

프로막정

(발포로산마그네슘)

Promag Tab.

분류번호 : 113(항간간제)

프로막정은 간질치료제 중에서 가장 광범위하게 사용되는 발프로산과 내인성 항경련성분인 마그네슘을 결합시켜 환자의 대장장과 체액의 양분성을 향상시킨 제제입니다. 발프로산염의 특징인 광범위한 효능을 그대로 유지하기 때문에 소말라, 무분발라, 정신운동성 발작 등 다양한 형태의 간질에 우수한 효과를 나타냅니다.

【원료약품 및 그 분량】1정 중
발포로산마그네슘(Magnesium valproate)(복합규제)..... 200, 300, 500mg

【성상】200, 300mg, 500mg정 - 흰색의 타원형 장용성 필름코팅정제

【효능·효과】간질[전신발작(소말라), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 간질에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료

【용법·용량】성인 1일 800~1,500mg을 2~3회 분복

【사용상의 주의사항】

- 간고
- 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 처방받은 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.
- 때때로 지혈적인 수도 있는 심한 간손상이 예외적으로 보고된 바 있습니다. 특히 복합 항경련 치료를 받은 환자의 경우에, 선천성 대사 장애, 퇴행성 질환, 뇌의 기질 장애 또는 정신 지체로 수반한 심한 발작성 질환을 갖는 3세 미만의 소아 및 유아는 위험이 큼니다. 3세 이상에는 발현 빈도가 상당히 감소되나 나이가 들며 점차 절자로 줄어 듭니다. 이러한 환자군에 투여시 이 약을 단독 요법으로 사용해야 하고 특별한 주의가 요구됩니다. 대부분의 간손상은 치료 시작 3개월(특히2~12주 사이) 안에 관찰되었습니다. 초기 진단을 위해서 환자의 증상을 관찰하는 것이 필수적입니다. 심각한 혹은 지혈적인 간손상에 앞서 발작 빈도 증가, 육체의 권태감, 식욕감퇴, 상복부 불통, 구토, 다양한 형태의 국소 적 혹은 전신적 부종 그리고 기분상대, 탈진, 졸음과 같은 비특이적인 증상들이 선행될 수 있으므로 이러한 증상 발현을 면밀히 모니터링해야 합니다. 환자되는 어린이인 경우 가능한, 이러한 증상이 나타났면 즉시 어떠한 증상이라도 의사에게 보고되어야 하며, 의사는 임상징후 및 간기능에 대한 생물학적 검사들 포함한 조사를 즉시 수행하여야 합니다. 이 약 투여시 치료 투여후 처음 6개월 동안 정기적으로 간기능 검사를 실시되어야 합니다. 임상에서 단계적 환자를 변경하는 검사, 특히 프로토타롬빈율(prothrombin rate)이 가장 유효합니다. 다른 생물학적 비정상성치(피브리노겐과 응집 인자의 감소, 빌리루빈 농도의 증가, 트랜스아미나제의 상승)과 더불어 프로토타롬빈 수치가 비정상적으로 낮을 경우 약물의 투여를 중지합니다. 살리실산 유도제를 병용한 경우 수 약물이 동일한 대사 경로를 가지므로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
- 지혈적인 수도 있는 심한 해열증이 매우 드물게 보고되었습니다. 어린이에게서 특히 위험하며 나이가 들수록 더 위험성이 줄어듭니다. 증상의 발작, 신경계 이상 또는 항간질약 병용 투여가 위험 인자들과 관련이 없습니다. 해열제를 동반한 간부전 및 신부전은 지혈적인 결과를 초래한 위험도를 증가시킵니다. 예외적으로 해열증이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통이 있는 환자에서 치료 수칙을 의학적 평가가 이루어져야 합니다. 해열제인 경우 이 약의 투여를 중지합니다.

- 임신할 가능성이 있는 여성에 대한 사용여부는 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 계획하지 전 뿐만 아니라 이 약을 처음으로 처방받기 전에도 이루어져야 합니다.
- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로미드에 과민증 환자
 - 간 질환 또는 그 병력이 있는 환자, 현재 간 또는 해열에 심각한 기능이상인 있는 환자
 - 간 질환과 간염이 있는 환자
 - 이 약 투여중 간기능 장애로 사망한 형태, 자살에 있는 환자
 - 카바페메이트항생물질(페타미돈, 메로페뎀, 이미페뎀, 실라스타틴, 파니페뎀)을 투여중인 환자
 - 프로피리온 환자
 - 메돈린을 투여중인 환자

