

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.)

3) 혈액 및 림프계

· 매우 드물게 : 혈액학적 이상(호중구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증, 재생불량성 빈혈, 무골극구증을 포함), 림프절병증, 혈액학적 이상과 림프절병증은 과민 증상과 연관되거나 무관할 수 있다.

4) 면역계

· 매우 드물게 : 과민반응*(발열, 림프절병증, 얼굴부종, 혈액이상, 간이상, 파종성 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 파종성 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 현상도 증상이 나타나면 즉시 환자를 세심하게 관찰하여 다른 병인이 확인되지 않는 한 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 정신신경계

(1) 정신적
· 자주 : 공격성, 과민성
· 매우 드물게 : 틱, 환각, 혼돈

(2) 신경계

－ 단일요법 임상시험 기간동안
· 매우 자주 : 두통
· 자주 : 졸음, 불면증, 어지러움, 진전
· 때때로 : 운동실조
· 드물게 : 눈멀림
－ 다른 임상 경험 중
· 매우 자주 : 졸음, 운동실조, 두통, 어지러움
· 자주 : 눈멀림, 진전, 불면증
· 매우 드물게 : 무골수막염, 초조, 불안정, 운동장애, 파킨슨병의 악화, 추체외로효과, 무도느림비틀림운동, 발작빈도의 증가
이때 파킨슨 질환을 갖고 있는 환자에서 이 약이 파킨슨 증상을 악화시킬 수 있다는 보고가 있으며 기존에 이러한 증세가 없었던 환자에서도 추체외로효과와 무도무정위운동에 대한 보고가 있었다.

(3) 항전간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살충동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항전 간제를 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항전간제 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항전간제 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항전간제 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항전간제에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항전간제에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로부터 사용된 모든 항전간제에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

6) 눈

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

7) 위장관계

－ 단일요법 임상시험 기간동안

· 자주 : 구역, 구토, 설사
－ 다른 임상경험 중
· 매우 자주 : 구역, 구토
· 자주 : 설사

8) 간장애

· 매우 드물게 : 간기능 수치의 상승, 간기능장애, 간부전
간기능장애는 대개 과민반응과 관련하여 발생하였지만 뚜렷한 과민반응의 징후 없이 독립적인 사례로도 보고되었다.

9) 근골격계 및 연결조직

· 매우 드물게 : 루프스 유사 반응

10) 전신 및 투여부위

· 자주 : 피로

11) 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 약과(최소한 몇 예에서는) 관련이 있다고 생각되는 것들이며 이 약 투여환자에서 나타난 반응의 빈도를 측정하여 기관별로 분류하였다.

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

양극성장애

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

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

* 두 가지 시험의 혼합 분석

13) 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

14) 피부 및 피하조직

－ 양극성 장애 임상시험 기간동안

· 매우 자주 : 피부 발진
· 드물게 : 피부점막안증후군(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.

15) 신경계

－ 양극성 장애 임상시험 기간 동안
· 매우 자주 : 두통
· 자주 : 초조, 졸음, 어지러움

－ 양극성 장애 임상시험 기간동안
· 자주 : 구강 건조

17) 근골격계 및 연결조직

－ 양극성 장애 임상시험 기간동안
· 자주 : 관절통

18) 전신 및 투여부위

－ 양극성 장애 임상시험 기간동안
· 자주 : 통증, 두통증

19) 초조/경조증/혼재상화 : 다른 항정신성 약물투여에서 이 약 단일요법(라모트리진 100~400mg/일)으로 전환한 환자에서의 이중맹검, 위약대조 임상시험을 실시한 18개월 동안 이상반응으로 시 보고된 초조 및 경조증 또는 혼재상화의 비율은 라모트리진 투여환자(n=227)에서 1%미만이고 리튬 투여환자(n=166)에서 1%, 위약 투여환자(n=190)에서 2%이었다. 모든 대조임상시험에서 초조(경조증 및 혼재상화를 포함)의 이상반응은 라모트리진 투여환자(n=827)에서 2%이고 리튬 투여환자(n=280)에서 1%, 위약 투여환자(n=685)에서 1%이었다. 이 약의 전체적인 이상 반응 프로파일은 성자, 연령대, 인종 그룹에 관계없이 모두 유사하였다.

5. 일반적 주의

1) 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.

2) 다른 항전간제와 같이 이 약의 갑작스런 투여중지는 반동성 경련을 초래할 수 있다. 안정성의 문제(예, 피부 발진)로 인해 즉각적인 투여중지가 요구되지 않는다면 이 약 용량은 2주에 걸쳐 점진적으로 감소되어야 한다.

