전문의약품

약효분류 : 113 항전간제

030819

라모티진® 정 25mg/50mg/100mg

(라모트리진)

라모티진®정은 광범위한 종류의 간질에 사용할 수 있는 간질치료제로 부분발작 및 전신 강직간대발작에 단독요법 또는 보조요법으로 사용될 수 있습니다. 뿐만 아니라 양극성장애 I 형 환자의 우울증 재발 예방에도 효과를 나타냅니다. 라모티진®정의 주성분인 라모트리진은 신경세포막의 이온채널에 작용하여 세포막을 안정화시키고, 흥분성 신경전달 아미노산의 유리를 억제하는 작용기전을 가지고 있습니다.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

25mg : 유효성분 : 라모트리진(EP) ········· 25.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 젖)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 황색산화철
50mg : 유효성분 : 라모트리진(EP) ········· 50.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 젖)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 황색산화철
100mg : 유효성분 : 라모트리진(EP) ········· 100.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 젖)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 황색산화철

【성상】 엷은 황색의 모서리가 둥근 사각형 정제

【효능·효과】

1. 간질(뇌전증) / 1) 단독요법 및 부가요법 : 부분발작 및 전신 강직간대발작 2) 부가요법 : 레녹스-가스토 증후군에 의한 발작

2. 양극성 1형 장애 환자에서의 우울삽화의 재발 방지

【용법·용량】

1. 간질(뇌전증) / 이 약의 투여는 권장 용량으로 시작하는 것을 추천한다. 주의 깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다. 발진 위험성으로 인해 초기 용량 및 용량 증가율을 초과해서는 안된다.

투여 중인 항전간제의 투여 중지 또는 이 약을 포함하는 투여 요법에 다른 항전간제/다른 약물을 추가 시, 이 약의 약물 동력학에 영향을 미칠 수 있음을 고려하여야 한다.

1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 간질(뇌전증)에 대한 권장 용법 용량

(1) 단독요법(1일 용량)

	제1·2주	제3·4주	유지용량
단독요법	25mg (1일 1회)	50mg (1일 1회)	100~200mg(1일 1회 또는 1일 2회 분할투여) 유지용량에 도달할 때까지 1~2주마다 최대 50~100mg씩 증량

일부 환자에서 원하는 반응을 얻기 위해 500 mg/일까지의 용량이 투약된 경험이 있다.

(2) 부가요법(1일 용량)

	제1·2주	제3·4주	유지용량
발프로에이트를 투여받지 않으며, 글루쿠론산 포합 유도제를 투여중인 환자*	50mg (1일 1회)	100mg (2회로 분할)	200~400mg(2회로 분할) 유지용량에 도달할 때까지 1~2주마다 최대 100mg씩 증량
다른 병용 약물 여부와 관계없이 발프로에이트를 투여중인 환자	12.5mg(25mg을 2일 1회 투여)	25 mg (1일 1회)	100~200mg(1일 1회, 혹은 2회로 분할투여) 유지용량에 도달할 때까지 1~2주마다 최대 25~50mg씩 증량

* 예를 들어 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈, 리팜피신, 로피나비어, 리토나비어와 같은 이 약의 글루쿠론산 포합 유도제를 투여 받는 환자. 현재 라모트리진과 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(상호작용 참조)을 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 이 약과 발프로에이트를 병용투여할 때의 권장 용량과 용량 증가율을 적용하여야 한다.

2) 2~12세의 소아 : 간질(뇌전증)에 대한 권장 용법 용량(총 1일 용량 : mg/kg(체중)/일)

(1) 단독요법 - 12세 이하의 소아에서 이 약을 단독요법으로 투여하기 위한 기본 권장량을 뒷받침할 적절한 임상자료가 아직 충분치 않다.

