본 의약품은 임신 중 복용할 경우 태아에게 심각한 위험을 초래할 수 있습니다.
항상 효과적인 장기 작용 피임법을 사용하십시오.
임신이 의심될 경우 담당의에게 즉시 알리고,
의사 지시 없이 임의로 약제를 중단하지 마십시오.

뇌전증, 조증 치료 및 편두통 예방

디발프로서방정

250mg/500mg

(디발프로엑스나트륨)

전문의약품
분류번호:113

[원료약품·분량] 1정 중
디발프로서방정250mg:
▪유효성분: 디발프로엑스나트륨(별규)…269.05mg(발프로산으로서 250mg)
▪첨가제(동물유래): 무수유당(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
▪기타 첨가제: 오파드라이클리어(YS-1-7006), 오파드라이흰색(03B28796), 이산화규소, 히프로멜로오스
디발프로서방정500mg:
▪유효성분: 디발프로엑스나트륨(별규)…538.1mg(발프로산으로서 500mg)
▪첨가제(동물유래): 무수유당(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
▪기타 첨가제: 오파드라이클리어(YS-1-7006), 오파드라이회색(03B575023), 이산화규소, 히프로멜로오스

[성상]
디발프로서방정250mg: 흰색 내지 미백색의 타원형 서방성 코팅정제
디발프로서방정500mg: 회색의 타원형 서방성 코팅정제

[효능·효과]
1. 단독 또는 다른 형태의 발작과 관련되어 발생하는 10세 이상 소아 및 성인의 복합 부분발작 치료의 단독요법 및 보조요법
10세 이상 소아 및 성인의 단순 결신성발작(소발작) 및 혼합 결신성발작 치료의 단독요법 및 보조요법, 결신성발작을 포함하는 10세이상 소아 및 성인의 여러 형태의 발작의 보조요법
2. 성인에서의 편두통의 예방
단, 편두통의 급성 치료에 유효하다는 증거는 확립되어 있지 않다.
3. 조증의 치료
성인에서의 정신병적 특성을 수반하거나 수반하지 않는 양극성 장애와 관련된 급성 조증(manic) 또는 혼재삽화(mixed episodes)의 치료
단, 조증에 대하여 3주 이상 장기사용시 안전성·유효성은 체계적으로 확립되어 있지 않으므로, 장기 사용하는 경우에는 각 환자에 대한 유용성을 지속적으로 재평가하여야 한다.

[용법·용량]
이 약은 1일 1회 투여하는 제형으로 부수거나 씹지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다.
1. 발작 치료
10세 이상 소아 및 성인에게 투여 가능하다. 이 약의 용량이 증가됨에 따라 페노바르비탈, 카바마제핀 및 페니토인의 혈중농도에 영향을 줄 수 있다.
1) 복합 부분발작
(1) 단독요법(시작요법): 이 약은 시작요법으로서 체계적으로 연구되지 않았다. 초회량은 1일 체중 kg당 10~15mg이며, 최적의 임상반응이 나타날 때까지 매주 체중 kg당 5~10mg까지 증량한다. 통상적으로 최적의 임상반응은 1일 체중 kg당 60mg이하에서 나타난다. 만일, 만족할 만한 임상반응이 나타나지 않으면, 혈중농도가 일반적으로 인정되는 치료혈중농도(50~100㎍/mL) 범위에 있는지를 측정한다. 발프로산을 1일 체중 kg당 60mg 이상 투여시 안전성은 확립되어 있지 않으므로 권장되지 않는다.
총 trough 발프로산 혈중농도가 여성은 110㎍/mL 이상, 남성은 135㎍/mL이상인 경우 혈소판 감소증의 가능성이 현저히 증가한다. 고용량에서 발작 조절효과의 유익성과 이상반응 발생 증가 가능성을 비교 검토해야 한다.
(2) 단독요법으로 전환: 위 단독요법과 동일한 1일 투여량 및 투여계획에 따라 투여를 시작한다. 다른 병용투여 항뇌전증약의 용량은 보통 2주마다 약 25%씩 감소하며 이 약으로 전환하는 것과 동시에 또는 용량감소에 따른 발작의 우려가 있으므로 투여 1~2주 후부터 용량감소를 시작한다. 병용투여 한 항뇌전증약의 중단속도와 기간에 편차가 있을 수 있으므로 이 기간동안 환자의 발작횟수 증가에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.
(3) 보조요법: 기존의 다른 치료법에 이 약을 위 단독요법의 1일 투여량 및 투여계획과 동일하게 추가할 수 있다. 디발프로엑스나트륨장용정에 카바마제핀이나 페니토인을 투여받는 복합 부분발작 환자에 대한 보조요법 시험에서 카바마제핀이나 페니토인의 용량조절은 필요하지 않았다. 발프로산은 다른 약물들뿐만 아니라 이 두 약물 및 다른 병용투여 된 항뇌전증약과 상호작용할 수 있으므로 투여 초기에는 병용투여 된 항뇌전증약의 주기적인 혈중농도 측정이 권장된다.
2) 단순 및 혼합 결신성 발작: 초회량은 1일 체중 kg당 15mg이며 발작이 억제되거나 증량에 따른 부작용이 나타나지 않을 때까지 1주 간격을 두고 1일 체중 kg당 5~10mg까지 증량한다. 최대 1일 권장량은 1일 체중 kg당 60mg이다. 1일 투여량과 혈중농도 및 치료효과와의 유의한 상관관계는 성립되지 않았으나 대부분의 환자에 있어 발프로산의 치료혈중농도는 50~100㎍/mL이다. 그러나 이보다 낮거나 높은 혈중농도에서 조절되는 환자도 있다. 이 약의 용량이 증량됨에 따라 페노바르비탈 및 페니토인의 혈중농도에 영향을 끼칠 수 있다.
주요발작을 예방하기 위해 항전간제를 투여받는 환자의 경우 저산소증 동반과 생명에 위협이 되는 뇌전증 중첩증을 유발할 가능성이 높으므로 갑자기 항전간제를 중단해서는 안 된다.
3) 디발프로엑스나트륨장용정에서 이 약으로의 전환: 이전에 발작치료를 위해 디발프로엑스나트륨장용정을 투여받은 10세 이상 소아 및 성인 환자에 대해 이 약으로 전환할 경우 과거 디발프로엑스나트륨장용정 1일 총투여량보다 8~20% 더 많은 용량으로 이 약을 1일 1회 투여해야 한다.(아래 표 참조) 디발프로엑스나트륨장용정 1일 총투여량을 이 약으로 직접 전환할 수 없는 환자의 경우 이 약의 적절한 1일 총투여량으로 전환하기 전에 의사의 판단에 따라 디발프로엑스나트륨장용정의 1일 총투여량을 다음 단계의 높은 용량으로 올리는 것을 고려할 수 있다.
디발프로엑스나트륨장용정을 1일 3125mg이상 투여받는 환자의 경우 용량전환에 대한 자료가 불충분하다.
〈용량전환〉

디발프로엑스나트륨장용정의 1일 총 투여량(mg)	이 약 투여량(mg)	디발프로엑스나트륨장용정의 1일 총 투여량(mg)	이 약 투여량(mg)
500*-625	750	1875-2000	2250
750*-875	1000	2125-2250	2500
1000*-1125	1250	2375	2750
1250-1375	1500	2500-2750	3000
1500-1625	1750	2875	3250
1750	2000	3000-3125	3500

