

사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 말아야 한다.

- 뇌전증의 치료 시

- 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우외에는 이 약을 투여해서는 안 된다.

- 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램('5. 일반적 주의'참조) 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.

- 양극성장애의 치료 시

- 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

- 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 에스트로겐 함유제제

에스트로겐 함유 호르몬 피임제를 포함하여, 에스트로겐 함유제제는 발프로산의 청소율을 높여 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으켜 효능을 감소시킬 수 있다. 처방의는 에스트로겐 함유제제 처방 시작과 종료 시 임상 반응(발작 혹은 기분 관리)을 모니터링해야 한다. 발프로산 혈중 농도의 모니터링을 고려할 수 있다. 발프로산은 호르몬 피임제의 효능을 감소시키지 않는다

3) 자살충동과 자살행동: 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

4) 간독성:

때때로 치명적일 수도 있는 심한 간손상이 예외적으로 보고된 바 있다. 특히 복합 항경련 치료를 받는 환자의 경우에, 카르니틴 결핍, 요소회로 장애, POLG 돌연변이와 같은 미토콘드리아 장애를 포함한 선천성 대사 장애, 퇴행성 질환, 뇌의 기질 장애 또는 정신 지체를 수반한 심한 발작성 질환을 갖는 3세 미만의 소아 및 유아는 위험 이 크다. 3세 이상에는 발현 빈도가 상당히 감소되며 나이가 들에 따라 점차로 줄어든다. 이러한 환자군에 투여 시 이 약을 단독 요법으로 사용해야 하고 특별한 주의가 필요하다. 대부분 간손상은 치료 첫 6개월(특히 2~12주 사이) 안에 관찰되었다. 조기 진단을 위해서 환자의 증상을 관찰하는 것이 필수적이다. 심각한 혹은 치명적인 간손상에 앞서 발작 빈도 증가, 육체적 권태감, 식욕감퇴, 상복부 통증, 구토, 다양한 형태의 국소적 혹은 전신적 부종 그리고 기면상태, 탈진, 출음과 같은 비특이적인 증상들이 선행될 수 있으므로 이러한 증상 발현을 면밀히 모니터해야 한다. 환자(또는 어린아이인 경우 가족)는 이러한 증상이 나타나면 즉시 어떠한 증상이라도 의사에게 보고하여야 하며, 의사는 임상검사 및 간기능에 대한 생물학적 검사를 포함한 조사를 즉시 수행하여야 한다.

이 약 투여시작 전과 투여 후 처음 6개월 동안 위험성이 있는 환자에서 특히 정기적으로 간기능 검사가 실시되어야 한다. ('5. 일반적 주의 및 6. 상호작용'항 참조) 이중에서 단백질 합성을 반영하는 검사, 특히 프로트롬빈율(prothrombin rate)이 가장 유효하다. 다른 생물학적 비정상치(피브리노겐과 응집 인자의 감소, 빌리루빈 농도의 증가, 트랜스아미나제의 상승)와 더불어 프로트롬빈 수치가 비정상적으로 낮을 경우 약물의 투여를 중지한다. 살리실산 유도체를 병용할 경우 두 약물이 동일한 대사 경로를 거치므로 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 미토콘드리아 질환 혹은 질환 의심 환자

발프로산은 미토콘드리아 DNA와 핵에 암호화된 POLG 유전자의 돌연변이로 인한 기저 미토콘드리아 질병의 임상 징후를 유발하거나 악화시킬 수 있다.

특히, 발프로산으로 인한 급성 간부전 및 간독성과 관련 있는 사망이 미토콘드리아 DNA 중합효소 감마(POLG, polymerase gamma) 유전자 돌연변이로 인한 유전성 신경대사증후군(알퍼-후텐로허병(Alper's-Huttenlocher Syndrome) 등)이 있는 환자에서 이러한 증후군이 없는 환자보다 더 높은 비율로 발생하였다.

POLG와 관련성 있는 기능 이상은 설명되지 않는 간성뇌증을 포함하여 난치성뇌전증(초점성, 근간대성), 뇌전증지속증, 발달장애, 정신운동 퇴행, 축색 감각운동 신경병증, 근육병증 소뇌성 운동실조, 안근마비, 후두부 전조를 동반한 복합편두통과 같은 POLG 연관성 기능 장애가 의심되는 증상이 있거나 가족력이 있는 환자에서 의심하여야 한다.

POLG 유전자 돌연변이 검사는 이러한 장애의 진단 평가를 위한 현재 임상 기준에 따라 시행되어야 한다. 상염색체 열성 POLG 연관성 장애를 가진 환자의 대략 2/3에서 A467T 와 W748S 유전자 돌연변이가 알려져 있다.

유전성 미토콘드리아 질병이 임상적으로 의심되는 2세 이상의 소아 환자에서, 발프로산은 다른 항뇌전증약에 실패한 경우에만 투여되어야 한다. 이러한 더 나이가 든 환자에서 발프로산 치료 기간 동안 정기적인 임상 평가와 간기능 모니터링을 통하여 급성 간장애 발생 여부를 면밀히 모니터링하여야 한다.

6) 요소회로질환(urea cycle disorders) 및 고암모니아혈증 위험: 요소회로 효소 결핍이 의심되면, 이 약으로 인한 고암모니아혈증의 위험성 때문에 투여 시작 전에 대사기능 검사를 시행하여야 한다. 요소회로 효소가 부족한 환자는 이 약이 권장되지 않는다. 의식 혼미 또는 혼수와 관련된 고암모니아혈증이 이러한 환자에서 몇몇 관찰되었다.

드문 유전적 비정상군(특히 오르니틴 트랜스카바밀라제 결핍증)인 요소회로질환 환자에게 발프로산 투여를 시작 후 때때로 치명적인 고암모니아혈증성 뇌병증이 보고되었다. 다음의 환자는 발프로산 투여전 요소회로질환 여부의 평가를 고려하여야 한다. : 1) 설명되지 않은 뇌병증 또는 혼수병력, 단백질 부하와 관련된 뇌병증, 임신과 관련된 또는 분만 후뇌병증, 설명되지 않은 정신지체, 또는 혈중암모니아 혹은 글루타민 상승력이 있는 환자 2) 주기적인 구토와 기면, 발작적 과대 과민 증, 운동실조, 저혈중요소질소(blood urea nitrogen), 단백질 회피가 있는 환자 3) 요소회로질환의 가족력이 있거나 설명되지 않는 유아 사망(특히 남성)의 가족력이 있는 환자 4) 요소회로질환의 다른 증상이나 징후가 있는 환자. 발프로산 투여 중 설명되지 않는 고암모니아혈증성 뇌병증 증상이 발생한 환자는 약물 투여 중단을 포함한 즉각적인 처치를 받고 기저 요소회로질환에 대해 평가해야 한다.

7) 저카르니틴혈증 위험이 있는 환자

발프로산 투여는 고암모니아 혈증(고암모니아혈증 뇌 병증을 유발할 수 있음)을 초래할 수 있는 저카르니틴혈증의 발생 또는 악화를 유발할 수 있다. 간독성, 저케톤성 저혈당증, 심근병증을 포함한 근병증, 횡문근 융해증, 판코니 증후군과 같은 기타 증상이 주로 저카르니틴혈증 또는 기존의 저카르니틴혈증 위험 인자가 있는 환자에서 관찰되었다. 발프로산은 카르니틴의 혈중 및 조직 중 농도를 감소시킬 수 있어 미토콘드리아 요소회로를 포함한 미토콘드리아 대사를 손상시킬 수 있다. 발프로산 투여로 인한 증상성 저카르니틴혈증의 위험은 카르니틴과 관련된 미토콘드리아 장애를 포함하는 대사장애 환자, 카르니틴 영양 섭취 장애, 10세 미만의 환자, 피복실기를 가지는 약물 또는 다른 항뇌전증약을 병용하는 환자에서 증가한다. 추가 조사를 위해 운동 실조, 의식 장애, 구토와 같은 고암모니아혈증의 징후를 즉시 보고하도록 환자에게 경고해야 한다. 저카르니틴혈증의 증상이 관찰되면 카르니틴 보충을 고려해야 한다. 전신 1차 카르니틴 결핍이 있고 저카르니틴혈증이 교정된 환자는 발프로산 치료의 이점이 위험성보다 크고 적절한 치료 대안이 없는 경우에만 발프로산으로 치료해야 한다. 이러한 환자에서 저카르니틴혈증의 재발에 대한 면밀한 모니터링이 시행되어야 한다.

카르니틴 팔미토일전달효소(CPT) 유형 II 결핍이 있는 환자는 발프로산을 복용할 때 횡문근 융해의 위험성이 더 크다는 것에 주의하여야 한다. 이러한 환자에서는 카르니틴 보충을 고려해야 한다. ('4. 이상반응, 6. 상호작용 및 10. 과량투여시의 처치' 항 참조)

8) 췌장염: 발프로산을 투여 받은 성인과 소아에서 치명적인 췌장염 사례가 보고되었다. 이 중 일부 사례에서 초기 증상이 사망으로 급진전되는 출혈이 있었다. 일부 사례는 수년간 약물 사용 후 뿐만 아니라 초기 투여 후 즉시 발생했다. 보고된 사례에 근거한 발생율은 일반인구 집단에서 예상되는 발생율을 초과했고 발프로산의 재투여시 췌장염이 재발한 사례도 있었다. 임상시험에서 2,416명의 환자 중 다른 병인이 없는 2건의 췌장염 사례가 있었고 이는 1,044건의 환자-연 경험(patient-years experience)을 나타낸다. 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 신속한 의학적 평가가 필요한 췌장염의 증상을 알 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 한다. 만일 췌장염으로 진단되면 일반적으로 발프로산을 중단해야 한다. 임상적으로 나타나는 바에 따라 기저질병상태에 대한 대체치료를 시작해야 한다.