(2) 부가요법(1일 용량)

	제1·2주	제3·4주	유지용량
발프로에이트를 투여받지 않으며, 글루쿠론산 포합 유도제를 투여중인 환자*	0.6mg/kg/일 (1일 2회 분할투여)	1.2mg/kg/일 (1일 2회 분할투여)	5~15mg/kg/일(1일 2회 분할투여)의 유지용량이 되도록 1~2주마다 최대 1.2mg/kg/일을 증량. 최대 400mg/일
다른 병용 약물 여부와 관계없이 발프로에이트를 투여중인 환자	0.15mg/kg/일** (1일 1회 투여)	0.3mg/kg/일 (1일 1회 투여)	1~5mg/kg/일(1일 1회 투여 또는 1일 2회 분할투여)의 유지용량이 되도록 1~2주마다 최대 0.3mg/kg/일을 증량. 최대 200mg/일

* 예를 들어 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈, 리팜피신, 로피나비어, 리토나비어와 같은 이 약의 글루쿠론산 포합 유도제를 투여 받는 환자. 현재 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(상호작용 참조)을 복용하는 환자는 이 약과 발프로에이트를 병용 투여할 때 권장되는 것과 같은 용량증가율이 적용되어야 한다.

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

- 치료 용량이 유지되는지를 확인하기 위해 소아의 체중이 모니터링 되어야하며 체중변화가 나타나면 용량은 재검토되어야한다. 2세 이상 6세 미만의 환자들은 권장량의 상한치 용량이 유지용량이 될 가능성이 있다.

3) 2세 미만의 소아 / 1개월~2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 관한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 1개월 미만 신생아에 대한 자료는 없다. 그러므로 2세 미만의 환자에게 권장되지 않으며, 특히 발프로에이트를 복용중인 2세 미만의 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는데 이는 정확한 초기용량 설정의 어려움 때문이다.

2. 양극성 장애 / 1) 18세 이상의 성인 : 양극성 1형 장애 환자에서의 우울삽화 재발 방지에 대한 권장 용법 용량 - 이 약의 투여는 권장 용량으로 시작하는 것이 강력히 추천된다. 주의 깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다. 이 약은 향후 우울증상이 나타날 위험성이 있는 양극성 장애환자에게 사용하는 것이 권장된다. (1) 유지 안정화 용량에 도달하기 위한 용량 증가 계획 - 우울삽화의 재발을 방지하기 위해 다음 전환요법을 사용하도록 하는데, 이 약을 유지 안정화용량에 도달할 때까지 6주간 증량한 후, 임상적인 판단 하에 다른 정신신경용약물 또는 항전간제를 중단할 수도 있다.

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

	제1·2주	제3·4주	제5주	목표 안정화용량(6주)**
글루쿠론산 포합 억제제 (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)
발프로에이트와 같은 억제제를 투여 하지 않으며 글루쿠론산포합 유도제(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)
라모트리진 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제 또는 유도하지 않는 다른 약물(예 : 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	100mg (1일1회, 혹은 2회로 분할투여)	200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)

현재 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 이 약과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다. 목표 안정화용량은 임상반응에 따라 변경할 수 있다.

① 글루쿠론산 포합 억제제(예 : 발프로에이트)를 투여중인 환자 : 발프로에이트와 같은 글루쿠론산 포합 억제제를 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 발프로에이트와 같은 억제제를 투여하지 않으며 글루쿠론산 포합 유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자 : 발프로에이트를 투여하지 않으면서 카르바마제핀, 페노바르비탈과 같은 글루쿠론산 포합 유도제를 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 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제 또는 유도하지 않는 다른 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여중이거나 이 약을 단독 투여하는 환자 : 이 약과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 이론적으로 없는 약물을 병용투여하거나 이 약의 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 분할하여 투여한다. 임상시험에서 단독요법으로 400mg/일까지 사용되었으나 라모트리진 400mg/일 용량이 200mg/일 용량에 비하여 이점은 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 18세 이상의 양극성 장애 성인 환자에서의 1일 유지 안정화 용량(1일 용량)

	제1주	제2주	제3주 이후*
글루쿠론산 포합 억제제(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)	
글루쿠론산 포합 유도제(예 : 카르바마제핀)의 투여중지 후 : 기존 유지 용량에 따라 용량선택 투여	400mg	300mg	200mg
	300mg	225mg	150mg
	200mg	150mg	100mg
라모트리진 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제 또는 유도하지 않는 약물(예 : 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량을 유지(200mg/일) (2회 분할투여)		