*: 이 용량의 디발프로엑스나트륨장용정 1일 총투여량은 필요 함량을 가진 이 약이 없으므로 1일 총투여량이 8~20% 더 많은 이 약으로 직접적으로 전환될 수 없다. 이 약의 적절한 1일 총투여량으로 전환하기 전에 의사의 판단에 따라 디발프로엑스나트륨장용정의 1일 총투여량을 다음 단계의 높은 용량으로 올리는 것이 고려될 수 있다. 이 약의 평균 최소 혈중 발프로산 농도(C_{min})는 디발프로엑스나트륨장용정과 동등하나 전환 후 환자에 따라 다를 수 있다. 만일 만족할만한 임상반응이 나타나지 않으면 혈중농도가 일반적으로 인정되는 치료혈중농도(50~100㎍/mL) 범위에 있는지를 측정한다.
2. 편두통의 예방
통상 시작용량으로 1일 1회 500mg을 1주간 투여 후 1일 1회 1000mg으로 증량한다. 편두통 환자에 대해 이 약으로 1일 1회 1000mg 이외의 용량은 조사된 바 없으나 디발프로엑스나트륨 장용정의 경우 유효용량범위는 1일 500mg~1000mg이다. 다른 발프로산 제제처럼 환자에 따라 용량조절이 필요할 수 있다. 만일 정밀한 용량조절이 필요한 경우 디발프로엑스나트륨장용정으로 조절한다.
3. 조증의 치료
권장 초회량은 1일 체중 kg당 25mg을 1회 투여한다. 원하는 임상효과 또는 혈중농도 범위를 얻을 수 있는 최저 치료용량까지 가능한 한 빠르게 용량을 증량한다. 급성 조증(mania) 또는 혼재형(mixed type)환자에 대한 위약대조 임상시험에서 85~125㎍/mL의 혈중농도에서 임상반응을 나타냈다. 최대 권장량은 1일 60mg/kg이다.
복용 시 참고사항
1) 고령자에 대한 용량: 고령자는 비결합형 발프로산 청소율이 감소하고 졸음에 대한 민감성이 더 높아질 수 있으므로 시작용량을 감소해야 한다. 노인환자에서 시작용량이 250mg보다 적은 경우에는 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여하며 액체 및 영양분의 섭취, 탈수, 졸음과 다른 이상반응을 정기적으로 모니터링하면서 서서히 증량해야 한다. 액체나 음식물 섭취가 감소하고 과도한 졸음을 보이는 고령자는 용량의 감소나 약물의 중지를 고려한다. 궁극적인 치료용량은 내약성과 임상적 반응에 따른다.
2) 용량-관련 이상반응: 이상반응의 빈도(특히 간효소 수치 증가와 혈소판감소증)는 용량과 관련될 수 있다. 총 발프로산 혈중농도가 110㎍/mL 이상(여성) 또는 135㎍/mL 이상(남성)일 때 혈소판감소증의 가능성이 현저히 증가하는 듯 하다. 고용량의 치료적인 유익성에 대해 더 높은 이상반응 발생 가능성을 평가하여야 한다.
3) 위장관 자극: 위장관 자극을 경험한 환자는 음식물과 함께 복용하거나 디발프로엑스나트륨 장용정의 저용량부터 시작하는 것이 바람직하다.
4) 순응도: 환자가 처방에 따라 이 약을 1일 1회 복용하도록 지도한다. 만일 복용을 건너뛰면 거의 다음 복용시간이 아니라면 가능한 한 빨리 복용한다. 만일 용량을 건너뛰었을 때 다음 복용시 두배를 복용해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

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 요건('5. 일반적 주의'참조)을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.
▶ 조증의 치료 또는 편두통 예방 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 고려해 볼 수 있다. 발프로산은 호르몬 피임제의 효능을 감소시키지 않는다.
3) 자살충동과 자살행동: 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살 충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동, 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야한다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항뇌전증약 처방 시 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, 선천성 대사 장애, 퇴행성 질환, 뇌의 기질 장애 또는 정신 지체를 수반한 심한 발작성 질환을 갖는 3세 미만의 소아 및 유아는 위험이 크다. 3세 이상에는 발현 빈도가 상당히 감소되며 나이가 듦에 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, 졸음과 같은 비특이적인 증상들이 선행될 수 있으므로 이러한 증상 발현을 면밀히 모니터해야한다. 환자(또는 어린이인 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 정기적으로 간기능 검사가 실시되어야 한다. 이중에서 단백질 합성을 반영하는 검사, 특히 프로트롬빈율(prothrombin rate)가 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. 발프로산으로 인한 급성 간 부전 및 간독성과 관련 있는 사망이 미토콘드리아 DNA 중합효소 감마(POLG, polymerase gamma) 유전자 돌연변이로 인한 유전성 신경대사 증후군(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 난치성 뇌전증(초점성, 근간대성), 뇌전증지속증, 발달장애, 정신운동 퇴행, 축색 감각운동 신경병증, 근육병증 소뇌성 운동실조, 안근마비, 후두부 전조를 동반한 복합편두통과 같은 POLG 연관성 기능 장애가 의심되는 2세 미만의 소아 환자에게서 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 항전간제에 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.
5) 췌장염: 발프로산을 투여받은 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 일반 인구 집단에서 예상되는 발생율을 초과했고 발프로산의 재투여 시 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 증상일 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 한다. 만일 췌장염으로 진단되면 일반적으로 발프로산을 중단해야 한다. 임상적으로 나타나는 바에 따라 기저 질병 상태에 대한 대체 치료를 시작해야 한다.
6) 요소회로질환(urea cycle disorders): 드문 유전적 비정상군(특히 오르니틴 트랜스카바밀라제 결핍증)인 요소회로질환 환자에게 발프로산 투여를 시작 후 때때로 치명적인 고암모니아혈증성 뇌병증이 보고되었다. 다음의 환자는 발프로산 투여 전 요소회로질환 여부의 평가를 고려하여야 한다.: ① 설명되지 않은 뇌병증 또는 혼수병력, 단백질 부하와 관련된 뇌병증, 임신과 관련된 또는 분만 후 뇌병증, 설명되지 않은 정신지체, 또는 혈중 암모니아 혹은 글루타민 상승력이 있는 환자 ② 주기적인 구토와 기면, 발작적 과대 과민증, 운동실조,저혈중요소질소(blood urea nitrogen), 단백질 회피가 있는 환자 ③ 요소회로질환의 가족력이 있거나 설명되지 않는 유아 사망(특히 남아)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) 고령자에서의 졸림: 치매 노인 환자에 대한 발프로산의 이중맹검, 다기관 임상시험(평균 연령: 83세)에서 목표 용량을 1일 체중 kg당 20mg으로 하여 1일 125mg씩 증량시켰다. 위약군에 비해 발프로산군에서 유의적으로 높은 졸림이 발생했고 통계적인 유의성은 없으나 발프로산군에서 탈수율이 더 높았다. 졸림으로 인한 중단율도 위약군에 비해 현저히 높았다. 일부 졸림환자(약 절반)는 음식물 섭취감소와 체중 감소와 관련이 있었다. 이러한 이상반응을 경험한 환자는 기저 알부민 농도와 발프로산 청소율이 더 낮고 혈중 요소질소 농도가 더 높은 경향이 있었다. 고령자에서는 액체 및 영양분 섭취, 탈수, 졸음과 다른 이상반응에 대한 정기적인 모니터링과 더불어 서서히 증량해야 한다. 액체나 음식물 섭취가 감소한 고령자 및 과도한 졸음을 보이는 고령자는 용량의 감소나 약물의 중지를 고려해야 한다.
8) 혈소판감소증: 이상반응(특히 간 효소수치증가와 혈소판감소증) 빈도는 용량과 관련될 수 있다. 뇌전증환자에 대한 이 약의 단독요법 임상시험에서 1일 평균 체중 kg당 50mg을 투여받은 126명 중 34명(27%)에서 혈소판 수치가 최소 한번이상 75×109/L이하였다. 이 환자의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판 수치가 정상화되었으며 나머지 환자는 치료를 지속하면서 혈소판 수치도 정상화되었다. 이 시험에서 혈중 총 발프로산 농도가 110㎍/mL 이상(여성) 또는 135㎍/mL 이상(남성)일 때 혈소판감소증 가능성이 현저히 증가하는 것처럼 나타났다. 따라서 고용량의 치료적인 유익성은 더 높은 이상반응 발생 가능성을 고려하여 평가되어야 한다.
9) 카바페넴계 항생제와의 상호작용: 이 약과의 병용은 권장되지 않는다. 카바페넴계 항생제(에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴)는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작 조절에 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)
▶ 조증의 치료 또는 편두통 예방 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) 간질환 또는 심각한 간기능 장애(특히 약물에 의한)가 있거나 그 병력이 있는 환자, 현재 췌장에 심각한 기능이상이 있는 환자
3) 중증 간질환(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 투여 중인 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 참조)
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 하는 경우에는 신중히 투여한다.: 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
2) 췌장장애 또는 선천성 효소결핍 환자
3) 골수손상의 병력이 있는 환자
4) 간기능 장애 또는 그 병력 환자(간기능 장애가 증가될 수 있다.)
5) 약물 과민증 환자
6) 신부전 환자 및 저단백혈증 환자
7) 혈액응고장애 환자 또는 저혈소판증 환자
8) 고암모니아혈증 환자
9) 여러 항뇌전증약과의 병용투여가 필요한 유아 및 소아
10) 중복장애와 심각한 형태의 뇌전증을 가지고 있는 소아 및 청소년
11) 경련의 악화: 증상의 개선 대신에 경련 빈도 및 중증도(예: 뇌전증중첩증)의 가역적인 악화나 발프로산으로 인한 새로운 형태의 경련이 발생한 환자

4. 이상반응
1) 뇌전증 적응증과 관련된 이상반응
(1) 복합부분발작: 복합부분발작에 대한 보조요법의 위약-조절 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정은 대부분 이상반응이 경증 내지 중등증으로 내약성이 좋았다. 약물중단의 일차 원인이 된 불내성은 디발프로엑스나트륨 장용정군은 6%이고 위약군은 1%였다.
(2) 다음 표 1은 복합부분발작의 보조요법에 대한 위약-조절 임상시험에서 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 5% 이상 발생한 처치-발현 이상반응이다. 피험자들이 다른 항뇌전증약도 투여받았기 때문에 대부분 아래 이상반응이 디발프로엑스나트륨 장용정 단독 또는 디발프로엑스나트륨 장용정과 다른 항뇌전증약과의 병용에 의한 것인지를 결정하기는 불가능하다.