9) 고령자에서의 콜림: 치매 노인 환자에 대한 발프로산의 이중맹검, 다기관 임상시험(평균연령 : 83세)에서 목표 용량을 1일 체중 kg당 20mg으로 하여 1일 125mg씩 증량시켰다. 위약군에 비해 발프로산군에서 유의적으로 높은 콜림이 발생했고 통계적인 유의성은 없으나 발프로산군에서 탈수율이 더 높았고 콜림으로 인한 중단율도 위약군에 비해 현저히 높았다. 일부 콜림환자(약 절반)는 음식물 섭취 감소와 체중 감소와 관련이 있었다. 이

러한 이상반응을 경험한 환자는 기저 알부민농도와 발프로산 청소율이 더 낮고 혈중 요소질소농도가 더 높은 경향이 있었다. 고령자에서는 액체 및 영양분 섭취, 탈수, 졸림과 다른 이상반응에 대한 정기적인 모니터링과 더불어 서서히 증량해야 한다. 액체나 음식물 섭취가 감소한 고령자 및 과도한 졸림을 보이는 고령자는 용량의 감소나 약물의 중지를 고려해야 한다.

10) 혈소판감소증: 이상반응(특히 간 효소수치 증가와 혈소판 감소증) 빈도는 용량과 관련될 수 있다. 뇌전증환자에 대한 이 약의 단독요법임상시험에서 1일 평균 체중 kg당 50mg을 투여받은 126명 중 34명(27%)에서

혈소판수치가 최소 한 번 이상 $75 \times 10^9 / L$ 이하였다. 이 환자의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판수치가 정상화되었으며 나머지 환자는 치료를 지속하면서 혈소판 수치도 정상화되었다. 이 시험에서 혈중 총 발프로산 농도가 $110 \mu g/mL$ 이상(여성) 또는 $135 \mu g/mL$ 이상(남성)일 때 혈소판감소증 가능성이 현저히 증가하는 것처럼 나타났다. 따라서 고용량의 치료적인 유익성은 더 높은 이상반응 발생 가능성을 고려하여 평가되어야 한다.

11) 카바페넴계 항생제와의 상호작용: 이 약과의 병용은 권장되지 않는다. 카바페넴계 항생제(베타미프론, 메로페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 파니페넴)는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작조절에 실패하는 결과를 낳는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 뇌전증의 치료 시

1) 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 이약을 투여해서는 안 된다. ('1. 경고' 및 '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2) 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다. ('1. 경고' 및 '5. 일반적 주의'항 참조)

- 양극성장애의 치료 시

1) 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 된다. ('1. 경고' 및 '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2) 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다. ('1. 경고' 및 '5. 일반적 주의'항 참조)

- 모든 적응증

1) 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로미드에 과민증 환자

2) 간 질환 또는 심각한 간기능 장애(특히 약물에 의한)가 있거나 그 병력이 있는 환자, 현재 체장에 심각한 기능 이상이 있는 환자

3) 중증 간 질환(특히 약물에 의한)의 가족력이 있는 환자, 이 약 투여 중 간기능 장애로 사망한 형제, 자매가 있는 환자

4) 요소회로질환이 있는 환자('1. 경고'항 참조)

5) 카바페넴계 항생물질(베타미프론, 메로페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 파니페넴)을 투여중인 환자

6) 포르피린증 환자

7) 메플로퀸을 투여중인 환자

8) 미토콘드리아 DNA 중합효소 감마(POLG, polymerase gamma) 유전자 돌연변이로 인한 유전성 신경대사증후군(알퍼-후텐로허병(Alper's-Huttenlocher Syndrome) 등) 환자 또는 POLG와 관련성 있는 기능 이상이 의심되는 2세 미만의 소아 ('1. 경고'항 참고)

9) 교정되지 않은 저카르니틴혈증이 있는 전신 1차 카르니틴 결핍 환자 ('1. 경고' 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 췌장장애 또는 선천성 효소 결핍 환자
- 2) 골수손상의 병력이 있는 환자
- 3) 간기능 장애 또는 그 병력 환자(간기능 장애가 증가될 수 있다.)
- 4) 약물 과민증 환자
- 5) 신부전 환자 및 저단백혈증 환자
- 6) 혈액응고장애 또는 저혈소판증 환자
- 7) 고암모니아혈증 환자
- 8) 여러 항뇌전증약과의 병용투여가 필요한 유아 및 소아 ('1. 경고', '5. 일반적 주의'항 참조)
- 9) 중복장애와 심각한 형태의 뇌전증을 가지고 있는 소아 및 청소년 ('1. 경고 항 참조)
- 10) 경련의 악화: 증상의 개선 대신에 경련 빈도 및 중증도(예. 경련지속증)의 가역적인 악화나 발프로산으로 인한 새로운 형태의 경련이 발생한 환자

4. 이상반응

이상반응은 발현빈도에 따라 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도불명(수집된 자료로 측정할 수 없음)으로 구분하였다.

1) 간.담도계

흔하게: 간손상, 간효소증가 (특히 투여초기에 일시적으로 나타남)

2) 정신신경계

매우 흔하게: 떨림

흔하게: 추체외로 증후군, 의식혼미^{b)}, 기면(Somnolence), 경련^{b)}, 기억 장애, 두통, 눈떨림, 착란상태, 공격성
a), 초조^{a)}, 주의력 장애^{a)}, 환각, 어지러움(이 약을 정맥투여할 때 투여 후 몇 분 이내에 구역 또는 어지러움이 발생할 수 있으나 보통 몇 분 이내에 자연적으로 해결된다.)

흔하지 않게: 혼수^{b)}, 뇌병증^{b)}, 기면(Lethalgy)^{b)}, 가역적 파킨슨증, 운동실조, 감각 이상, 뇌전증환자에서의 경련 악화

드물게: 가역적인 뇌위축과 관련된 가역적치매, 인지장애, 비정상적 행동^{a)}, 정신운동과다증^{a)}, 학습장애^{a)}

a) 소아에서 발견된 이상반응

b) 이 약의 투여기간 동안 발작의 빈도가 증가 또는 그와 관계없이 의식혼미와 기면(Lethalgy) 상태가 보고되었으며 때때로 일시적인 혼수 상태(뇌병증)로까지 이르게 되었다. 치료를 중단하거나 용량을 감소하면 그 빈도는 줄어든다. 이러한 경우는 대부분 병용투여(특히 페노바르비탈 또는 토피라메이트와의 병용)할 때 또는 이 약의 용량을 갑자기 증가시킬 때 나타난다.

약물 중단 이후 몇 주 내지 몇 개월 후에 가역적인, 잠행성 및 진행성 발현을 하는 인지장애(완전한 치매 증상으로 진행할 수 있다)가 매우 드물게 보고되었다.

또한 진정효과는 발프로산 단독 투여 시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타났다. 진정효과는 다른 항뇌전증약의 투여를 감소시키면 소실된다.

떨림은 발프로산을 투여중인 환자에게서 보고되었으며 용량의존적이었다. 드물게 환각, 어지러움, 불면, 불안, 시각이상, 복시, 고정자세 불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구음장애, 과다 침분비 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 발견되면 감량 등 적절한 처치를 한다. 드물게 발프로산 단독 또는 페노바르비탈과 병용투여한 환자에서 혼수가 나타났으며 고암모니아혈증을 수반한 의식장애가 나타났다. 대부분의 환자는 투여를 중지함으로써 증상이 개선되고 회복되었으며 또한 정서적 혼란, 우울, 정신병, 공격성, 행동과다증, 행동치매가 보고되었다.

항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 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. 항뇌전증약 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 항뇌전증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

3) 내분비계 및 생식기계

흔하게: 월경통

흔하지 않게: SIADH(항이뇨호르몬분비이상증후군), 무월경, 고안드로겐증 (다모증, 남성화, 여드름, 남성형탈모증, 밀/또는 안드로겐 증가)

드물게: 갑상선기능저하증, 남성불임, 다낭성난소

발프로산을 투여한 환자에서 자주 불규칙한 월경, 드물게 가슴비대, 유즙누출증이 보고되었다.

4) 피부 및 피하조직

흔하게: 과민반응, 일시적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 손발톱 및 손발톱바닥 질환

흔하지 않게: 혈관부종, 발진, 모발 이상 (모발결이상, 모발색변화, 모발성장이상)

드물게: 독성 표피괴사용해, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 다형홍반, DRESS 증후군(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome)

5) 근골격계

흔하지 않게: 이 약을 장기 투여한 환자에서 골밀도 감소, 골감소증, 골다공증 및 골절

드물게: 전신성홍반성 루푸스, 횡문근융해 무력증이 보고되었다.

6) 혈액 및 림프계

흔하게: 빈혈, 혈소판감소

흔하지 않게: 범혈구감소, 백혈구감소

드물게: 순수 적혈구 무형성증을 포함한 골수부전, 무과립구증, 대구성빈혈, 거대적혈구증가증

일반적으로, 관련된 임상증상은 없으면서 피브리노겐 또는 응고인자 VII의 농도 감소 또는 출혈 시간의 연장 효과가 보고된 바 있으나 보통 과량투여시 나타난다(이 약은 혈소판 응집과정 중 2단계 반응을 억제한다.). 과글리신혈증이 보고되었으며 이는 비케톤성 과글리신혈증이 있는 환자에는 치명적이다. 용혈성빈혈, 거대적아구증, 과립구감소증, 호산구증가, 혈소판응집능 저하, 림프구감소, 호중구감소 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다. 점상 출혈, 좌상, 혈종생성, 진성출혈이 보고되었다.