현재 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서, 초기에는 현재의 용량을 유지하고 임상적 반응에 따라 용량을 조절하여 투여하는 것이 권장된다. ① 글루쿠론산 포합 억제제(예 : 발프로에이트)의 투여중지 후 : 발프로에이트의 투여 중지 후 이 약의 용량은 기존의 목표 안정화용량의 두 배로 증량하여 투여하고 이 용량을 계속 유지한다. ② 글루쿠론산 포합 유도제(예 : 카르바마제핀)의 투여 중지 후 : 기존 유지 용량에 따라 용량 선택 투여한다. 글루쿠론산 포합 유도제의 투여 중지 후 이 약의 용량은 3주에 걸쳐 서서히 감량한다. ③ 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제 또는 유도하지 않는 약물(예 : 리튬, 부프로피온)의 투여중지 후 : 용량 증량을 통해 도달된 목표 용량을 유지한다. (3) 다른 약물을 부가 투여시 양극성장애환자에서의 1일 용량조절-다른 약물을 부가 투여할 때 이 약 1일 용량 조절에 관한 임상적 경험은 없다. 그러나 약물상호작용 연구에 기초하여 다음의 투여계획이 권장된다.

다른 약물의 부가요법에 따른 18세 이상의 양극성 장애 성인 환자에서의 라모트리진 용량 조절(1일 용량)

	현재의 라모트리진 안정화 용량(mg/일)	제1주	제2주	제3주 이후
글루쿠론산 포합 억제제(예 : 발프로에이트)의 부가요법시 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 글루쿠론산 포합 유도제(예 : 카르바마제핀)의 부가요법시 기존 투여량에 따라 용량선택투여	200mg	200mg**	300mg**	400mg**
	150mg	150mg**	225mg**	300mg**
	100mg	100mg**	150mg**	200mg**
라모트리진 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제 또는 유도하지 않는 약물(예 : 리튬, 부프로피온)의 부가요법	용량 증량을 통해 도달된 목표 유지용량(200mg/일)*			

현재 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 이 약과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다. * : 1일 1회, 혹은 2회로 분할 투여, ** : 2회 분할투여

2) 18세 미만의 소아 및 청소년 - 이 약은 18세 미만 소아 및 청소년의 양극성 장애 환자에게는 투여하지 않도록 한다. 18세 미만 소아 및 청소년의 양극성 장애 환자 대상 임상시험에서 유의한 효과가 입증되지 않았으며, 자살 행동 보고가 증가한 것으로 나타났다.

3. 이 약의 투여중지 / 다른 항전간제와 같이 이 약의 갑작스런 투여중지는 반동성 경련을 초래하므로 가능한 피해야 한다. 안전성의 문제(예를 들어 심각한 피부 발진)로 인해 즉각적인 투여중지가 요구되지 않는다면 이 약의 용량은 최소 2주에 걸쳐 점진적으로 감소되어야 한다.

4. 재시작요법 / 심각한 발진의 위험성은 이 약의 높은 초기용량 및 권고된 용량 증가량의 초과와 관련 있기 때문에 이 약 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 이 약 투여중단 이후의 기간이 반감기의 5배를 초과할 때, 적절한 계획에 따라 유지용량까지 점차적으로 증량해야 한다. 그러나 발진으로 투여를 중단했던 환자의 경우 기대되는 유익성이 위험성을 크게 상회하는 경우가 아니라면 이 치료는 재개하지 않는 것이 바람직하다.

5. 고령자 / 현재까지 고령자에서의 약물반응이 성인의 경우와 다르다는 것을 암시하는 증거는 없다. 성인과 13세 이상의 청소년에서의 권장 투여 계획은 고령자(65세 이상)에서도 적용될 수 있다. 그러나 일반적으로 고령의 환자는 충분한 임상자료가 없기 때문에, 신중히 투여되어야하며 낮은 용량부터 시작한다. 고령의 환자는 병발질환을 겪고 있어 다른 약물의 투약이 요구될 수 있는 경향이 더 크므로 이러한 환자에게 이 약은 주의깊게 투여하고 규칙적으로 모니터링하여야 한다.

6. 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.