표 1. 복합부분발작의 보조요법에 대한 위약-조절 임상시험동안 디발프로엑스나트륨장용정군에서 5%이상 보고된 이상반응

신체기관/이상반응		디발프로엑스나트륨장용정군(%) (n=77)	위약군(%) (n=70)
전신	두통	31	21
	무력	27	7
	발열	6	4
위장관계	구역	48	14
	구토	27	7
	복통	23	6
	설사	13	6
	식욕부진	12	0
	소화불량	8	4
	변비	5	1
신경계	졸음	27	11
	진전	25	6
	어지러움	25	13
	복시	16	9
	약시/시력불선명	12	9
	운동실조	8	1
	안구진탕	8	1
	감정적 불안전성	6	4
	비정상적 생각	6	0
	건망증	5	1
호흡기계	인플루엔자증후군	12	9
	감염	12	6
	기관지염	5	1
	비염	5	4
기타	탈모증	6	1
	체중 감소	6	0

(3) 다음 표 2는 복합부분발작에 대한 디발프로엑스나트륨 장용정 단독요법의 조절된 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정 저용량군에 비해 더 발생율이 높고 디발프로엑스나트륨 장용정 고용량군에서 5%이상 발생한 처치-발현 이상반응이다. 임상시험 초기에 다른 항뇌전증약의 용량을 점차 줄여 중단했기 때문에 많은 경우 다음의 이상반응이 디발프로엑스나트륨장용정 단독 또는 디발프로엑스나트륨 장용정과 다른 항뇌전증약과의 병용에 의한 것인지를 결정하기는 불가능하다.

표 2. 복합부분발작의 단독요법에 대한 디발프로엑스나트륨 장용정의 조절된 임상시험에서 고용량군에서 5% 이상 보고된 이상반응

신체기관/이상반응		고용량군(%) (n=131)	저용량군(%) (n=134)
전신	무력	21	10
위장관계	구역	34	26
	설사	23	19
	구토	23	15
	복통	12	9
	식욕부진	11	4
	소화불량	11	10
혈액/림프계	혈소판부족증	24	1
	반상출혈	5	4
대사/영양계	체중 증가	9	4
	말초 부종	8	3
신경계	진전	57	19
	졸음	30	18
	어지러움	18	13
	불면	15	9
	신경증	11	7
	건망증	7	4
	안구진탕	7	1
	우울	5	4
호흡기계	감염	20	13
	인두염	8	2
	호흡곤란	5	1
피부 및 부속기계	탈모증	24	13
특수 감각기계	약시/시력불선명	8	4
	이명	7	1
두통은 저용량군에서 발생율이 동등하거나 더 높고 고용량군에서 5% 이상 발생한 유일한 이상반응이다.			

(4) 다음의 이상반응은 복합부분발작에 대한 조절된 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 358명에서 1%이상 5%미만 보고된 이상반응이다.
– 전신: 요통, 흉통, 권태감
– 심혈관계: 빈맥, 고혈압, 심계항진
– 소화기계: 식욕항진, 고창, 토혈, 트림, 췌장염, 치주농양
– 혈액 및 림프계: 점상출혈
– 대사 및 영양계: SGOT 증가, SGPT 증가
– 근골격계: 근육통, 단일수축, 관절통, 다리 경련, 근무력증
– 신경계: 불안, 착란, 언어 장애, 비정상적 보행, 감각이상, 긴장과도, 협동불능, 비정상적 꿈, 인격장애
– 호흡기계: 부비동염, 기침 증가, 폐렴, 비출혈
– 피부 및 부속기관: 발진, 가려움증, 건조 피부
– 특수 감각기계: 맛 도착, 이상 시각, 귀이상, 귀먹음, 중이염
– 비뇨생식기계: 요실금, 질염, 월경불순, 무월경, 빈뇨
2) 편두통 예방요법 적응증과 관련된 이상반응
(1) 1개의 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약조절 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 서방정은 편두통 예방에 좋은 내약성을 보였다. 위약조절 임상시험에서 위약군 115명 중 9%가 이상반응으로 인해 투여를 중단한 것에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군은 122명 중 8%가 투여를 중단했다.
(2) 다음 표 3은 위약조절된 임상시험에서 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 5% 이상 발생한 이상반응이다.

표 3. 편두통에 대한 위약조절 시험에서 위약군보다 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 발생율이 더 높은 5% 이상 보고된 이상반응

신체기관/이상반응		디발프로엑스나트륨 서방정 투여군(%) (n=122)	위약군(%) (n=115)
위장관계	구역	15	9
	소화불량	7	4
	설사	7	3
	구토	7	2
	복통	7	5
신경계	졸음	7	2
기타	감염	15	15
무력감과 인플루엔자 증후군은 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에 비해 위약군에서 발생율이 더 높은 5% 이상 보고된 이상반응이다.			

(3) 다음은 편두통 예방에 대한 위약조절 임상시험에서 위약군에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 5% 미만 보고된 이상반응이다.
– 전신: 우연한 손상, 바이러스 감염
– 소화기계: 식욕항진, 치아 이상
– 대사 및 영양계: 부종, 체중증가
– 신경계: 비정상적 보행, 어지러움, 긴장과도, 불면, 신경증, 진전, 현기증
– 호흡기계: 인두염, 비염
– 피부 및 부속기계: 발진
– 특수 감각기계: 이명
(4) 2개 위약조절 임상시험과 이의 장기 연장시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정은 이상반응이 경증에서 중등증으로 일반적으로 좋은 내약성을 보였다. 위약조절 시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정군은 202명 중 17%가 불내성으로 인해 투여를 중단했으며 위약군은 81명 중 5%가 중단했다. 장기 연장시험을 포함하여 디발프로엑스나트륨 장용정군의 248명 중 1% 이상이 중단한 일차 원인이 된 이상반응은 탈모증(6%), 구역과/또는 구토(5%), 체중 증가(2%), 진전(2%), 졸음(1%), SGOT와/또는 SGPT 상승(1%)과 우울(1%)이었다.
(5) 다음 표 4는 위약 조절시험에서 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 장용정 군에서 5% 이상 발생한 이상반응이다.

표 4. 편두통에 대한 위약조절 시험에서 위약군보다 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 발생율이 더 높은 5% 이상 보고된 이상반응

신체기관/이상반응		디발프로엑스 장용정군(%) (n=202)	위약군(%) (n=81)
위장관계	구역	31	10
	소화불량	13	9
	설사	12	7
	구토	11	1
	복통	9	4
	식욕항진	6	4
신경계	무력	20	9
	졸음	17	5
	어지러움	12	6
	진전	9	0
기타	체중증가	8	2
	요통	8	6
	탈모증	7	1
인플루엔자 증후군과 인두염은 디발프로엑스나트륨 장용정군에 비해 위약군에서 발생율이 더 높은 5% 이상 보고된 이상반응이다.			

(6) 다음은 위약조절된 임상시험에서 위약군에 비해 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 5% 미만 보고된 이상반응이다.이상반응이다.
– 전신: 흉통
– 심혈관계: 혈관확장
– 소화기계: 변비, 구내건조, 고창, 구내염
– 혈액 및 림프계: 반상출혈
– 대사 및 영양계: 말초 부종
– 근골격계: 다리 경련
– 신경계: 비정상적 꿈, 착란, 감각이상, 언어 장애, 사고 이상
– 호흡기계: 호흡곤란, 부비동염
– 피부 및 부속기계: 가려움증
– 비뇨생식기계: 자궁출혈
3) 조증 적응증과 관련된 이상반응(조증 적응증이 있는 경우에 한함)
(1) 양극성 장애와 관련된 조증 삽화(episode)의 치료에 대해서 디발프로엑스나트륨 서방정을 이용하여 3주 동안 실시한 2개의 위약-대조 임상시험의 조합된 자료를 바탕으로 처치-발현 이상반응의 발생율이 확인되었다.
다음 표 5는 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 5%초과 발생한 이상반응이다.

