전문의약품

항경련제

올트릴 주 400mg 주사액 150/300mg

(발프로산나트륨)

Oltril Intravenous Inj.

정맥주사용

분류번호 : 113(항전간제)

올트릴주/주사액은 Sodium valproate제제로서 뇌내 억제성 신경전달물질인 GABA 농도 증가를 주작용기전으로 하는 항경련제입니다.

올트릴주/주사액은 간질발작으로 인한 혼수상태나 수술후, 외상후 발작과 같이 경구투여가 곤란한 경우에 사용할 수 있는 제제입니다.

또한 본제는 타제제에 비해 진정 등의 중추신경계 부작용이나 국소자극 등의 부작용이 비교적 적은 항경련제입니다.

【원료약품 및 그 분량】

○ **올트릴주** : 1바이알 중
발프로산 나트륨(Sodium valproate)(약전) ······ 400mg
＊별첨용제 : 1앰플 중 주사용수(약전) ······ 4.0mL
○ **올트릴주사액** : 1앰플 중
발프로산 나트륨(Sodium valproate)(약전) ······ 150mg/1.5mL, 300mg/3mL

【성상】

○ **올트릴주** : 미백색 동결건조 분말을 함유한 무색투명한 바이알에 용매를 함유하는 무색투명한 앰플이 첨부된 주사제
○ **올트릴주사액** : 무색투명한 액이 든 무색투명한 앰플주사제

【효능·효과】

1. 간질[결신발작(소발작), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 간질에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료
2. 수술후 및 외상후의 발작

【용법·용량】

○ **올트릴주**

조제법 : 첨부된 용제 4mL를 바이알에 주입한 후 용해하여, 적정 용량을 사용합니다. 조제된 용액의 발프로산나트륨 농도는 95㎎/mL입니다. 이 약은 천천히 정맥 주사하거나 생리식염 주사액, 5% 포도당 주사액 또는 포도당 생리식염 주사액을 별도의 정맥관을 사용하여 함께 투여합니다.

○ **올트릴주사액**

이 약은 천천히 정맥주사 하거나 생리식염 주사액, 5%포도당 주사액 또는 포도당 생리식염 주사액을 별도의 정맥관을 사용하여 함께 투여합니다.