다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 다음 환자에는 투여하지 않는 것은 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여합니다 : 입부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 해열장애 또는 선천성 쇼크 경련 환자
- 골수순상의 병력이 있는 환자
- 약물 과민증 환자
- 신부전 환자 및 지단백혈증 환자
- 혈액응고장애 또는 지혈소인자 결핍 환자
- 여러 항간질약과의 병용투여가 필요한 유아 및 소아
- 중독증상과 심각한 형태의 간질을 가지고 있는 소아 및 청소년
- 간상염
- 간상염 : 자주 간기능 검사치 변화, 드물게 심각한 간 손상이 나타날 수 있습니다.
- 전신성간경 : 이 약의 투여기간 동안 발작의 빈도가 증가 또는 그와 관계없이 몇 년의 의식혼란과 기면 상태가 보고 되었으며 때때로 일시적인 발작(대뇌정전)로까지 이르게 되었습니다. 치료를 중단하거나 용량을 감소하면 이 증상은 줄어듭니다. 이러한 증상은 대부분 병용투여(특히 페노바르비탈 또는 토피라마이드와의 병용)할 때 또는 이 약의 용량을 갑자기 증가시킬 때 나타납니다. 약물 중단 이후 몇주 내지 몇개월 후에 가역적인, 잠정성 및 전질성 발현을 하는 인지장애(완전한 지체 증상으로 진행 할 수 있습니다.)가 매우 드물게 보고되었습니다. 단편적인 가역적 파킨슨증이 보고된 바 있습니다. 또한, 일시적 그리고/또는 용량과 관련되어 나타나는 체위성 비제 진전 및 졸음이 종종 보고 되었습니다. 또한 진전증상은 발프로산 단독 투여 시에도 나타났으나, 대부분 병용시에는 발작이 없는 환자에서 자주 나타났습니다. 진전증상은 다른 항간질약의 투여를 감소시키면 소실됩니다. 진전은 발프로산을 투여중인 환자에서서 보고 되었으며 용량 의존적이지 않습니다. 운동성, 두통, 갈증, 경련, 경면, 전진, 드물게 환각, 이치저각, 복통, 불안, 시각이상, 안구진동, 복시, 고지각제불증, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구토증상, 감각장애, 착각, 지훈배 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 발견되면 즉시 적절한 처치를 합니다. 드물게 발프로산 단독 투여 중 페노바르비탈과 병용투여한 환자에서 혼수가 나타났으며 고암모니아아혈증을 수반한 임상징후가 나타났습니다. 대부분의 환자는 투여를 중지할 정도로 증상이 개선되고 회복되었습니다. 또한 정신적 혼돈, 우울, 정신병, 급격성, 행동장애와 관련된 것이 보고 되었습니다. 간기능 검사 수치 여는 변화로 투여하지 않는 단편적인 증상의 고암모니아아혈증 또는 부합요법에서 종종 관찰할 수 있으나 투여를 중지해서는 안됩니다. 또한, 신경계 증상(흔수로 진전 가능성 있음)과 관련되어 나타나는 고암모니아아혈증 이 보고된 바 있습니다. 이러한 경우, 추가적인 검사 가 고려되어야 합니다. 항간질약의 용량을 치료할때는 간기능 검사결과, 유출증의 발현 또는 약물 및 기분과 행동의 비정상적인 변화들 포함하여 치료기간 중 2개의 지혈소인자 또는 지혈성분들의 위험을 보았습니다. 12세의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발현율은 27.86% 인데 치료기간과 비교시 2배의 지혈소인자 또는 지혈성분들의 위험을 보았습니다. 12세의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 발현율은 27.86% 인데 항간질약 치료기간에서 0.63%였고, 16029명의 유아 투여 환자에서는 0.21%의 위험입니다. 이는 치료받은 500명 환자 중 한명은 자살충동 또는 자살충동은 보인것을 의미합니다. 두 약물 치료 환자에서 4명의 자살이 있었고, 이들 자살환자에서의 자살은 일일입니다. 그러나, 자살 예후나 치료 폐이 이 약의 자살의 연관성을 결론짓는 수는 없습니다. 항간질약 부유에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물과 용량 및 시작 초기 1개월에 관찰되었고 치료기간 동안 자주 발생되었습니다. 대부분의 임상시험은 24시간 이상을 초과할 수 있었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11명의 항간질약에서 일관적으로 있습니다. 다양한 환자군기와 사용방법을 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았으나 있습니다.