표 5. 급성 조증에 대한 위약-대조 시험 기간 동안 디발프로엑스나트륨 서방정을 투여받은 피험자의 5% 이상 보고된 이상 반응

이상반응	디발프로엑스나트륨 서방정 투여군(%) (n=338)	위약군(%) (n=263)
졸음	26	14
소화불량	23	11
구역	19	13
구토	13	5
설사	12	8
어지러움	12	7
통증	11	10
복통	10	5
우연한 손상	6	5
무력증	6	5
인두염	6	5
두통은 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에 비해 위약군에서 발생율이 같거나 더 높은 이상반응이다.		

(2) 다음의 추가적인 이상반응은 대조군 임상 시험에서 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군 피험자의 1%초과 5%이하에서 보고된 이상반응이다.
– 전: 요통, 인플루엔자 증후군, 감염, 진균 감염
– 심혈관계: 저혈압
– 소화기계: 변비, 입안 건조, 고창
– 혈액 및 림프계: 반상출혈
– 대사 및 영양계: 말초 부종
– 근골격계: 근육통
– 신경계: 비정상적 보행, 긴장과도, 진전
– 호흡기계: 비염
– 피부 및 부속기계: 가려움증, 발진
– 특수 감각기계: 결막염
– 비뇨생식기계: 요로감염, 질염
(3) 양극성 장애와 관련된 조증 삽화(episode)의 치료에 대한 디발프로엑스 나트륨 장용정을 이용한 2개의 위약-대조 임상시험의 조합된 자료를 바탕으로 처치-발현 이상반응의 발생율이 확인되었다. 이상반응들은 대체로 경증 또는 중등도였으나, 때때로 투여를 중단할 정도로 심각하였다. 임상시험에서, 불내성으로 인해 투여를 중단할 확률은 위약, 디발프로엑스나트륨 그리고 탄산 리튬군에서 각각 4%, 8% 그리고 11%였으며 통계적으로 유의하지 않았다.
다음 표 6은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 발생율이 더 높고, 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여한 군에서 5% 이상 발생한 이상반응이다. 구토는 위약군에 비교해 디발프로엑스나트륨 장용정 투여군에서 유의하게(P≤0.05) 더 많이 나타난 이상반응이었다.

표 6. 급성 조증에 대한 위약-대조 시험 기간 동안 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 피험자의 5% 이상 보고된 이상 반응

이상반응	디발프로엑스나트륨 장용정 투여군(%) (n=89)	위약군(%) (n=97)
구역	22	15
졸음	19	12
어지러움	12	4
구토	12	3
우연한 손상	11	5
무력증	10	7
복통	9	8
소화불량	9	8
발진	6	3
등 통증, 두통, 상세불명의 통증, 변비, 설사, 진전, 인두염은 디발프로엑스나트륨 장용정에 비해 위약군에서 발생율이 같거나 더 높은 이상반응이다.		

(4) 다음의 추가적인 이상반응은 대조군 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 89명의 피험자의 1% 이상 5%이하로 보고된 이상반응이다.
– 전신: 흉통, 오한, 간헐발열, 낭종, 발열, 감염, 목통증, 목경직
– 심혈관계: 고혈압, 저혈압, 심계항진, 기립성 저혈압, 빈맥, 혈관확장
– 소화기계: 식욕부진, 대변실금, 위창자내공기참, 위장관염, 설염, 치주농양
– 혈액 및 림프계: 반상출혈
– 대사 및 영양계: 부종, 말초 부종
– 근골격계: 관절통, 관절증, 다리 경련, 수축
– 신경계: 비정상적인 꿈, 비정상적인 걸음, 초조, 조화운동불능, 긴장성 반응, 혼돈, 우울, 겹보임, 구음장애, 환각, 과다근육긴장증, 운동감소증, 불면, 감각이상, 반사증가, 지연운동이상증, 비정상적인 사고, 현기증
– 호흡기계: 무호흡, 비염
– 피부 및 부속기계: 탈모, 원판상 홍반루프스, 피부건조, 종기증, 반구진성 발진, 지루
– 특수 감각기계: 약시, 결막염, 난청, 안구건조, 귀통증, 눈통증, 이명
– 비뇨생식기계: 월경통, 배뇨통, 요실금
4) 기타 환자군: 다음은 상기에 나열되지 않은 이상반응으로 뇌전증 또는 양극성 장애와 관련된 조증에 대한 위약조절시험 동안 위약군 보다 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 보고된 이상반응이다.
– 전신: 오한, 오한과 발열, 약물 농도 증가, 발열, 두통, 권태, 목의 통증, 목 경직
– 심혈관계: 부정맥, 고혈압, 저혈압, 심계항진, 기립성 저혈압
– 소화기계: 식욕부진, 연하곤란, 트림, 변실금, 위소장염, 설염, 잇몸 출혈, 토혈, 구내 궤양, 치주농양
– 혈액 및 림프계: 빈혈, 출혈시간 증가, 백혈구감소증, 점상 출혈
– 대사 및 영양계: 저단백혈증, SGOT 증가, SGPT 증가, 체중 감소
– 근골격계: 관절통, 관절증, 단일 수축
– 신경계: 초조, 기억상실, 조화운동불능, 긴장성 반응, 우울증, 복시, 말더듬증, 감정 불안정, 구음장애, 환각, 운동기능 감소, 협조운동장애, 안구진탕, 정신병, 반사 증가, 수면 장애, 지발성 운동장애
– 호흡기계: 기관지염, 딸꾹질, 폐렴
– 피부 및 부속기계: 원판상 홍반 루프스, 피부 건조, 결절 홍반, 종기증, 반점구진성 발진, 지루, 발한, 발진
– 특수 감각기계: 약시, 결막염, 귀먹음, 안구건조, 눈 이상, 눈 통증, 광선공포증, 미각 도착
– 비뇨생식기계: 방광염, 월경통, 배뇨장애, 월경장애, 요실금, 질염
5) 뇌전증에 대한 임상시험, 자발적 보고와 다른 자료로부터 얻어진 모든 제형의 발프로산에 대해 보고된 이상반응은 다음과 같다.
디발프로엑스나트륨은 뇌전증 치료에 있어서 다른 항뇌전증약과 함께 사용되는 경우가 많으므로, 대부분의 경우 다음 이상반응이 디발프로엑스나트륨에 의한 것인지 다른 약과의 병용에 의한 것인지 확인하기 곤란한 경우가 많다.
(1) 위장관계: 투여 시작 시 구역, 구토와 소화불량이 가장 빈번하게 보고되었으며 이는 주로 일시적이며 거의 약물을 중단할 필요가 없었다. 설사, 복부 경련, 변비와 잇몸질환(주로 잇몸증식증)이 보고되었다. 체중감소를 동반한 식욕부진과 체중증가를 동반한 식욕항진이 모두 보고되었다. 시판 후 조사에서 비만이 보고되었다.
(2) 정신신경계: 진정효과는 발프로산 단독 투여 시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타난다. 진정효과는 다른 항뇌전증약의 투여를 감소시키면 소실된다. 진전(용량과 관련된 듯함), 환각, 운동실조, 두통, 안구진탕, 복시, 고정자세불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구음장애, 어지러움, 착란, 감각감퇴, 현기증, 협동불능과 파킨슨증과 같은 추체외로 장애가 보고되었다. 발프로산 단독 또는 페노바비탈과 병용투여를 받은 환자에서 드물게 혼수가 발생했다. 발프로산 단독투여 시작 후 즉시 간부전의 증거나 부적절하게 높은 혈중 발프로산 농도를 수반하지 않는 발열이 있거나 없는 뇌병증이 드물게 발생했다. 약물 중단 후 회복되었으나 고암모니아혈증성 뇌병증(특히 기저 요소주기이상 환자) 환자에서는 치명적이었다('경고' 및 '일반적주의'항 참조). 추가적으로 암모니아 농도 상승을 수반하지 않은 뇌병증이 보고되었다. 증상의 개선 대신에 경련 빈도 및 중증도(예: 뇌전증중첩증)의 가역적인 악화나 발프로산으로 인한 새로운 형태의 경련 발생 등 경련의 악화가 보고되었다.('3.다음 환자에는 신중히 투여할 것', '5. 일반적 주의' 항 참조) 발프로산 요법과 관련된 가역적 치매와 가역적 뇌성위축증이 보고되었다. 감정적 혼란, 우울, 정신병, 공격성, 활동항진, 적개심과 행동쇠약이 보고되었다. 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 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 한명은 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 평가할수 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. 선천성 기형과 발달장애가 보고되었다.(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조.)
(3) 피부: 일시적 탈모, 모발 이상(비정상적인 모질, 모발의 색상 변화, 모발 성장 이상) 피부 발진, 광감수성, 전신 가려움증, 다형홍반과 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었다. 발프로산과 다른 병용약물을 투여받은 6개월 된 소아의 치명적인 사례를 포함한 중독성 표피괴사증이 드물게 보고되었다. 몇몇 병용 약물을 투여받고 다수 피부 약물반응력이 있는 35세의 AIDS 환자에서 중독성 피부괴사증으로 인한 사망례가 보고되었다. 라모트리진과 발프로산의 병용 시 중증 피부반응이 보고되었다('상호작용'항 참조). 시판 후 조사에서 손발톱 및 손발톱바닥 이상 사례가 보고되었다.
(4) 근골격계: 무력증이 보고되었다. 발프로산을 포함하여 장기간 항전간제를 투여하는 동안 잠재적으로 골다공증과 골감소증에 이를 수 있는 골질량 감소가 보고되었다. 일부연구에서는 칼슘 및 비타민 D보조요법이 장기간 발프로산을 투여받는 환자에게 유익할 수 있음이 나타났다.
(5) 혈액: 출혈시간 변화, 점상출혈, 멍, 혈종 형성, 코피와 진성출혈에서 혈소판감소증과 혈소판 응고 이차단계 저해가 반영될 것이다. 상대적 림프구증가증, 대적혈구증, 저피브리노겐혈증, 백혈구감소증, 호산구증다증, 엽산부족이 있거나 없는 대적혈구성 빈혈, 골수억제, 범혈구감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증과 급성 간헐적 포르피린증이 보고되었다.
(6) 간: 트랜스아미나제(예: SGOT와 SGPT)와 락트산탈수소효소의 경미한 상승이 빈번히 발생했고 이는 용량과 관련된 듯하다. 때때로 실험실 검사에서 혈청 빌리루빈이 증가하고 다른 간기능 검사 결과가 비정상이었으며 이는 잠재적인 중대한 간독성을 반영하는 듯하다.
(7) 내분비계: 불규칙한 월경, 속발성 무월경, 가슴비대, 유즙누출증과 이하선 팽창이 보고되었다. 안드로겐과잉증(다모증, 여성의 남성화, 여드름, 남성형 탈모 및/혹은 안드로겐 증가)이 보고되었다. 비정상적인 갑상선 기능검사도 보고되었다. 드물게 다낭성 난소질환에 대한 자발적 보고가 있었으나 원인과 효과 관계는 확립되지 않았다. 드물게 치명적인 급성 췌장염이 보고되었다.
(8) 대사계: 고암모니아혈증, 저나트륨혈증과 부적절한 항이뇨호르몬 분비가 보고되었다. 드물게 주로 소아에서 판코니 증후군이 보고되었다. 임상적 적절성이 알려지지 않은 카르니친 농도 저하가 보고되었다. 기존 비케톤성 고글리신혈증(hyperglycinemia) 환자에서 치명적인 결과와 관련된 고글리신혈증(혈중 글리신농도 상승)이 발생했다. 인슐린 저항성과 이상지질혈증이 시판 후 조사에서 보고되었다.
(9) 비뇨생식기계: 야뇨증, 신부전, 신세뇨관 뇌전증성 신염 및 요로감염이 보고되었다. 무정자증, 비정상적인 정액, 정자수 감소, 정자 형태 이상, 무정액증, 정자 운동성 저하와 같은 남성 불임이 보고되었다.
(10) 특수감각기계: 가역적 또는 비가역적인 청각 손실이 보고되었으나 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았다. 귀 통증이 보고되었다.
(11) 기타: 알레르기 반응, 아나필락시스, 사지부종, 홍반성 루푸스, 횡문근융해증, 비오틴 결핍증/바이오티니다제 결핍, 골통, 기침 증가, 폐렴, 중이염, 서맥, 피부혈관염, 발열과 체온저하가 보고되었다.