7. 신장애 환자 / 신장애 환자에게 투여할 때 주의해야 한다. 말기 신장애 환자에서 이 약의 초기 용량은 환자의 항전간제 투여요법에 근거하여야 한다. 감소된 유지용량은 심각한 신기능 장애 환자에서 효과적일 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 / 1) 발진 : (1) 이 약의 투여와 관련하여 특히 소아에서, 잠재적으로 생명을 위협하는 중증의 피부발진이 보고된 바 있다. 따라서 발진이 약물과 관련 없는 것으로 명확히 밝혀지지 않았다면 발진의 초기 증상 발현 시에 이 약의 투여를 중지해야 한다. (2) 피부 유해 반응이 보고되었는데 이는 이 약의 투여 시작 후 첫 8주내에 일반적으로 발생하였다. 대부분의 경우 발진은 경미하며 자기 제한적이었으나 입원 및 투여중지가 요구되는 심각한 발진도 보고되었다. 이들은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(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 8주 동안 발진과 발열의 증상이 나타난 소아에서 약물반응의 가능성을 고려해야한다. (4) 발진의 위험성은 다음의 사항들과 밀접한 관련이 있다. ; - 라모트리진의 초회 투여량이 높거나 이 약 치료시 권장되는 용량 증가량을 초과하여 투여할 경우 - 발프로에이트와의 병용 투여할 경우(라모트리진의 반감기가 거의 두 배로 증가된다.) 다른 항전간제에 대한 알레르기 또는 발진의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여 후 중대하지 않은 발진의 발생빈도가 병력이 없는 환자보다 약 세 배가 높게 나타났으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여시 주의하여야 한다. (5) 발진이 발현된 모든 환자(성인, 소아)를 즉시 세심하게 관찰하여 발진이 이 약과 무관하다는 것이 입증되지 않는 한, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이전에 이 약 투여와 관련된 발진으로 인해 투여를 중단했던 환자에서는 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는다면 이 약을 재투여 하지 않는 것이 권장된다. (6) 발열, 림프절병증, 얼굴부종, 혈액이상, 간이상과 무균수막염 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 조기 증상으로 발열, 림프절병증 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. (7) 무균수막염은 대부분의 경우 투여 중단 시 회복되었으나, 몇몇 사례의 경우 이 약에 다시 노출되었을 때 재발되었다. 재투여는 증상의 빠른 재발을 초래하였으며, 흔히 더 심하였다. 이 약의 투여와 관련된 무균수막염으로 인해 투여를 중단한 환자의 경우에는 이 약의 투여를 재개하여서는 안 된다. 2) 혈구탐식성 림프조직구증(HLH; hemophagocytic lymphohistiocytosis) / 이 약을 복용중인 환자에서 HLH가 발생하였다. HLH는 생명을 위협할 수 있는 병리적 면역 활성 증후군으로서 극심한 전신성 염증의 징후와 증상을 특징으로 한다. 조기에 인지하여 치료하지 못하면 높은 사망률로 이어진다. 일반적인 소견으로는 발열, 발진, 신경학적 증상, 간비장비대, 림프절병증, 혈구감소증, 높은 혈청페리틴, 고중성지방혈증, 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. 3) 경련 중첩증을 포함한 중증의 경련발작은 횡문근융해, 다기관부전(multi-organ failure), 파종성 혈관내 응고, 때때로 치명적 결과를 초래할 수 있다. 유사한 사례들이 이 약의 투여와 관련하여 발생하였다. 4) 라모트리진을 함유하는 다른 제제를 투여중인 환자에게 의사와의 상의 없이 이 약을 투여해서는 안된다. 5) 자살위험성 : (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. (2) 우울 증상 및/또는 양극성장애가 간질(뇌전증) 환자에서 발생할 수 있으며 간질(뇌전증) 및 양극성 장애 환자에서 자살성향의 위험이 증가한다는 근거가 있다. (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. (4) 간질(뇌전증) 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. 따라서, 자살성향 및 행동의 징후에 대해 환자들을 모니터링해야 한다. 환자(보호자 포함)들은 자살성향 또는 행동 발현시 의사에게 알리도록 교육한다. (5) 처방자는 항전간제 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다. 6) 양극성 장애 환자에서의 임상적 악화 : (1) 양극성 장애로 이 약을 투여받은 환자들은 특히 투여초기 혹은 용량의 변경시에 임상적 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및 자살성향에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다. 