7) 검사 (Investigations)

드물게: (1개 이상의) 응고인자 감소, 응고 검사 비정상(프로트롬빈시간 연장, 활성부분트롬보플라스틴시간 연장, 트롬빈시간 연장, INR 연장 등), 비오틴결핍/비오틴다제 결핍

8) 눈

빈도불분명: 복시

9) 귀와 미로기관

흔하게: 난청

아주 드물게: 귀울림이 나타났다.

10) 호흡기계

흔하지 않게: 흉막삼출증

11) 소화기계

매우 흔하게: 구역

흔하게: 구토, 잇몸이상 (주로 잇몸증식증), 구내염, 상복부통증, 설사 (일부 환자들에게 투여 초기에 종종 나타날 수 있으나, 보통 투여를 중지하지 않아도 수일 이내에 사라진다.)

흔하지 않게: 췌장염 (때때로 치명적. 급성복통환자는 신속한 검사를 통해 췌장염으로 확인되면 이 약의 투여를 중지한다.)

식욕항진을 동반한 비정상적 체중 증가, 때때로 구토, 식욕부진, 위부불쾌감, 변비 또는 드물게 구내염 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 나타나는 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 한다.

12) 신장 및 비뇨기계

흔하게: 요실금

흔하지 않게: 신부전

드물게: 세뇨관간질신염, 야뇨증

드물게 간질성 신염이 일어날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 가역적 판코니 증후군이 발생하였다는 보고가 있으나, 그 작용기전은 아직 알려지지 않았다.

13) 대사 및 영양장애

흔하게: 저나트륨혈증, 체중증가*

*체중증가는 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링하여야 한다.

드물게: 고암모니아혈증, 비만, 고인슐린혈증, 인슐린 유사 성장인자 결합단백 I(IGFBP-I) 감소, 체온저하

간기능 검사 수치에는 변화를 수반하지 않는 단편적인 중등도의 고암모니아혈증이 특히, 복합요법에서 발생할 수 있으나 투여를 중지해서는 안된다. 또한, 신경계 증상(흔수로 떨림 가능성이 있다.)과 관련되어 나타나는 고암모니아혈증이 보고된 바 있다. 이러한 경우, 추가적인 검사가 고려되어야 한다. 구토, 운동실조가 나타나고 의식이 점점 흐려지면 이 약의 투여를 중지한다. ('1. 경고' 항 참조)

빈도불분명: 저카르니틴혈증 ('1. 경고' 항 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

14) 혈관이상

흔하게: 출혈

흔하지 않게: 혈관염

15) 선천적, 유전적인 질환 ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

16) 기타: 흉반성 낭창, 알러지 반응, 혈뇨, 구갈, 가끔 권태감, 비출혈, 매우 드물게 전신적 또는 국소적 부종이 나타나는 경우가 있다.

흔하지 않게: 심각하지 않은 말초 부종, 저체온증

드물게: 골수이형성증후군

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항뇌전증약이 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 발생될 경우 즉시 의료 전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

2) 임신예방프로그램 (Pregnancy Prevention Program, PPP)

발프로산은 초기형성 위험이 높은 약물로 자궁 내에서 발프로산제제에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다. ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)

이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 말아야 한다.

- 뇌전증의 치료 시
 - 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우외에는 이 약을 투여해서는 안 된다.
 - 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.
- 양극성장애의 치료 시
 - 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
 - 임신가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.

임신예방프로그램 요건

처방의는 다음과 같은 사항을 확인하여야 한다.

- 모든 환자에 대하여 개별적인 상황을 평가하고 환자와 함께 논의한다. 이는 위험성을 완화하는데 필요한 위험과 조치와 함께, 치료 옵션에 대한 환자의 참여와 이해를 보장하기 위한 것이다.
- 모든 여성 환자에 대하여 임신 가능성을 평가하여야 한다.
- 환자는 자궁 내에서 이 약에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다는 사실과 그 위험성에 대해 이해하고 인지하고 있어야 한다.
- 환자는 치료 시작 전, 그리고 필요하다면 치료 중 임신 반응 검사를 해야 한다는 것을 이해하고 있어야 한다.
- 환자는 피임에 대해 상담 받고, 이 약 치료기간 동안 다른 방해 요소없이 효과적인 피임방법을 따를 수 있어야 한다.
- 환자는 뇌전증 혹은 양극성장애 치료 경험이 있는 처방의와 정기적으로(최소 1년마다) 치료를 검토해야 할 필요성을 인지하여야 한다.
- 임신을 계획 중인 환자는 즉시 주치의와 상담하여 적절한 시기를 논의하고, 임신하기 전 및 피임을 중단하기 전에 적절한 다른 치료요법으로 전환할 필요성을 인지하여야 한다.
- 환자는 임신했을 경우 곧바로 처방의에게 상담하여야 한다.
- 환자는 담당 의료진으로부터 환자용 안내서를 수령하여야 한다.

- 환자는 발프로산제제 사용의 위험성과 주의사항에 대해 인지하고 있어야 한다. (안전성 정보 확인서, Annual Risk Acknowledgement Form)

임신의 가능성이 없다는 것을 보여줄 수 있는 설득력이 있는 이유가 있다고 처방의가 판단하는 경우가 아니면, 현재 성적인 활동을 하고 있지 않은 여성들에게도 고려되어야 한다.

처방의는 다음과 같은 사항을 확인하여야 한다.

- 환자용 알림 카드는 발프로산제제를 투여할 때마다 제공되어야 하며, 환자가 내용을 이해하고 있도록 한다.
- 환자가 임의로 발프로산제제 복용을 중지하지 않도록 하고, 임신을 계획하거나 임신한 것으로 생각되는 경우 즉시 처방의에게 연락을 하여야 한다.

여자 아이

- 처방의는 환자의 가족 구성원 및 보호자들이 발프로산제제를 처방받는 여자 아이 환자가 초경을 시작하면 바로 처방의에게 연락할 수 있도록 하여야 한다.
- 처방의는 초경을 경험한 여자 아이 환자의 가족구성원 및 보호자들이 자궁 내에서 발프로산제제에 노출 된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다는 사실과 이 위험성에 대해 이해하고 인지할 수 있도록 한다.
- 초경을 경험한 환자의 경우, 처방의는 발프로산 사용의 필요성을 매년 재검토해야하며 적절한 다른 치료요법으로 전환할 것을 고려해야 한다. 만약 발프로산이 유일하게 적절한 치료법이라면, 효과적인 피임법 사용의 필요성과 다른 모든 임신예방프로그램이 논의되어야 한다. 처방의는 여자 아이 환자가 성인이 되기 전, 다른 치료요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다.

임신 반응 검사

발프로산제제로 치료를 시작하기 전 임신의 가능성을 배제하여야 한다. 가임기 여성에게 발프로산제제 치료를 시작하기 전에, 의도치 않은 임신 중 치료를 피하기 위해, 의료전문가(처방의)에 의해 진단된 임신 반응 검사 상 응성 결과(혈장 임신반응 검사)를 반드시 확인해야 한다.

피임

임신가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 받는 기간 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 이 환자들은 임신 예방에 관한 종합적인 정보를 제공받아야 하며, 만약 그들이 효과적인 피임법을 사용하지 않는다 면, 피임에 관한 조언을 받도록 해야 한다. 최소한 하나의 효과적인 피임법(자궁 내 혹은 임플란트 제제 선후) 혹은 콘돔 등을 사용하는 차단 피임법을 포함하는 보조 피임법 두 가지 이상을 사용해야 한다. 환자의 참여와 순응도를 높이기 위해 피임법을 결정할 때 개인의 상황을 고려하고 환자와 논의해야 한다.

환자가 무월경이라고 하더라도, 환자는 효과적인 피임법의 관한 조언을 따라야 한다.

처방의에 의한 연간 치료 검토

처방의는 최소 1년에 한 번 발프로산이 환자에게 가장 적절한 치료법인지 검토하여야 한다. 처방의는 치료 시작과 치료검토 중에 안전성 정보 확인서(annual risk acknowledgement form)를 논의하여야 하고, 환자가 이해했는지 확인하여야 한다.

임신 계획

뇌전증 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및, 피임 요법을 중단 하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울어야 한다. 만약 다른 치료요법으로의 전환이 불가능할 경우, 환자는 태아에 대한 발프로산 제제의 위험성과 관련하여 환자의 가족계획에 대해 정보에 근거한 의사 결정 지원을 받을 수 있도록 추가적인 상담을 받아야 한다.

양극성장애 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 양극성장애 치료 경험이 있는 전문가의 상담을 받아야 한다. 임신하기 전 및, 피임 요법을 중단하기 전에 먼저 발프로산제제 치료를 중단하여야 한다. 필요 시 다른 치료 요법을 고려해야 한다.

임신한 경우

발프로산제제로 치료를 받고 있는 여성이 임신한 경우, 곧바로 처방의에게 상담을 받아야 하며 발프로산제제 사용을 재평가하고 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 발프로산제제에 노출된 임신을 한 환자와 그의 파트너는 기형학/태아의학 처방의에게 진단과 상담을 받아야 한다.

의료전문가 및 환자용 안내서

의료전문가(처방의)와 환자로 하여금 임신 중 발프로산제제 노출을 피하는 것을 돋기 위해 의약품 허가권자는 임신 가능성이 있는 여성의 발프로산제제 사용에 관한 지침과 임신예방프로그램의 세부 사항을 안내서로 제공하고 있다. 발프로산제제 치료를 받는 모든 임신 가능성이 있는 여성에게 환자용 안내서와 환자용 알림 카드를 제공해야 한다.

