

전문약품

간질치료제

올트릴정 200mg 300mg

(발프로산나트륨)
Sodium valproate Tab.(B.P.)
Oltril Tab.

분류번호：113(항간간제)

올트릴정은 Sodium valproate 제제로, 뇌내의 억제성 신경전달물질인 GABA의 농도를 증가시킴으로써 간질 발작에 대해 항경련작용을 발현합니다.

올트릴정은 간질[질신발작(소발작), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 간질에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료에 효과가 있으며, 장용성정제로 제조되어 위산에 의한 불활성화나 위장장애가 비교적 적습니다.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중 발프로산 나트륨(Sodium valproate)(약전) 200, 300mg 첨가제(타르크스)：황색4호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크

【성질】

• 200mg정 - 황색의 장용성정
• 300mg정 - 황색원형의 장용성 필름코팅정

【효능·효과】

간질[질신발작(소발작), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 간질에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료

【용법·용량】
• 성인：발프로산나트륨으로서 1일 400～1200mg을 2～3회 분할하여 경구투여합니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경조

- 항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링 되어야 합니다.
- 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련됩니다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 효용성을 함께 고려합니다.
- 때때로 처방될 수도 있는 심한 간손상이 예외적으로 보고된 바 있습니다. 특히 복합 항경련 치료를 받는 환자의 경우에, 선천성 대사 장애, 피행성 질환, 뇌의 기질 장애 또는 정신 지체를 포함한 심한 발작성 질환을 가진 3세 미만의 소아 및 유아는 위험이 큽니다. 3세 이상에는 발현 빈도가 상당히 감소되며 나이가 들에 따라 점차로 줄어듭니다. 이러한 환자군에 투여시 이 약은 단독 요법으로 사용해야 하고 특별한 주의가 필요합니다. 대부분 간손상은 치료 첫 6개월(특히 2~12주 사이) 안에 관찰됩니다. 조기 진단을 위해 환자의 증상을 관찰하는 것이 필수적입니다. 심각한 혹은 치명적인 간손상에 앞서 발작 빈도 증가, 유체적 근대감, 식욕 감퇴, 상복부 통증, 구토, 다양한 형태의 황색 피부 혹은 전신의 부종 그리고 기면상태, 발진, 졸음과 같은 비특이적인 증상들이 선행될 수 있으므로 이러한 증상 발현을 면밀히 모니터링해야 합니다. 환자(또는 어린아이인 경우 가족)는 이러한 증상이 나타나면 즉시 어떠한 증상이라도 의사에게 보고하여야 하며, 의사는 임상검사 및 간기능에 대한 생화학적 검사를 포함한 조사를 즉시 수행하여야 합니다. 이 약 투여시 시작 전과 투여후 처음 6개월 동안 정기적으로 간기능 검사를 실시되어야 합니다. 이중에서 단백질 합성을 반영하는 검사, 특히 프로트롬빈율(prothrombin rate)가 가장 유효합니다. 다른 생물학적 비정상치(피브리노겐과 응집 인자의 감소, 빌리루빈 농도의 증가, 트랜스아미나제의 상승)과 더불어 프로트롬빈 수치가 비정상적으로 낮은 경우 약물의 투여를 중지합니다. 살리실산 유도제를 병용할 경우 두 약물이 동일한 대사 경로를 거치므로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
- 치명적인 수도 있는 심한 해장염이 매우 드물게 보고되었습니다. 어린아이에게서 특히 위험하며 나이가 들에 따라 그 위험성이 줄어듭니다. 중증의 발작, 신경계 이상 또는 항간질약을 투여가 위해 입각됩니다. 해장염을 동반한 가루변 및 신부전은 치명적인 결과를 초래할 위험도를 증가시킵니다. 예외적으로 해장염이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통이 있는 환자의 경우 신속한 의학적 평가가 이루어져야 합니다. 해장염이 생기면 이 약의 투여를 중지합니다.
- 인신할 가능성이 있는 여성에 대한 사용 여부는 이 약의 사용에 대한 유익성이 태아의 선천성 기형 위험성을 상회할 경우 매우 신중한 평가를 한 후 결정되어야 합니다. 이러한 결정은 이미 이 약을 투여받고 있는 여성이 임신을 계획하기 전 뿐만 아니라 이 약을 처음으로 처방받기 전에도 이루어져야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마시오.