1. 성인 : 환자의 체중에 따라 보통 400~800㎎(최고 10㎎/㎏)을 지속적이거나 반복적으로 3~5분에 걸쳐 천천히 정맥주사합니다. 정맥주사후 1일 최고 2500㎎범위내에서 지속적이거나 반복적으로 정맥내 주입합니다.
2. 소아 : 1일 용량은 보통 체중 ㎏당 20~30㎎이며, 용법은 성인의 경우와 동일합니다. 충분한 효과가 나타나지 않을 경우 체중 ㎏당 40㎎까지 증량 투여할 수 있으나, 혈중 발프로산 농도의 측정이 가능한 경우에 한합니다. 1일 용량으로 체중 ㎏당 40㎎을 초과할 경우에는 혈액검사 등의 임상검사를 실시합니다.
3. 노인 : 약물동력학적 변화가 수반되지만 임상적 유의성은 경미하며 원칙적으로 성인의 투여방법에 준하되 용량은 간질발작이 조절되는 범위에서 결정합니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
   1) 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 모니터링되어야 합니다.
   2) 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 유효성을 함께 고려합니다.
   3) 때때로 치명적일 수도 있는 심한 간손상이 예외적으로 보고된 바 있습니다. 특히 복합 항경련 치료를 받는 환자의 경우에, 선천성 대사 장애, 퇴행성 질환, 뇌의 기질 장애 또는 정신 지체를 수반한 심한 발작성 질환을 갖는 3세 미만의 소아 및 유아는 위험이 큽니다. 3세 이상에는 발현 빈도가 상당히 감소되며 나이가 듦에 따라 점차로 줄어듭니다. 이러한 환자군에 투여시 이 약을 단독 요법으로 사용해야 하고 특별한 주의가 필요합니다. 대부분 간손상은 치료 첫 6개월(특히 2~12주사이)안에 관찰되었습니다. 조기 진단을 위해서 환자의 증상을 관찰하는 것이 필수적입니다. 심각한 혹은 치명적인 간손상에 앞서 발작 빈도 증가, 육체적 권태감, 식욕감퇴, 상복부 통증, 구토, 다양한 형태의 국소적 혹은 전신적 부종 그리고 기면상태, 탈진, 졸음과 같은 비특이적인 증상들이 선행될 수 있으므로 이러한 증상 발현을 면밀히 모니터해야 합니다. 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 합니다. 이 약 투여시작 전과 투여 후 처음 6개월 동안 정기적으로 간기능 검사가 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)와 더불어 프로트롬빈 수치가 비정상적으로 낮을 경우 약물의 투여를 중지합니다. 살리실산 유도체를 병용할 경우 두 약물이 동일한 대사 경로를 거치므로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
   4) 치명적일 수도 있는 심한 췌장염이 매우 드물게 보고되었습니다. 어린아이에게서 특히 위험하며 나이가 듦에 따라 그 위험성이 줄어듭니다. 중증의 발작, 신경계 이상 또는 항간질약 병용 투여가 위험 인자들입니다. 췌장염을 동반한 간부전 및 신부전은 치명적인 결과를 초래할 위험도를 증가시킵니다. 예외적으로 췌장염이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통이 있는 환자의 경우 신속한 의학적 평가가 이루어져야 합니다. 췌장염인 경우 이 약의 투여를 중지합니다.
   5) 임신할 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.
   6) 앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의해야합니다.(앰플주사제에 한함)
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
   1) 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로이드에 과민증 환자
   2) 간 질환 또는 그 병력이 있는 환자, 현재 간 또는 췌장에 심각한 기능이상이 있는 환자
   3) 간 질환의 가족력이 있는 환자
   4) 이 약 투여중 간기능 장애로 사망한 형제, 자매가 있는 환자
   5) 카바페넴계 항생물질(베타미프론, 메로페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 파니페넴)을 투여중인 환자
   6) 포르피린증 환자
   7) 메플로퀸을 투여중인 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
   1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여합니다. : 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
   2) 췌장장애 또는 선천성 효소 결핍 환자
   3) 골수손상의 병력이 있는 환자
   4) 약물 과민증 환자
   5) 신부전 환자 및 저단백혈증 환자
   6) 혈액응고장애 또는 저혈소판증 환자
   7) 여러 항전간제와의 병용투여가 필요한 유아 및 소아
   8) 중복장애와 심각한 형태의 간질을 가지고 있는 소아 및 청소년
4. 이상반응
   1) 간·담도계 : 자주 간기능 검사치 변화, 드물게 심각한 간 손상이 나타날 수 있습니다.