안전성 정보 확인서(risk acknowledgement form)는 치료 시 작과 치료 중에, 또는 임신을 계획하거나 임신 중인 경우 처방의에 의하여 사용되어야 한다.

3) 3세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법이 권장되며, 예외적인 경우에만 일차 선택약으로 사용한다. 그러나, 이 약 처방 전에 반드시 간손상 또는 췌장염의 위험성에 대한 이 약의 유익성이 평가되어야 한다. 살리실산 유도체와 병용투여는 간 독성의 위험성 및 출혈 위험성 때문에 3세 미만의 소아에게는 투여를 피한다.

4) 어린이의 경우 이 약 투여 전, 투여 후 6개월 간은 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한번씩 간기능 검사를 실시한다. 이 약 투여 전에는 혈소판을 포함하여 전체 혈구 계산, 응고 수치(트롬보플라스틴 시간), 혈청 아밀라제, AST, ALT, 알카린포스파타제, 총 빌리루빈, 단백질, 혈당 검사를 하고, 이 약 투여 중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한 전체 혈구 계산(혈소판 포함) 및 간 아미노트랜스퍼라제 검사로 충분하다. 다만, 두 번의 검사 중 한번 정도는 응고 수치를 검사한다. 투여 후 1년이 경과한 후에는 일반적으로 일년에 2~3회 정도 검사한다.

5) 간기능검사: 청소년과 성인의 경우 치료 시작 전과 치료 시작 후 처음 6개월간 정기적으로 간기능 검사를 실시한다. 다른 항뇌전증약과 마찬가지로 특히 투여 초기에 특별한 임상증상 없이 간효소치의 일시적 증가 현상이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우 보다 철저한 생물학적 검사(프로트롬빈치 포함)가 실시되어야 한다. 적절한 시기에 용량조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시한다. 또한 간장애와 함께 급격한 의식장애가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 심각한 간 기능장애 혹은 췌장손상이 나타나면 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다. 3배까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼린포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여 중단의 기준으로서 고려될 수 있다.

6) 연용중에는 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 하는 것이 바람직하다.

7) 혈액검사: 치료 시작전이나 수술 전, 그리고 자연적으로 멍이 들거나 출혈이 있는 경우 혈액 검사(혈소판을 포함한 혈구수 측정, 출혈시간, 응집기능 검사)를 실시한다.

8) 신부전 환자의 경우 유리 발프로산의 혈중농도가 증가하므로 감량한다. 투석 환자의 경우 유리 발프로산의 혈중농도가 감소하므로 증량이 필요할 수 있다. 이 때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 인식될 수 있으므로 임상 모니터링 결과에 따라 용량을 조절하여야 한다.

9) 전신성홍반성루푸스(SLE)환자: 이 약 투여 중에 극히 예외적으로 면역 이상이 보고되었으나 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자에는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

10) 치명적인 췌장염 사례가 보고된 바 있으므로 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 발생하면 신속한 의학적 조치가 필요한 췌장염의 증상일 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 한다. 만일 췌장염으로 진단되면 발프로산 투여를 중단하고 증상에 따라 다른 치료법으로 대체한다 ('1. 경고'항 참조).

11) 원인 불명의 간-위장관 장애(식욕부진, 구토, 세포 붕괴 에피소드), 기면 또는 혼수의 병력이 있거나 정신 자체를 갖는 소아 또는 신생아 또는 유아 사망의 가족력이 있을 경우 대사 기능검사 및 특히, 공복 시 및 식후 암모니아혈증 검사가 발프로산 투여 전에 실시되어야 한다.

12) 이 약은 주로 신장을 통하여 배설되며 일부는 케톤체로서 배설되어 당뇨병 검사 시 위양성 결과를 나타내기도 한다. 발프로산과 연관된 갑상선 기능 검사의 변화가 보고되었으나, 임상적 유의성은 밝혀진 바 없다.

13) 정신장애가 자살적인 관념작용으로 발현될 수 있으므로 치료 초기에는 위험성이 높은 환자에 대해 철저한 감독이 수반되어야 한다.

14) 이 약은 중추신경 억제 작용(졸음)을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경 억제제(알코올, 벤조디아제핀 계 약물 등), 다른 항경련요법제와 병용 투여한 경우에 나타날 수 있으므로 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계 조작을 하지 않도록 주의한다.

15) 연용중에 있어서 투여량을 급격히 감소하여 중지하는 경우 뇌전증 중첩 상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 한다. 또한 고령자 및 쇠약 환자의 경우에는 특히 주의한다.

16) 발프로산과 관련된 고암모니아혈증이 보고되었으며 이는 정상 간기능 결과를 가진 경우에도 나타났다. 설명되지 않은 기면과 구토 또는 정신상태의 변화가 있는 환자는 고암모니아혈증성 뇌병증을 고려하여야 하며 혈장 중 암모니아 농도를 측정해야 한다. 체온저하가 나타난 환자들 또한 고암모니아혈증을 고려해야 한다. 만일 암모니아가 증가하면 발프로산 치료를 중단해야 한다. 고암모니아혈증을 치료하기 위한 적절한 종재술을 시작하고 기저 요소주기이상 여부를 조사해야 한다('1. 경고' 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조). 무증상적인 암모니아상승이 더 일반적이며 이 경우 혈장 암모니아농도를 면밀히 모니터링할 필요가 있다. 만일 농도 상승이 지속되면 발프로산 치료중단을 고려해야 한다.

17) 토피라메이트와 발프로산 중 어느 한 가지에 대한 내약성을 보인 환자에서 두 약물을 병용투여한 경우 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났다. 고암모니아혈증성 뇌병증의 대표적인 임상적 증상은 졸음증 또는 구토를 수반한 의식 수준 또는 인지 기능의 급격한 변화이다. 체온저하 또한 고암모니아혈증의 표시가 될 수 있다. 대부분의 경우 두 약물 중 한 가지를 중단하였을 때 증상 및 징후가 소실되었다. 이러한 이상 반응은 약동학적 상호 작용에 의한 것이 아니다. 토피라메이트 단독 요법이고 암모니아혈증과 관련이 있는지는 알려지지 않았다. 대사의 선천성 이상 또는 간미토콘드리아 활성이 감소된 환자들은 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증의 위험성이 높을 수 있다. 연구되지는 않았지만, 토피라메이트와 발프로산의 상호작용은 감수성이 있는 사람에서 기존의 결함을 악화시키거나 결핍 상태를 드러낼 수 있다.

18) 체온이 의도치 않게 35°C 아래로 저하된 경우를 뜻하는 저체온증이 이 약의 투여와 연관되어 보고되었고, 고암모니아혈증과 관계있거나 또는 연관 없었다. 이 이상반응은 토피라메이트 투여를 시작하거나 또는 토피라메이트의 일일 용량을 증가시킨 후 이 약과 토피라메이트를 병용투여 한 환자들에서 또한 나타날 수 있다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 이는 기면, 착란, 혼수 그리고 심혈관계와 호흡기계와 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 여러 임상적 이상의 징후가 될 수 있다. 임상적인 치료와 평가에 혈중 암모니아 수치 검사를 포함해야 한다.

19) 체중증가: 이 약 투여 초기에 환자들이 체중 증가에 대한 위험성을 인식하고 이를 최소화하기 위해 적절한 대책(주로 식이요법)을 세울 수 있도록 하여야 한다.

20) 특히 고용량 투여 시 출혈시간 연장 또는 저혈소판증이 나타날 수 있다. 예상치 못한 점막 출혈 또는 혈종 경향이 증가한 환자에 대해서는 추가적인 검사를 해야 한다. 피브리노겐 및 응고인자(주로 VIII 인자) 감소 또는 빌리루빈 또는 간 효소치 상승과 같은 실험실 검사치의 변화와 함께 트롬보플라스틴 시간이 유의하게 증가한 경우 특별한 주의가 필요하다. 수술 또는 치과 처치에 앞서 혈소판, 트롬보플라스틴 시간, 출혈시간 및 피브리노겐 검사가 권장된다. 골수 손상의 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링해야 한다.

21) 항뇌전증약의 투여는 몇몇 종류의 뇌전증에서 관찰된 자발적인 변동에 관계없이 드물게 환자에서 발작의 재발 또는 새로운 형태의 발작 발현 등이 수반될 수 있으며 발프로산의 경우 주로 병용 투여되는 항뇌전증약 요법의 변경 또는 약동학적 상호작용, 독성 또는 과용량에 기인한다. 증상의 개선 대신에 경련 빈도 및 중증도(예. 경련지속증)의 가역적인 악화나 발프로산으로 인한 새로운 형태의 경련 발생 등 경련의 악화가 발생한 경우, 환자는 의사와 즉시 상의하여야 한다.

22) 발프로산이 특정 실험 조건 하에서 HIV와 CMV 바이러스 복제를 자극함을 제시하는 *in vitro* 연구가 있으며 이의 임상적인 중요성은 알려지지 않았다. 또한 최대 억제 항바이러스 요법을 받는 환자에서 이러한 *in vitro* 실험결과의 적절성은 불분명하다. 그럼에도 불구하고 발프로산을 투여 받는 HIV 감염 환자에서 정기적인 바이러스 부하 결과 해석 시 또는 CMV 감염된 환자의 임상적인 추적 시 이러한 결과를 염두해 두어야 한다.