자살행동 또는 자살생각의 병력이 있는 환자, 젊은 성인 환자 및 투여 개시 전에 자살 충동을 유의하게 나타냈던 환자들은 자살 생각 또는 자살 시도의 위험이 증가할 수 있으므로 투여기간 동안 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. (2) 환자 및 보호자에게 임상적 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및/또는 자살성향/행동 또는 자해생각의 발현을 모니터링하여 이러한 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다. (3) 증상의 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및/또는 자살성향/행동의 발현을 경험한 환자에서 특히 중증이거나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상이 나타나면 이 약의 투여중단을 포함한 투여 계획의 변경을 고려해야 한다. 7) 호르몬성 피임제 : (1) 이 약의 유효성에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐(30mcg/150mcg) 복합제제는 라모트리진의 청소율을 약 두 배까지 증가시켜 라모트리진의 농도를 감소시키는 것으로 증명되었다. 최대 치료효과를 얻기 위해 대부분의 경우에 라모트리진의 더 높은 유지 용량으로의 단계적 용량조절(두 배 정도까지)이 필요할 것이다. 이는 같이 복용하는 약물(예: 카르바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 프리미돈 혹은 리팜핀 등과 이 약을 병용하는 경우 용량 조절이 필요 없을 수 있다)에 따라 차이가 있을 수 있다. 라모트리진의 글루쿠론산 포합 유도제를 복용하지 않으며 1주의 휴약기를 포함하는 호르몬성 피임제를 복용하는 여성에서 피임제의 휴약기 동안 이 약 농도의 점차적이고 일시적인 증가가 나타날 것이다. 이러한 농도의 증가는 휴약기 동안 또는 휴약기 전에 이 약의 용량 증가가 이루어 졌을 때 더 크게 나타날 것이다. 의사는 이 약 투여기간 동안 경구용 피임제를 투여 개시하거나 또는 중단하는 여성에 대한 적절한 임상적 관리를 수행하여야 하며, 대부분의 경우에 이 약의 용량 조절이 필요할 것이다. 다른 경구 피임제 및 HRT(Hormonal Replacement Therapy)요법이 이 약의 약물동태학적 파라미터에 유사하게 영향을 미칠 수 있지만 이에 대한 연구는 이루어지지 않았다. (2) 이 약이 호르몬성 피임제의 유효성에 미치는 영향 : 16명의 건강한 지원자를 대상으로 하는 상호작용 연구에서 라모트리진과 호르몬성 피임제(에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐 복합제제)의 병용 투여시 레보노르게스트렐 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬의 변화가 나타났다. 이러한 변화가 난소의 배란 활동에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 그러나 이러한 변화가 이 약과 호르몬 제제를 병용하는 일부 환자에서 피임제의 유효성 감소를 초래할 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 환자는 이 약의 투여 시작시 자신의 피임 방법을 검토해야 하며, 비호르몬성 피임법으로의 대체가 권장되어야 한다. 호르몬성 피임제는 다른 대체 방법이 없는 경우에만 피임의 단독 방법으로 사용한다. 경구용 피임제를 피임의 유일한 방법으로 사용하고 있는 경우, 피임 효과의 감소를 나타내는 것일 수 있는 갑작스런 출혈과 같은 월경양상에 변화가 있을 때에는 담당의사에게 즉시 보고하도록 해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들은 경구용 피임제 또는 다른 여성 호르몬성 제제를 투여 개시하거나 중단하고자 하는 경우 담당의사에게 알리도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. / 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있거나 그 병력이 있는 환자 2) 이 약 투여와 관련된 무균 수막염으로 인해 투여를 중단한 환자 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것 / 1) 신장애 환자(말기 신장애 환자를 대상으로 단일 투여한 시험에서 이 약의 혈장농도는 유의성 있게 변화되지 않았다. 그러나 글루쿠로나이드 대사체의 축적이 예상되므로 주의한다.) 2) 간장애 환자(이 약은 주로 간대사에 의해 배설된다. 간장애 환자는 청소율이 감소되므로 주의한다.) 3) 다른 항전간제에 대한 과민반응 또는 발진의 병력이 있는 환자 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 임신을 원하는 여성 5) 수유부 6) 심전도 이상이 있거나 방실 전도 억제 약물을 투여중인 환자