- 소아에게 : 식욕항진증 동반한 항간질제 제제중과, 특히, 때때로 식욕부전, 위부부팽만, 변비 또는 드물게 구토를 동반하여 나타나는 경우가 있으므로 이상이 나타나는 경우에는 감당하는 수 적절한 처치를 합니다. 구토, 위통, 구토, 설사와 같은 위장장애는 임상적으로 투여 초기에 종종 나타날 수 있으나, 보통 투여를 중지하지 않아도 수일 이내에 사라집니다. 매우 드물게 치명적인 경우를 포함한 급성 해열증 이 보고 되었으며, 이러한 경우 즉시 투여를 중지합니다.
- 내분비계 : 발프로산을 투여한 환자에서 자주 불규칙한 월경 및 후발성 무월경, 다낭난소증후군, 드물게 가슴비대, 유즙유출증, 안드로겐과다 증증이 보고 되었으며 비정상적인 갑상선기능지침도 보고 되었습니다.
- 피부 및 피부조직 : 자주 일지적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 모발 퇴색(hair fading), 굴곡비대(hair curling), 드물게 피부발진, 다형홍반, 피부 발진양증후군(스티븐스 증후군), 중독성 표피괴사증(리델 증후군)이 나타났다는 보고가 있습니다. 발진성 증후반 같은 피부부종이 이 약 투여시 발생할 수 있습니다.
- 근골격계 : 무력증이 보고되었습니다.
- 혈액 및 림프계 : 일반적으로, 관련된 임상증상은 일면서 피브리노겐 또는 응고인자 VIII의 농도가 감소 또는 출혈성인자의 연장효과가 보고 된 바 있으나 보통 과량 투여시 나타났습니다.(이 약은 혈소판 응집력 중 2단계 반응을 감소시킵니다.)과금리응집력이 보고 되었으며 이는 비특이적 과금리응집력이 있는 환자에서 지혈적입니다. 빈혈, 콘크리트구상, 병혈구상소, 병혈구상소, 용혈성빈혈, 기체적구상소, 과립구감소증, 조산구상소, 혈소판응집장애, 림프구감소 등도 나타날 수 있으므로 중독에 관한보고 이어서 나타나는 경우에는 감감, 휴약 후 적절한 처치를 합니다. 정상 출혈, 부종, 혈중성상, 정상출혈, 순수 적혈구 무형성증을 포함한 골수부전도 보고 되었습니다.
- 간독 및 기관지 : 가역적 또는 비가역적인 난창이 드물게 보고되었습니다. 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았습니다. 아주 드물게 이환이 나타났습니다.
- 신장 및 비효생식기계 : 드물게 간질성 신염이 일어날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다. 아노증에 비해 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여와 관련되어 단편적인 가역적 관크노 증후군이 발생하였다는 보고가 있으나, 그 작용기전은 아직 알려지지 않았습니다.
- 태아 및 영생장애 : 드물게 고인산염증후, 인슐린 유사 성장인자 결핍장애(IGFBP-II)감소, 체온저하, 매우 드물게 제나트륨혈증, 항노호 호르몬 분비이상 증후군(SAHU)이 나타났을 수 있습니다.
- 면역계 : 알레르기 반응, 혈관염, 과민성 쇼크(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome)
- 신경계, 운동지체 : 발작, 혈관염, 두뇌 수유부에 대한 투여 후 발목 붓기
- 기타 : 구강성 나창, 혈전증, 알라지 반응, 뇌외출혈, 혈전, 혈구, 가슴 권태감, 비특이적 증후, 매우 드물게 전신적 또는 국소적 부종이 나타나는 경우가 있습니다. 체중 증가, 또는 증가가 나타날 수 있는데 체중 증가는 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링 하여야 합니다. 매우 투약후 증후군이 보고되었습니다.