- 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로미드에 과민증 환자
- 간 질환 또는 그 병력이 있는 환자, 현재 간 또는 해장에 심각한 기능이상인 환자
- 간 질환의 가족력이 있는 환자
- 이 약 투여중 간기능 장애로 사망한 형제, 자매가 있는 환자
- 카바페넬정 항생물질(메타디프론, 헐레페린, 이미페린, 실라스타틴, 파니페넬)을 투여 중인 환자
- 포르피린증 환자
- 메플로린을 투여중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여합니다.：인부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 해장장애 또는 선천성 효소 결핍 환자
- 골수손상의 병력이 있는 환자
- 약물 과민증 환자
- 신부전 환자 및 지단백혈증 환자
- 혈액응고장애 또는 저혈소관증 환자
- 여러 항간제와의 병용투여가 필요한 유아 및 소아
- 중복장애와 심각한 형태의 간질을 가지고 있는 소아 및 청소년
- 이 약은 황색 4호 <타르타라판>을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

4.이상반응

- 간·담도계：자주 간기능 검사치 변화, 드물게 심각한 간 손상이 나타날 수 있습니다
- 정신신경계：이 약의 투여기간 동안 발작의 빈도가 증가 또는 그와 관계없이 몇 건의 의식혼미와 기면 상태가 보고되었으며 때때로 일시적인 혼수 상태(뇌장에)로까지 이르게 되었습니다. 치료를 중단하거나 용량을 감소하면 그 빈도는 줄어듭니다. 이러한 경우는 대부분 병용투여(특히 케노바르비탈 또는 토르페마이드와의 병용)할 때 또는 이 약의 용량을 갑자기 증가시킬 때 나타납니다. 약물 중단 이후 몇주 내지 몇 개월 후에 가역적인, 장해성 및 진행성 발현을 하는 인지장애(완전치 치매 증상으로 진행할 수 있습니다.)가 매우 드물게 보고되었습니다. 단편적인 가역적 파킨슨 증이 보고된바 있습니다. 또한, 일시적 그리고/또는 용량과 관련되어 나타나는 체위성 미세 진전 및 졸음이 종종 보고되었습니다. 또한 진행효과는 발프로산 단독 투여시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받은 환자에서 자주 나타났습니다. 진행효과는 다른 항간질약의 투여를 감소시키면 소실됩니다. 운동성조, 두통, 착란, 경련, 경련, 진전, 실조 드물게 환각, 어지러움, 불면, 불안, 시각이상, 안구진탕, 복시, 고정대상 불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구유증상, 감각 변화, 과다 침범이 등이 나타나는 경우가 있으며 이상성 발작편린 강함 등 적절한 처치를 합니다. 드물게 발프로산 단독 또는 케노바르비탈과 병용투여한 환자에서 혼수가 나타났으며 고암모니아혈증을 수반한 의식장애가 나타났습니다. 대부분의 환자는 투여를 중지함으로써 증상이 개선되고 회복되었으며 또한 정서적 혼란, 우울, 정신병, 공격성, 행동과다증, 행동치제가 보고되었습니다. 각기능 검사 수치에는 변화를 수반하지 않는 단편적인 중증도의 고암모니아혈증이 나타나, 복합요법에서 종종 발생될 수 있으나 투여를 중지해서는 안됩니다. 또한, 신경계 증상(혼수로 진전 가능성이 있습니다)과 관련되어 나타나는 고암모니아혈증이 보고된 바 있습니다. 이러한 경우, 추가적인 검사가 고려되어야 합니다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화도 보입니다. 11중의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용 환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27.84%의 항간질약 치료환자에서 0.43%의 16029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%었습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미합니다. 동 약물치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약치료 환자에서의 자살은 없었습니다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을

수는 없었습니다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물 치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었습니다. 대부분의 임상 시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11중의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로도 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상실험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았었습니다.