   2) 정신신경계 : 이 약의 투여기간 동안 발작의 빈도가 증가 또는 그와 관계없이 몇 건의 의식혼미와 기면 상태가 보고되었으며 때때로 일시적인 혼수상태(뇌장애)로까지 이르게 되었습니다. 치료를 중단하거나 용량을 감소하면 그 빈도는 줄어듭니다. 이러한 경우는 대부분 병용투여(특히 페노바르비탈 또는 토피라메이트와의 병용)할 때 또는 이 약의 용량을 갑자기 증가시킬 때 나타납니다. 약물 중단 이후 몇주 내지 몇 개월 후에 가역적인, 잠행성 및 진행성 발현을 하는 인지장애(완전한 치매 증상으로 진행할 수 있습니다.)가 매우 드물게 보고되었습니다. 단편적인 가역적 파킨슨증이 보고된 바 있습니다. 또한, 일시적 그리고/또는 용량과 관련되어 나타나는 체위성 미세 진전 및 졸음이 종종 보고되었습니다.
   또한 진정효과는 발프로산 단독 투여 시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타났습니다. 진정효과는 다른 항간질약의 투여를 감소시키면 소실됩니다. 진전은 발프로산을 투여중인 환자에게서 보고되었으며 용량 의존적이었습니다. 운동실조, 두통, 착란, 경련, 경면, 진전, 실조 드물게 환각, 어지러움, 불면, 불안, 시각이상, 안구진탕, 복시, 고정자세불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구음장애, 감각변화, 과다 침분비 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 발견되면 감량 등 적절한 처치를 합니다. 드물게 발프로산 단독 또는 페노바르비탈과 병용투여한 환자에서 혼수가 나타났으며 고암모니아혈증을 수반한 의식장애가 나타났습니다. 대부분의 환자는 투여를 중지함으로써 증상이 개선되고 회복되었으며 또한 정서적 혼란, 우울, 정신병, 공격성, 행동과다증, 행동치매가 보고되었습니다. 간기능 검사 수치에는 변화를 수반하지 않는 단편적인 중등도의 고암모니아혈증이 특히, 복합요법에서 종종 발생할 수 있으나 투여를 중지해서는 안됩니다. 또한, 신경계증상(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 변화를 보입니다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미합니다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었습니다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없었습니다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었습니다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았습니다.
   3) 소화기계 : 식욕항진을 동반한 비정상적 체중 증가, 복통, 때때로 식욕부진, 위부불쾌감, 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 있으나, 보통 투여를 중지하지 않아도 수일 이내에 사라집니다. 매우 드물게 치명적인 경우를 포함한 췌장염이 보고되었으며, 이러한 경우 즉시 투여를 중지합니다.
   4) 내분비계 : 발프로산을 투여한 환자에서 자주 불규칙한 월경 및 속발성 무월경, 다낭난소증후군, 드물게 가슴비대, 유즙누출증, 안드로겐과다혈증이 보고되었으며 비정상적인 갑상선기능검사도 보고되었습니다.
   5) 피부 및 피하조직 : 자주 일시적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 모발 퇴색(hair fading), 곱슬머리(hair curling), 드물게 피부발진, 다형홍반, 피부점막안증후군(Stevens-Johnson syndrome), 중독성 표피괴사증(Lyell syndrome)이 나타났다는 보고가 있습니다. 발진성 홍반과 같은 피부반응이 이 약 투여시 발생할 수 있습니다.
   6) 근골격계 : 무력증이 보고되었습니다.
   7) 혈액 및 림프계 : 일반적으로, 관련된 임상증상은 없으면서 피브리노겐 또는 응고인자 VIII의 농도 감소 또는 출혈시간의 연장효과가 보고된 바 있으나 보통 과량 투여시 나타납니다. (이 약은 혈소판 응집과정 중 2단계 반응을 억제합니다.) 과글리신혈증이 보고되었으며 이는 비케톤성 과글리신혈증이 있는 환자에는 치명적입니다. 빈혈, 큰적혈구증가, 범혈구감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 용혈성빈혈, 거대적아구증, 과립구감소증, 호산구증가, 혈소판응집능저하, 림프구감소, 호중구감소 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 합니다. 점상 출혈, 좌상, 혈종생성, 진성출혈, 순수 적혈구 무형성증을 포함한 골수부전이 보고되었습니다.
   8) 귀와 미로기관 : 가역적 또는 비가역적인 난청이 드물게 보고되었으나, 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았습니다. 아주 드물게 이명이 나타났습니다.
   9) 신장 및 비뇨생식기계 : 드물게 간질성 신염이 일어날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다. 야뇨증이 매우 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여와 관련되어 단편적인 가역적 판코니 증후군이 발생하였다는 보고가 있으나, 그 작용기전은 아직 알려지지 않았습니다.
   10) 대사 및 영양장애 : 드물게 고인슐린혈증, 인슐린 유사 성장인자 결합단백 I(IGFBP-I) 감소, 체온저하, 매우 드물게 저나트륨혈증, 항이뇨호르몬 분비이상증후군(SIADH)이 나타날 수 있습니다.