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 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
2) 임신예방프로그램(Pregnancy Prevention Program, PPP): 발프로산은 최기형성 위험이 높은 약물로 자궁 내에서 발프로산제제에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다.
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.
▶ 조증의 치료 및 편두통 예방 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, 치료옵션에 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 또는 조증의 치료, 또는 편두통 예방에 대한 경험이 있는 처방의와 정기적으로(최소 1년마다) 치료를 검토해야 할 필요성을 인지하여야 한다.
▶ 임신을 계획 중인 환자는 즉시 처방의와 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 재검토해야 하며 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 치료 요법으로 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 음성 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 않는다면, 피임에 관한 조언을 받도록 해야 한다. 최소한 하나의 효과적인 피임법(자궁 내 혹은 임플란트 제제 선호) 혹은 콘돔 등을 사용하는 차단 피임법을 포함하는 보조 피임법 두가지 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 논의 하여야 하고, 환자가 이해했는지 확인하여야 한다.
임신 계획:
뇌전증의 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증의 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및 피임 요법을 중단하기 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. 조증의 치료 또는 편두통 예방 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 조증의 치료 또는 편두통 예방 에 대한 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 전문가에게 진단과 상담을 받아야 한다.
의료전문가 및 환자용 안내서:
의료전문가(처방의)와 환자로 하여금 임신 중 발프로산제제 노출을 피하는 것을 돕기 위해 의약품 허가권자는 임신 가능성이 있는 여성의 발프로산제제 사용에 관한 지침과 임신예방프로그램의 세부사항을 안내서로 제공하고 있다. 발프로산제제 치료를 받는 모든 임신가능성이 있는 여성에게 환자용안내서와 환자용 알림 카드를 제공해야 한다. 안전성 정보 확인서(risk acknowledgement form)는 치료 시작과 치료 중에, 또는 임신을 계획하거나 임신 중인 경우 처방의에 의하여 사용되어야 한다.
3) 3세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법이 권장되나, 예외적인 경우에만 일차 선택약으로 사용한다. 그러나, 이 약 처방전에 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) 소아의 경우 이 약 투여 전, 투여 후 6개월 동안은 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) 청소년과 성인의 경우 투여 시작 전과 투여시작 후 처음 6개월간 주기적으로 간기능 검사를 실시한다. 다른 항뇌전증약과 마찬가지로 투약 초기에 특별한 임상증상 없이 간효소치의 일시적 증가 현상이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우 보다 철저한 혈청 생화학적 검사(프로트롬빈치 포함)가 실시되어야 한다. 적절한 시기에 용량 조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시한다. 또한 간장애와 함께 급격한 의식장애가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다('1. 경고' 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조). 심각한 간 기능장애 혹은 췌장 손상이 나타나면 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다. 3배까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼린포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있다.
6) 연용 중에는 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 하는 것이 바람직하다.
7) 치료 시작 전이나 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) 이 약 투여 중에 극히 예외적으로 면역 이상이 보고되었으나 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자에는 치료상의 유익성이 잠재적 위해성을 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 대체요법을 시작한다('경고'항 참조).
11) 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, 공복 시 및 식후 암모니아혈증 검사가 발프로산염 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 밝혀진바 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, 벤조디아제핀계 약물 등), 다른 항경련요법제와 병용투여 한 경우에 나타날 수 있으므로 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
15) 연용 중에 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 암모니아 농도를 측정해야 한다. 체온저하가 나타나 환자들 또한 고암모니아혈증을 고려해야 한다. 만일 암모니아가 증가하면 발프로산 치료를 중단해야 한다. 고암모니아혈증을 치료하기 위한 적절한 중재술을 시작하고 기저 요소회로질환 이상 여부를 조사해야 한다('1. 경고' 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조). 무증상적인 암모니아 상승이 더 일반적이며 이 경우 혈중 암모니아 농도를 면밀히 모니터링 할 필요가 있다. 만일 농도 상승이 지속되면 발프로산 치료 중단을 고려해야 한다.
17) 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.
18) 토피라메이트와 발프로산 중 어느 한가지에 대한 내약성을 보인 환자에서 두 약물을 병용투여 한 경우 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났다. 고암모니아혈증 뇌병증의 대표적인 임상적 증상은 졸음증 또는 구토를 수반한 의식 수준 또는 인지 기능의 급성 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 요법이 고암모니아혈증과 관련이 있는지는 알려지지 않았다. 대사의 선천성 이상 또는 간 미토콘드리아 활성이 감소된 환자들은 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증의 위험성이 높을 수 있다. 연구되지는 않았지만, 토피라메이트와 발프로산의 상호 작용은 감수성이 있는 사람에서 기존의 결함을 악화시키거나 결핍 상태를 드러낼 수 있다.
19) 체온이 의도치 않게 35℃아래로 저하된 경우를 뜻하는 저체온증이 이 약의 투여와 연관되어 보고되었고, 고암모니아혈증과 관계있거나 또는 연관없었다. 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.
20) 이 약 투여 초기에 환자들이 체중 증가에 대한 위험성을 인식하고 이를 최소화하기 위해 적절한 대책(주로 식이요법)을 세울 수 있도록 하여야 한다.
21) 혈소판감소증이 보고되었으므로 치료 시작 전과 주기적인 간격으로 혈소판 응집의 이차 단계 저해, 비정상적 응고 파라미터(예: 저피브리노겐), 혈소판 수 및 응고 테스트가 권장된다. 예정된 수술 전에 이 약을 투여받는 환자는 혈소판수와 응고 파라미터를 모니터하는 것이 권장된다. 뇌전증환자에 대한 디발프로엑스나트륨의 단독요법 임상시험에서 1일 평균 체중 kg당 50mg을 투여받은 126명 중 34명(27%)에서 혈소판 수치가 최소 한번 이상 75×109/L이하였다. 환자의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판 수치가 정상으로 회복되었으며 나머지 환자는 치료를 지속하면서 혈소판 수치도 정상화되었다. 이 시험에서 혈중 총 발프로산 농도가 110㎍/mL 이상(여성) 또는 135㎍/mL 이상(남성)일 때 혈소판감소증 가능성이 현저히 증가하는 듯 했다. 출혈의 증거, 멍 또는 지혈/응고 이상은 용량 감소나 치료 중단을 필요로 한다. 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 응고 인자(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.
22) 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: 뇌전증중첩증)의 가역적인 악화나 발프로산으로 인한 새로운 형태의 경련 발생 등 경련의 악화가 발생한 경우, 환자는 의사와 즉시 상의하여야 한다.('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', '4. 이상반응' 항 참조)
23) 카르니틴팔미토일전달효소(CPT) type Ⅱ 결핍이 있는 환자는 발프로산을 복용할 때 횡문근융해의 위험성이 더 크다는 것에 주의하여야 한다.
24) 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 투여받는 HIV 감염 환자에서 정기적인 바이러스 부하 결과 해석 시 또는 CMV 감염된 환자의 임상적인 추적 시 이러한 결과를 염두 해 두어야 한다.
25) 다기관 과민 반응(multi-organ hypersensitivity)으로 알려진 드레스 증후군(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS) Syndrome)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, 혈액학적 비정상(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.
26) 제제학적으로 발프로산 나트륨의 용출을 억제하여 서방화시킨 것이므로 투여 후 일정시간 소화관 내에 있어야 할 필요가 있다. 그러므로 심한 설사 환자에서는 혈중농도가 충분히 상승하지 않을 가능성이 있으므로 주의 한다.
27) 디발프로엑스나트륨 장용정은 효소를 유도하는 병용 약물과 상호작용이 있을 수 있으므로 치료 초기에 발프로산과 병용 약물의 주기적인 혈중농도 측정이 권장된다.
28) 환자를 위한 정보
① 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 즉각적인 의학적 평가가 필요한 췌장염 증상일 수 있음을 환자와 보호자에게 주지시켜야 한다.
② 환자와 보호자에게 고암모니아혈증성 뇌병증과 관련된 증상과 증후를 알려주어 이러한 증상이 나타나면 의사에게 알리도록 교육한다.
③ 이 약은 중추신경억제 작용을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경억제제(예: 알코올)와 병용 투여한 경우 나타날 수 있으므로 이 약으로 인해 졸음이 나타나지 않는다고 판단될 때까지 자동차운전 또는 위험한 기기의 작동과 같이 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
④ 이 약은 출산 시 특정 형태의 기형과 관련이 있으므로 이 약 투여를 고려하는 가임 여성 환자는 이러한 위험과 대체 치료제의 선택에 대해 의사와 상의해야 한다.
⑤ 위장관계의 해부학적 이상(회장루조루술 또는 결장조루술 포함) 또는 위장관 이동시간 감소와 같은 기능적 이상을 가진 환자에게서 드물게 이 약의 잔여물이 대변에서 발견되었다. 일부 보고에서는 설사증상이 있는 경우에 약물 잔여물이 대변에서 발견되었다. 약물 잔여물이 대변으로 배출되는 환자의 경우 혈중 발프로산 농도를 확인하고 환자의 임상적 상태를 관찰하는 것이 권장된다. 만약 임상적인 영향이 있다면, 대체 치료를 고려해야 한다.