- 소화기계：식욕부진을 동반한 비정상적 체중 증가, 복통, 때때로 식욕부전, 위부 불쾌감, 변비 또는 드물게 구내염 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 나타나는 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 합니다.
- 또한, 구역, 위통, 구토, 설사와 같은 위장관계 이상이 일부 환자들에게 투여 초기에 종종 나타날 수 있으며, 보통 투여를 중지하지 않아도 수일 이내에 사라집니다. 매우 드물게 치명적인 경우를 포함한 해장염이 보고되었으며, 이러한 경우 즉시 투여를 중지합니다.
- 대부분에게：발프로산을 투여한 환자에서 자주 불규칙한 월경 및 속박성 무월경, 다낭난소증후군, 드물게 가수비대, 유즙누출증, 안드로겐과다혈증 등이 보고되었으며 비정상적인 갑상선기능 검사도 보고되었습니다.
- 피부 및 피하조직：자주 일시적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 모발 퇴색(hair fading), 굴속머리(hair curling), 드물게 피부발진, 다형홍반, 피부접막안주홍군(스티븐스-존슨 증후군), 중증성 표피괴사증(리켈 증후군)이 나타났다는 보고가 있습니다. 발진성 홍반과 같은 피부반응이 이 약 투여시 발생할 수 있습니다.
- 근골격계：부목증이 보고되었습니다.
- 혈액 및 림프계：일반적으로, 관련된 임상증상은 없으면서 피브리노겐 또는 응고인자 VIII의 농도 감소 또는 출혈시간의 연장 효과가 보고된 바 있으나 보통 과량 투여시 나타납니다.(이 약은 혈소판 응집력 증 중 2단계 반응을 억제합니다.)과글리신혈증이 보고되었으며 이는 비케톤성 과글리신혈증이 있는 환자에서는 치명적일 수 있습니다. 빈혈, 큰적혈구증상, 병혈구감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 용혈성빈혈, 거대적아구증, 과립구감소증, 호산구감소, 혈색소결핍 지하, 림프구감소, 호중구감소 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 합니다. 검사 출혈, 과산, 혈중생성, 진성출혈, 순수 적혈구 무형성증을 포함한 골수부전이 보고되었습니다.
- 귀와 미도기관：가역적 또는 비가역적인 난청이 드물게 보고되었으나, 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았습니다. 아주 드물게 이명이 나타났습니다.
- 신장 및 비뇨생식기계：드물게 간질성 신염이 일어날 수 있으며 관찰을 충분히 하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다. 아노유증이 매우 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여와 관련되어 단편적인 가역적 콩팥주홍군이 발생하였다는 보고가 있으나, 그 작용기전은 아직 알려져지 않았습니다.
- 대사 및 영양장애：드물게 고인슐린혈증, 인슐린 유사 성장인자 결핍단백(IGFBP-1) 감소, 체온저하, 매우 드물게 지나드립혈증, 항이노호르몬 분비이상 증후군(SIADH)이 나타날 수 있습니다.
- 면역계：알레르기 반응, 혈관부종, DRESS증후군(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome)
- 선천적, 유전적인 질환：7. 입부 및 수유부에 대한 부어* 항목 참고.
- 기타：홍반성 발진, 혈관염, 알러지 반응, 뇌허혈, 치매, 혈소, 구강, 가름 근대감, 비출혈, 매우 드물게 전신적 또는 국소적 부종이 나타나는 경우가 있습니다. 해중 감소 또는 증가가 나타날 수 있으며 체중 증가는 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링하여야 합니다. 또한 루푸스양 증후군이 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 경우 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 의학적 전문가에게 보고 될 수 있도록 합니다.
- 3세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법이 권장되며, 예외적인 경우에만 일차 선택약으로 사용합니다. 그러나, 이 약 처방 전에 반드시 간손상 유도는 해장염의 위험성에 대한 이 약의 유익성이 평가되어야 합니다. 살리실산 유도제와 병용투여는 간 독성의 위험성 및 월열 위험성 때문에 3세 미만의 소아에게는 투여를 피합니다.