- 일반적 주의
 - 환자 및 보호자에게 항간질약이 유용성의 경우 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 증상이 발현될 경우 즉시 의료전문기관에 보고할 수 있도록 합니다.
 - 2세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법이나 선제요법이나 사용합니다. 그러나, 이 약 처방 전에 반드시 간손상 또는 해열증의 위험성에 대해 이 약의 유익성이 평가 되어야 합니다. 살리실산 유도제와 병용투여는 간 독성의 위험성 및 출혈 위험성 때문에 3세 미만의 소아에게는 투여를 피합니다.
 - 어린이의 경우 이 약 투여 후 6개월은 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한회씩 간기능 검사를 실시합니다. 이약 투여 전에는 혈소판에 영향을 미치는 전제 혈구 검사, 응고 수치(트롬보플라스틴 시간), 혈청 아밀라제, AST, ALT, 알카라인포스파타제, 총 빌리루빈, 단백질, 혈당 검사를 하고, 이 약 투여 중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한 전제 혈구 계산(혈소판 포함) 및 간 아미노트랜스퍼라제 검사로 간기능을 모니터링 합니다. 3세에서는 투여를 즉시 중단해야 합니다. 20개월까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼라인포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있습니다.
 - 임용증상은 정기적으로 신기능검사와 혈액기능검사를 하는 것이 바람직합니다.
 - 치료 시작전이나 수술전, 그리고 자연적으로 많이 듣거나 출혈이 있는 경우 혈액 검사(혈소판을 포함한 혈구수 측정, 출혈시간, 응집기능검사)를 실시합니다.
 - 신부전 환자의 경우 유리 발프로산의 혈중농도가 증가하므로 감당합니다. 이 때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 인식될 수 있으므로 임상 모니터링 결과에 따라 용량을 조절하여야 합니다.
 - 이 약 투여중간에 체액 체위적으로 면역이상성 보고 되었으나 전신성홍반성투푸스(SLE) 환자에는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상회 할தாக 판단되는 경우 투여를 중단해야 합니다.
 - 예외적으로 해열증이 보고되었습니다. 따라서 급성 복통 및 구토, 구토 또는 신부전 등 증상은 매우 위험한 증후가 나타날 수 있습니다.
 - 월이 불규칙 간기능장애(예:식욕지, 응고 수치(트롬보플라스틴 시간), 혈청 아밀라제, AST, ALT, 알카라인포스파타제, 총 빌리루빈, 단백질, 혈당 검사)를 하고, 이 약 투여 중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한 전제 혈구 계산(혈소판 포함) 및 간 아미노트랜스퍼라제 검사로 간기능을 모니터링 합니다. 3세에서는 투여를 즉시 중단해야 합니다. 20개월까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼라인포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있습니다.
 - 단독 치료인 경우 1주일 동안 최대 용량에 도달하도록 2~3일 간격으로 증량합니다. 다른 항간질약과 병용투여할 경우 2주일 동안 최대 용량에 도달하도록 천천히 증량합니다.
 - 이 약은 주로 신장을 통하여 배설되는 케톤체로서 배설되어 담뇨병 환자시 위험성 결과를 나타내기도 합니다. 발프로산과 연관된 갑상선 기능 저하증의 위험이 보고 되었으며, 임상적 유익성은 밝혀지지 않습니다.
 - 전신성간경과 자살적인 관련성증후로 발전할 수 있으므로 치료 초기에는 많은 환자에 대해 철저한 감시가 수반되어야 합니다.
 - 이 약은 중추신경억제작용(졸음)을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경억제제(알코올, 벤조디아제핀계 약물 등), 다른 항경련요법제와 병용 투여할 경우 나타날 수 있으므로 지독자 온전 등 위험이 있는 기제작용을 하지 않도록 주의합니다.
 - 연용증에 있어서 투여량을 급격히 감소하면 중독하는 경우 간질 증질상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 주의합니다. 또한 고평가 및 최 약환자의 경우에는 더욱 주의합니다.
 - 이 약은 혈장 알보민에 농도를 높일 수 있습니다(고암모니아혈증), 발작빈도 증가 및 구강통, 졸음, 구토, 지혈할 증상이 나타나면 혈장 중 알보민이 및 발프로산 농도를 확인해야 합니다. 필요한 경우 용량을 줄입니다.
 - 호소회로 효소 결핍이 의심되면, 이 약으로 인한 고암모니아혈증의 위험성 때문에 투여 시작 전에 대시기를 검사할 시켜야 합니다. 호소 회로 효소가 부족한 환자는 이 약의 권장되지 않습니다. 의식 장애와 관련된 고암모니아혈증이 이러한 환자에서 몇몇 관찰되었습니다.