6. 상호작용
1) 발프로산에 대한 다른 약물의 영향
(1) 효소유도 효과를 가진 항뇌전증약(페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀 포함)은 발프로산의 혈중농도를 감소(발프로산 대사체의 농도는 증가)시키므로 병용투여 시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야한다. 이러한 효소유도 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가시킬 수 있다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용투여 시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상독성이 보고된 바 있다. 따라서, 특히 병용투여 초기에 임상 모니터링이 권장되고 필요 시 적절히 시기에 용량을 조절한다. 간효소 유도 정도에 영향을 주는 약물(특히 글루쿠론산전이효소(glucuronosyltransferase)를 상승시키는 약물)(예: 리토나비어)은 발프로산의 청소율을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 페니토인, 카바마제핀과 페노바비탈(또는 프리미돈)은 발프로산의 청소율을 2배 증가시킬 수 있다. 따라서, 단독요법을 받는 환자는 항뇌전증약 복합요법을 받는 환자에 비해 일반적으로 더 긴 반감기와 높은 혈중농도를 가진다. 반대로 사이토크롬 P450 마이크로좀에 의해 매개되는 산화는 글루쿠로닌화(glucuronidation)와 β-산화에 비해 미미한 이차적 대사과정이므로 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) 아스피린: 소아 환자(n=6)에 대해 발프로산과 아스피린 해열용량(11~16mg/kg)을 병용투여 한 임상시험에서 발프로산의 단백결합 감소와 대사 저해가 밝혀졌다. 발프로산 단독에 비해 아스피린 존재 시 발프로산의 유리 분획이 4배 증가했다. 2-E-발프로산, 3-OH-발프로산과 3-keto 발프로산으로 구성된 β-산화과정의 총 배설된 대사체 중 비율이 발프로산 단독 시 25%에서 아스피린 존재 시 8.3%로 감소했다. 이 약과 항응고제(와파린) 또는 아스피린을 병용투여 할 경우 출혈 경향이 증가할 수 있다. 따라서 발프로산과 아스피린을 병용투여 시 주의해야 하고 정기적으로 혈액응고상을 모니터링하는 것이 바람직하다. 발열 및 통증이 있는 경우, 특히 유아에는 이 약과 아스피린을 병용투여해선 안된다.
(3) 펠바메이트: 뇌전증환자(n=10)에게 발프로산과 펠바메이트 1일 1200mg을 병용투여 시 발프로산 단독에 비해 평균 최대 혈중 발프로산 농도가 35%증가(86㎍/mL에서 115㎍/mL)했다. 펠바메이트 용량을 1일 2,400mg까지 증량시 평균 최대 발프로산 농도는 133㎍/mL(추가 16% 증가)까지 증가했다. 펠바메이트 요법 시작 시 발프로산 용량 감소가 필요할 것이다.
(4) 카바페넴계 및 모노박탐계 항생제와의 상호작용: 카바페넴계 및 모노박탐계 항생제(에르타페넴, 메로페넴, 이미페넴(외삽법), 실라스타틴, 파니페넴, 베타미프론, 아즈트레오남(외삽법))는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작 조절에 실패하는 결과를 낳는다.
(5) 리팜피신: 리팜피신 1일 용량(600mg)을 5일 밤동안 투여한 36시간 후 발프로산(7mg/kg) 단회 용량을 경구 투여한 시험에서 발프로산 청소율이 40% 증가했다. 리팜피신과 병용투여 시 발프로산 용량 조절이 필요할 것이다.
(6) 시메티딘, 플루옥세틴 또는 에리스로마이신과 병용투여 할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 혈중농도가 증가할 수 있다.
(7) 프로테아제 억제제: 로피나비르, 리토나비르와 같은 프로테아제 억제제는 병용투여 시 발프로산의 혈중농도가 감소되었다.
(8) 콜레스티라민: 콜레스티라민과 병용투여 시 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다.
(9) 메플로퀸: 메플로퀸은 발프로산의 대사를 증가시키며 경련 효과를 가지고 있으므로 병용투여 시 뇌전증성 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
(10) 제산제: 발프로산 500mg과 일반적으로 투여되는 제산제(알루미늄·마그네슘·시메치콘 복합제, 삼규산마그네슘제와 탄산칼슘제)의 병용투여 시험 시 발프로산 흡수에 대해 아무 영향을 주지 않았다.
(11) 클로르프로마진: 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 조현병 환자에게 클로르프로마진 1일 100~300mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도가 15% 증가했다.
(12) 할로페리돌: 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 조현병 환자에게 할로페리돌 1일 6~10mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도의 유의적인 변화가 없었다.
(13) 시메티딘과 라니티딘: 시메티딘과 라니티딘은 발프로산의 청소율에 영향을 주지 않았다.
(14) 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 고려해 볼 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.
(15) 메타미졸: 메타미졸은 병용투여 시 발프로산 혈중 농도를 감소시킬 수 있으며, 이는 잠재적으로 발프로산의 임상 효능을 감소시킬 수 있다. 처방의는 임상 반응(발작 혹은 기분 관리)을 모니터링하고 적절한 경우 발프로산 혈중 농도 모니터링을 고려해야 한다.
2) 다른 약물에 대한 발프로산의 영향
(1) 발프로산은 일부 P450 동종효소, 에폭사이드 수화효소와 글루쿠론산전이효소의 약한 저해제로 알려져 있다. 발프로산의 병용투여가 몇몇 널리 처방되는 약물의 약동학과 약력학에 미치는 영향에 대한 내용은 다음과 같다. 새로운 상호작용이 꾸준히 보고되고 있으므로 아래 내용이 완전하지는 않다.
(2) 이 약은 신경이완제, 바르비탈계 약물, 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜 등), MAO 억제약물 및 항정신병약, 항우울약의 혈중농도를 상승시켜 그 작용을 증강하므로 병용투여 시 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 필요 시 용량을 조절한다.
(3) 페노바르비탈: 발프로산이 페노바르비탈의 대사를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 정상 피험자(n=6)에게 발프로산(250mg를 1일 2회 14일간 투여)과 페노바르비탈을 병용투여 시 페노바르비탈(60mg 단회투여)의 반감기가 50% 증가하고 혈중 청소율이 30% 감소했다. 발프로산 존재 시 비변화체로 배설되는 페노바르비탈 분획이 50% 증가했다. 바르비탈염 또는 발프로산 혈중 농도의 현저한 상승이 있거나 없는 중증 중추신경계 억제에 대한 증거가 있다. 바르비탈염을 병용투여하는 환자는 신경계 독성을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 만일 가능하다면 혈청 바르비탈염 농도를 측정해야 하며 적절한 경우 바르비탈염 용량을 감소해야 한다.
(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 병용투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 진정 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링한다.
(5) 페니토인: 발프로산은 페니토인의 혈장 알부민 결합 부위를 치환하고 간대사를 저해한다. 건강한 지원자(n=7)에게 페니토인(250mg)과 발프로산(400mg 1일 3회)을 병용투여 시 페니토인의 유리 분획이 60% 증가했다. 발프로산 존재 시 페니토인의 총 혈장 청소율과 겉보기 분포용적이 30% 증가했다. 자유 페니토인의 겉보기 분포용적과 제거율이 25% 감소했다. 뇌전증환자에서 발프로산과 페니토인 병용 시 파괴성 발작이 보고되었다. 임상적 상황에 따라 페니토인의 용량을 조절해야 한다.