- 어린이의 경우 이 약 투여전, 투여후 6개월 간은 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한변씩 간기능 검사를 실시합니다. 이 약 투여전에는 혈소판을 포함하여 전체 혈구 계산, 응고 수치(트롬보플라스틴 시간), 혈청 아밀라제, AST, ALT, 알칼리성포스파타제, 총 빌리루빈, 단백혈, 혈당 검사를 하고, 이 약 투여중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한 전체 혈구 계산(혈소판 포함) 및 간 아미노비트르스파제 검사로 충분합니다. 다만, 두 번의 검사중 한번 정도는 응고 수치를 검사합니다. 투여후 1년이 경과한 후에는 일반적으로 일년에 2~3회 정도 검사합니다.
- 청소년과 성인의 경우 치료 시작전과 치료 시작후 6개월간 정기적으로 간기능 검사를 실시합니다. 다른 항간질약과 마찬가지로 특히 투여 초기에 특별한 임상증상이 없 이 간효소치의 일시적 증가 현상이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우 보다 철저한 생화학적 검사(프로트롬빈지 포함)가 실시되어야합니다. 적절한 시기에 용량조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시해야한다. 또한 간장애와 함께 급격한 의식장애가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 즉시 적절한 처치를 합니다. 심각한 간 기능장애 혹은 해장증상이 나타나면 이 약 투여를 즉시 중단해야 합니다. 3개월까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼리포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백혈 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있습니다.
- 연용증에는 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 하는 것이 바람직합니다.
- 치료 시작전이나 수술전, 그리고 자연인도 땅이 들기나 출혈이 있는 경우 혈액 검사(혈소판을 포함한 혈구수 측정, 출혈시간, 응집기능 검사)를 실시합니다.
- 신부전 환자의 경우 유리 혈장성분의 혈중농도가 증가하므로 감량합니다. 이때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 인식될 수 있으므로 임상 모니터링 결과에 따라 용량을 조절하여야 합니다.
- 이 약 투여중에 극히 예외적으로 면역 이상이 보고되었으나 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자에는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다.
- 예외적으로 해장염이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통 및 구역, 구토 또는 식욕 부진 등과 같은 위장장애 증상이 있는 환자의 경우 해장염의 진단이 이루어져야 하며 해장 효소치가 상승할 경우 투여를 중지하며 다른 치료법으로 대체합니다.
- 원인 불명의 간-위장관 장애(식욕부전, 구토, 세포 붓고 예초조드), 기면 또는 혼수의 병력이 있거나 정신 지체를 갖는 소아 또는 신생아 또는 유아 사망의 가족력이 있을 경우 대사 기능검사가 및 특히, 공복시 및 식후 암모니아혈증 검사가 발프로산염 투여전에 실시되어야 합니다.
- 단독 치료인 경우 1주일 동안 최저 용량에 도달하도록 2~3회 용량에 도달하도록 합니다. 다른 항간질약과 병용투여할 경우 2주일 동안 최저 용량에 도달하도록 천천히 증량합니다.
- 이 약은 주로 신장을 통하여 배설되며 일부는 케톤체로서 배설되어 당뇨병 검사시 위양성 결과를 나타내기도 합니다. 발프로산과 연관된 갑상선 기능 검사의 변화가 보고되었으나, 임상적 유의성은 밝혀지지 않습니다.
- 정신장애가 자살적인 관념작용으로 발현될 수 있으므로 치료 초기에는 위험성이 높은 환자에 대해 철저한 감독이 수반되어야 합니다.
- 이 약은 중추신경 억제 작용(졸음)을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경 억제제(알코올, 벤조디아제핀계 약물 등), 다른 항경련요법제와 병용투여할 경우에 나타날 수 있으므로 자중과 운전 등 위험이 수반되는 기계 조작을 하지 않도록 주의합니다.
- 연용중에 있어서 투여량을 급격히 감소하여 중지하는 경우 간질 증발 상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 합니다. 또한 고령자 및 쇠약 환자의 경우에는 특히 주의합니다.
- 이 약은 혈장 암모니아 농도를 높일 수 있습니다(고암모니아혈증). 발작 빈도 증가 및 과감동, 졸음, 구토, 저혈압 증상이 나타나면 혈장증 암모니아 및 발프로산 농도를 확인해야 합니다. 필요한 경우 용량을 줄입니다.
- 요소회로 효소 결핍이 의심되며, 이 약으로 인한 고암모니아혈증의 위험성 때문에 소아 및 성년 대대기증 검사를 시행하여야 합니다. 요소회로 효소가 부족한 환자는 이 약이 권장되지 않습니다. 의식 혼미 또는 혼수와 관련된 고암모니아혈증이