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(≥ 1/10) ; 자주(≥1/100, <1/10) ; 때때로(≥1/1,000, <1/100) ; 드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ; 매우 드물게(<1/10,000)

간질(뇌전증) / 1) 피부 및 피하조직 • 매우 자주 : 피부 발진 • 드물게 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) • 매우 드물게 : 독성표피괴사용해(리엘증후군) - 다른 임상경험 중 : • 드물게 : 탈모증. 성인에서 이중맹검으로 실시한 부가 요법 임상시험에서 이 약을 복용한 환자 중 최고 10%까지 피부발진이 발생한 반면, 위약 복용환자군에서는 5%에서 발진이 발생하였다. 피부발진의 발생으로 2%의 환자는 이 약의 투여를 중단하였다. 발진은 보통 반점구진의 형태를 띠는데 일반적으로 투여시작 후 8주 이내에 나타나며 투여를 중지하면 소실된다. 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 비롯한 생명을 위협하는 중증의 피부발진이 보고된 바 있다. 대부분의 경우 이 약의 투여를 중지하면 회복되지만, 몇몇 환자들에서는 영구 반흔이 형성 되기도 하며, 이로 인한 사망례가 드물게 보고되었다. 발진의 위험성은 다음의 사항들과 밀접한 관련이 있다. ; - 라모트리진의 초회 투여량이 높거나 이 약 치료시 권장되는 용량 증가량을 초과하여 투여할 때 - 발프로에이트와의 병용 투여할 경우(라모트리진의 반감기가 거의 두 배로 증가된다.) 다양한 형태의 전신증상과 연관된 과민반응의 일부로 발진이 보고되기도 한다. 2) 아래의 표는 라모트리진의 임상시험 기간동안 보고된 유해사례의 비교표이다. 위약대조 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 임상시험(%)[1]		단독요법 임상시험(%)[2]		
유해사례	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
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
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.)

3) 혈액 및 림프계 : • 매우 드물게 ; 혈액학적 이상(호중구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증을 포함), 림프절병증. 혈액학적 이상과 림프절병증은 과민 증상과 연관되거나 무관할 수 있다. - 다른 임상 경험 중: 매우 드물게 : 혈구탐식성 림프조직구증 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 조기 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. 5) 정신신경계 : (1) 정신계 • 자주 : 공격성, 과민성 • 매우 드물게 : 틱, 환각, 혼돈 - 다른 임상 경험 중 : • 매우 드물게 : 악몽 (2) 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 • 드물게 : 무균수막염 • 매우 드물게 : 초조, 불안정, 운동장애, 파킨슨병의 악화, 추체외로효과, 무도느림비틀림운동, 발작빈도의 증가. 이미 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 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항전간제를 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 효능으로든 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) 간담도계 : • 매우 드물게 : 간기능 수치의 상승, 간기능장애, 간부전. 간기능장애는 대개 과민반응과 관련하여 발생하였지만 뚜렷한 과민반응의 징후 없이 독립적인사례로도 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 례에서는) 관련이 있다고 생각되는 것들이며 이 약 투여환자에서 나타난 반응의 빈도를 측정하여 기관별로 분류하였다.

발현부위	유해반응	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, 무균 수막염	0.01% 이하
피부	발진	1% 이상
	다형 홍반, 스티븐스-존슨증후군	0.1~1%
	박탈피부염, 독성표피괴사용해(리엘증후군)	0.1% 이하

양극성장애 / 12) 아래의 표는 양극성 장애 I 형의 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	5	2
설사	3	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 : 체중증가, 부종 (4) 근골격계 : 관절통, 근육통 (5) 신경계 : 기억상실, 감정 불안, 운동장애, 감각이상 (6) 비뇨생식기계 : 빈뇨 (7) 피부계 : 발진, 발한 14) 피부 및 피하조직 - 양극성 장애 임상시험 기간동안 : • 매우 자주 : 피부 발진 • 드물게 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군). - 다른 임상경험 중 : • 드물게: 탈모증. 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) 정신계 - 다른 임상 경험 중 : • 매우 드물게 : 악몽 16) 신경계 - 양극성 장애 임상시험 기간 동안 • 매우 자주 : 두통 • 자주 : 초조, 졸음, 어지러움 17) 위장관계 - 양극성 장애 임상시험 기간동안 • 자주 : 구강 건조 18) 근골격계 및 연결조직 - 양극성 장애 임상시험 기간동안 • 자주 : 관절통 19) 전신 및 투여부위 - 양극성 장애 임상시험 기간동안 • 자주 : 통증, 등통증 20) 조증/경조증/혼재삽화 : 다른 향정신성 약물 투여에서 이 약 단일요법(라모트리진 100~400mg/일)으로 전환한 환자에서의 이중맹검, 위약대조 임상시험을 실시한 18개월 동안 이상반응으로서 보고된 조증 및 경조증 또는 혼재삽화의 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 혼재삽화를 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. 21) 이 약을 장기간 투여받은 환자들에서 골밀도 감소, 골감소증, 골다공증 및 골절이 보고되었다. 이 약이 골 대사에 영향을 주는 기전은 밝혀지지 않았다. 22) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. • 면역계 : DRESS증후군