23) 다기관 과민 반응(multi-organ hypersensitivity)이 성인 및 소아 환자에 대한 발프로산 요법의 시작 후 일시적으로 밀접한 상관성을 가지고 드물게 보고되었다[발현까지의 시간: 1 ~ 40일(중간값 21일)]. 보고 건수는 제한적이지만 이들 중 많은 환자들은 입원을 해야 했고 최소 1례의 사망례가 보고되었다. 이러한 이상의 징후 및 증상은 다양했다. 그러나 반드시 그러한 것은 아니지만 환자들은 다른 기관계와 관련된 발열 및 발진을 전형적으로 나타냈다. 기타 관련 소견으로 림프절병증, 간염, 간기능 검사 이상, 혈액학적비정상(예. 호산구증가증, 혈소판감소증, 호중구감소증), 가려움증, 신장염, 소변 감소증, 간-신장 증후군, 관절통과 무력증이 나타날 수 있다. 이 질환은 다양하게 발현되므로 여기에 명시되지 않은 다른 기관계의 증상 및 징후가 나타날 수 있다. 이러한 반응이 의심되는 경우, 발프로산을 중단하고 다른 치료법으로 대체해야 한다. 이러한 증후군을 나타내는 다른 약물과의 교차 민감성이 존재하는지는 불명확하지만, 다기관 과민반응과 관련된 다른 약물들에 대한 사용 경험에 비추어 볼 때 가능성이 있을 것으로 보인다.

24) 단독 치료인 경우 1주일 동안 최적 용량에 도달하도록 2~3일 간격으로 증량한다. 다른 항뇌전증약과 병용 투여할 경우 2주일 동안 최적 용량에 도달하도록 천천히 증량한다.

25) 제제학적으로 발프로산 나트륨의 용출을 억제하여 서방화시킨 것이므로 투여 후 일정 시간 소화관 내에 있어야 할 필요가 있다. 그러므로 심한 설사 환자에서는 혈중농도가 충분히 상승하지 않을 가능성이 있으므로 주의한다(서방성 제제에 한함).

6. 상호작용

1) 발프로산에 대한 다른 약물의 영향

(1) 항뇌전증약: 효소유도 효과를 가진 항뇌전증약(페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀 포함)은 발프로산의 혈중농도를 감소(발프로산 대사체의 농도는 증가)시키므로 병용 투여 시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 한다. 이러한 효소유도 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가시킬 수 있다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용 투여 시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상 독성이 보고된 바 있다. 따라서 특히 병용투여 초기에 임상 모니터링이 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절한다.

간효소 발현 정도에 영향을 주는 약물(특히 글루쿠론산전이효소(glucuronosyl transferase)를 상승 시키는 약물(예. 리토나비어))은 발프로산의 청소율을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 페니토인, 카바마제핀과 페노바비탈(또는 프리미돈)은 발프로산의 청소율을 2배 증가시킬 수 있다. 따라서, 단독 요법을 받는 환자는 항뇌전증약 복합요법을 받는 환자에 비해 일반적으로 더 긴 반감기와 높은 혈중농도를 가진다. 반대로 사이토크롬 P450 마이크로솜에 의해 매개되는 산화는 글루쿠로닌화(glucuronidation)와 β-산화에 비해 미미한 이차적 대사과정으로 사이토크롬 P450 동종효소를 억제하는 약물(예, 항우울제)은 발프로산 청소율에 거의 영향을 미치지 못할 것으로 예상된다. 발프로산 청소율의 이러한 변화 때문에 효소를 유도하는 약물을 투여하거나 중단시 발프로산과 병용약물의 농도에 대한 모니터링을 증가해야 한다.

(2) 3세 미만의 소아는 간독성의 위험성이 있으므로 살리실산 유도체와의 병용 투여를 피해야 한다. ('1. 경고', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', 및 '5. 일반적 주의'항 및 '8. 소아에 대한 투여'항 참조) 발프로산과 다른 항뇌전증약의 병용요법은 특히 소아에서 간 손상의 위험을 증가시킨다. ('1. 경고', '3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것' 및 '5. 일반적 주의'항 참조)

칸나비디올 임상 시험 결과, 10~25mg/kg 용량의 칸나비디올과 발프로산을 병용 투여한 모든 연령대의 환자 약 20%에서 ALT가 정상 상한치의 3배 이상 증가된 것이 보고되었다. 칸나비디올을 포함한 잠재적인 간독성이 있는 항뇌전증약과 발프로산을 병용 투여하는 경우 적절한 간 모니터링을 실시해야 하며, 간 수치에 유의한 이상이 있는 경우 용량 감소 또는 중단을 고려해야 한다. ('5. 일반적 주의'항 참조)

(3) 이 약과 항응고제(와파린) 또는 아스피린을 병용투여할 경우 출혈 경향이 증가할 수 있다. 아스피린은 또한 발프로산의 혈장단백 결합을 감소시킬 수 있다. 따라서 정기적으로 혈액응고상을 모니터링하는 것이 바람직하다. 발열 및 통증이 있는 경우, 특히 유아에는 이 약과 아스피린을 병용투여해선 안 된다.

(4) 펠바메이트: 펠바메이트와의 병용은 발프로산의 청소율을 22%에서 50%까지 감소시키며, 결과적으로 발프로산의 혈중농도를 증가시킨다. 따라서 발프로산 제제의 투여상황을 모니터링하여야 한다. 또한, 발프로산도 펠바메이트의 평균청소율을 16% 까지 감소시킬 수 있다.

(5) 카바페넴계 및 모노박탐계 항생제(메로페넴, 베타미프론, 실라스타틴, 파니페넴, 이미페넴(외삽법), 아스트레오남(외삽법)) 또는 리팜피신을 투여중인 환자: 이 약의 혈중 농도를 저하시켜 뇌전증 발작이 재발할 수 있다. 카바페넴계항생제의 경우, 2일이내 60~100%까지 혈중농도를 감소시킨다. 만약 이러한 항생제들과 이 약의 병용투여 및 투여 중단 시에 임상적 모니터링, 이 약의 혈중농도 검사 및 필요하다면 발프로산의 용량 조절이 권장된다.

(6) 리팜피신: 리팜피신 1일 용량(600mg)을 5일 밤동안 투여한 36시간 후 발프로산 (7mg/kg) 단회 용량을 경구 투여한 시험에서 발프로산 청소율이 40% 증가했다. 리팜피신과 병용투여시 발프로산 용량조절이 필요 할 것이다.

(7) 시메티딘, 플루옥세틴 또는 에리스로마이신과 병용 투여할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 발프로산의 혈중농도가 증가할 수 있다.

(8) 프로테아제 억제제: 로피나비르, 리토나비르와 같은 프로테아제 억제제는 병용 투여 시 발프로산의 혈중농도가 감소되었다.

(9) 콜레스티라민: 콜레스티라민과 병용 투여 시 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다.

(10) 메플로퀸: 메플로퀸은 발프로산의 대사를 증가시키며 경련 효과를 가지고 있으므로 병용 투여 시 뇌전증 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

(11) 제산제: 발프로산 500mg과 일반적으로 투여되는 제산제(알루미늄 · 마그네슘 · 시메치콘 복합제, 삼규산 마그네슘제와 탄산칼슘제)의 병용투여 시험 시 발프로산 흡수에 대해 아무 영향을 주지 않았다.

(12) 클로르프로마진: 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 정신분열증 환자에게 클로르프로마진 1일 100~300mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도가 15% 증가했다.

(13) 할로페리돌: 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 정신분열증 환자에게 할로페리돌 1일 6~10mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도의 유의적인 변화가 없었다.

(14) 시메티딘과 라니티딘: 시메티딘과 라니티딘은 발프로산의 청소율에 영향을 주지 않았다.

(15) 에스트로겐 함유제제

에스트로겐 함유 호르몬 피임제를 포함하여, 에스트로겐 함유제제는 발프로산의 청소율을 높여 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으켜 효능을 감소시킬 수 있다. 치방의는 에스트로겐 함유제제 치방 시작과 종료 시 임상 반응(발작 혹은 기분 관리)을 모니터링해야 한다. 발프로산 혈중 농도의 모니터링을 고려할 수 있다.

제한된 문헌 연구 결과에 따르면, 발프로산과 에스트로겐 함유제제를 동시에 투여받은 몇몇 환자들에게서 발프로산 청소율이 약 20% 증가하여, 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으킨 것으로 나타났다. 개인 간 변동성을 보였으며, 이 약동학적 상호작용으로 약동학-약력학 상호작용을 규정하기에는 자료가 부족하다. 발프로산은 호르몬 피임제의 효능을 감소시키지 않는다.

(16) 메토트렉세이트

일부 증례 보고에서 메토트렉세이트 투여 후 발작이 발생하면서 발프로산의 혈청 농도가 유의하게 감소했다. 치방의는 임상 반응(발작 조절 또는 기분 조절)을 모니터링하고 적절한 경우 발프로산 혈청 농도 모니터링을 고려해야 한다.

2) 다른 약물에 대한 발프로산의 영향

(1) 발프로산은 일부 P450 동종효소, 에폭사이드 수화효소와 글루쿠론산전이효소의 약한 저해제로 알려져 있다.

(2) 이 약은 신경이완제, 바르비탈계 약물, 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜 등), MAO 억제약물 및 항정신병약, 항우울약의 혈중농도를 상승시켜 그 작용을 증강하므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 필요시 용량을 조절한다.

(3) 페노바르비탈: 이 약은 페노바르비탈의 혈중농도를 증가시키기 때문에(간대사를 억제함) 특히 소아에게서 진정작용이 나타날 수 있다. 또한 페노바르비탈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다. 따라서 병용 투여시에는 처음 15일 동안 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 만약 진정작용이 나타나면 즉시 페노바르비탈의 용량을 감소시키고 혈중농도를 체크한다. 발프로산은 청소율 감소의 원인이 될 수 있다는 증거가 있다. 이러한 현상은 심한 중추신경계 쇠약을 초래할 수 있다(페노바르비탈 1회 60mg 투여시 반감기 50% 증가, 혈장 청소율 30% 감소). 발프로산과 페노바르비탈의 병용이 바르비탈염 또는 발프로산 혈청치의 현저한 상승 없이 중추신경계 쇠약을 일으킨다는 보고도 있다. 바르비탈염 병용요법을 받고 있는 모든 환자는 신경계 독성에 대해 면밀히 모니터한다. 가능한 한 바르비탈산염 혈중 농도를 측정하여야 하며, 필요시에는 바르비탈산염 용량을 적절하게 감량한다.