- 니다.
- 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 지혈소판중이 나타날 수 있습니다. 예상치 못한 침략 출혈 또는 혈소 경향에 증가한 환자에 대해서는 추가적인 검사를 해야 합니다. 피브리노겐 및 응고 인자(주로FⅢ)간소 또는 빌리루빈 증가는 간 기능상승과 같은 심혈성 검사치의 변화와 함께 트롬보플라스틴 시간이 유의하게 증가할 경우 특별한 주의가 필요합니다. 수술 또는 치과 처치에 앞서, 혈소판, 트롬보플라스틴 시간, 출혈시간 및 피브리노겐 검사가 권장됩니다. 골수 순상의 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링 해야 합니다.
- 항간질약의 투여는 몇몇 종류의 간기능에서 관찰된 자발적인 변동에 관계없이 드물게 환자에서 발산의 재발 또는 새로운 형태의 발작 발현 또는 수반될 수 있으며 발프로산염의 경우 주로 병용투여되는 항간질약과 함께는 간기능상승, 독성 또는 과용량에 기인합니다.
- 상호작용
 - 경련 유발 약물 또는 간질의 역치를 낮추는 약물과의 동시 투여는 신중하게 고려되어야 하며, 위험성의 심각성에 따라 권장되지 않을 수 있습니다. 이러한 약물에는 대부분은 항우울제(이미프라민계 약물, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제), 신경이완제(페노치아진 및 뷰티로페네), 폐활 로판, 부프로피엔, 프리마타 등 포함됩니다.
 - 카바페메이트, 토피라마트 등이 있습니다.
 - 이 약의 혈중농도를 증가시켜 간질발작에 제발할 수 있습니다. 만약 이러한 항성제들과 이 약 병용 투여 및 투여 중단시에 임상상 모니터링 및 이 약의 혈중농도 검사 및 필요하다면 발프로산염의 용량 조절이 권장됩니다.
 - 이 약은 발프로산으로 대시와프로 발프로산의 과량 투여를 막기 위하여 동일한 대사 과정을 거치는 다른 약물(예 : 디발프로산염, 발프로미드)과 병용투여하지 않도록 합니다.
 - 이미프라민 항우울약은 경련발작을 유발할 수 있으므로 병용 투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항간질약의 용량을 조절할 필요가 있습니다.
 - 이 약은 페노바르비탈의 혈중농도를 증가시키기 때문에(간대사를 억제함) 특히 소아에게서 전질작용이 나타날 수 있습니다. 또한 페노바르비탈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 병용 투여시에는 처음 15일 동안 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 만약 전질작용이 나타나면 즉시 페노바르비탈의 용량을 감소시키고 혈중농도를 체크합니다. 발프로산은 혈소용 감소의 원인이 될 수 있다는 증거가 있습니다. 이러한 현상은 심한 중추신경계 좌악을 초래할 수 있습니다(페노바르비탈 1회 60mg 투여시 반감기 50% 증가, 혈장 청소율 30% 감소). 발프로산과 페노바르비탈의 병용이 비르비탈염 또는 발프로산 혈청치의 원한 상술을 일으킨다고 생각되는 오진다는 보고도 있습니다. 마비탈염 병용증상은 많고 있는 모든 환자는 신경계 독성에 대해 면밀히 모니터링 합니다. 가능한 비르비탈산염 유발증상을 추적하여야 하며, 필요시에는 비르비탈산염 용량을 적절하게 감량합니다.
 - 이 약은 프미바르의 혈중농도를 증가시켜 프미바르의 부작용(예를 들어 전질작용)을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여 시에 일어 집니다. 또한 프미바르에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 특히 병용투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 전질 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링 합니다.
 - 발프로산과 페니토인의 병용 투여시 발작의 악화에 대해 보고되었습니다. 대부분의 연구는 페니토인 중 혈중농도의 감소를 기술하고 있습니다. 그러나 페니토인 중 혈중농도의 증가도 보고되었습니다. 페니토인 중 혈중농도는 초기에 감소하고 이후에는 증가한다고도 보고되었습니다. 유타혈 투여기간과 단계적혈 페니토인의 혈중 농도변의 증가와 함께 페니토인 중 혈중농도는 초기에 감소하고 보고되었습니다. 페니토인의 용량 은 임상증치의 요구에 따라 조정되어야 합니다. 특히 유타혈 페니토인의 증가로 과량투여에 의한 증상이 나타날 수 있으므로(발프로산은 페니토인 대칭 혈장단백과 결합하여 이 약물의 간대사를 감소시킵니다.) 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 페니토인의 혈중농도를 검사할 때 유타혈의 농도도 체크해야 합니다. 또한 페니토인에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중 농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 임상적 모니터링, 혈청 검사 및 필요하다면 후 항간질약의 용량을 조절합니다.