   11) 면역계 : 알레르기 반응, 혈관부종, DRESS증후군(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome)
   12) 선천적, 유전적인 질환 : '7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항목 참고.
   13) 기타 : 홍반성 낭창, 혈관염, 알러지 반응, 뇌위축, 치매, 혈뇨, 구갈, 가끔 권태감, 비출혈, 매우 드물게 전신적 또는 국소적 부종이 나타나는 경우가 있습니다. 체중감소 또는 증가가 나타날 수 있는데 체중 증가는 다낭난소 증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링 하여야 합니다. 또한 루푸스양 증후군이 보고되었습니다. 이 약을 정맥투여할 때 투여 후 몇분 이내에 구역 또는 어지러움이 발생할 수 있으나 몇분 이내에 자연적으로 사라집니다.
5. 일반적 주의
   1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 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 보고 될 수 있도록 합니다.
   2) 3세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법이 권장되며, 예외적인 경우에만 일차 선택약으로 사용합니다. 그러나, 이 약 처방 전에 반드시 간손상 또는 췌장염의 위험성에 대한 이 약의 유익성이 평가되어야 합니다. 살리실산 유도체와 병용투여는 간 독성의 위험성 및 출혈 위험성 때문에 3세 미만의 소아에게는 투여를 피합니다.
   3) 어린이의 경우 이 약 투여전, 투여후 6개월 간은 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한번씩 간기능 검사를 실시합니다. 이 약 투여전에는 혈소판을 포함하여 전체 혈구 계산, 응고수치(트롬보플라스틴 시간), 혈청 아밀라제, AST, ALT, 알카린포스파타제, 총 빌리루빈, 단백질, 혈당 검사를 하고, 이 약 투여중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한 전체 혈구계산(혈소판 포함) 및 간 아미노트랜스퍼라제 검사로 충분합니다. 다만, 두번의 검사중 한번 정도는 응고 수치를 검사합니다. 투여 후 1년이 경과한 후에는 일반적으로 일년에 2~3회 정도 검사합니다.
   4) 청소년과 성인의 경우 치료시작전과 치료시작후 처음 6개월간 정기적으로 간기능 검사를 실시합니다. 다른 항간질약과 마찬가지로 특히 투여 초기에 특별한 임상증상 없이 간효소치의 일시적 증가현상이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우 보다 철저한 생물학적 검사(프로트롬빈치 포함)가 실시되어야 합니다. 적절한 시기에 용량조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시합니다. 또한 간장애와 함께 급격한 의식장애가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 즉시 적절한 처치를 합니다. 심각한 간 기능장애 혹은 췌장손상이 나타나면 이 약 투여를 즉시 중단해야 합니다. 3배까지 증가한 AST와 ALT수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼린포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있습니다.
   5) 연용중에는 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 하는 것이 바람직합니다.
   6) 치료 시작전이나 수술전, 그리고 자연적으로 멍이 들거나 출혈이 있는 경우 혈액검사(혈소판을 포함한 혈구수 측정, 출혈시간, 응집기능검사)를 실시합니다.
   7) 신부전 환자의 경우 유리 발프로산의 혈중농도가 증가하므로 감량합니다. 이 때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 인식될 수 있으므로 임상 모니터링 결과에 따라 용량을 조절하여야 합니다.
   8) 이 약 투여중에 극히 예외적으로 면역이상이 보고되었으나 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자에는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다.
   9) 예외적으로 췌장염이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통 및 구역, 구토 또는 식욕부진 등과 같은 위장관계 증상이 있는 환자의 경우 췌장염의 진단이 이루어져야 하며 췌장 효소치가 상승할 경우 투여를 중지하며 다른 치료법으로 대체합니다.
   10) 원인 불명의 간-위장관 장애(식욕부진, 구토, 세포 붕괴 에피소드), 기면 또는 혼수의 병력이 있거나 정신 지체를 갖는 소아 또는 신생아 또는 유아 사망의 가족력이 있을 경우 대사 기능검사 및 특히, 공복시 및 식후 암모니아혈증 검사가 발프로산염 투여전에 실시되어야 합니다.
   11) 단독치료인 경우 1주일 동안 최적용량에 도달하도록 2~3일 간격으로 증량합니다. 다른 항간질약과 병용투여할 경우 2주일 동안 최적용량에 도달하도록 천천히 증량합니다.