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. 안전성의 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 디히드로폴레이트 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 지원자를 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. 따라서 환자는 운전 또는 기계 조작 전에 이 약 투여가 미칠 영향을 인지해야 한다. 6) 모든 항전간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질(뇌전증)환자는 운전 및 간질(뇌전증)의 특정한 사항에 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 간대성근경련발작이 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 무균수막염이 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. 13) 브루가다증후군형 심전도 / 브루가다증후군형 심전도 변화가 매우 드물게 관찰되었으나 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 따라서, 브루가다증후군 환자는 이 약의 투여를 신중히 고려해야 한다.

6. 상호작용 / 1) UDP-글루쿠론산 전이효소(UGTs)는 라모트리진의 대사를 담당하는 효소로 확인되었다. 따라서 글루쿠론산 포합을 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 효소를 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 포합에 대한 다른 약물의 영향

라모트리진의 글루쿠론산 포합을 유의하게 억제하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포합을 유의하게 유도하는 약물	라모트리진의 글루쿠론산 포합을 유의하게 유도 또는 억제하지 않는 약물
발프로에이트	카르바마제핀	리튬
	페니토인	부프로피온
	프리미돈	올란자핀
	페노바르비탈계	옥스카르바제핀
	리팜피신	펠비메이트
	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 단백결합부위에서 다른 항전간제를 치환하지 않는 것으로 나타났다. 3) CYP450 효소를 유도하는 몇몇의 항전간제(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈)는 UGTs 역시 유도하기 때문에 이 약의 대사를 촉진시킨다. 항전간제 이외의 CYP450 효소를 유도하는 다른 계열의 약물들도 이 약의 대사를 촉진시킬 수 있다. 4) 라모트리진의 글루쿠론산 포합을 억제하는 발프로에이트는 이 약의 대사를 감소시켜 이 약의 평균 반감기가 약 2배로 증가한다. 5) 카르바마제핀을 복용하는 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 지원자에게 이 약과 옥스카르바제핀을 투여한 시험에서 나타났지만 용량 감소는 조사되지 않았다. 6) 건강한 성인 지원자를 대상으로 라모트리진 200mg과 옥스카르바제핀 1,200mg을 투여한 시험에서 옥스카르바제핀은 이 약의 대사에 변화를 초래하지 않았으며 이 약도 옥스카르바제핀의 대사에 변화를 야기하지 않았다. 그러나 이 약과 옥스카르바제핀을 함께 복용시 두통, 어지러움, 구역과 졸음이 더 높은 빈도로 발생한다는 보고가 있다. 7) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서 펠비메이트(1,200mg씩 1일 2회)를 라모트리진(100mg씩 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 청소률을 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) 간질(뇌전증)환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조니사마이드(200~400mg/일)와 라모트리진(150~500mg/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 긴장-간대성 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 2g을 1일 2회로 6일간 투여시의 리튬의 약물동태학은 라모트리진 100mg/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 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 아미트립틸린, 클로나제팜, 할로페리돌, 로라제팜과의 임상적으로 연관성 있는 상호작용의 위험성이 있을 것 같지 않다는 것을 제시한다. 또한 in vitro 시험 결과 라모트리진의 청소율이 클로자핀, 페넬진, 리스페리돈, 설트랄린, 트리조돈에 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 15mg은 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 각각 평균 24% 및 20%까지 감소시켰다. 이러한 영향은 일반적으로 임상적으로 유의한 것으로 기대되지 않는다. 라모트리진 200mg의 용량에서 올란자핀의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 18) 14명의 건강한 성인 지원자에서 이 약(라모트리진 400mg/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 2mg을 병용투여했을 때는 14명 중 12명이 졸림을 보고했다. 19) 이 약의 확립된 요법(>/=100mg/일)을 받고 있는 양극성 장애 I 형 피험자 18명 대상 시험에서 아리피프라졸 용량을 7일 기간 동안 10mg/일에서 30mg/일까지 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 / 20) 라모트리진의 약물동태학에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 혼합경구피임제인 30mcg 에티닐에스트라디올/150mcg 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 300mg은 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 측정시 모든 피험자에서 배란의 호르몬적 증거는 나타나지 않았으나 연구기간 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 활성에 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 / 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 포합대사에 의해 배설된다. CYP450은 이 약의 대사에 유의하게 연관되지 않으므로 이 약이 CYP450에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다. 24) 10명의 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서 리팜피신은 라모트리진의 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포합에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진의 반감기를 단축시켰다. 