(4) 프리미돈: 이 약은 프리미돈의 혈중 농도를 증가시켜 프리미돈의 부작용(예를 들어 진정작용)을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여 시에 없어진다. 또한 프리미돈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다. 특히 병용 투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 진정 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링한다.

(5) 페니토인: 발프로산과 페니토인의 병용 투여 시 발작의 악화에 대해 보고되었다. 대부분의 연구는 페니토인 총 혈중농도의 감소를 기술하고 있다. 그러나 페니토인 총 혈중농도의 증가도 보고되었다. 페니토인 총 혈중농도는 초기에 감소하고 이후에는 증가한다고도 보고되었다. 유리형 페니토인과 단백결합 페니토인의 혈중 농도 비의 증가와 함께 페니토인 총 혈중농도는 감소한다고 보고되었다. 페니토인의 용량은 임상 측면의 요구에 따라 조절되어야 한다. 특히 유리형 페니토인의 증가로 과량 투여에 의한 증상이 나타날 수 있으므로(발프로산은 페니토인 대신 혈장단백과 결합하여 이 약물의 간대사를 감소시킨다.) 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 페니토인

의 혈중농도를 검사할 때 유리형의 농도도 체크해야 한다. 또한 페니토인에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중 농도가 감소할 수 있다. 따라서 임상적 모니터링, 혈중 검사 및 필요하다면 두 항뇌전증약의 용량을 조절한다.

(6) 아미트립틸린/노르트립틸린: 발프로산(500mg 1일 2회)을 투여중인 15명의 정상 지원자(남자 10명과 여자 5명)에게 아미트립틸린 50mg을 단회 경구투여시 아미트립틸린의 혈중 청소율이 21% 감소했고 노르트립틸린의 순수 청소율이 34% 감소했다. 아미트립틸린 농도를 증가시킨 발프로산과 아미트립틸린의 병용투여에 관한 시판 후 보고는 드물다. 발프로산과 아미트립틸린의 병용투여는 독성과 거의 관련이 없다. 아미트립틸린과 발프로산을 병용투여 받는 환자의 경우 아미트립틸린의 혈중농도 모니터링이 고려되어야 하며 발프로산 존재시 아미트립틸린/노르트립틸린의 용량을 낮추는 것이 고려되어야만 한다.

(7) 카바마제핀/카바마제핀-10,11-에폭사이드: 뇌전증 환자에게 발프로산과 카바마제핀을 병용투여시 카바마제핀의 혈청농도는 17% 감소했으나 카바마제핀-10,11-에폭사이드는 45% 증가했다.

(8) 클로나제팜: 결신형 발작력이 있는 환자에게 발프로산과 클로나제팜의 병용투여는 결신 상태를 유발할 수 있다.

(9) 디아제팜: 발프로산은 디아제팜의 혈장 일부민 결합 부위를 치환하고 이의 대사를 저해한다.

건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(1일 1500mg)을 병용투여시 디아제팜(10mg)의 유리 분획이 90%까지 증가했다. 발프로산 존재시 유리 디아제팜의 혈청 청소율과 분포용적이 각각 25%와 20% 감소했다. 발프로산 추가시 디아제팜의 제거 반감기는 변함없이 유지되었다.

(10) 에토석시미드: 발프로산은 에토석시미드의 대사를 저해한다. 건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(800~1,600mg/일)과 에토석시미드 단회용량 500mg을 병용 투여 시 에토석시미드 단독투여에 비해 에토석시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율이 15% 감소하였다. 발프로산과 에토석시미드를 투여 받은 환자(특히 다른 항경련약과 함께)는 두 약물의 혈청농도 변화를 모니터링해야 한다.

(11) 쿠에티아핀: 발프로산과 쿠에티아핀의 병용은 호중구감소증/백혈구감소증의 위험을 증가시킬 수 있다.

(12) 올란자핀: 발프로산은 올란자핀의 혈중농도를 감소시킬 수 있다.

(13) 이미프라민 항우울약은 경련 발작을 유발할 수 있으므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항뇌전증약의 용량을 조절할 필요가 있다.

(14) 경련 유발 약물 또는 뇌전증의 역치를 낮추는 약물과의 동시 투여는 신중하게 고려되어야 하며, 위험성의 심각성에 따라 권장되지 않을 수 있다. 이러한 약물에는 대부분의 항우울제(이미프라민계 약물, 선택성 세로토닌 재흡수 억제제), 신경이완제(페노치아진 및 뷰티로페논), 메플로퀸, 부프로피온, 트라마돌 등이 있다.

(15) 라모트리진: 10명의 건강한 지원자에 대한 항정상태 시험에서 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 제거 반감기가 26시간에서 70시간으로(165% 증가) 증가했다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 용량을 감소 시켜야 한다. 발프로산과 라모트리진을 병용투여시 발진, 심각한 피부반응(리엘증후군), 스티븐스-존스 증후군과 독성 표피 괴사의 위험이 증가될 수 있으므로 일반적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않는다. 병용 투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구된다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진 용량에 대한 자세한 사항은 라모트리진 제품설명서를 참조한다.

(16) 루피나미드: 발프로산은 루피나미드의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 이러한 증가는 발프로산의 농도에 의존한다. 이러한 효과는 어린이에게서 크게 나타나므로 특히 어린이에게서 주의해야만 한다.

(17) 토피라메이트와 아세타졸아미드: 발프로산과 토피라메이트 또는 아세타졸아미드의 병용 투여시 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났다. 따라서 두 약물을 병용투여 하는 환자에 대하여 고암모니아혈증 뇌병증의 징후를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 치료 초기 및 징후가 나타날 경우에 더욱 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 요구된다('5. 일반적 주의' 항참조). 토피라메이트 또는 아세타졸아미드와 발프로산의 병용투여는 이 약들에 대해 내약성이 있는 환자들의 체온저하와 또한 관련이 있다. 체온저하가 보고된 환자들의 혈중 암모니아 수치를 측정해야 한다.

(18) 프로포폴: 발프로산은 프로포폴의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 발프로산과 병용 투여 시 프로포폴의 용량 감소를 고려해야 한다.

(19) 지도부딘: 이 약은 혈중 지도부딘의 농도를 증가시켜 지도부딘의 독성을 증가시킬 수 있다. HIV 혈청반응 검사 양성인 6명의 환자에게 발프로산(8시간마다 250mg 또는 500mg)을 투여 후 지도부딘(8시간마다 100mg)의 청소율이 38% 감소했고 지도부딘의 반감기에 대한 영향은 없었다.

(20) 니모디핀: 니모디핀과 병용 투여 시 발프로산에 의한 대사 감소로 인하여 니모디핀의 전신노출은 50%까지 증가할 수 있다.

(21) 코데인과 같은 다른 활성 물질의 대사와 단백결합도 영향 받을 수 있다.

(22) 비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 항응고제와 병용 투여할 경우 프로트롬빈 농도에 대한 면밀한 조사가 실시되어야 한다.

(23) 이 약은 발프로산으로 대사되므로 발프로산의 과량 투여를 막기 위하여 동일한 대사 과정을 거치는 다른 약물(예: 디발프로산염, 발프로미드)과 병용투여하지 않도록 한다.

(24) 발프로산은 알코올의 중추신경계 억제작용을 증가시킬 수 있다.

(25) 알코올을 포함하여 간독성 가능성이 있는 약물과 병용 시 간 독성이 악화될 수 있다.

(26) 툴부타마이드: *in vitro* 실험결과, 발프로산을 투여받은 환자로부터 얻은 혈장 시료에 툴부타마이드를 가할 때 툴부타마이드의 비결합형 분획이 20%에서 50%로 증가했다. 이러한 치환의 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

(27) 와파린: *in vitro* 실험에서 발프로산은 와파린의 비결합 분획을 32.6%까지 증가시켰으며 이의 치료적 연관성은 알려지지 않았다. 그러나 항응고제를 투여받은 환자에게 이 약을 시작 시 응고시험을 모니터링해야 한다.

(28) 아세트아미노펜: 3명의 뇌전증 환자에게 병용투여시 발프로산은 아세트아미노펜의 약동학적 파라미터에 대한 영향이 없었다.

(29) 클로자핀: 정신병 환자(n=11)에게 발프로산과 클로자핀의 병용투여시 아무 상호작용이 관찰되지 않았다.

(30) 로라제팜: 정상 남성 지원자(n=9)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 로라제팜(1mg 1일 2회)을 병용투여시 로라제팜의 혈장 청소율이 17% 감소했다.

(31) 리튬: 정상 성인 남자 지원자에게 발프로산(1회 500mg 1일 2회)과 탄산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용 투여 시 리튬의 항정상태는 영향이 없었다. 리튬과 병용 투여 시 두 약물의 혈중 농도를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 이 약은 리튬의 혈청 농도에는 영향을 미치지 않는다.

(32) 경구 피임용 스테로이드: 2달간 발프로산(200mg 1일 2회)요법을 받는 6명의 여성에게 에치닐오에스트라디올(50 μ g)/레보노르게스트렐(250 μ g)을 단회 투여시 어떠한 약동학적 상호작용도 없었다.