   12) 이 약은 주로 신장을 통하여 배설되며 일부는 케톤체로서 배설되어 당뇨병 검사시 위양성 결과를 나타내기도 합니다. 발프로산과 연관된 갑상선 기능 검사의 변화가 보고되었으나, 임상적 유의성은 밝혀진바 없습니다.
   13) 정신장애가 자살적인 관념작용으로 발현될 수 있으므로 치료 초기에는 위험성이 높은 환자에 대해 철저한 감독이 수반되어야 합니다.
   14) 이 약은 중추신경억제작용(졸음)을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경억제제(알코올, 벤조디아제핀계 약물 등), 다른 항경련요법제와 병용투여한 경우에 나타날 수 있으므로 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다.
   15) 연용중에 있어서 투여량을 급격히 감소하여 중지하는 경우 간질 중첩상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 합니다. 또한 고령자 및 쇠약 환자의 경우에는 특히 주의합니다.
   16) 이 약은 혈장 암모니아 농도를 높일 수 있습니다(고암모니아혈증). 발작 빈도 증가 및 무감동, 졸음, 구토, 저혈압 증상이 나타나면 혈장중 암모니아 및 발프로산 농도를 확인해야 합니다. 필요한 경우 용량을 줄입니다.
   17) 요소회로 효소 결핍이 의심되면, 이 약으로 인한 고암모니아혈증의 위험성 때문에 투여 시작 전에 대사기능 검사를 시행하여야 합니다. 요소회로 효소가 부족한 환자는 이 약이 권장 되지 않습니다. 의식 혼미 또는 혼수와 관련된 고암모니아혈증이 이러한 환자에서 몇몇 관찰되었습니다.
   18) 이 약 투여 초기에 환자들이 체중증가에 대한 위험성을 인식하고 이를 최소화하기 위해 적절한 대책(주로 식이요법)을 세울 수 있도록 하여야 합니다.
   19) 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 효소치 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 모니터링해야 합니다.
   20) 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.
6. 상호작용
   1) 경련 유발 약물 또는 간질의 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(페노치아진 및 뷰티로페논), 메플로퀸, 부프로피온, 트라마돌 등이 있습니다.
   2) 카바페넴계 및 모노박탐계 항생제(메로페넴, 베타미프론, 실라스타틴, 파니페넴, 이미페넴(외삽법), 아즈트레오남(외삽법)) 또는 리팜피신을 투여중인 환자 : 이 약의 혈중 농도를 저하시켜 간질 발작이 재발할 수 있습니다. 만약 이러한 항생제들과 이 약의 병용투여 및 투여 중단시에 임상적 모니터링, 이 약의 혈중농도 검사 및 필요하다면 발프로산염의 용량 조절이 권장됩니다.
   3) 이 약은 발프로산으로 대사되므로 발프로산의 과량 투여를 막기 위하여 동일한 대사과정을 거치는 다른 약물(예 : 디발프로산염, 발프로미드)과 병용투여하지 않도록 합니다.
   4) 이미프라민 항우울약은 경련발작을 유발할 수 있으므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항간질약의 용량을 조절할 필요가 있습니다.
   5) 이 약은 페노바르비탈의 혈중농도를 증가시키기 때문에(간대사를 억제함) 특히 소아에게서 진정작용이 나타날 수 있습니다. 또한 페노바르비탈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 병용투여시에는 처음 15일 동안 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 만약 진정작용이 나타나면 즉시 페노바르비탈의 용량을 감소시키고 혈중농도를 체크합니다. 발프로산은 청소율 감소의 원인이 될 수 있다는 증거가 있습니다. 이러한 현상은 심한 중추신경계 쇠약을 초래할 수 있습니다(페노바르비탈 1회 60mg 투여시 반감기 50% 증가, 혈장 청소율 30% 감소). 발프로산과 페노바르비탈의 병용이 바르비탈염 또는 발프로산 혈청치의 현저한 상승없이 중추신경계 쇠약을 일으킨다는 보고도 있습니다. 바르비탈염 병용요법을 받고 있는 모든 환자는 신경계 독성에 대해 면밀히 모니터합니다. 가능한 한 바르비탈산염 혈중농도를 측정하여야 하며, 필요시에는 바르비탈산염 용량을 적절하게 감량합니다.
   6) 이 약은 프리미돈의 혈중농도를 증가시켜 프리미돈의 부작용(예를 들어 진정작용)을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여시에 없어집니다. 또한 프리미돈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 특히 병용투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 진정 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링합니다.