 - 발프로산 효과는 가진 항간질약(페니토인, 카르바마제핀, 포합)은 발프로산 나트륨의 혈중농도를 감소시키므로 병용 투여시 임상증상과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 합니다. 이러한 효소유소 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용 투여시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상목적이 보고 된 바 있습니다. 따라서, 특히 병용투여 초기에 임상모니터링이 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절합니다.
 - 이 약은 혈중 지포단위 농도를 증가시켜 지포단위인 독성을 증가시킬 수 있습니다.
 - 메돈린은 발프로산인 대사를 증가시키며 경련발작을 가지고 있으므로 병용 투여시 간질성 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여 하지 않습니다.
 - 이 약과 항응고제(와파린)는 이소프리놀을 병용 투여할 경우 출혈 경향에 증가할 수 있습니다. 아스피린은 또한 발프로산의 혈청단백 결합을 감소시킨 수 있습니다. 따라서 정기적으로 혈액응고상을 모니터링하는 것이 바람직합니다. 발열 및 등증이 있는 경우, 특히 유아에는 이 약과 아스피린을 병용투여해서는 안됩니다.
 - 시메티딘, 플루옥세틴 또는 페리토마이신과 병용투여할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 혈중농도가 증가할 수 있습니다.
 - 일반적으로 발프로산나트륨은 효소유소 증가가 없습니다. 따라서 호르몬에 의한 폐임용증은 보고되지 않았으며 이는 여성에게서 에스트로겐-프로게스테론 체제의 효소를 감소시키지 않습니다.
 - 비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 항응고제와 병용투여할 경우 프로트롬빈 농도에 대한 면밀한 조사가 실시되어야 합니다.
 - 이 약은 신경이완제, 마비발작 약물, 벤조디아제핀계 약물(다시메판, 로라제람, 클로나제팜 등), MAO 억제약물 및 항진성발작, 항우울약의 혈중농도를 감소시켜 그 작용을 증가하므로 병용 투여시 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 전신 발작의 병력을 가진 환자에서 절신상태를 유발할 수 있습니다.
 - 건강한 지원자에게 에토시미드 500mg과 발프로산(800~1,600mg/일)을 병용 투여시 에토시미드 단독투여에 비해 에토시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율이 15% 감소하였습니다. 에토시미드와 발프로산(특히 다른 항간질약과 함께)을 투여중인 환자는 신로의 혈중농도 변화를 모니터링 해야 합니다.
 - 전폐마이드는 유타혈 혈장단백의 혈장 농도를 선행적으로 약 18%까지 용량의존적으로 증가시킬 수 있으므로 임상적 및 실험실적 반응을 해야 하고 병용투여 및 투여 중단시에 필요하면 발프로산염의 농도를 조절해야 합니다. 발프로산은 페니마이드의 혈중농도를 약 50%까지 상승시킬 수 있습니다.
 - 라모트리진을 발프로산과 병용 투여시 라모트리진의 간대사율이 저하되어 반감기가 26~70시간 증가되었으므로 발프로산과 병용 투여시에는 라모트리진을 감량 투여합니다. 이 약과 라모트리진을 병용 투여시, 발진, 심각한 피부반응(리얼증후군)의 위험이 증가될 수 있으므로 일반 적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않습니다. 병용투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구됩니다.
 - 정상 성인 남자 지원자에게 발프로산(1회 500mg 1일 2회)과 탄산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용 투여시 리튬의 항정신병에 영향이 없었습니다. 리튬과 병용 투여시 리튬의 항정신병에 영향이 없었습니다. 리튬과 병용투여시 두 약물의 병용 농도를 정기적으로 모니터링 해야 합니다.
 - 이 약과 토피라마이드 병용 투여시 매우 때 주로 발프로산염에 기인하여 고암모니아혈증 또는 뇌질환 발현의 위험성이 있습니다. 치료 조는 병용 투여 나타날 경우에도 즉시 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 요구됩니다.
 - 코데인과 같은 다른 활성 물질의 대사와 단계적으로 영향받을 수 있습니다.
 - 유아나 어린이(간독투여 및 쇄발증에 의한 수자투여)과 병용투여시 발프로산염에 의한 대사 감소로 인하여 혈중 농도가 증가하여 니모디핀의 혈장 강도와 증가할 수 있습니다.

