

라믹탈 chewer블 2mg, 5mgTM (정)

전문의약품

Lamotrigine

■원료약품 및 분량

라믹탈 chewer블 정 2mg : 1정(40.2mg) 중
주성분 : 라모트리진(별규) : 2.0mg
라믹탈 chewer블 정 5mg : 1정(100.5mg) 중
주성분 : 라모트리진(별규) : 5.0mg

■성상

라믹탈 chewer블 정 2mg : 흰색 내지 회백색의 원형 정제
라믹탈 chewer블 정 5mg : 흰색 내지 회백색의 장방형 정제

■효능·효과

- 간질
 - 1) 단독요법 및 추가요법: 국소발작 및 전신간질성 간대성 발작의 치료
 - 2) 추가요법: 레복스-가스토 중추군에 의한 발작의 치료
- 양극성 장애 1형 환자에서의 우울증의 재발 예방

■용법·용량

이 약은 전체를 삼키거나 씹어서 복용하거나 소량의 물에 정제를 분산시켜 복용한다.

- 간질
 - 가. 추가요법
 - 성인 및 12세 이상의 소아
 - ① 발프로에이트(Valproate)를 투여 받지 않는 환자 : 초기용량으로 첫 2주 동안 50mg을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 1일 100mg을 2회로 분할 투여한다. 이후에는 최적반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 100mg까지 증량하여야 한다. 통상 유지용량으로 1일 200~400mg을 2회로 분할하여 투여한다.
 - ② 발프로에이트(Valproate)를 투여중인 환자 : 초기용량으로 첫 2주 동안 25mg을 2일 1회 투여하고, 다음 2주간은 25mg을 1일 1회 투여한다. 이후에는 최적반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 25~50mg까지 증량하여야 한다. 통상 유지용량으로 1일 100~200mg을 1일 1회, 혹은 2회로 분할하여 투여한다.
 - ③ 일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제를 투여하는 환자에 있어서의 용량 증가는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때의 권장 용량을 적용하여야 한다.

성인 및 12세 이상의 소아(1일 용량, 추가요법)

	제 1·2주	제 3·4주	유지용량
소디움 발프로에이트를 투여받지 않는 환자*	50mg (1일 1회)	100mg (2회로 분할)	200~400mg (2회로 분할) 유지용량에 도달할 때까지 1~2주마다 최대 100mg씩 증량
소디움 발프로에이트를 투여중인 환자	12.5mg (25mg을 2일 1회 투여)	25mg (1일 1회)	100~200mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여) 유지용량에 도달할 때까지 1~2주마다 최대 25~50mg씩 증량

* 예를 들어 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈
일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(상호작용 참조)를 복용하는 환자는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때 권고되는 것과 같은 용량증가율이 적용되어야 한다.

- ④ 발진의 위험성으로 인해 권장 초기 용량 및 용량 증가율을 초과해서는 안된다.

(2) 2~12세의 소아

- ① 발프로에이트(Valproate)를 투여 받지 않는 환자 : 다른 항전간제(발프로에이트 제외)의 병용여부와 관계없이 효소를 유도하는 항전간제를 복용하는 환자에서 초기용량으로 첫 2주 동안 0.6mg/kg/일을 1일 2회 분할투여하고, 다음 2주간은 1.2mg/kg/일을 1일 2회 분할투여한다. 이후에는 최적 반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 1.2mg/kg를 증량한다. 통상 유지용량은 5~15mg/kg/일로, 최대 400mg/일의 용량까지 1일 2회 분할하여 투여한다.
- ② 발프로에이트(Valproate)를 투여중인 환자 : 다른 항전간제의 병용여부와 관계없이 발프로에이트를 복용하는 환자에서 초기용량으로 첫 2주 동안 0.15mg/kg/일을 1일 1회 투여하고, 다음 2주간은 0.3mg/kg를 1일 1회 투여한다. 이후에는 최적 반응을 얻을 때까지 1~2주마다 최대 0.3mg/kg를 증량하여야 한다. 최적의 반응을 얻기 위한 통상 유지용량은 1~5mg/kg/일로, 최대 200mg/일의 용량까지 1일 1회 또는 2회 분할하여 투여한다.