   7) 발프로산과 페니토인의 병용투여시 발작의 악화에 대해 보고되었습니다. 대부분의 연구는 페니토인 총 혈중농도의 감소를 기술하고 있습니다. 그러나 페니토인 총 혈중농도의 증가도 보고되었습니다. 페니토인 총 혈중농도는 초기에 감소하고 이후에는 증가한다고도 보고되었습니다. 유리형 페니토인과 단백결합 페니토인의 혈중 농도비의 증가와 함께 페니토인 총 혈중농도는 감소한다고 보고되었습니다. 페니토인의 용량은 임상측면의 요구에 따라 조절되어야 합니다. 특히 유리형 페니토인의 증가로 과량투여에 의한 증상이 나타날 수 있으므로(발프로산은 페니토인 대신 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 두 항간질약의 용량을 조절합니다.
   8) 효소유도 효과를 가진 항간질약(페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀 포함)은 발프로산 나트륨의 혈중농도를 감소시키므로 병용투여시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 합니다. 이러한 효소유도 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가 시킬 수 있습니다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용투여시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상독성이 보고된 바 있습니다. 따라서, 특히 병용투여 초기에 임상모니터링이 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절합니다.
   9) 이 약은 혈중 지도부딘의 농도를 증가시켜 지도부딘의 독성을 증가시킬 수 있습니다.
   10) 메플로퀸은 발프로산의 대사를 증가시키며 경련효과를 가지고 있으므로 병용 투여시 간질성 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여하지 않습니다.
   11) 이 약과 항응고제(와파린) 또는 아스피린을 병용투여할 경우 출혈 경향이 증가할 수 있습니다. 아스피린은 또한 발프로산의 혈장단백 결합을 감소시킬 수 있습니다. 따라서 정기적으로 혈액응고상을 모니터링하는 것이 바람직합니다. 발열 및 통증이 있는 경우, 특히 유아에는 이 약과 아스피린을 병용투여해선 안됩니다.
   12) 시메티딘, 플루옥세틴 또는 에리스로마이신과 병용투여할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 혈중농도가 증가할 수 있습니다.
   13) 일반적으로 발프로산나트륨은 효소유도 효과가 없습니다. 따라서 호르몬에 의한 피임요법을 받고 있는 여성에게서 에스트로겐-프로게스테론 제제의 효과를 감소시키지 않습니다.
   14) 비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 항응고제와 병용 투여할 경우 프로트롬빈 농도에 대한 면밀한 조사가 실시되어야 합니다.
   15) 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 조절합니다.
   16) 발프로산은 알코올의 중추신경계 억제작용을 증가시킬 수 있습니다.
   17) 알코올을 포함하여 간독성 가능성이 있는 약물과 병용시 간 독성이 악화될 수 있습니다.
   18) 이 약과 클로나제팜의 병용은 결신 발작의 병력을 가진 환자에서 결신 상태를 유발할 수 있습니다.
   19) 건강한 지원자에게 에토석시미드 500mg과 발프로산(800~1,600mg/일)을 병용투여시 에토석시미드 단독투여에 비해 에토석시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율이 15% 감소하였습니다. 에토석시미드와 발프로산(특히 다른 항간질약과 함께)을 투여중인 환자는 서로의 혈중농도 변화를 모니터해야 합니다.
   20) 펠바메이트는 유리된 발프로산의 혈장 농도를 선형적으로 약 18%까지 용량의존적으로 증가시킬 수 있으므로 임상적 및 실험실적 관찰을 해야 하고 병용투여 및 투여 중단시에 필요하다면 발프로산염의 농도를 조절해야 합니다. 발프로산은 펠바메이트의 혈중농도를 약 50%까지 상승시킬 수 있습니다.
   21) 라모트리진을 발프로산과 병용 투여시 라모트리진의 간대사율이 저하되어 반감기가 26~70시간 증가되었으므로 발프로산과 병용투여시에는 라모트리진을 감량투여합니다. 이 약과 라모트리진을 병용투여시, 발진, 심각한 피부반응(리엘증후군)의 위험이 증가될 수 있으므로 일반적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않습니다. 병용 투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구됩니다.
   22) 정상 성인 남자 지원자에게 발프로산(1회 500mg 1일 2회)과 탄산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용투여시 리튬의 항정상태는 영향이 없었습니다. 리튬과 병용투여시 두 약물의 혈중 농도를 정기적으로 모니터링해야 합니다.
   23) 이 약과 토피라메이트를 동시에 투여할 때 주로 발프로산염에 기인하여 고암모니아혈증 또는 뇌질환 발현의 위험성이 있습니다. 치료 초기 및 징후가 나타날 경우에 더욱 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 요구됩니다.
   24) 코데인과 같은 다른 활성 물질의 대사와 단백결합도 영향받을 수 있습니다.