- 일반적으로 항간질제 투여로 인한 부정맥증상은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배 높은 것으로 나타났습니다. 다른 항경련제와의 복합 투여에서 항간질제의 위험성을 증가시킨다. 따라서 가능하면 단독 요법으로 투여하는 것이 좋습니다. 대부분의 기원은 구술용량과 심혈 관계의 기질, 신경계 질환에 있습니다. 간질이 있는 산모에게서 태어난 어린이에게서도 특정 매우 심한 심장질환이 보고되었습니다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의해 기인할 수 있으나, 산모의 간질 또는 항간질약의 투여에 의한 것이지 광범하는 것은 불분명합니다. 그이전에도 출혈이었고, 항간질제들을 갑자기 중지할 경우에 일부의 질환을 악화시키고 그 결과 대마에게 중적 앓은 열왕을 미칠 수 있으므로 임신기간 중 이 약으로 인한 유익성/위험성의 재평가 없이 이 약 투여를 중단하지 않습니다. 임신 동안 산모의 지혈소인자 동반한 자발간대발작 및 간질증상은 산모와 태아에게서 사망 위험을 가져올 수 있습니다. 항간질제를 중단하는 것이 높은 전신성 기형 발현빈도의 원인과 질적 관계로 간주 될 수 있습니다. 선천성 기형의 원인이 약물투여보다 유전적이 또는 간질조건이 더 중화할 수 있으므로, 사후에서의 약물 기형발생에 대한 적절한 평가를 수반하여야는 내인성 질환적 요인이 보고되었습니다.
- 발프로산은 투여받은 환자에서 응고인자가 나타날 수 있습니다. 예외적인 출혈 증상에 이약을 투여하고 있는 일부의 신생아에서 보고되었습니다. 이 출혈 증상은 지혈소인혈증과 관련이 있습니다. 낮은 혈소판 용량을 포함한 항간질약을 병복 투여시, 출혈증에 의해 사망하는 무성혈소판혈증을 가진 신생아에 출혈합니다. 이 출혈증상은 발프로산염의 경우 비타민 K 결핍과 관련이 있을 것으로 여겨 지고 있습니다. 그러나, 이러한 증상이 페노바르비탈 및 효소유소 작용이 있는 약물에 의한 Vitamin K 인자의 결핍과 나타날 수 있으므로 주의하여야 합니다. 뿐만아니 전 임부에서 대변에 혈액이 수지, 페브리노겐 수치, 응고시간(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)검사 등을 실시합니다. 정상적인 질내의 경우에도 신생아에서의 지혈 이상 가능성을 배제할 수는 없습니다. 따라서, 신생아의 혈중 페브리노겐 수치, APTT 검사, 혈소판수가 조사되어야 합니다. 외상성발만은 출혈 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 임신 중 발프로산 투여로 신생아 및 유아 의 사망을 초래하는 간부전이 보고 되었습니다.
- 사후에서의 임신 3개월 이내에 이 약물 투여 받은 임부에서의 기형발생률은 다른 항간질약에서 보고된 것보다 높지 않았습니다. 발프로 산염을 투여받은, 간질이 있는 산모에서 태어난 자에서서 신경계(특히운동성, 척추수막류)와 내장(아에서 요도확장증)과 같은 다른 중간 선(middle) 질환, 골격 질환(안원 형태 이상 - 또한 정신지체, 지지기형용 동반한 기형) 그리고 지혈계 질환을 포함한 선천적 기형이 보고 되었습니다. 양측 요골무형성은 드물게 나타나나 발프로산염 함유제와의 투여 기인합니다. 일부 사례는 발프로산염의 자궁내 노출과 성장지연(후천근마비) 이상과 관련이 있습니다.의 위험성, 특히 언어지능지수에 대한 관련성을 보고하고 있습니다. 이 약으로 인한 신경 계 이상(척추수막류, 이분척추 등)발생빈도는 약 1~2%입니다. 기형 발생의 초기 탐지를 위해 산전(초음파, 알파태양탄핵 검사법)이 권장됩니다. 또한 모든 자궁내외로 발프로산염에 노출된 어린이에서 체제결핵이 보고된 바 있습니다.
- 임신을 계획하는 여성에게 항간질요법을 투여할 때는 제질성을 신중하게 검토하여야 합니다. 발프로산염을 투여받고 있는 간질의 임신부에서 신경계 이상에 대한 임신의 예방 가능성은 지금까지 입증되지 않았습니다. 따라서 임신 전 1개월 동안 노출될 경우에 선천적 질환 또는 기타 기형의 발생 가능성을 알보다기 위하여 전문적인 출산전 모니터링을 임신 후 어부에 관계없이 실시하여야 합니다. 또한 선천적 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 임신 보조요법을 시작하여야 합니다.
- 이 약은 태반을 통과하고 모체로부터 임부의 혈장농도가 더 높았습니다. 기형 유발은 1일 중 용량을 낮춘 투여량과 관련이 있습니다. 투여 량 증가(약히 1,000mg/일 이상) 신경계 질환 발생률도 증가합니다. 임신중 약 10%의 산모는 태반을 통과한 후 약 10%의 산모는 태반을 통과한 후 약 10%의 산모는 태반을 통과한 후 임신 기간 동안 산모의 혈장 농도가 임신 기간 동안 산모의 혈장 농도보다 높았으며, 투여량을 일정하게 유지하더라도 이 약의 혈중농도는 이 약을 투여받은 어머니에서 태어난 신생아에서 급탄증상 보고되었습니다.
- 유출이 보고되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중 농도의 1~30% 정도이나 사람의 모유 중으로 이행할 수 있으므로 부득이 투여 할 경우에는 모유를 중단합니다.