2~12세의 소아(1일 용량, 추가요법)

	제 1·2주	제 3·4주	유지용량
발프로에이트를 투여받지 않는 환자*	0.6mg/kg/일 (1일 2회 분할투여)	1.2mg/kg/일 (1일 2회 분할투여)	최대 400mg/일, 5~15mg/kg/일 (1일 2회 분할투여)의 유지용량에 되도록 1~2주마다 최대 1.2mg/kg/일을 증량
발프로에이트를 투여중인 환자	0.15mg/kg/일** (1일 1회 투여)	0.3mg/kg/일 (1일 1회 투여)	최대 200mg/일, 1~5mg/kg/일 (1일 1회 투여 또는 1일 2회 분할투여)의 유지용량에 되도록 1~2주마다 최대 0.3mg/kg/일을 증량

* 예를 들어 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈
일반적으로 라모트리진과의 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 항전간제(상호작용 참조)를 복용하는 환자는 라모트리진과 발프로에이트를 병용 투여할 때 권고되는 것과 같은 용량증가율이 적용되어야 한다.

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

- ③ 6세 미만의 환자들은 권장량의 상한치 용량이 유지용량이 될 가능성이 있다.

(3) 2세 미만의 소아

치료 용량이 유지되도록 확인하기 위해 소아의 체중이 모니터링 되어야하며 체중변화가 발생할 때 용량은 재검토되어야 한다. 2세 미만의 소아에서의 이 약의 사용에 관한 정보는 충분하지 않다. 산생아에서의 라모트리진 사용에 관한 유용한 정보는 없다. 특히 소디움 발프로에이트를 복용중인 2세 미만의 환자에서 라모트리진의 사용은 권고되지 않는다. 이는 정확한 초기용량 설정의 어려움 때문이다. 발진의 위험이 있으므로 인해 권고되는 초기 용량 및 용량증가율을 초과해서는 안된다.

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)

제 1·2주	제 3·4주	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 충분지 않다.

2. 양극성 장애

라모트리진의 투여는 권고 용량으로 시작하는 것이 강력히 추천된다. 주의 깊은 용량 증량 계획은 피부발진의 정도를 감소시킬 수 있다. 라모트리진은 항후 우울증상이 나타날 위험성이 있는 양극성 장애 환자에게 사용하는 것이 권장된다.

- (1) 유지 안정화 용량에 도달하기 위한 용량 증가 계획

우울증의 재발을 예방하기 위해 다른 치료요법을 사용하도록 하는데, 라모트리진을 유지 안정화용량에 도달할 때 까지 6주간 증량한 후 다른 정신신경약물을 또 는 항전간약물을 중단하도록 한다.

	제 1·2주	제 3·4주	제 5주	목표 안정화용량(1일 용량)
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 투여 하지 않으며 효소유도체(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 약물 동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물 (예: 리튬, 부프로피온)을 투여하거나 라모트리진을 단독 투여하는 환자	25mg (1일 1회 투여)	50mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	100mg (1일 1회, 혹은 2회로 분할투여)	200mg (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 효소유도체(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여중인 환자 : 발프로에이트를 투여하지 않으면서 카르바마제핀, 페노바르비탈과 같은 효소유도체를 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 목표 용량으로 7주부터 400mg을 1일 2회로 분할하여 투여할 수 있다.
- ③ 라모트리진과 임상적인 약물동력학적 상호작용이 알려져 있지 않은 약물(예: 리튬, 부프로피온)을 투여하거나 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 분할하여 투여한다. 임상시험에서 단독요법으로 400mg/일까지 사용되었으나 라모트리진 400mg/일 용량이 200mg/일 용량에 비하여 유효성은 없었다.

- (2) 유지 안정화 용량에 도달한 이후의 약물 투여계획
일단 목표 유지안정화용량에 도달하면 다른 정신신경약물을 아래 투여계획에 따라 중단할 수 있다.

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

	제 1주	제 2주	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)	
효소유도체(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 효소유도체(예: 카르바마제핀)의 투여중지 후 : 기존 유지 용량에 따라 용량선택투여. 효소유도체의 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) 라모트리진 투여 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)	제 1주	제 2주	제 3주 이후
효소저해제(예: 발프로에이트)의 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 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)*			

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

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.

4. 재시작 요법

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.

5. 고려사항

현재까지 고려자에서의 약물반응이 성인의 경우와 다르다는 것을 암시하는 증거는 없다. 성인과 12세 이상의 어린이에서의 권고 투여 계획은 고려자(65세 이상)에서도 적용될 수 있다. 고려의 환자는 병발질환을 겪고 있어 다른 약물의 투약이 요구될 수 있는 경향이 더 크므로 이러한 환자에서 라모트리진은 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 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.