3) 이 약 단독요법을 위해 병용하는 항전간제의 투여를 중지하거나 이 약을 포함하는 처방에 다른 항전간제를 추가할 때에는 이 약의 약동학에 미치는 영향을 고려하여야 한다.

4) 이 약은 디하드로플레이트 환원효소의 약한 억제제이므로 장기투여시 엽산 대사를 억제할 가능성이 있다. 그러나 이 약을 최장 1년까지 장기투여하는 동안 헤모글로빈치, 평균 적혈구 용적, 혈청이나 적혈구 내의 엽산 농도에 유의한 변화를 초래하지 않았으며 최장 5년까지 장기투여하는 동안에도 적혈구 내의 엽산 농도에 유의한 변화를 초래하지 않았다.

5) 미세시력운동협조(fine visual motor coordination), 안구운동, 전신 동요(body sway), 주관적 진정 효과에 대한 이 약의 영향은 위약과 다르지 않다는 것이 저전자를 대상으로 한 2건의 시험에서 입증되었다. 이 약의 임상시험에서 졸음, 구역적 및 진정적 저하, 반응 운동 능력 등의 저하, 설사, 어지러움, 복시와 같은 신경계의 이상반응이 보고되었다. 따라서 환자는 운전 또는 기계 작업에 이 약 투여가 미칠 영향을 인지해야 한다.

6) 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질환자는 운전 및 간질의 특정한 상황에 대해 의사와 상의하여야 한다.

7) 최적 용량의 도달 유무에 관계없이 다른 항전간제를 병용하는 이 약의 투여환자에서 발작의 개선이 나타나지 않거나 변화 또는 유해반응의 발현 또는 악화가 관찰된다면 모든 항전간제의 투여계획에 대한 재평가가 이루어져야 한다.

8) 병용하는 항전간제의 투여중지에 따른 이 약의 용량은 환자의 종합적 임상반응 및 투여 중지하는 약물의 약물동력학에 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.

9) 이 약이 소아의 성장, 성발달, 인지·감정·행동 발달에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서 아직 밝혀진 바가 없다.

10) 이 약의 투여 후 근대성근경련발작이 악화될 수 있다.

11) 이 약은 멜라닌과 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.

12) 이 약의 투여로 드물게 무골수막염이 나타날 수 있다. 이 약으로 치료를 받는 동안에 두통, 발열, 오한, 구역, 구토, 목의 경직, 발진, 광민감반응, 졸음, 또는 학란의 증상을 보이면 즉시 의료 전문가와 상의해야 한다.

6. 상호작용

1) 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 약물의 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 억제하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포함을 유의하게 유도 또는 억제하지 않는 약물
발프로에이트	카르바마제핀 페니토인 프리미돈 페도바르비탈게 리튬피핀	리튬 부프로피온 올란자핀 옥скар바제핀 펠바메이트

	로피나비어/리토나비어 아타자나비어/리토나비어 에티날에스트라디올/레보노르게스 트렐 혼합제제*	가바펜틴 레베티라세탐 프레가발린 토피라메이트 조니사이드
--	---	--

* 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. 시험결과(in vitro) 시험에 의하면 이 약은 단백질결합부위에서 다른 항전간제를 치환하지 않는 것으로 나타났다.
3) 간약물대사효소를 유도하는 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 페도바르비탈, 프리마idon)은 라모트리진의 글루쿠론산 포함 대사를 유도하며 이 약의 대사를 촉진시킨다. 기타 간약물대사효소를 유도하는 약들도 이 약의 대사를 촉진시킨다.
4) 라모트리진의 글루쿠론산 포함을 억제하는 발프로에이트는 이 약의 대사를 감소시켜 이 약의 평균 반감기가 약 2배로 증가한다.
5) 카르바마제핀을 병용하는 환자에게 이 약 투여 후 어지러움, 운동실조, 복시, 흐린 시력, 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.
6) 건강한 성인 지원자를 대상으로 라모트리진 200mg과 옥скар바제핀 1,200mg을 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.
7) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서 펠바메이트(1,200mg씩 1일 2회)를 라모트리진(100 mg씩 1일 2회, 10일간)과 병용투여한 경우, 이 약의 약물동태학에 임상적으로 관련있는 영향은 나타나지 않았다.
8) 이 약과 함께 가바펜틴을 병용투여했거나 병용투여하지 않은 환자에서 혈장 농도 후향분석에서 가바펜틴은 이 약의 겉보기 청소율을 변화시키지 않는 것으로 나타났다.
9) 위약-대조 임상시험에서 레비티라세탐과 이 약의 잠재적인 약물상호작용을 두 약물의 혈청농도 측정으로 평가했을 때 이 약은 레비티라세탐의 약물동태학에 영향을 미치지 않으며 레비티라세탐은 이 약의 약물동태학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
10) 이 약의 항정상태 최저 혈장농도는 프레가발린(200mg 1일 3회)의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 이 약과 프레가발린의 약물동태학적 상호작용은 없다.
11) 토피라메이트는 이 약의 혈장농도는 변화시키지 않았다. 이 약의 투여는 토피라메이트의 농도를 15% 증가시켰다.
12) 간질환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조니사마이드(200~400mg/일)와 라모트리진(150~500mg/일)을 병용투여한 결과 이 약의 약물동태학에 대해 유의한 영향은 없었다.