   25) 니모디핀(경구투여 및 외삽법에 의한 주사투여)과 병용투여시 발프로산염에 의한 대사 감소로 인하여 혈중 농도가 증가하여 니모디핀의 혈압 강하 효과가 증가할 수 있습니다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 일반적으로 항간질약 투여로 인한 기형 발생율은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배 높은 것으로 나타났습니다. 다른 항전간제와의 복합 투여는 기형의 위험성을 증가시킵니다. 따라서 가능하면 단독 요법으로 투여하는 것이 좋습니다. 대부분의 기형은 구순열구와 심혈관계의 기형, 신경관 결함이었습니다. 간질이 있는 산모에게서 태어난 어린아이의 경우 매우 드물게 성장지연이 보고되었습니다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의한 것인지, 산모의 간질 혹은 항간질약의 투여에 의한 것인지 규명하는 것은 불가능합니다. 그럼에도 불구하고, 항간질치료를 갑자기 중지할 경우에 임부의 질환을 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 저산소증을 동반한 강직간대발작 및 간질중첩은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져옵니다. 항간질약을 투여하는 것이 높은 선천성 기형 발현 빈도의 원인과 결과 관계로 간주될 수 없습니다. 선천성 기형의 원인이 약물 투여보다 유전인자 또는 간질 조건이 더 중요할 수 있으므로, 사람에서의 약물 기형 발생에 대한 적절한 자료를 수집하는 데는 내인성 방법론적 문제가 있습니다.
   2) 발프로산은 투여 받는 환자에서 응고 이상이 나타날 수 있습니다. 예외적인 출혈증상이 이 약을 투여받고 있는 임부의 신생아에서 보고되었습니다. 이 출혈 증상은 저섬유소원혈증과 관련이 있습니다. 낮은 섬유소원을 가진 환자가 발프로산을 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 페노바르비탈 및 효소유도 작용이 있는 약물에 의한 Vitamin K 인자의 감소로 나타날 수도 있으므로 주의하여야 합니다. 분만하기 전 임부에 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. 외상성분만은 출혈 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 임신중 발프로산 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 간부전이 보고되었습니다.
   3) 사람에서는 임신 첫 3개월 이내에 이 약을 투여받은 임부에서의 기형발생률은 다른 항간질약에서 보고된 것보다 높지 않았습니다. 발프로산염을 투여받은, 간질을 가진 산모에서 태어난 자손에서 신경관 결함(척추 이분증, 척추수막류)과 남자아이에서 요도하열과 같은 다른 중간선(midline) 결함, 골격계 변형(안면 형태 이상 - 또한 정신지체, 사지기형을 동반한 경우) 그리고 심혈관계 기형을 포함한 선천적 기형이 보고되었습니다. 양측 요골무형성은 드물게 나타나나 발프로산염 함유제제의 특이효과 입니다. 일부 자료는 발프로산염의 자궁내 노출과 성장지연(흔히 두개안면부 이상과 관련이 있습니다.)의 위험성, 특히 언어지능지수에 대한 관련성을 보여주고 있습니다. 이 약으로 인한 신경관 이상(척수수막류, 이분척추 등) 발생 빈도는 약 1~2%입니다. 기형 발생의 조기 탐지를 위해 산전 진단(초음파, 알파태아단백 검사법)이 권장됩니다. 또한 모체의 자궁으로부터 발프로산염에 노출된 어린이에서 자폐 질환이 보고된 바 있습니다.
   4) 임신을 계획하는 여성에게 항간질치료제를 투여할 때는 적절성을 신중하게 검토하여야 합니다. 발프로산염을 투여받고 있는 간질의 임산부에서 신경관 이상에 대한 엽산의 예방 효과는 지금까지 입증되지 않았습니다. 따라서 임신 첫 1개월 동안 노출될 경우에 신경관 결함 또는 기타 기형의 발생 가능성을 알아보기 위하여 전문적인 출산 전 모니터링을 엽산 투여 여부에 관계없이 실시해야 합니다. 또한 적절하다면 신경관 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화 하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 엽산 보조요법을 시작하여야 합니다.
   5) 이 약은 태반을 통과하고 모체보다 태아의 혈장농도가 더 높았습니다. 기형 유발은 1일 총 투여량 및 단회 투여량과 관련이 있습니다. 투여량 증가시(특히 1,000mg/일 이상) 신경관 결함 발생율도 증가합니다. 임신중 이 약을 투여할 수 밖에 없다면 최소한의 효과적인 1일 용량을 여러 번 분할하여 투여하고(특히 첫 3개월 동안) 서방형 제제의 사용을 권장합니다. 투여량을 일정하게 유지하더라도 이 약의 혈중농도는 임신기간 동안 상당히 변동될 수 있으므로 정기적인 혈중농도 모니터링이 필요합니다.
   6) 이 약을 투여받은 어머니에서 태어난 신생아에서 금단증상이 보고되었습니다.
   7) 유즙에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중 농도의 1~10% 정도이나 사람의 모유중으로 이행할 수 있으므로 부득이 투여할 경우에는 수유를 중단합니다.
8. 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 살리실산유도체를 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.
9. 고령자에 대한 투여