(33) 발프로산과 카르니틴 농도를 감소시키는 피복실기를 가지는 약물(예: 세프디토렌피복실, 아데포비르디피복실, 피브메실리남 및 피방피실린)의 병용 투여는 저카르니틴혈증의 발생을 유발할 수 있다('1. 경고' 항 참조). 발프로산과 피복실기를 가지는 약물의 병용 투여는 권장되지 않는다. 병용투여가 불가피한 환자는 저카르니틴 혈증의 징후 및 증상에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 기간 중, 양극성 장애 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 금기이다. 임신 기간 중, 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기이다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우, 임신예방프로그램 요건이 충족되는 경우에만 투여 가능하며, 그 외에는 금기이다. ('1. 경고', '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '5. 일반적 주의' 항 참조)

2) 초기형성 및 발달 영향

발프로산은 동물과 사람 모두에서 태반 장벽을 통과하는 것으로 나타났으며, 모체보다 태아의 혈장농도가 더 높았다.

동물: 마우스, 랫드 및 토끼에서 기형 유발 효과가 입증되었다 ('13. 기타' 항 참조).

발프로산에 출생 전 노출된 후손의 기형은 사람과 유사하게 나타났으며, 신경행동적 결핍을 입증하였다.

3) 발프로산과 관련된 임신 노출 위험

다른 항뇌전증약을 포함한 발프로산 제제의 단독요법과 복합요법은 종종 비정상적인 임신 결과와 관련이 있다. 연구 자료에 따르면 발프로산에 노출되지 않은 인구에 비해 발프로산 제제 단독 요법과 복합 요법 모두에서 주요 선천성 기형 및 신경 발달 장애의 위험이 증가한다.

4) 선천성 기형

메타 분석(등록자료 및 코호트 연구 포함)에 따르면 임신 중 발프로산제제 단독투여에 노출된 일부의 자손에서 주요 선천적 기형의 발생률은 11%이다. 이것은 주요한 기형의 위험이 약 2~3%인 일반적 인구집단에 비해 크다.

자궁 내 노출 후 소아의 주요 선천성 기형의 위험은 발프로산을 포함하는 항뇌전증약 복합 요법이 발프로산을 포함하지 않는 항뇌전증약 복합 요법보다 더 높다. 이 위험은 발프로산 단독 요법에서 용량 의존적이며, 연구에 따르면 발프로산 복합 요법에서도 용량 의존적임을 시사한다. 그러나 위험이 없는 임계 용량을 정할 수 없다.

일부 자료는 태어난 자손에서 심각한 혹은 심각하지 않은 기형의 발생률이 높게 나타났다. 가장 흔하게 발생한 기형은 신경관 결함, 안면 형태 이상, 구개열, 협두증, 심혈관계, 신장, 비뇨생식기계 이상, 사지 기형(요골의 양측 요골무형성을 포함한 다양한 이상)이다.

발프로산의 자궁 내 노출은 태아의 한쪽/양쪽의 청각 장애/손실을 야기할 수 있다. 결과가 보고된 사례의 대부분에서 청각 장애/손실은 회복되지 않았다. 귀 독성에 관한 증상과 징후에 대한 모니터링이 권고된다.

발프로산의 자궁 내 노출은 눈 기형(결손, 소안구증 포함)을 야기할 수 있다. 이들은 다른 선천성 기형과 함께 보고되었다. 이러한 눈 기형은 시력에 영향을 줄 수 있다.

5) 신경 발달 장애

자궁 내 발프로산 노출은 노출된 어린이의 정신적·육체적 발달에 부정적 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 자료가 있다. 발프로산을 단독요법으로 사용할 때 신경 발달 장애(자폐증 포함)의 위험은 용량 의존적으로 나타났거나 영향을 미치지 않는 임계 용량은 알 수 없다. 임신 중 발프로산을 다른 항뇌전증약과 함께 복합 요법으로 투여하는 경우, 일반적 인구집단의 어린이 또는 치료받지 않은 뇌전증 산모에게서 태어난 어린이에 비해 자손의 신경 발달 장애 위험이 유의하게 증가했다.

임신 기간 중 특정 노출 시기와의 관련성은 확실하지 않으며 모든 임신 기간에서 발프로산 노출의 위험성을 배제할 수 없다.

발프로산 단독 요법으로 투여할 때, 자궁에서 발프로산에 노출된 미취학 아동을 대상으로 한 몇몇 연구에서 말하기(talking) 및 걷기의 지연, 지적 능력의 저하, 언어 능력(말하기(speaking), 이해하기)의 부족, 기억 장애와 같은 초기 발달의 지연이 최대 30-40%까지 나타났다. 자궁 내 발프로산 노출 이력이 있는 6세 어린이에서 측정한 지능 지수(IQ)는 다른 항뇌전증약에 노출된 어린이보다 평균 7-10점 낮았다.

역학 연구들에서 자궁 내 발프로산에 노출되었던 어린이의 경우 다른 항뇌전증약에 노출되었거나 항뇌전증약에 노출된 적이 없는 어린이에 비해 낮은 인지 검사 점수를 보였다.

이 연구 중 가장 큰 규모의 연구는 미국 및 영국에서 수행된 전향적 코호트 연구로써(n=62), 출생 전 발프로산에 노출된 어린이의 6세 때 IQ 점수(97[95% 신뢰구간 94-101])는 출생 전 다른 항간질약 단독투여로 노출된 어린이에 비해 낮았다. ; 라모트리진(108[95% 신뢰구간 105-110]), 카르바마제핀(105[95% 신뢰구간 102-108]), 페니토인(108[95% 신뢰구간 104-112]) 발프로산에 노출된 어린이의 임신 중 인지영향에 대해서는 알려진 바가 없다.

교란 요인의 역할을 배제할 수는 없지만, 발프로산에 노출된 어린이의 지적 손상 위험이 산모의 IQ와 무관할 수 있다는 증거가 있다. 장기적인 결과에 대한 데이터는 제한적이다.

또한, 덴마크에서 수행된 레지스트리 연구에 따르면 모체의 자궁으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 비노출 집단과 비교 시 자폐증주형장애와 소아기자폐증의 위험(각각 약 3배와 약 5배)이 증가한 것으로 나타났다.

덴마크에서 수행된 다른 레지스트리 연구에 따르면 모체의 자궁으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 비노출 인구집단과 비교시 주의력결핍/과잉 행동 장애(ADHD)의 위험이 약 1.5배 증가한 것으로 나타났다.

6) 임신을 계획하는 여성

뇌전증 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및 피임 요법을 중단 하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. ('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 일반적

주의' 항 참조) 만약 다른 치료요법으로의 전환이 불가능할 경우, 환자는 태아에 대한 이약의 위험성과 관련하여 환자의 가족계획에 대해 정보에 근거한 의사 결정 지원을 받을 수 있도록 추가적인 상담을 받아야 한다.

양극성장애 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 양극성장애 치료 경험이 있는 전문가의 상담을 받아야 한다. 이 약의 치료는 수정 전, 피임 요법을 중단하기 전 중단하여야 한다. 필요 시 다른 치료 요법을 고려해야 한다.

임신 중인 여성

임신 기간 중 양극성 장애 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 금기이다. 임신 기간 중 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기이다. ('1. 경고' 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

이 약으로 치료를 받고 있는 여성이 임신한 경우, 곧바로 처방의에게 상담을 받아야 하며 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 임신 동안 산모의 저산소증을 동반한 강직간대발작 및 경련증후군은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져올 수 있다

만약 임신 중 이 약의 투여의 위험성과 다른 치료 요법의 고려에도 불구하고 뇌전증 치료에 반드시 발프로산 제제를 써야 한다면 최저 치료 용량으로 분할 투여하는 것이 권장된다. 높은 혈중농도를 막기 위해 서방형 제제의 사용이 권장된다.

발프로산 제제에 노출된 임신을 한 환자와 그의 파트너는 기형학/태아 의학의 전문가에게 진단과 상담을 받아야 한다. 신경관 결함 또는 기타 기형의 발생 가능성을 알아보기 위하여 전문적인 출산 전 모니터링을 실시해야 한다. 또한, 적절하다면 신경관 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화 하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 엽산 보조요법을 시작하여야 한다. 그러나 이러한 보조요법이 발프로산의 노출로 인한 선천적 결함이나 기형을 예방한다는 근거자료는 없다.

7) 신생아에서의 위험

마지막 임신3기 중 이 약을 투여 받은 일부에서 태어난 신생아에서 금단증상(예, 특히 초조, 과민성, 과잉흥분, 안절부절못함, 운동과다증, 긴장성(tonicity) 이상, 떨림, 경련 및 섭식장애)이 보고되었다.

임신3기에 발프로산을 복용한 일부의 신생아에서 저혈당이 보고되었다.

임신 중 발프로산을 복용한 일부의 신생아에서 갑상선기능저하증이 보고되었다.

발프로산을 투여 받는 환자에서 응고 이상이 나타날 수 있다. 예외적인 출혈 증상이 이 약을 투여 받고 있는 일부의 신생아에서 보고되었다.

이 출혈 증상은 혈소판감소증, 저섬유소원혈증, 그리고/또는 다른 응고인자의 감소와 관련이 있다. 낮은 섬유소원을 가진 환자가 발프로산을 포함한 항뇌전증약을 반복투여 시, 출혈로 인해 사망하는 무섬유소원혈증을 가진 신생아를 출생한다. 이 출혈증상은 발프로산의 경우 비타민 K 결여와 관련이 없을 것으로 여겨지고 있다. 그러나 이러한 증상이 페노바르비탈 및 효소유도 작용이 있는 약물에 의한 비타민 K 인자의 감소로 나타날 수도 있으므로 주의하여야 한다.