다른 정신작용약과 관련된 상호작용

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

14) In vitro 억제 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 부프로피온, 클로나제팜, 아미트리플린, 플루옥세틴, 할로페리돌, 로라제팜과의 동시 배양에 의해 미미하게 영향을 받았다. 발프로산나트륨은 체내에서 라모트리진의 청소율을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 관찰에서 발프로산나트륨을 다음으로 가장 큰 영향을 주는 것은 부프로피온이었다. 그러나 부프로피온의 복합경구용량은 12명의 피험자에서 이 약 저용량(라모트리진 100mg)을 단회 투여 약물동태학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 단지 lamotrigine glucuronide의 AUC가 약간 증가되었다. 따라서 이러한 관찰결과는 아미트리플린, 클로나제팜, 할로페리돌, 로라제팜과의 임상적으로 연관성 있는 상호작용의 위험성이 있을 것 같지 않다는 것을 제시한다. 또한 in vitro 시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자핀, 페닐진, 리스페리돈, 설프랄린, 테라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로솜으로부터의 butfuralol 대사에 관한 자료는 이 약 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다.
15) 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 시험에서 올란자핀 15mg은 라모트리진의 AUC 및 C_{max}를 각각 평균 24% 및 20%까지 감소시켰다. 이러한 영향은 일반적으로 임상적으로 유의한 것으로 기대되지 않는다. 라모트리진 200mg의 용량에서 올란자핀의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다.
16) 14명의 건강한 성인 지원자에서 이 약(라모트리진 400mg/일)의 반복 경구투여 용량이 리스페리돈 2mg 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 2mg을 병용투여했을 때는 14명 중 12명이 졸음을 보고했다.
17) 이 약의 확립된 요법(>=100 mg/일)을 받고 있는 양극성 장애 1형 피험자 18명 대상 시험에서 아리피프라졸 용량을 7일 기간 동안 10mg/일에서 30mg/일까지 증량하였고, 7일간 더 1일 1회 계속 투여하였다. 라모트리진의 C_{max}의 AUC는 평균 약 10%의 감소를 나타냈다. 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 30mcg 에티날에스트라디올/150mcg 레보노르게스트렐은 이 약의 경구 청소율을 약 두 배로 증가시켰으며 이는 결과적으로 라모트리진의 AUC 및 C_{max}를 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 : 16 명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태 용량인 라모트리진 300mg은 혼합경구피임제의 성분 중 에티날에스트라디올의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스트렐 경구 청소율은 약간 증가하여 레보노르게스트렐의 AUC 및 T_{max}를 평균적으로 각각 19% 및 12% 감소시키는 것으로 관찰되었다. 혈청 프로게스테론 농도의 측정시 모든 피험자에서 배반의 호르몬적 증거는 나타나지 않았으나 연구기간 동안 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬, 에스트라디올 농도 측정결과 일부 여성에서 난소 호르몬 활성 억제제가 다소 감소되는 것으로 나타났다. 레보노르게스트렐 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬의 변화가 난소의 배란 활동에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 300mg/일 투여를 제외한 이 약의 다른 용량에 대한 영향은 연구되지 않았으며 다른 여성 호르몬 제제에 대한 연구는 수행되지 않았다.

기타 약물과 관련된 상호작용

20) 건강한 남성 지원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 이 약의 배설이 다소 증가되었다.

21) 이 약 투여 용량(약 96%의 glucuronyl-transferase에 의해 배설되는 포함대사에 의해 배설된다. CYP-450은 이 약의 대사에 유의하게 연관되지 않으며 이 약이 CYP-450에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다.

22) 10명의 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서 리튬피핀은 라모트리진의 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포함에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진의 반감기를 단축시켰다. 리튬피핀은 병용 투여하는 환자에서는, 라모트리진과 글루쿠론산 포함 유도제 병용 투여반을 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 투여반을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.