이러한 환자에서 몇몇 관찰되었습니다.

- 이 약 투여 초기에 환자들이 체중 증가에 대한 위험성을 인식하고 이를 최소화하기 위해 적절한 대책(주로 식이요법)을 세울 수 있도록 하여야 합니다.
- 특히 고용량 투여시 출혈시간 연장 또는 저혈소판증이 나타날 수 있습니다. 예상치 못한 점막 출혈 또는 혈종 경향이 증가한 환자에 대해서는 추가적인 검사를 해야 합니다. 피브리노겐 및 응고 인자(주로 VIII 인자) 감소 또는 빌리루빈 또는 간 효치 상승과 같은 실험실 검사치의 변화와 함께 트롬보플라스틴 시간이 유의하게 증가한 경우 특별한 주의가 필요합니다. 수술 또는 치과 처치에 앞서 혈소판, 트롬보플라스틴 시간, 출혈시간 및 피브리노겐 검사가 권장됩니다. 골수 손상의 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링 해야 합니다.
- 항간질약의 투여는 몇몇 종류의 간질에서 관찰된 자발적인 변동에 관계없이 드물게 환자에서 발작의 재발 또는 새로운 형태의 발작 발현 등이 수반될 수 있으며 발프로산염의 경우 주로 병용투여되는 항간질약 요법의 변경 또는 약동학적 상호작용, 독성 또는 과용량에 기인합니다.
- 상호작용
 - 경련 유발 약물 또는 감량의 역치를 낮추는 약물과의 동시 투여는 신중하게 고려되어야 하며, 위험성의 심각성에 따라 권장되지 않을 수 있습니다. 이러한 약물에는 대부분의 항우울제(이미프라민계 약물, 선택성 세로토닌 재흡수 억제제), 신경이완제(케노지이전 및 푸티도페논), 메플로린, 부프로피온, 트라마돌 등)이 있습니다.
 - 카바페넬계 및 모노아민계 항생제(메플로넬, 메타디프론, 실라스타틴, 파니페넬, 이미페넬(외삽법), 이즈트레오난(외삽법)) 또는 리라리신은 투여중단된 환자：이 약의 혈중 농도를 저하시켜 간질 발작이 재발할 수 있습니다. 만약 이러한 항생제들과 이 약의 병용투여 및 투여 중단에서 임상적 모니터링, 이 약의 혈중농도 검사 및 필요하다면 발프로산염의 용량 조절이 권장됩니다.
 - 이 약은 발프로산으로 대체되므로 발프로산의 과량 투여를 막기 위하여 동일한 대사 과정을 거치는 다른 약물(예：디발프로산염, 발프로미드)과 병용투여하지 않도록 합니다.
 - 이미프라민 항우울약은 경련 발작을 유발할 수 있으므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항간질약의 용량을 조절할 필요가 있습니다.
 - 이 약은 케노바르비탈의 혈중농도를 증가시키기 때문에(간대사를 억제함) 특히 소아에게서 진정작용이 나타날 수 있습니다. 또한 케노바르비탈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 병용 투여시에는 처음 15일 동안 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 만약 진정작용이 나타나면 즉시 케노바르비탈의 용량을 감소시키고 혈중농도를 체크합니다. 발프로산은 청소율 감소의 원인이 될 수 있다는 증거가 있습니다. 이러한 현상은 심한 중추신경계 쇠약을 초래할 수 있습니다(케노바르비탈 1회 60mg 투여시 반감기 50% 증가, 혈중 청소율 30% 감소). 발프로산과 케노바르비탈의 병용이 바르비탈용 또는 발프로산 혈청치의 현저한 상승 없이 중추신경계 쇠약을 일으킨다는 보고도 있습니다. 바르비탈용 병용요법을 받고 있는 모든 환자는 신경계 독성에 대해 면밀히 모니터링합니다. 가능한 한 바르비탈용량 혈중농도를 측정하여야 하며, 필요시에는 바르비탈산염 용량을 적절하게 감량합니다.
 - 이 약은 프리미돈의 혈중 농도를 증가시켜 프리미돈의 부작용(예를 들어 진정 작용)을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여시에 일어납니다. 또한 프리미돈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 특히 병용 투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 진정 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링합니다.
 - 발프로산과 페니토인의 병용 투여시 발작의 악화에 대해 보고 되었습니다. 대부분의 연구는 페니토인 총 혈중농도의 감소를 기술하고 있습니다. 그러나 페니토인 총 혈중농도의 증가도 보고되었습니다. 페니토인 총 혈중농도는 초기에 감소하고 이후에는 증가한다고도 보고 되었습니다. 유리형 페니토인과 단백결합 페니토인의 혈중 농도비의 증가와 함께 페니토인 총 혈중농도는 감소한다고 보고 되었습니다. 페니토인의 용량은 임상측면의 증가에 따라 조절되어야 합니다. 특히 유리형 페니토인의 증가로 과량투여에 의한 증상이 나타날 수 있으므로(발프로산은 페니토인대신 혈장단백과 결합하여 이 약물의 간대사를 감소시킵니다.) 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 페니토인의 혈중농도를 검사할 때 유리형의 농도도 체크해야 합니다. 또한 페니토인에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중 농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 임상적 모니터링, 혈중 검사 및 필요하다면 후 항간질약의 용량을 조절합니다.