■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 발현시에 이 약의 투여를 중지해야 한다.
- ② 피부 무릎 반응이 보고되었는데 이는 라모트리진 투여 시작 후 첫 8주내에 일반적으로 발생하였다. 대부분의 경우 발진은 경미하며 자기 한정적이었으나 일원 및 투여중지가 요구되는 심각한 발진도 보고되었다. 이들은 스티븐스-존슨증후군 및 중증성피부괴사증과 같은 잠재적으로 생명을 위협하는 발진을 포함한다. 양성의 발진이 라모트리진에 의해 발생되었다고 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.(1,000명 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 일원과 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 발진의 위험성은 다음의 사항들과 밀접한 관련이 있다. ;
 - 라모트리진의 최초 투여량이 높거나 라모트리진 치료시 권장되는 용량 증가량을 초과하여 투여할 때
 - 발프로에이트와의 병용 투여할 경우(라모트리진의 반감기가 거의 두 배로 증가된다.)다른 항전간제에 대한 알러지 또는 발진의 기원력이 있는 환자에서 이 약을 투여 후 증대하지 않은 발진의 발생빈도가 기원력이 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 라모트리진과 무관하다는 것이 입증되지 않는 한, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이전에 라모트리진 투여와 관련된 발진으로 인해 투여를 중단했던 환자에서는 잠재적 유약성이 위험성을 생화하지 않는다면 라모트리진을 재투여 하지 않는 것이 권장된다.
- ⑥ 발열, 림프절병증, 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 과민 반응의 초기 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.

(2) 경련 증후군을 포함한 중증의 경련발작은 혈관근 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 이약을 투여해서는 안된다.

(4) 양극성 장애 환자에서의 자살위험성

- ① 소아 및 청소년(18세미만)에서의 자살성향 : 항우울제의 투여는 주요 우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년의 자살 충동과 자살행동의 위험 증가와 관련 있다.
- (5) 임상적 악화 및 자살 위험성
 - ① 양극성 장애 환자의 25%에서 50%가 적어도 한번 자살을 시도하며 이 약을 포함한 양극성 장애 치료제의 투여여부와 관계없이 우울증상의 악화 및/또는 자살충동과 행동(자살성향)의 발현을 경험할 수 있다. 간질 환자에서 자살성향의 위험이 증가한다는 근거가 있다.
 - ② 양극성 장애로 이 약을 투여받은 환자들은 특히 투여초기 혹은 용량의 변경시에 임상적 악화(예: 중증의 발생 포함) 및 자살성향에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다. 자살행동 또는 자살생각의 기원력이 있는 환자, 젊은 성인 환자 또는 투여 개시 충동을 유발하게 나타냈던 환자들은 자살 생각 또는 자살 시도의 위험이 증가할 수 있으므로 투여기간 동안 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 환자 및 보호자에게 임상적 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및/또는 자살성향/행동 또는 자해생각의 발현을 모니터링하여 이러한 증상 발현시 즉시 의사와에 알리도록 교육한다. 증상의 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및/또는 자살성향/행동의 발현을 경험한 환자에서 특히 중증이거나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에서 나타난 것이 아닌 증상이 나타나면 이 약의 투여중단을 포함하여 투여 계획의 변경을 고려해야 한다.
- ③ 여러 적응증에 대한 총 6,467명에서의 이 약 위약-대조 임상시험들의 통합 분석에서 자살성향 및 행동 발생률이 평가되었다. 양극성 장애 임상시험의 하위집단에서 위약군(19/1,054(1.8%))에 비해 라모트리진군(29/1,212 (2.4%))에서 발생률이 수치적으로 더 크게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. 정신과적 적응증에 대한 통합 분석에서 이러한 사례는 라모트리진을 투여 받은 환자에서 치료 첫 달에 더 흔하였다. 행동에 관한 사례는 남성에서 더 흔하게 나타났다. 간질 임상시험의 하위집단에서 발생률은 위약군과 라모트리진군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 자살 성향 및 행동의 사례수가 매우 적었기 때문에 (라모트리진군/6/1,073(0.6%), 위약군/2/805(0.3%)) 이러한 발생률들의 의미 있는 비교가 가능하지 않았다.

(6) 호르몬성 피임제

- ① 이 약의 유효성에 대한 호르몬성 피임제의 영향 : 에치닐레스트라디올/레보노게스트렐(30mcg/150mcg) 복합제제는 라모트리진의 청소율을 약 두 배까지 증가시켜 라모트리진 농도를 감소시키는 것으로 증명되었다. 최대 치료효과를 얻기 위해 라모트리진의 유지 용량 증가(두 배 정도까지)가 필요할 수 있다. 라모트리진의 글루쿠론산 포함 유도체를 복용하지 않으며 1주의 휴약기를 포함하는 호르몬성 피임제를 복용하는 여성에서 피임제의 휴약기 동안 라모트리진 농도의 점진적이고 일시적인 증가가 나타날 것이다. 이러한 라모트리진 농도의 증가는 휴약기 동안 또는 휴약기 전에 라모트리진의 용량증가가 이루어졌을 때 더 크게 나타날 것이다. 의사는 라모트리진 투여기간 동안 경구용 피임제를 투여 개시하거나 또는 중단하는 여성에 대한 적절한 임상적 관리를 수행하여야 하며, 라모트리진의 용량 조절이 필요할 수 있다. 다른 경구 피임제 및 HRT요법이 라모트리진의 약물동태학적 파라미터에 유사하게 영향을 미칠 수 있지만 이 에 대한 연구는 이루어지지 않았다.
- ② 이 약이 호르몬성 피임제의 유효성에 미치는 영향: 16명의 건강한 지원자를 대상으로 하는 상호작용 연구에서 라모트리진과 호르몬성 피임제(에치닐레스트라디올/레보노게스트렐 복합제제)의 병용 투여시 레보노게스트렐 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 감소 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 환자는 라모트리진의 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, 피임효과를 간소를 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