(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 병용투여받는 환자의 경우 아미트립틸린의 혈중농도 모니터링이 고려되어야 하며 발프로산 존재시 아미트립틸린/노르트립틸린의 용량을 낮추는 것이 고려되어야만 한다.
(7) 카바마제핀/카바마제핀-10,11-에폭사이드: 뇌전증환자에게 발프로산과 카바마제핀을 병용투여 시 카바마제핀의 혈중농도는 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 혈장알부민 결합 부위를 치환하고 이의 대사를 저해한다. 건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(1일 1500mg) 병용투여시 디아제팜(10mg)의 유리 분획이 90%까지 증가했다. 발프로산 존재 시 자유 디아제팜의 혈중 청소율과 분포용적이 각각 25%와 20% 감소했다. 발프로산 추가 시 디아제팜의 제거 반감기는 변함없이 유지되었다.
(10) 에토석시미드: 발프로산은 에토석시미드의 대사를 저해한다. 건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(800~1600mg/일)과 에토석시미드 단회용량 500mg을 병용투여 시 에토석시미드 단독에 비해 에토석시미드의 제거 반감기가 25% 증가했고 총 청소율이 15% 감소했다. 발프로산과 에토석시미드를 투여받는 환자(특히 다른 항경련약과 함께)는 두 약물의 혈청 농도 변화를 모니터링해야 한다.
(11) 쿠에티아핀: 발프로산과 쿠에티아핀의 병용은 호중구감소증/백혈구감소증의 위험을 증가시킬 수 있다.
(12) 올란자핀: 발프로산과 병용투여 시 올란자핀의 혈중농도가 감소할 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 병용투여 시 라모트리진의 제거 반감기가 26시간에서 70시간으로 (165% 증가) 증가했다. 발프로산과 병용투여 시 라모트리진의 용량을 감소시켜야 한다. 발프로산과 라모트리진을 병용투여 시 발진, 심각한 피부반응(리엘증후군), 스티븐스-존스 증후군과 독성 표피 괴사의 위험이 증가될 수 있으므로 일반적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않는다. 병용투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구된다. 발프로산과 병용투여 시 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 병용투여 시 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났다. 따라서 두 약물을 병용투여하는 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' 항 참조). 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 병용투여 시 프로포폴의 용량 감소를 고려해야한다.
(19) 지도부딘: 이 약은 혈중 지도부딘의 농도를 증가시켜 지도부딘의 독성을 증가시킬 수 있다. HIV 혈청반응검사 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: 니모디핀(경구투여 및 외삽법에 의한 주사투여)과 병용투여 시 발프로산염에 의한 대사 감소로 인하여 혈중 농도가 증가하여 니모디핀의 혈압 강하 효과가 증가할 수 있다.
(21) 코데인과 같은 다른 활성 물질의 대사와 단백결합도 영향 받을 수 있다.
(22) 비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 항응고제와 병용투여 할 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 간독성이 악화될 수 있다.
(26) 톨부타마이드: in vitro 실험결과, 발프로산을 투여받은 환자로부터 얻은 혈장 시료에 톨부타마이드를 가할 때 톨부타마이드의 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 뇌전증환자에게 병용투여 시 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 병용투여 시 로라제팜의 혈장 청소율이 17% 감소했다.
(31) 리튬: 정상 남성 지원자(n=16)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 탄산 리튬(300mg 1일 3회)의 병용투여 시 리튬의 항정상태 약동에 대한 영향이 없었다. 리튬과 병용투여 시 두 약물의 혈중 농도를 정기적으로 모니터링해야 한다. 이 약은 리튬의 혈청 농도에는 영향을 미치지 않는다.
(32) 경구 피임용 스테로이드: 2달간 발프로산(200mg 1일 2회)요법을 받는 6명의 여성에게 에치닐에스트라디올(50㎍)/레보노르게스트렐(250㎍)을 단회 투여 시 어떠한 약동학적 상호작용도 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 기간 중, 조증의 치료 또는 편두통 예방을 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.
2) 일반적으로 항뇌전증약 투여로 인한 기형 발생율은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배높은 것으로 나타났다. 발프로산 제제 단독요법 및 복합요법 모두 기형의 위험성이 있다. 연구 자료에 따르면 뇌전증에 있어 발프로산 제제 단독 요법 보다 발프로산 제제가 포함된 복합요법에서 기형의 위험성을 더 높인다.
대부분의 기형은 구순구개열과 심혈관계의 기형, 신경관 결함이었다. 뇌전증이 있는 산모에게서 태어난 어린아이의 경우 매우 드물게 성장지연이 보고되었다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의한 것인지, 산모의 뇌전증 혹은 항뇌전증약의 투여에 의한 것인지 규명하는 것은 불가능하다. 그럼에도 불구하고, 항뇌전증 치료를 갑자기 중지할 경우에 임부의 질환을 악화시키고 그 결과 태아에게 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으므로 임신기간 중 이 약 투여로 인한 유익성 및 위해성의 재평가없이 이 약 투여를 중단하지 않는다. 임신 동안 산모의 저산소증을 동반한 강직간대발작 및 뇌전증중첩은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져온다. 항뇌전증약을 투여하는 것이 높은 선천성 기형 발현 빈도의 원인과 결과 관계로 간주될 수 없다. 선천성 기형의 원인이 약물 투여보다 유전인자 또는 뇌전증 조건이 더 중요할 수 있으므로, 사람에서의 약물 기형 발생에 대한 적절한 자료를 수집하는 데는 내인성 방법론적 문제가 있다.
3) 선천성 기형: 사람에서는 임신 첫 3개월 이내에 이 약을 투여 받은 임부에서의 기형 발생률은 다른 항뇌전증약에서 보고된 것보다 높지 않았다. 발프로산을 투여 받은, 뇌전증을 가진 산모에서 태어난 자손에서 신경관 결함(척추갈림증, 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 보고되었다. 메타분석결과(등록자료 및 코호트 연구 포함)에서, 임신 중 발프로산제제 단독투여에 노출된 임부의 자손에서 선천적 기형의 발생률은 10.73%이다. 이것은 주요한 기형의 위험이 약 2~3%인 일반적 인구집단에 비해 크다. 이러한 위험은 용량 의존적이지만 위험이 없는 임계 용량을 정할 수 없다. 양측 요골무형성은 드물게 나타나나 발프로산 함유제제의 특이효과이다. 일부 자료는 발프로산의 자궁내 노출과 성장지연(흔히 두개안면부 이상과 관련이 있다)의 위험성, 특히 언어지능지수에 대한 관련성을 보여주고 있다. 이 약으로 인한 신경관 이상(척수수막류, 척추갈림증 등) 발생 빈도는 약 1~2%이다. 기형 발생의 조기 탐지를 위해 산전 진단(초음파, 알파태아단백 검사법)이 권장된다. 또한 모체의 자궁으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 자폐질환이 보고(일반적 인구집단과 비교 시 자폐범주형장애 3배, 소아기자폐증 5배 위험 증가)된 바 있다. 발프로산의 자궁 내 노출은 태아의 청각 장애/손실을 야기할 수 있다. 편측 및 양측 난청 또는 청각 장애 사례가 보고된 바 있다. 이들 독성의 증상과 징후 관찰이 권장된다. 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.