 - 효소유도 효과를 가진 항간질약(페니토인, 케노바르비탈, 카르바마제핀 포함)은 발프로산 나트륨의 혈중농도를 감소시키므로 병용투여시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 합니다. 이러한 효소유도 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용투여시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상독성이 보고된 바 있습니다. 따라서, 특히 병용투여 초기에 임상 모니터링이 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절합니다.
 - 이 약은 혈중 지도부딘의 농도를 증가시켜 지도부딘의 독성을 증가시킬 수 있습니다.
 - 메플로린은 발프로산의 대사를 증가시키며 경련 효과를 가지고 있으므로 병용 투여시 간질성 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여하지 않습니다.
 - 이 약과 황고제(와라핀) 또는 아스피린을 병용투여할 경우 출혈 경향이 증가할 수 있습니다. 아스피린은 또한 항간질약의 혈장단백 결합을 감소시킵니다. 따라서 정기적으로 혈액응고상을 모니터링하는 것이 바람직합니다. 발열 및 통풍이 있는 경우, 특히 유아에는 이 약과 아스피린을 병용투여해서는 안됩니다.
 - 시메티딘, 플루루세틴 또는 에리스로마이신과 병용투여할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 혈중농도가 증가할 수 있습니다.
 - 일반적으로 발프로산나트륨은 효소유도 효과가 없습니다. 따라서 호르몬에 의한 피임요법을 받고 있는 여성에게서 에스트로겐-프로게스테론 체계의 효과를 감소시키지 않습니다.
 - 비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 황고제와 병용투여할 경우 프로트롬빈 농도에 대한 면밀한 조사가 실시되어야 합니다.
 - 이 약은 신장기능 장애, 바르비탈계 약물, 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜 등), MAO 억제약물 및 항경련발약, 항우울약의 작용을 감소시켜 그 작용을 증강하므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 필요시 용량을 조절합니다.
 - 발프로산은 알코올의 중추신경계 억제작용을 증가시킬 수 있습니다.
 - 알코올을 포함하여 간독성 가능성이 있는 약물과 병용시 간 독성이 악화될 수 있습니다.
 - 이 약과 클로나제팜의 병용은 결신 발작의 병력을 가진 환자에서 결신 상태를 유발할 수 있습니다.
 - 건강한 지원자에게 에토시미티드 500mg과 발프로산(800~1600mg/일)을 병용 투여시 에토시미티드 단독투여에 비해 에토시미티드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율이 15% 감소하였습니다. 에토시미티드와 발프로산(특히 다른 항간질약과 함께)을 투여중단된 환자는 서로의 혈중농도 변화를 모니터링해야 합니다.
 - 클라베미이드는 유리된 발프로산의 혈장 농도를 선택적으로 약 18%까지 용량의 의존적으로 증가시킬 수 있으므로 임상적 및 실험실적 관찰을 해야 하고 병용투여 및 투여 중단시에 필요하면 발프로산염의 농도를 조절해야 합니다. 발프로산은 클라베미이드의 혈중농도를 약 50%까지 상승시킬 수 있습니다.
 - 라모트리진은 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 간대사이용이 저하되어 반감기가 26~70시간 증가되었으며 발프로산과 병용투여시에는 라모트리진을 감량하여야 합니다. 이 약과 라모트리진을 병용투여시, 발진, 심각한 피부반응(리켈증후군)의 위험이 증가할 수 있으므로 일반적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않습니다. 병용 투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구됩니다.
 - 정장 성인 남자 지원자에게 발프로산(1회 500mg 1일 2회)과 만산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용투여시 리튬의 항정장능은 영향이 없었습니다. 리튬과 병용투여시 두 약물의 혈중 농도를 정기적으로 모니터링해야 합니다.
 - 이 약과 토르페라미드를 동시에 투여할 때 주로 발프로산염에 기인하여 고암모니아혈증 또는 뇌혈관 발현의 위험성이 있습니다. 치료 초기 및 정주가 나타날 경우에 더욱 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 요구됩니다.
 - 코데인과 같은 다른 활성 물질의 대사와 단백결합도 영향을 주 수 있습니다.
 - 니모디핀(경구투여 및 외삽법에 의한 주사투여)과 병용투여시 발프로산염에 의한 간대 감소로 인하여 혈중 농도가 증가하여 니모디핀의 혈압 강하 효과가 증가할 수 있습니다.