리팜피신을 병용 투여하는 환자에서는, 라모트리진과 글루쿠론산 포합 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다. 25) 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 로피나비어/리토나비어는 아마도 글루쿠론산 포합을 유도하여 이 약의 혈장농도를 거의 절반가량 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 로피나비어/리토나비어를 병용투여 받고 있는 환자에서 이 약을 병용투여할 경우, 라모트리진과 글루쿠론산 포합 유도제 병용 투여받을 시의 권고되는 투여 계획을 적용하여야 한다. 26) 건강한 성인 지원자들을 대상으로 한 연구에서, 아타자나비어/리토나비어(300mg/100mg)는 라모트리진(단회 100mg 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 유효 농도에서 라모트리진은 OCT 2의 억제제이며, N(2)-글루쿠로나이드 대사체는 OCT 2의 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 자료에서 라모트리진이 OCT 2 억제제로 나타났으며, IC50은 53.8μM이었다. 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 상당히 배설되는 특정 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료계수가 좁은 OCT 2의 기질(예를 들어 도페틸라이드)과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다. 29) 이 약은 히페리시(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 / 30) 이 약은 일부 신속 뇨검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 펜시클리딘(PCP)에 위양성 결과를 유발할 수 있다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용하여야 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, 늑골장애, 태아 체중감소, 임신기간 연장, 새끼 수 감소, 사산, 수유기동안 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 8,700명 이상의 여성들에 대한 결과가 수집되었다. 전반적으로, 이러한 자료들이 주요 선천성 기형에 관한 위험성의 실제적 증가를 시사하지는 않는다. 제한된 수의 등록기관의 자료에서 구개열 위험성의 증가가 보고되었음에도 불구하고, 완료된 환자 대조군 연구에서 이 약 노출에 따른 다른 주요 선천성 기형들과 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. 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 간질(뇌전증)을 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 디히드로폴레이트 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 일일 5mg의 엽산 투여와 같이 엽산을 보충 투여하여야 한다. (7) 임부와 태아에게 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 / 간질(뇌전증)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 간질(뇌전증)에 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 증후 - 최대 치료용량의 10~20배를 초과하는 용량의 급성 복용이 보고되었고, 이 중 치명적 사례도 포함되었다. 과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다. ; 눈떨림, 운동실조, 어지러움, 졸음, 흐린 시력, 두통, 구토, 의식장애, 발작증가, 대발작, 혼수. 또한, QRS 연장(심실전도지연)이 과량투여 환자에게 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. 과량투여 시에는 환자를 병원에 입원시키고 임상의의 판단에 따라 적절한 지지요법이나 흡수를 낮추는 요법(활성탄, 설사제 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.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 / 1) 이 약은 30°C 이하의 건소에서 보관한다. 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 3) 의약품을 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.

12. 기타 / 1) 라모트리진은 유전자 변이 또는 염색체 손상에 대한 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다. 2) 랫트 및 마우스를 대상으로 한 각각 30, 10mg/kg까지의 용량으로 최대 2년 동안 경구 투여 시 발암성의 증거는 없었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 및 건소보관

【포장단위】

25mg : 30정/병, 100정/병
50mg : 30정/병, 100정/병
100mg : 30정/병, 100정/병

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(http://www.drugsafe.or.kr → 의약품이상사례 보고)에 알리도록 하십시오.

※ 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 의약품 정보 참조

※ 본 의약품은 KGMP(의약품 제조 및 품질관리 기준)적격업체 의약품으로 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만일, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환해 드립니다.

제조·판매
부광약품주식회사
경기도 안산시 단원구 능안로 47

국민 건강을 위해 꾸준히 노력해 온 저희 부광약품은 소비자의 편의를 위해 부광약품이 통화료를 부담하는 소비자 상담실을 운영하고 있습니다. 제품 문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 지금 전화해 주십시오.

♣ 소비자 상담실 : TEL 080-933-2233 http://www.bukwang.co.kr

※ 이 첨부문서 작성일자(2019년 03월 08일)이후 변경된 내용은 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.