   이 약은 혈장알부민과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알부민이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여합니다. 또한 연용중에 투여량을 급격히 감량하여 투여를 중지하면 간질중첩상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여 합니다.
10. 과량투여시의 처치
   1) 과량투여시 나타나는 특징적인 증상은 착란, 진정, 심하면 혼수, 근무력증, 반사저하 또는 무반사입니다. 개별 증례에서 저혈압, 동공수축, 심혈관계와 호흡기계 질환, 뇌부종, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증이 보고되었습니다. 과도하게 과량투여시 사망한 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 혈중농도가 높을 경우 비정상적인 신경 반응과 행동변화가 나타납니다. 배우 높은 혈중 농도에서는 발작이 보고된 바 있습니다
   2) 과량 투여시의 처치로는 다음과 같습니다. : 삼투성 이뇨, 심장 및 호흡기 기능 모니터링, 중증의 경우에는 투석 또는 치환수혈을 합니다. 과량투여시 단백과 결합하지 않는 약물의 분획은 높으며, 혈액 투석 또는 혈액관류를 더한 직렬식 혈액투석은 약물을 현저히 제거할 수 있습니다. 적절한 요배설 유지를 위한 특별한 주의와 일반적 보조 방법을 병행하여 실시합니다. 날록손이 효과적인 경우도 있습니다. 이론적으로는 간질 환자에게 날록손이 이 약의 항간질 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다. 과량투여시 사망할 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 사망예가 보고되었으나, 발프로산 농도 최고 2,120㎍/ml부터 회복되었습니다.
11. 적용상의 주의
   1) 최적용량은 보통 간질발작의 상태에 준하여 결정되며, 혈중농도는 정기적으로 실시하지 않아도 됩니다. 그러나 치료효과가 발현되지 않거나 부작용이 예상되는 경우에는 혈중 농도를 측정하는 것이 도움이 될 수 있습니다.
   2) 이 약의 치료적 유익성은 발프로산의 총 혈중농도와 분명하게 확실하게 관련되지 않을 수도 있습니다. 보고된 유효농도는 대개 40-100mg/L(278-694 ㎛ol/L)이며, 샘플 채취 시간 및 약물과의 병용 여부에 따라 달라집니다. 유리 약물의 농도는 대개 전체 혈중 농도의 6-15%이며, 이 범위를 초과할 경우에는 부작용 발생률이 증가될 수 있습니다. 발프로산나트륨의 반감기는 대개 8-20시간으로 보고 되어 있습니다.
   3) 동결건조 분말은 25℃이하에 보관하고 관주 용액은 조제후 사용하기 전까지 2-8℃에 보관하며, 조제후 24시간이 경과된 경우 잔여액은 폐기시킵니다. 이 약은 다른 정맥주사용 약물이 들어 있는 I.V.line을 사용하지 않습니다. 관주 용액은 PVC, polythene 또는 유리용기에 넣어서 사용하는 것이 좋습니다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
   1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
   2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.
13. 기타
   1) 발암성 : 발프로산 0, 80, 170mg/kg/day를 랫트와 마우스에게 2년간 투여한 결과, 비록 2종 모두에서 신생물이 관찰되었으나, 주된 조사 결과는 고용량을 투여한 수컷 랫트에서의 피하섬유육종 발현이 통계적으로 유의성 있는 증가를 나타냈으며 숫마우스에서는 용량 의존적으로 양성폐선종이 통계적으로 유의한 결과를 나타냈습니다. 사람에 대한 이들 현상의 유의성은 현재 알려지지 않았습니다.
   2) 돌연변이 : 세균 및 포유동물이 신체에 대한 연구에서 이 약에 대한 돌연변이 잠재성의 증거가 없었습니다.
   3) 생식 : 유년 또는 성숙한 랫트와 개를 사용한 만성 독성 연구에서 랫트에서의 200mg/kg/day이상의 용량 및 개에서의 90mg/kg/day 이상의 용량에서 정자 형성의 감소와 고환위축이 나타났습니다. 랫트에서의 1단계 생식 시험은 60일 동안 350mg/kg/day까지 복용시켜도 수정에는 영향이 없었습니다. 사람에 있어서의 고환 발달, 정자 생성과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았습니다.
   4) 발프로산은 마우스, 랫트, 토끼에서 기형을 유발하는 것으로 나타났습니다.
   5) 몇몇 시험관 내 시험에서 이 약이 HIV 바이러스 복제를 촉진한다는 보고가 있었으나 임상적 중요성은 확인되지 않았습니다.

【저장방법】 밀봉용기, 실온(1-30℃)보관

【포장단위】
○ **올트릴주** : 1, 10바이알(별첨용제 포함)
○ **올트릴주사액** : 앰플(1.5mL, 3mL)×10 앰플

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

※ 유통과정 중 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 설명서 개정년월 : 2009.04

---

http:// www.myunginph.co.kr
OTI 0409-15

제조판매원
명인제약주식회사
경기도 화성시 팔탄면 노하리 186-1