24) 건강한 성인 지원자들을 대상으로 한 연구에서, 아타자나비어/리토나비어(300mg/100mg)는 라모트리진(단회 100mg 투여)의 혈장 AUC와 C_{max}를 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 유효 농도에서 라모트리진은 OCT 2의 억제제이며, N(2)-글루쿠로나이드 대사체는 OCT 2의 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 자료에서 라모트리진이 시메티딘보다 더 효력이 강한 OCT 2 억제제로 나타났으며, IC50은 각각 53.8μM, 186μM이었다.

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 상당히 배설되는 특정 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료계수가 좁은 OCT 2의 기질(예를 들어 도페틸라미드)과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다.

27) 이 약은 하페리리움(Hypericum perforatum, 일명 St. Johns Wort)을 함유하는 식물성 제제와 병용하지 않는다. 병용시 혈장내 이 약의 농도를 저하시켜 항원인 작용이 저하될 수 있다.

실험실 분석과 관련된 상호작용

28) 이 약은 일부 신속 뇨검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 펜시클린린(PCP)에 위양성 결과를 유발할 수 있다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용하여 한다.

7. 임부에 대한 투여

1) 생식능력

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

2) 기형발생

마우스, 랫트, 토끼를 대상으로 100mg/kg/일, 25mg/kg/일, 30mg/kg/일까지 라모트리진을 투여한 생식독성 연구 결과 명확한 기형발생을 유발하지 않았다. 25mg/kg/일까지의 용량을 투여한 랫트에서 골격 연화, 녹골장애, 태아 체중감소, 임신기간 연장, 새끼 수 감소, 사산, 수유기 동안 새끼의 생존율 감소에 대한 사례증가가 보고되었다. 이러한 태자독성은 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. 제산된 수의 등록기관의 자료에서 구개열 위험성의 증가가 보고되었음에도 불구하고 이러한 자료들이 주요 선천성 결함에 관한 위험성의 실제적 증가를 시사하지는 않는다. 환자 대조군 연구에서 이 약 노출에 따른 다른 결손들과 비교했을때 구개열 위험성의 증가를 입증할 수 있었다. 병용요법에서의 이 약 사용에 관한 자료는 이 약의 병용이 다른 약물과 관련된 기형의 위험에 영향을 주도하지를 평가하기에는 부족하다.

3) 임부

(1) 항전간제와 관련된 위험은 일반적이다.

(2) 항전간제를 복용하고 있는 여성은 임신 전에 태아 기형의 위험성에 대해 조언을 받는 것이 권장된다.

(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 간질을 치료하지 않았을 경우 모체와 태아에 미치는 위험성도 고려되어야 한다.

(4) 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.

(5) 임신기간 동안 항전간제는 가능한 최저 유효량으로 투여하여야 하며 항전간제를 병용투여하는 여성에서 기형의 위험성이 더 크게 나타나므로 단독요법을 사용하여야 한다.

(6) 이 약은 디하드로플레이트 환원효소의 약한 억제제이며 랫트에서의 시험은 임신 중 엽산의 감소를 제시하였다. 이론상으로는 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 매일 5mg의 엽산 투여와 같이 엽산을 보충 투여하여야 한다.

(7) 임부와 태아에 심각한 결과를 초래할 수 있는 갑작스런 발작을 일으킬 수 있으므로 항전간제 치료의 갑작스런 중단은 피해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

1) 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 나타날 수 있는 유해반응의 잠재적 위험성을 상회하여야 한다. 이 약 투여 시 수유하지 않는다.

2) 라모트리진 또는 그 대사체는 수유하는 랫트의 유즙으로 분비된다(용량의 약 5%가 새끼로 이행되었다.). 임신 후기 및 수유기 동안의 랫트에서 라모트리진의 20mg/kg/일의 경구투여는 모체 독성을 동반한 새끼 생존율의 감소와 관련이 있었다.

9. 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.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후

과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다. : 눈멀림, 운동실조, 어지러움, 졸음, 흐린 시력, 두통, 구토, 의식장애, 발작증가, 혼수. 최대 치료용량의 10~20배를 초과하는 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. 활성화된 처치 후 환자는 16시간 동안 수면 후 회복되었다.

과량투여의 처치를 위한 특별한 해독제는 없다. 과량투여 시에는 환자를 병원에 입원시키고 임상의의 판단에 따라 적절한 지지요법이나 흡수를 낮추는 요법(활탄), 설사제 투여, 위세척을 실시하여야 한다. 과량투여시의 치료방법으로 혈액투석을 사용한 경험은 없다. 신부전환자 6명에게 4시간동안 혈액투석을 한 결과 라모트리진의 20%가 제거되었다. 의식이 손상되어 있을 수도 있으므로 긴도를 확보하도록 처치를 해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 30°C 이하의 온도에서 보관한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 의약품은 원래 용기에 개하여 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타