라모트리진 또는 이 약의 다른 성분에 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 대체사의 축적이 예상되므로 신장애 환자를 치료할 때에는 주의를 기울여야 한다.

(2) 라모트리진은 주로 간대사 후 배설된다. 간장애 환자는 콜리엔러스가 감소되므로 간장애 환자에게 라모트리진을 투여 할 때에는 주의를 기울여야 한다.

4. 이상반응

이상반응 발현 빈도는 다음과 같이 분류된다.

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

(1) 피부 및 피하조직

단일요법 임상시험 기간동안

매우 흔하게 : 피부 발진

다음 임상 시험 기간동안

매우 흔하게 : 피부 발진

드물게 : 스티븐스-존슨증후군

매우 드물게 : 중증성 피부괴사증

이중맹검으로 실시한 임상시험에서 이 약을 부가적으로 투여한 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 투여시작 후 8주 이내에 나타나며 투여를 중지하면 소실된다. 드물게 스티븐스-존슨증후군(피부정맥안정중후군) 및 리얼증후군(중증성피부괴사증)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 임상시험에서 나타난 이상반응도 제시하였다. 유해 사례는 일반적으로 라모트리진의 투여 첫 주 동안 가장 많이 보고되었다.

	임상시험에서 나타난 유해 사례	
	추가요법 임상시험(%) ¹	단독요법 임상시험(%) ²
유해 사례	라모트리진 (n=242)	위약 (n=233)
	라모트리진 (n=443)	카르바마제핀 (n=246)
	페니토인 (n=95)	
복시	21	8
현기증	19	12
운동실조	19	5
두통	17	14
무력증	16	18

오심	16	7	10	10	4
출림	10	9	8	20	28
구토	9	3	4	4	1
호흡기 장애	7	7	< 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	
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(추가요법에서 제시된 해당 이상반응에 대한 발생율을 기재함)

- (3) 정신신경계
- ① 정신계
- 흔하게 : 자극과민성
- 때때로 : 공격성
- 매우 드물게 :惕장애, 환각, 혼돈
- ② 신경계
- 단일요법 임상시험 기간동안
- 매우 흔하게 : 두통
- 흔하게 : 졸음, 불면증, 현기증, 진전
- 때때로 : 운동실조
- 다른 임상 경험 기간동안
- 매우 흔하게 : 두통, 현기증
- 흔하게 : 눈떨림, 진전, 운동실조, 졸음, 불면증
- 매우 드물게 : 초조, 불안정, 운동장애, 파킨슨병의 악화, 추체외로계 증상, 무도병아데토시스, 발작빈도의 증가
- 이미 파킨슨 질환을 갖고 있는 환자에서 라모트리진이 파킨슨 증상을 악화시킨다는 보고가 있으며 기존에 이러한 증세가 없었던 환자에서도 추체외로계 증상과 무도병아데토시스에 대한 보고가 있었다.
- (4) 혈액계 및 림파계
- 매우 드물게 : 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증을 포함한 혈액학적 이상
- 혈액학적 이상은 과민 증상과 연관되거나 무관할 수 있다.
- (5) 간담관계
- 매우 드물게 : 간기능 수치와 상응, 간기능장애, 간부전
- 간기능장애는 대개 과민반응과 관련하여 발생하였지만 뚜렷한 과민증의 증상이 없이 독립적인 사례로도 보고되었다.
- (6) 눈
- 매우 흔하게 : 복시, 흐린 시야
- 드물게 : 결막염
- (7) 소화기계
- 단일요법 임상시험 기간동안
- 흔하게 : 오심
- 다른 임상경험 기간동안
- 흔하게 : 위장관 장애(구토 및 설사 포함)
- (8) 근골격계 및 연결조직
- 매우 드물게 : 루프스 유사 반응
- (9) 전신 및 투여부위
- 흔하게 : 피로
- (10) 라모트리진과 같은 시판종인 약물의 유해 반응의 빈도는 즉각적이고 자발적인 보고 시스템의 특징 및 약물에 대한 총 노출을 측정하는 것과 관련된 문제들로 인해 신중있게 평가되기 어렵다. 아래의 표는 라모트리진을 위해 수집된 시판 후 조사자료로부터 작성되었다. 포함된 이상반응은 라모트리진과(최소한 몇 예에서는) 관련이 있다고 생각되는 것들이며 라모트리진 투여환자에서 나타난 반응의 빈도를 측정하여 기관별로 분류하였다.