7. 입부 및 수유부에 대한 투여

- 일반적으로 항간질약 투여로 인한 기형 발생율은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배 높은 것으로 나타났습니다. 다른 항간제와의 복합 투여는 기형의 위험성을 증가시킵니다. 따라서 가능한한 단독 요법으로 투여하는 것이 좋습니다. 대부분의 기형은 구순열과 실험관계의 기형, 신경관 결함이었습니다. 간질이 있는 산모로부터 태어난 어린이의 경우 매우 드물게 성징지연이 보고되었습니다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의한 것인지, 산모의 간질 혹은 항간질약의 투여에 의한 것인지 규명하는 것은 불가능합니다. 그럼에도 불구하고, 항간질 치료를 갑자기 중단할 경우에 입부의 결손을 악화시키고 그 결과 태아에게 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으므로 임신기간중 이 약 투여로 인한 유익성/위험성의

재평가없이 이 약 투여를 중단하지 않습니다. 임신 동안 산모의 자산소증을 동반한 경직간대발작 및 간질증점은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져옵니다. 항간질약을 투여하는 것이 높은 선천성 기형 발현 빈도의 원인과 결과 관계도 간주될 수 없습니다. 선천성 기형의 원인이 약물 투여보다 유전적이 또는 간질 조건이 더 중요할 수 있으므로, 사립에서의 약물 기형 발생에 대한 적절한 자료를 수집하는 데는 내인성 방법론의 문제가 있습니다.

- 발프로산은 투여받은 환자에서 응고 이상이 나타날 수 있습니다. 예외적인 출혈 증상이 이 약을 투여받고 있는 일부의 신생아에서 보고되었습니다. 이 출혈 증상은 저섬유소원혈증과 관련이 있습니다. 낮은 섬유소원수치는 발작 환자가 발프로산염을 포함한 항간질약을 반복투여시, 출혈로 인해 사망하는 무섬유소원혈증을 가진 신생아를 출생합니다. 이 출혈증상은 발프로산염의 경우 비타민 K 결여와 관련이 없을 것으로 여겨지고 있습니다. 그러나, 이러한 증상이 케노바르비탈 및 클로뉴드 작용이 있는 약물에 의한 Vitamin K 인자의 감소로 나타날 수도 있으므로 주의하여야 합니다. 분만하기 전 입부에 대하여 혈소판 수치, 피브리노겐 수치, 응고시간(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) 검사 등을 실시합니다. 정상적인 결과인 경우에도 신생아에서의 지혈 이상 가능성을 배제할 수는 없습니다. 따라서 신생아의 혈중 피브리노겐 수치, APTT 검사, 혈소판수가 조사되어야 합니다. 외상성분반은 출혈 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 임신중 발프로산 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 간수전이 보고되었습니다.
- 사람에게는 임신 첫 3개월 이내에 이 약을 투여받은 일부에서의 기형 발생율은 다른 항간질약에서 보고된 것보다 높지 않았습니다. 발프로산염을 투여받은, 간질을 가진 산모에서 태어난 자손에서 신경관 결함(척추 이분증, 척추수막류)과 남자 아이에서 요도확장증과 같은 다른 중간선(midline) 결함, 골격계 변형(안면 형태 이상 - 또한 정신장애, 사지기형을 동반한 경우) 그리고 실험관계 기형을 포함한 선천적 기형이 보고되었습니다. 양측 요골부형성은 드물게 나타나나, 발프로산염 함유제제의 특이효과입니다. 일부 자료는 발프로산염의 자궁내 노출과 심장지연(흔히 두개안만부 이상과 관련이 있습니다.)의 위험성, 특히 언어지능지수에 대한 관련성을 보여주고 있습니다. 이 약으로 인한 신경관 이상(척추수막류, 이분척추 등) 발생 빈도는 약 1~2%입니다. 기형 발생의 조기 탐지를 위해 산전 진단(진단유도, 알파태아단백 검사)이 권장됩니다. 또한 모체의 자궁으로부터 발프로산염에 노출된 어린이에서 지체질환이 보고된 바 있습니다.
- 임신을 계획하는 여성에게 항간질치료제를 투여할 때는 적절성을 신중하게 검토하여야 합니다. 발프로산염을 투여받고 있는 간질의 임신부에서 신경관 이상에 대한 임신의 예방 효과는 지금까지 입증되지 않았습니다. 따라서 임신 첫 1개월 동안 노출될 경우에 신경관 결함 또는 기타 기형의 발생 가능성을 알아보기 위하여 전문적인 출산전 모니터링을 입문 후야에 관계없이 실시하여야 합니다. 또한 적절한 하다면 신경관 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 임신 보조요법을 시작하여야 합니다.
- 이 약은 태반을 통과하고 모체로부터 태아의 혈장농도가 더 높았습니다. 기형 유발은 1일 총 투여량 및 단위 투여량과 관련이 있습니다. 투여량 증가시(특히 1000mg/일 이상) 신경관 결함 발생율이 증가합니다. 임신중 이 약을 투여할 수 밖에 없다면 최소한의 효과적인 1일 용량을 여러 번 분할하여 투여하고(특히 첫 3개월 동안) 서방형 제제의 사용을 고려하여야 합니다. 투여량을 일정하게 유지하지더라도 이 약의 혈중 농도는 임신기간 동안 상당히 변동될 수 있으므로 정기적인 혈중농도 모니터링이 필요함니다.
- 이 약을 투여받은 어머니에서 태어난 신생아에서 급만증상이 보고되었습니다.
- 유아에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중 농도의 1~10% 정도 이나 사립의 모유유으로 이행할 수 있으므로 부득이 투여할 경우에는 수유를 중단 합니다.
- 소아에 대한 투여