분만하기 전 일부에 대하여 혈소판 수치, 피브리노겐 수치, 응고시간(ACTivated Partial Thromboplastin Time, APTT) 검사 등을 실시한다. 정상적인 결과인 경우에도 신생아에서의 지혈 이상 가능성을 배제할 수는 없다. 따라서 신생아의 혈중 피브리노겐 수치, APTT 검사, 혈소판수가 조사되어야 한다.

임신 중 발프로산 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 간부전이 보고되었다.

8) 발프로산은 유즙으로 분비된다. 유즙에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중농도의 1~10% 정도이다. 발프로산 치료를 받은 수유부의 신생아에서 혈액학적이상이 발견되었다. 이 약을 투여중단하거나 수유를 중단하는 결정은 반드시 수유의 유익함과 복용 중인 여성의 유익함에 대한 평가를 통해 이루어져야 한다.

9) 생식능력

무월경, 다낭성난소, 테스토스테론 수치 증가는 발프로산을 투여 받는 여성에게서 보고되었다. 발프로산의 투여는 남성에게서 생식능력의 손상을 유발할 수 있다. ('4. 이상반응' 항 참조) 발프로산이 전환/중단되거나 일일투여량이 감소된 일부 사례에서 남성의 생식능력 감소가 회복된 사례도 관찰되었다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성 프로필은 성인과 유사하나, 일부 이상반응은 소아에서 더 심하거나 주로 나타난다. ('4. 이상반응'항 참조) 특히 3세 미만의 소아 및 유아에서 심한 간손상의 위험성이 있다. 이러한 위험성은 나이가 들에 따라 감소한다.

이 약을 3세 미만의 유아에게 투여할 경우에는 치료상의 유익성이 간손상에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 단독 투여할 수 있다. 3 세 미만의 간독성의 위험성이 있으므로 유아에게 살리실산 유도체를 병용 투여하지 않는다. ('1. 경고', '5. 일반적 주의'항 참조) 특히 선천성 대사장애, 정신적지체를 수반하는 중증의 발작성 질환 및 기질성 뇌질환이 있는 소아에 있어서 치명적인 간독성의 위험이 시사된 바 있다. 신생아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

18세 미만의 소아환자에서 양극성 장애의 조증 치료에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 혈장 일부민과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 일부민이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여한다. 또한 연용 중에 투여량을 급격히 감량하여 투여를 중지하면 경련증후 상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여한다.

583명의 환자 사례 검토 시 72명(12%)이 65세 이상이었다. 65세 이상 환자에서 더 높은 우발적 손상, 감염, 통증, 졸림 및 진전 발생율이 보고되었다. 발프로산의 중단은 졸림 및 진전과 때때로 관련이 있었다. 이러한 이상반응이 추가적인 위험을 암시하는지 또는 환자의 기저질환과 병용약물에서 유래되었는지는 분명하지 않다.

치매 노인 환자에 대한 임상시험에서 약물과 관련된 졸림과 졸림으로 인한 시험 중단이 밝혀졌다. 이러한 환자에서는 시작 용량을 줄여야 하며 과도한 졸림을 보이는 환자에서는 용량을 줄이거나 투여를 중단해야 한다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 65세 초과 환자 21명에서 특이한 안전성 상의 우려가 확인되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 과량투여시 나타나는 특징적인 증상은 착란, 진정, 심하면 혼수, 근무력증, 반사저하 또는 무반사이다. 개별 증례에서 근육긴장저하, 저혈압, 동공수축, 심혈관계와 호흡기계질환, 호흡기기능 손상, 뇌부종, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증, 순환 허탈/쇼크가 보고되었다. 과도하게 과량투여 시 사망한 경우도 있으나 대부분은 회복된다. 혈중농도가 높을 경우 비정상적인 신경 반응과 행동변화가 나타난다. 매우 높은 혈중 농도에서는 발작이 보고된 바 있다. 과량투여 시 발프로산 제제의 나트륨염이 고나트륨혈증을 유발할 수 있다.

2) 과량투여시의 처치로는 다음과 같다. : 위세척(과량투여 후 10~12시간 전에 시행해야만 효과적이다. 위세척이나 구토의 유용성은 약물 투여후의 경과 시간에 따라 변화한다.) 삼투성 이뇨, 심장 및 호흡기 기능 모니터링, 중증의 경우에는 투석 또는 치환수혈을 한다. 과량투여 시 단백과 결합하지 않는 약물의 분획은 높으며, 혈액 투석 또는 혈액관류를 더한 적렬식 혈액투석은 약물을 혼저히 제거할 수 있다. 적절한 요배설 유지를 위한 특별한 주의와 일반적 보조 방법을 병행하여 실시한다. 발프로산 과다 복용으로 고암모니아혈증이 발생한 경우 카르니틴을 정맥 주사로 투여하여 암모니아 수치를 정상화할 수 있다. 날록손이 효과적인 경우도 있다. 이론적으로는 뇌전증 환자에게 날록손이 이 약의 항뇌전증 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 과량투여시 사망할 경우도 있으나 대부분은 회복된다. 사망예가 보고되었으나, 발프로산 농도 최고 2,120 μ g/mL부터 회복되었다.

11. 적용상의 주의

- 1) 이로 으깨거나 씹지 말고 물과 함께 복용한다.(서방성 정제, 캡슐제에 한함).
- 2) 이 약의 흰색 잔사가 분변 중에 배설된다.(서방성 정제, 캡슐제에 한함).
- 3) 이 약은 차거나 실온 상태의 부드러운 음식(요구르트)에 뿌려서 즉시 복용한다(서방성 과립제에 한함).
- 4) 이 약은 뜨거운 음식 또는 음료(스프, 커피, 차 등)와 복용해서는 안 된다(서방성 과립제에 한함).
- 5) 이 약의 과립이 우유병의 꼭지 부분을 막아 버리므로 우유병에 넣어서 복용하지 않는다(서방성 과립제에 한함).

6) 이 약을 음료에 타서 마실 경우 과립이 유리컵에 붙어있을 수 있으므로 유리컵을 약간의 물로 헹구어 마시는 것이 권장된다(서방성 과립제에 한함).

7) 이 약의 혼합물은 씹지 않고 그대로 삼키며 나중에 복용하기 위해 보관해서는 안 된다(서방성 과립제에 한함).

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 기타

1) 발암성: 밸프로산 약 80 및 160mg/kg/day(랫트와 마우스의 최대허용용량; 체표면적으로 사람의 최대 권장 용량보다 낮음)을 랫트와 마우스에 2년 간 경구 투여하였다. 수컷 랫트에서 피하섬유육종이, 수컷 마우스에서 간세포암증과 세기관지 폐포선종이 통계적으로 유의하게 증가함이 관찰되었다.

2) 유전독성: 밸프로산은 박테리아(Ames test) 또는 마우스 림프종 L5178Y 세포의 thymidine kinase locus (마우스 림프종 분석) 돌연변이를 나타내지 않았으며, 랫트 간세포의 초대배양에서 DNA 복구를 유도하지 않았다. 경구 투여 후, 밸프로산은 랫트 골수의 염색체 이상, 마우스에서 우성 치사 작용을 유발하지 않았다.

문헌에 따르면, 설치류에서 밸프로산이 복강 내 노출된 경우 DNA와 염색체 손상(DNA 나선 절단, 염색체 이상, 또는 소핵)의 증가가 보고되었다. 그러나 복강 내 투여와 이 결과의 상관관계는 알려지지 않았다.

밸프로산에 노출된 환자는 밸프로산에 노출되지 않은 건강한 사람과 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 자매 염색분체 교환(sister-chromatid exchange, SCE)이 관찰되었다. 그러나, 이 데이터는 교란 요인에 의해 영향을 받았을 수 있다. 밸프로산으로 치료를 받은/받지 않은 뇌전증 환자의 SCE 빈도를 비교 조사한 두 연구는 상반된 결과를 보였다. SCE 빈도 증가의 생물학적 중요성은 알려지지 않았다.

3) 수태능: 성숙한 랫드를 사용한 만성 독성 연구에서 200mg/kg/day이상의 용량에서 정자 형성의 감소와 고환 위축이 나타났다. 어린 랫드를 이용한 4주 경맥투여 연구에서 240mg/kg/day투여 시 고환무게 감소가 나타났고, 그에 따른 조직병리학적 소견은 없었으며, 최대 90mg/kg/day까지 수컷 생식기에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 랫드에서의 수태능 및 초기 배발생 시험은 60일 동안 350mg/kg/day까지 복용시켜도 수정에는 영향이 없었다. 성숙한 개를 사용한 만성 독성 연구에서 90mg/kg/day 이상의 용량에서 정자 형성의 감소와 고환 위축이 나타났다. 사람에 있어서의 고환발달, 정자 생성과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았다.

4) 밸프로산은 마우스, 랫트, 토끼에서 기형(여러 기관의 기형)을 유발하는 것으로 나타났다.

발표된 문헌에 따르면, 자궁 내 임상적으로 유의한 양의 밸프로산에 노출된 후, 마우스와 랫트의 1세대 자손에서 행동 이상이 보고되었다. 마우스는 1세대 자손의 자궁 내 급성 노출 이후, 3세대 자손에서는 뚜렷하지는 않지만 2세대 및 3세대 자손에서 행동 변화가 관찰되었다. 사람에 대한 이들 현상의 유의성은 알려지지 않았다.

5) 몇몇 시험관내 시험에서 이 약이 HIV 바이러스의 복제를 촉진한다는 보고가 있었으나 임상적 중요성은 확인되지 않았다.

6) 동물실험에서 발암성이 있는 것으로 나타난 삭카린을 함유하고 있어 건강에 해로울 수 있다.(감미제로 삭카린이 함유되어 있다) (삭카린 함유제제에 한함).