발현 부위	유해 반응	빈도
소화기계	위장관계 장애, 예를 들어 오심, 구토, 설사, 식욕부진	0.1~1%
혈액계	임상적 백혈구감소증 또는 혈소판감소증	0.1~1%
신경계	공격성, 초조, 운동실조, 혼란, 현기증, 졸음, 자극과민성, 진전, 복시, 흐린 시야, 결막염	0.1~1%
	발작의 빈도 증가	0.01% 이하
	발진	1% 이상
피부	다형성 홍반, 스티븐스-존슨증후군	0.1%~1%
	박리성 피부부염, 중증표피괴사증	0.1% 이하

양극성장애

- (11) 아래의 표는 양극성 장애 1형의 장기간 치료를 위한 라모트리진을 조사하는 두가지 주축의 임상시험에서 임의 배정 기간 동안 라모트리진 단독요법(라모트리진 100~400mg/일)으로 치료한 환자에서 5%이상에서 발생한 약물과 관련된 이상반응의 빈도를 제시하였다.

임상시험의 무작위 기간동안 환자의 5% 이상에서 발생한 약물과 관련된 유해사례

유해 사례	라모트리진을 투여한 환자% (N=227)	위약을 투여한 환자%(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

- (12) 라모트리진 투여환자의 1%이상 5%미만의 빈도로 발생한 이상반응 및 위약보다 훨씬 더 빈번하게 발생한 이상반응은 다음과 같다. :

- 전신 : 보통
- 소화기계 : 소화불량, 변비, 가스팽만
- 다사영양계 : 체중 증가, 부종
- 근골격계 : 관절통, 근육통
- 신경계 : 기억상실, 감정 불안, 운동장애, 착각감
- 비노생식기계 : 빈뇨
- 피부계 : 발진, 발한
- (13) 피부 및 피하조직
- 양극성 장애 임상시험 기간동안
- 매우 흔하게 : 피부 발진
- 드물게 : 스티븐스존슨증후군
- 이 약을 사용한 모든 양극성 장애 임상시험(대조 및 비대조)에서 이 약 투여 환자의 14%에서 피부발진이 발생하였다. 반면에 양극성 장애환자를 대상으로 한 대조임상시험에서 이 약 투여환자의 9% 및 위약 투여환자의 8%에서 피부발진이 발생하였다.
- (14) 신경계
- 양극성 장애 임상시험 기간동안
- 매우 흔하게 : 두통
- 흔하게 : 초조, 졸음, 현기증
- (15) 근골격계 및 연결조직
- 양극성 장애 임상시험 기간동안
- 흔하게 : 관절통
- (16) 전신 및 투여부위
- 양극성 장애 임상시험 기간동안
- 흔하게 : 동통, 등의 통증
- (17) 조증/경조증/혼재 삽화 : 다른 항정신성 약물투여에서 라모트리진 단일요법(100~400mg/일)으로 전환한 환자에서의 이중맹검, 위약대조 임상시험을 실시한 18개월 동안 이상반응으로서 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 이상반응은 라모트리진 투여환자(n=827)에서 2%이었고 리튬 투여환자(n=280)에서 1%, 위약 투여환자(n=685)에서 1%이었다. 라모트리진의 전체적인 이상반응 프로파일은 성차, 연령차, 인종 그룹에 관계없이 모두 유사하였다.
5. 일반적 주의
- (1) 다른 항정간제와 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 항정간제의 투여를 중지하거나 라모트리진을 포함하는 처방에 다른 항정간제(AEDs)를 추가할 때에는 라모트리진의 약물학에 미치는 영향을 고려하여야 한다.
- (3) 이 약은 디하이드로폴레이트 환원효소의 약한 억제제이므로 장기투여시 엽산 대사를 저해할 가능성이 있다. 그러나 이 약을 가장 1년까지 장기투여하는 동안 해도 글로빈치, 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(line visual motor coordination), 안구운동, 전신 동요(body sway), 주관적 진정작용에 대한 라모트리진의 영향은 위약과 다르지 않다는 것이 두 자발 시험에서 입증되었다. 라모트리진의 임상시험에서 임상시험에서 진전증 및 호린 시야와 같은 신경계의 이상반응이 보고 되었다. 따라서 위약과 다른 기제 조작 전에 라모트리진 투여가 미칠 영향을 인지해야 한다.
- (5) 모든 항정간제 투여시의 반응은 개인차가 있으므로 간질환자는 운전시의 특이한 소견에 대해 의사와 상의하여야 한다.
- (6) 최적 용량의 도달 유무에 관계없이 다른 항정간제를 병용하는 라모트리진 투여환자에서 발작의 개선이 나타나지 않거나 변화 또는 유해반응의 발현 또는 악화가 관찰된다면 모든 항정간제의 투여계획에 대한 재평가가 이루어져야 한다.
- (7) 병용하는 항정간제의 투여중지에 따른 라모트리진의 용량은 환자의 종합적 임상반응 및 투여 중지하는 약물의 약물동태학에 따라 결정되어야 한다. 효소 유도 항정간제(예를 들어 페니토인, 카르바마제핀)의 투여중지는 라모트리진의 반감기를 연장시킨다. 그러나 효소 억제 항정간제(예를 들어 소디움 발프로에이트)의 투여중지는 라모트리진의 반감기를 단축시킨다.
6. 상호작용
- (1) UDP-글루쿠론산 전이효소는 라모트리진의 대사를 담당하는 효소로 확인되었다. 이 약이 간의 산화성 약물대사효소를 임상적으로 유의하게 유도 또는 억제한다는 증거는 없으며 라모트리진과 cytochrome P450 효소에 의해 대사되는 약물과의 상호작용은 발생하지 않을 것으로 보인다. 이 약은 자체 대사를 유도할 수 있으나 그 효과는 경미하여 임상적으로 유의한 결과를 초래하지 않을 것으로 보인다.