8. 소아에 대한 주의

이 약은 3세 미만의 유아에게 투여할 경우에는 치료상의 유익성이 간손상에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 단독 투여할 수 있습니다. 3세 미만의 간독성의 위험성이 있으므로 유아가 살리실산유도체를 병용투여하지 않습니다. 특히 선천성 대사장애, 정신지체장애 수반하는 중증의 발달성 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 혈장단백과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알부민이 감소되어 유익한 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여합니다. 또한 연용 중에 투여량을 급격히 감량하여 투여를 중지하면 간질증질상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여합니다.

10. 과량투여시의 처치

1) 과량투여시 나타나는 특징적인 증상은 착란, 진전, 심하민 혼수, 근근무력, 반사저하 또는 무반사 입이다. 기별 중증에서 저혈압, 동공수축, 심혈관계와 호흡기계 질환, 뇌부종, 대사성 산증, 경련들출증, 간도트롬혈증이 보고되었습니다. 과도하게 과량투여시 사망한 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 혈중농도가 높을 경우 비정상적인 신경 반응과 행동 변화가 나타납니다. 매우 높은 혈중 농도에서는 발작이 보고된 바 있습니다.

과량 투여시의 처치로는 다음과 같습니다. : 위세척(과량투여후 10~12시간 전에 시행해야 효과적임이다. 위세척이나 구토의 유발성은 약물 투여와의 경과치수에 따라 변화합니다.) : 수유제 이노, 신장 및 기능 모니터링, 증상의 경유에는 투여 또는 지혈수법을 합니다. 과량 투여시 단편과 결합하지 않는 약물의 분해는 높으며, 혈액 투여 또는 혈액여자를 통한 직접적 혈액투여는 약물을 현저히 제거할 수 있습니다. 적절한 요배설 작용을 위한 분별 주위와 일반적 보조 방법들 병용하여 실시합니다. 남색은 이소과적인 약물을 투여했습니다. 이온적 으로든 한 환자에게 발복음이 이 약의 항간질 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다. 과량 투여시 사망할 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 사망에 보고 되었으나, 발프로산 농도 최고 2120mg/mL부터 회복되었습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다 쓴용기에 바꾸어 넣는 것은 없고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

12. 기타

- 발달성 : 발프로산 0.8, 170, 170mg/kg/day를 켈트와 마우스에게 2년간 투여한 결과, 비복 2주 모니터링 상생물이 관찰되었으나, 주된 조사 결과는 그 영향을 투여한 수컷 마우스의 피하성상유층에 발현이 동적적으로 유익성 있는, 증상을 나타내었으며 숫마우스에서는 용량 의존적으로 양성 체질적인 동계적으로 유한 결과를 나타내었습니다. 사후에 대한 이들 현상의 유익성은 현재 알려지지 않았습니다.
- 중독이 : 세균 및 포유류에 신생아에 대한 실험에서, 임신 14일째에 마우스가 이 약에 대량으로 노출되었을 때, 임신 14일째에 태생의 동양이 관찰되었습니다.
- 생식 : 세균 및 포유류에 켈트와 개를 사용한 만성 독성 연구에서 켈트에서 200mg/kg/day의 용량에 노출되었을 때, 임신 14일째에 태생의 동양이 관찰되었습니다. 태생에 있어서의 고함발발, 지체 성장과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았습니다.
- 발프로산은 마우스, 돼지, 토끼에서 기형을 유발하는 것으로 나타났습니다.
- 몇몇 시험관내 시험에서 이 약이 HIV 바이러스의 복제를 촉진한다는 보고가 있었으나 임상적 중요성은 확인되지 않았습니다.

【저장방법】 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30, 100, 500정

【제품문의처】 소비자 상담실 : 080-587-7575(전국·비대부담)

※ 유통과정 중 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오온된 제품은 약국게실자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다.

설명서 개정년월 : 2010. 08

http://www.mynugmp.co.kr

POT0810-09