | 0.01% 이하 |
| 신경계   | 공격성, 초조, 운동실조, 혼돈, 어지러움, 졸음, 과민성, 진전, 복시, 흐린 시력, 결막염 | 0.1~1%   |
|       | 발작의 빈도 증가, 무관 수막염                                    | 0.01% 이하 |
| 피부    | 발진                                                   | 1% 이상    |
|       | 다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군                                   | 0.1~1%   |
|       | 발달피부염, 독성표피괴사증후군(리엘중후군)                              | 0.1% 이하  |

양극성장애
12) 아래의 표는 양극성 장애 1형의 장기간 치료를 위한 이 약을 조사하는 두가지 추측의 임상시험에서 무작위 배정 기간 동안 이 약 단독요법(라모트리진 100~400 mg/일)으로 치료한 환자에서 5%이상에서 발생한 약물과 관련된 이상반응의 빈도를 제시하였다.

| 유해사례 | 라모트리진을 투여한 환자%<br>(n=227) | 위약을 투여한 환자%<br>(n=190) |
|------|---------------------------|------------------------|
| 전신   |                           |                        |
| 피로   | 5                         | 4                      |
| 위장관계 |                           |                        |
| 구역   | 7                         | 8                      |
| 구강건조 | 5                         | 2                      |
| 설사   | 3                         | 6                      |
| 신경계  |                           |                        |
| 두통   | 9                         | 10                     |
| 졸음   | 7                         | 5                      |
| 어지러움 | 4                         | 5                      |

\* 두 가지 시험의 혼합 분석

- 이 약 투여환자의 1%이상 5%미만의 빈도로 발생한 이상반응 및 위약보다 훨씬 더 빈번하게 발생한 이상반응은 다음과 같다 :

- (1) 전신 : 복통
- (2) 소화기계 : 소화불량, 변비, 고창
- (3) 대사영양계 : 체중 증가, 부종
- (4) 근골격계 : 관절통, 근육통
- (5) 신경계 : 기억상실, 감정 불안, 운동장애, 감각이상
- (6) 비노생식기계 : 빈뇨
- (7) 피부계 : 발진, 발한

- 피부 및 피하조직
  - 양극성 장애 임상시험 기간동안
  - 매우 자주 : 피부 발진
  - 드물게 : 피부정맥안정증후군(스티븐스-존슨 증후군)

이 약을 사용한 모든 양극성 장애 임상시험(대조 및 비대조)을 검토하였을 때 이 약 투여 환자의 12%에서 피부발진이 발생하였다. 반면에 양극성 장애환자를 대상으로 한 대조임상시험에서 이 약 투여환자의 8% 및 위약 투여환자의 6%에서 피부발진이 발생하였다.

- 신경계
  - 양극성 장애 임상시험 기간 동안
  - 매우 자주 : 두통
  - 자주 : 초조, 졸음, 어지러움
- 위장관계
  - 양극성 장애 임상시험 기간동안
  - 자주 : 구강 건조
- 근골격계 및 연결조직
  - 양극성 장애 임상시험 기간동안
  - 자주 : 관절통
- 전신 및 투여부위
  - 양극성 장애 임상시험 기간동안
  - 자주 : 통증, 등통증
- 조증/경조증/혼재상화 : 다른 항정신성 약물투여에서 이 약 단일요법(라모트리진 100~400 mg/일)으로 전환한 환자에서의 이중맹검, 위약대조 임상시험을 실시한 18개월 동안 이상반응으로서 보고된 조증 및 경조증 또는 혼재상화의 비율은 라모트리진 투여환자(n=227)에서 1%미만이고고 리튬 투여환자(n=166)에서 1%, 위약 투여환자(n=190)에서 2%이었다. 모든 대조임상시험에서 조증(경조증 및 혼재상화를 포함)의 이상반응은 라모트리진 투여환자(n=827)에서 2%이었고 리튬 투여환자(n=280)에서 1%, 위약 투여환자(n=685)에서 1%이었다. 이 약의 전체적인 이상반응 프로파일은 성차, 연령차, 인종 그룹에 관계없이 모두 유사하였다.