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 리팜피진	리튬 부프로피온 울란자민 옥스카바제핀
	에티날에스트라디올/레보노르게스텔 혼합제제	

- * 다른 경구피임제 및 HRT요법이 라모트리진의 약물동태학적 파라미터에 유사하게 영향을 미칠 수 있지만 이에 대한 연구는 이루어지지 않았다.
- (2) 수명의 환자에서 다른 항정간제의 혈장농도가 변화되었다는 보고가 있었으나 대조시험결과 이 약이 병용투여한 다른 항정간제의 혈장농도에 영향을 미친다는 증거가 나타나지 않았다. 시험관내(in vitro) 시험에 의하면 이 약은 단백질결합부위에서 다른 항정간제를 단백질결합부위로부터 치환하지 않는 것으로 나타났다.
- (3) 건강한 남성 지원자에서의 시험에서 파라세타몰의 존재하에 라모트리진 투여시 라모트리진의 배설이 다소 증가되었지만 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.
- (4) 간약물대사효소를 유도하는 항정간제(페니토인, 카르바마제핀, 페도바르비탈, 프리미돈)는 라모트리진의 글루쿠론산 포함 대사를 유도하여 이 약의 대사를 촉진시킨다. 기타 간약물대사효소를 유도하는 약물도 이 약의 대사를 촉진시킨다.
- (5) 라모트리진의 글루쿠론산 포함을 억제하는 발프로산나트륨은 이 약의 대사를 억제하여 이 약의 반감기가 약 2배 연장된다.
- (6) 카르바마제핀을 복용하는 환자에서 라모트리진 투여에 따른 두통, 현기증, 운동실조, 복시, 흐린 시야, 오심을 포함한 중추신경계 반응이 보고되었다. 이러한 사례는 대개 카르바마제핀의 용량을 감소시키면 회복된다. 유사한 작용이 건강한 성인 지원자에게 라모트리진과 옥스카바마제핀을 투여한 시험에서 나타났지만 용량 감소는 조사되지 않았다.
- (7) 라모트리진 투여 용량의 약 96%는 glucuronyl-transferase 으로 조절되는 포함대사에 의해 배설된다. Cytochrome P450은 라모트리진의 대사에 유의하게 연관되지 않으며 라모트리진이 Cytochrome P450에 의해 대사되는 약물의 배설을 저해할 가능성은 낮다.
- (8) 20명의 건강한 피험자에게 6일 동안 무수글루쿠론산리튬 2g을 1일 2회로 분할 투여시의 약물동태학은 라모트리진 100mg/일의 병용투여에 의해 변하지 않았다.
- (9) in vitro 억제 시험에서 라모트리진의 일차 대사물질 2-N-glucuronide의 생성은 부프로피온, 클로나제팜, 아미트립릴린, 플루옥세틴, 할로페리돌, 로라제팜과 의 동시 배양에 의해 미미하게 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 약물동태학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 단지 lamotrigine 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, 페발진, 리스페리돈, 설텔랄린, 트라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다. 사람 간 마이크로솜으로부터의 bufuralol 대사에 관한 자료는 라모트리진 투여가 CYP2D6에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율을 감소시키지 않음을 제시한다. 또한 in vitro 시험결과 라모트리진의 청소율이 클로자민, 페발진, 리스페리돈, 설텔랄린, 트라조돈에 의해 영향을 받지 않는다는 것이 나타났다.
- (10) 건강한 성인 지원자를 대상으로 라모트리진 200mg과 옥스카바제핀 1,200mg의 용량을 투여한 시험에서 옥스카바제핀은 라모트리진의 대사에 변화를 초래하지 않았으며 라모트리진도 옥스카바제핀의 대사에 변화를 야기하지 않았다.
- (11) 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 시험에서 울란자핀 15mg은 라모트리진의 AUC 및 Cmax를 각각 24% 및 20%까지 감소시켰다. 이러한 영향은 일반적으로 임상적으로 유의한 것으로 기대되지 않는다. 라모트리진은 200mg의 용량에서 울란자핀의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다.
- (12) 호르몬 피임제와 관련된 상호작용
- ① 라모트리진의 약물동태학에 대한 호르몬 피임제의 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 혼합경구피임제인 30mcg 에치날레스트라디올/150mcg 레보노르게스텔은 라모트리진 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 라모트리진보다 약 두 배가 더 높은 것으로 나타났다.