이 약을 3세 미만의 유아에게 투여할 경우에는 치료상의 유익성이 간손상에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 단독 투여할 수 있습니다. 3세 미만의 간독성의 위험성이 있으므로 유아에게 살리실산 유도제를 병용투여하지 않습니다. 특히 선천성 대사장애, 정신적지체를 수반하는 중증의 발작성 질환 및 기질성 뇌질환이 있는 소아에 있어서 치명적인 간독성의 위험이 시사된 바 있습니다. 신생아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않습니다.
- 고령자에 대한 투여

이 약은 혈장알부민과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알부민이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량을 유의하게 신중히 투여합니다. 또한 연용증에 투여량을 결정할 감량하여 투여를 중지하면 간질증침상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여합니다.
- 과량투여시의 처리
 - 과량투여시 나타나는 특징적인 증상은 착란, 진정, 심하빈 혼수, 근육력증, 반사 저하 또는 무반사입니다. 개별 증례에서 저혈압, 동공수축, 실험관계와 호흡기계 질환, 저부종, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고되었습니다. 과도하게 과량투여시 사망한 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 혈중농도가 높은 경우 비정상적인 신경 반응과 행동변화가 나타납니다. 매우 높은 혈중 농도에서는 발작이 보고된 바 있습니다.
 - 과량 투여시의 처리로는 다음과 같습니다.：위해제(과량투여후 10~12시간 전에 시행해야만 효과적입니다)나 위세척이나 구도의 유출성은 약물 투여후의 경과 시간에 따라 변화합니다) 삼투성 이뇨, 심장 및 호흡기 기능 모니터링, 중증의 경우에는 부식 또는 치환수액을 합니다. 과량투여시 단백질 결합력이 없는 약물의 분해는 높으며, 혈액 투석 또는 혈액관류를 통한 직접적 혈액투석은 약물을 현저히 제거할 수 있습니다. 적절한 요배설 유지를 위한 특별한 주의와 일관적 보조 방법을 병행하여 실시합니다. 남독순이 효과적일 경우도 있습니다. 이온교환 수지에 환자에게 남독순이 이 약의 항간질 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다. 과량투여시 사망할 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 사망에 고되었으나, 발프로산 농도 최고 2120mg/ml부터 회복되었습니다.

【저장방법】

• 200mg정：자광면 기밀용기
• 300mg정：기밀용기, 실온보존
※ 이 약의 주성분은 **인습성이 강하므로 조제(특히 다른 약제와 혼합제제)** 및 **보관에 주의하시기 바랍니다.**

【포장단위】

• 200mg정：30, 100정

• 300mg정：30, 100, 500정

【제품문의처】 소비자 상담실：080-587-7575(수신자 요금부담)

※ 유통과정 중 사용기한이 경과되었거나 변질·변태 또는 소손된 제품은 약국개설자 및 약물관리매점자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

※ 본의약품은 엄격한 품질관리를 꾀한 제품입니다.

일정서 개정년월：2009.12

http://www.myungnph.co.kr

OTT 1209-26