- 일반적 주의
  - 환자 및 보호자에게 항전간제가 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
  - 다른 항전간제와 같이 이 약의 갑작스런 투여중지는 반동성 경련을 초래할 수 있다. 안전성의 문헌에, 피부 발진로 인해 즉각적인 투여중지가 요구되지 않는다 면 이 약 용량은 2주에 걸쳐 점진적으로 감소되어야 한다.
  - 이 약 단독요법을 위해 병용하는 항전간제의 투여를 중지하거나 이 약을 포함하는 처방에 다른 항전간제를 추가할 때에는 이 약의 약동학에 미치는 영향을 고려하여야 한다.
  - 이 약은 디히드로폴레이트 환원효소의 약한 억제제이므로 장기간투여시 엽산 대사를 억제할 가능성이 있다. 그러나 이 약을 최장 1년까지 장기간투여하는 동안 해모 클로빈지, 평균 적혈구 용적, 혈형이나 적혈구 내의 엽산 농도에 유의한 변화를 초래하지 않았으며 최장 5년까지 장기간투여하는 동안에도 적혈구 내의 엽산 농도에 유의한 변화를 초래하지 않았다.
  - 미세시각운동협조(line visual motor coordination), 안구운동, 전신 동요(body sway), 주관적 진정 효과에 대한 이 약의 영향은 위약과 다르지 않다는 것이 자원자를 대상으로 한 2건의 시험에서 입증되었다. 이 약의 임상시험에서 졸음, 주의력 및 집중력 저하, 반응 운동 능력 등의 저하, 실조, 어지러움, 복시와 같은 신경계의 이상반응이 보고되었다. 모든 환자는 운전 또는 기계 조작 전에 이 약 투여가 미칠 영향을 인지해야 한다.
  - 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질환자는 운전 및 간질의 특정한 상황에 대해 의사와 상의하여야 한다.
  - 최저 용량의 도발 무유에 관계없이 다른 항전간제를 병용하는 이 약의 투여환자에서 발작의 개수가 나타나지 않거나 변화 또는 유해반응의 발현 또는 악화가 관찰된다면 모든 항전간제의 투여계획에 대한 재검사가 이루어져야 한다.
  - 병용하는 항전간제의 투여중지에 따른 이 약의 용량은 환자의 종합적 임상반응 및 투여 중지하는 약물의 약물동태학에 따라 결정되어야 한다. 효소 유도 항전간제(예를 들어 페니토인, 카르바마제핀)의 투여중지는 이 약의 반감기를 연장시킨다. 그러나 효소 억제 항전간제(예를 들어 발프로에이트)의 투여중지는 이 약의 반감기를 단축시킨다.
  - 이 약이 소아의 성장, 성발달, 인지·감정·행동 발달에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서 아직 밝혀진 바가 없다.
  - 이 약의 투여 후 간대성경련발작이 악화될 수 있다.
  - 이 약은 멜라닌에 결합할 수 있기 때문에, 시간이 지나면서 멜라닌이 풍부한 조직에 축적될 수 있다. 장기간 이 약을 투여하면 눈 또는 멜라닌이 풍부한 조직에 독성을 나타낼 수 있는 가능성이 커진다.
  - 이 약 투여로 드물게 무관수막염이 나타날 수 있다. 이 약으로 치료를 받는 동안에 두통, 발열, 오한, 구역, 구토, 목의 경직, 발진, 광민감반응, 졸음, 또는 착란의 증상을 보이면 즉시 의료 전문가와 상의해야 한다.

- 상호작용
  - UDP-글루쿠론산 전이효소는 라모트리진의 대사를 담당하는 효소로 확인되었다. 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