- ② 라모트리진이 호르몬성 피임제의 약물동태학에 미치는 영향 : 16명의 여성 지원자를 대상으로 한 연구에서 항정상태 용량인 라모트리진 300mg은 혼합경구 피임제의 성분 중 에치날레스트라디올의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스텔 경구 청소율의 약간의 증가는 레보노르게스텔의 AUC 및 Tmax을 평균적으로 각각 19% 및 12%까지 감소시키는 것으로 관찰되었다. 연구기간 동안 혈청 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬, 에스트라디올 농도 측정 결과 일부 여성에서 난소 호르몬 활성 억제제가 다소 감소되는 것으로 나타났으며 혈청 프로게스테론 농도의 측정시 모든 피험자에게 배란의 호르몬적 증가는 나타나지 않았다. 레보노르게스텔 청소율의 약간의 증가 및 혈청 난포자극호르몬과 황체형성 호르몬의 변화가 난소의 배란 활성에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 300mg/일 투여를 제외한 라모트리진의 다른 용량에 대한 영향은 연구되지 않았으며 다른 여성 호르몬 제제에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- (13) 10명의 남성 지원자를 대상으로 한 시험에서 리팜피신은 라모트리진 청소율을 증가시켰으며 글루쿠론산 포함에 관여하는 간효소의 유도에 의해 라모트리진 반감기를 단축시켰다. 리팜피신을 병용 투여하는 환자에서는 라모트리진 및 병용투여하는 글루쿠론산 포함 유도제에 견고되는 투여 계획을 적용하여야 한다.
- (14) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서 펄바메이트(1,200mg씩 1일 2회)를 라모트리진(100mg씩 1일 2회, 10일간)과 병용투여한 경우, 라모트리진의 약물동태학에 임상적으로 관련있는 영향은 나타나지 않았다.
- (15) 라모트리진과 함께 가바펜틴을 병용투여했거나 병용투여하지 않은 환자에서 혈장 농도 후향분석에서 가바펜틴은 라모트리진의 겔보기 청소률을 변화시키지 않는 것으로 나타났다.
- (16) 위약-대조 임상시험에서 레보트리세탐과 라모트리진의 잠재적인 약물상호작용을 두 약물의 혈청농도 측정으로 평가했을 때 라모트리진은 레보트리세탐의 약물동태학에 영향을 미치지 않고 레보트리세탐은 라모트리진의 약물동태학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- (17) 라모트리진의 항정상태 최저 혈장농도는 프라게발린(200mg, 1일 3회)의 병용투여에 영향을 받지 않았다. 라모트리진과 프라게발린의 약물동태학적 상호작용은 없다.
- (18) 토피라메이트는 라모트리진의 혈장농도는 변화시키지 않았다. 라모트리진의 투여는 토피라메이트의 농도를 15% 증가시켰다.
- (19) 간질환자를 대상으로 한 연구에서 35일간 조니사마이드(200~400mg/일)와 라모트리진(150~500mg/일)을 병용투여한 결과 라모트리진의 약물동태학에 대해 유의성 있는 영향은 없었다.
- (20) 14명의 건강한 성인 지원자에서 라모트리진(400mg/일)의 반복 경구투여 용량이 리스페리돈 2mg 단회 투여시의 약물동태학에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 라모트리진을 단독투여했을 때는 졸음을 호소한 사람이 없었고 리스페리돈을 단독투여했을 때는 20명 중 1명이 졸음을 보고한 것에 비해 라모트리진과 리스페리돈 2mg을 병용투여했을 때는 14명 중 12명이 졸음을 보고했다.
- (21) 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 로피나비어/리토나비어는 아마도 글루쿠론산 포함을 유도하여 라모트리진의 혈장농도를 거의 절반가량 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 로피나비어/리토나비어를 병용투여 받고 있는 환자에서 이 약을 병용투여할 경우, 라모트리진과 동시에 글루쿠론산 포함 유도제를 투여받을 시의 권장되는 치료법을 사용해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- (1) 수태능력
- 라모트리진의 투여는 동물 생식시험에서 수태능력을 손상시키지 않았다. 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/일까지의 용량을 투여한 랫드에서 연하 골격, 늑장장애, 태아 체중감소, 임신기간 연장, 배아 수 감소, 사산, 수유기동안 태아 생존율 감소에 대한 사례 증가가 보고되었다. 이러한 태아독성은 모체독성에서 기인한 것일 수 있다. 몇몇 가임여성 임신 등록기관으로부터의 시판 후 조사 자료에 따르면 임신 초기에 이 약을 단독요법으로 투여 받은 2,000명 이상의 여성들에 대한 결과가 수집되었다. 이러한 자료들이 이 약 투여와 관련된 주요 선천성 기형에 대한 전반적인 위험성 증가에 대한 증거를 제공하지는 못했지만 1개의 임신 등록기관의 자료에서 구개열 위험성의 증가가 보고되었다. 다른 6개의 임신 등록기관으로부터 자료를 모아서 함께 분석한 자료에서는 이러한 위험성의 증가는 확인되지 않았다. 병용요법에서의 이 약 사용에 관한 자료는 이 약의 병용이 다른 약물과 관련된 기형의 위험에 영향을 주는지를 평가하기에는 부족하다.
- (3) 임부
- ① 항정간제와 관련된 위험은 일반적이다.
- ② 항정간제를 복용하고 있는 여성은 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 라모트리진 농도 및/또는 치료효과에 영향을 줄 수 있다. 임신기간동안 라모트리진 농도 감소의 보고가 있었다. 라모트리진 투여동안 임신한 여성들의 경우 적절한 임상적 관리가 이루어져야 한다.
- ⑤ 임신기간 동안 항정간제는 가능한 한 최저 유효량으로 투여하여야 하며 항정간제를 병용투여하는 여성에서 기형의 위험성이 더크게 나타나므로 단독요법을 사용하여야 한다.
- ⑥ 이 약은 디하이드로폴레이트 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.
- ⑦ 임부와 태아에게 심각한 결과를 초래할 수 있는 갑작스런 발작을 일으킬 수 있으므로 항정간제 치료의 갑작스런 중단은 피해야 한다.
- (4) 수유부
- ① 수유중 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 중후
- 과량투여시 다음과 같은 임상적 특징이 발현되었다. : 눈떨림, 운동실조, 현기증, 출림, 흐린 시야, 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. 혈당반의 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. 필요시 위세척을 실시하여야 한다.
9. 보관 및 취급상의 주의사항
- (1) 이 약은 30°C이하의 건조에서 보관하여야 한다.
- (2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- (3) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.
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.
- (3) 동물시험에서 발암성이 있는 것으로 나타난 삭카린을 함유하고 있어 건강에 해로울 수 있다(감미제로서 삭카린이 함유되어 있다.)

■저장방법 : 라미탈 chewer 정 2mg : 기밀용기, 차광하여 실온(1~30℃) 및 건조보관

라미탈 chewer 정 5mg : 차광기밀용기, 실온(1~30℃) 및 건조보관

■포장단위 : 30정

TM=Trade Mark

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

첨부분서 개정년월일 : 2008. 01. 16

이 첨부서서 개정일지 이후 변경된 내용은 www.gskkorea.co.kr이나 아래 번호에서 확인할 수 있습니다.

제 조 원

라미탈 chewer불정 2밀리그램 : 제조회사 : The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, UK

제 조 자 : 제조 : SmithKline Beecham Corporation 1011 Arendell Avenue, Zebulon, North Carolina, 27597 USA

포장 : Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK

라미탈 chewer불정 5밀리그램 : 제조회사 : GlaxoSmithKline Australia Pty. Ltd.,1061 Mountain Highway, Boronia Victoria 3155, Australia

제 조 자 : Glaxo Operations UK Ltd., Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK

수입판매원 : **글락소 스미스클라인**

서울시 용산구 한강로 2가 191

학술정보(수신자 요금부담) : 080-901-4100

기타문의(대표전화) : 02-709-4114

LC0001.04

SK-07-08