4) 발프로산을 투여받은 환자는 응고 이상이 발생할 수 있다. 예외적인 출혈증상이 이 약을 투여받고 있는 임부의 신생아에서 보고되었다. 이 출혈증상은 저섬유소원혈증(저피브리노겐혈증)과 관련이 있다. 낮은 섬유소원(피브리노겐)을 가진 환자가 발프로산을 포함한 항뇌전증약을 반복 투여 시, 출혈로 인해 사망하는 무섬유소원혈증을 가진 신생아를 출생한다. 이 출혈증상은 발프로산염의 경우 비타민 K 결여와 관련이 없을 것으로 여겨지고 있다. 그러나, 이러한 증상이 페노바르비탈 및 효소유도 작용이 있는 다른 약물에 의한 Vitamin K인자의 감소로 나타날 수도 있으므로 주의하여야 한다. 만일 발프로산을 임부에게 사용한다면 응고 파라미터를 주의 깊게 모니터링해야 한다. 분만하기 전 임부에 대하여 혈소판수치, 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. 외상성분만은 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.
5) 임신 중 발프로산 사용 후 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 간부전이 보고되었다.
6) 동물실험에서 발프로산-유도성 최기형성이 발생했다. 마우스, 랫트, 토끼와 원숭이에서 산전에 발프로산에 노출 후 자궁 내 성장지연과 사망 뿐만 아니라 기형 빈도 증가가 관찰되었다. 실험동물에서 골격계 기형이 가장 빈번한 구조적 이상이었고 마우스에서는 배 발생기의 민감한 기간 동안 모태 내 혈장 발프로산 농도가 230㎍/mL(사람의 뇌전증에 대한 치료농도 상한의 2.3배)를 초과 시 신경관 폐쇄이상이 관찰되었다. 임신한 랫트에 기관형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m2당 사람의 1일 최대 용량의 50%) 이상을 경구 투여 시 새끼의 기형(골격, 심장 및 비뇨생식기)과 성장 지연이 발생했다. 이 용량에서 발프로산의 모체내 최대 혈장 농도는 약 340㎍/mL(사람의 뇌전증에 대한 치료농도 상한의 3.4배) 이상이었다. 임신기간 내내 200mg/kg/일을 투여받은 랫트의 새끼에서 행동결손이 보고되었다. 토끼에서 기관형성기 동안 350mg/kg/일(mg/m2당 사람의 1일 최대 용량의 약 2배)을 경구 투여 시 골격과 내장 기형이 발생했다. Rhesus원숭이에서 기관형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m2당 사람의 1일 최대 용량과 동일)을 경구 투여 후 골격 기형, 성장 지연 및 사망이 관찰되었다. 이 용량에서 발프로산의 모체 내 최대 혈장농도는 약 280㎍/mL(사람의 치료농도 상한의 2.8배)였다.
7) 임신을 계획하는 여성
뇌전증의 치료 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증의 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및 피임 요법을 중단하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. 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.
조증의 치료 또는 편두통 예방 시: 환자가 임신을 계획 중인 경우 조증의 치료 또는 편두통 예방에 대한 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 조증의 치료 또는 편두통 예방을 위해 이 약을 투여하는 것은 금기이다. 임신 기간 중 뇌전증의 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기이다. 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 경련중첩은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져올 수 있다. 만약 임신 중 이 약의 투여의 위험성과 다른 치료 요법의 고려에도 불구하고 뇌전증의 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 의학 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 최소화하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 엽산 보조요법을 시작하여야 한다. 그러나 이러한 보조요법이 발프로산의 노출로 인한 선천적 결함이나 기형을 예방한다는 근거자료는 없다.
8) 발프로산은 사람의 태반을 통과하며, 모체보다 태아의 혈장농도가 더 높았다. 기형 유발은 1일 총 투여량 및 단회 투여량과 관련이 있다. 투여량 증가 시(특히 1,000mg/일 이상) 신경관 결함 발생율도 증가한다. 임신 중 이 약을 투여할 수 밖에 없다면 최소한의 효과적인 1일 용량을 여러 번 분할하여 투여하고(특히 첫 3개월 동안) 서방형 제제의 사용을 권장한다. 투여량을 일정하게 유지하더라도 이 약의 혈중농도는 임신기간 동안 상당히 변동될 수 있으므로 정기적인 혈중농도 모니터링이 필요하다.
9) 이 약을 투여 받은 임부에서 태어난 신생아에서 금단증상(예: 특히 초조, 과민성, 과잉흥분, 안절부절못함, 운동과다증, 긴장성(tonicity) 이상, 떨림, 경련 및 섭식장애)이 보고되었다. 임신 3기에 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 저혈당이 보고되었다. 임신 중 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 갑상선기능저하증이 보고되었다.
10) 발프로산은 유즙으로 분비된다. 유즙에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈청농도의 1~10% 정도이다. 발프로산 치료를 받은 수유부의 신생아에서 혈액학적 이상이 발견되었다. 이 약을 투여중단하거나 수유를 중단하는 결정은 반드시 수유의 유익함과 복용 중인 여성의 유익함에 대한 평가를 통해 이루어져야 한다.
11) 선천적 결손: 이 약은 임산부에게 복용했을 때 치명적인 위해를 일으킬 수 있다. 임부에게 이 약을 사용하면 신경관결손 및 다른 구조적 장애를 일으킬 수 있다는 것을 임신 등록 자료에서 나타났다.(예: 두개안면 결손, 심혈관계 기형 및 여러 신체기관과 연관된 기형) 동 제제를 투여 받은 산모에서 태어난 아이들 사이의 선천적 기형률은 다른 항뇌전증약을 단독 투여 받고 뇌전증이 있는 산모에서 태어난 아이에 비하여 약 4배 더 높았다. 임신 전 및 임신 1기 중 엽산 보충이 일반적 인구집단에서 선천적 신경관 결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었다.
12) 자궁 내 노출에 따른 IQ 저하: 발프로산은 자궁 내 노출에 따른 IQ 저하를 일으킬 수 있다. 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(발프로산(97 [95% 신뢰구간 94-101])는 출생 전 다른 항뇌전증약 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. 이 연구에 참여한 여성들이 임신기간 내내 항뇌전증약에 노출되었기 때문에, 낮은 IQ 위험성이 임신기간 중 특정 기간대와 관련성이 있는지 여부에 대하여 평가할 수 없었다. 비록 모든 가능한 연구들이 방법론적인 한계가 있지만, 이러한 증거는 자궁 내에서 발프로산의 노출이 어린이의 IQ를 감소시킬 수 있다는 결론을 뒷받침하고 있다. 동물실험에서, 발프로산에 출생 전 노출된 후손의 기형은 사람과 유사하게 나타났으며, 신경행동학적 결핍을 입증하였다. 발프로산을 편두통 예방목적으로 임신 중인 여성에게 투여하는 것은 금기이다. 뇌전증 또는 양극성장애가 있는 임신한 여성들 또는 임신을 계획 중인 여성들은 다른 치료로 적절한 증상 조절에 실패했거나 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 발프로산으로 치료해서는 안된다.
13) 가임기여성에 대한 사용: 임신 거의 초반에 나타날 수 있는, 태아의 IQ저하 및 중요한 선천성 기형(신경관 결손 포함) 위험성 때문에 가임기여성의 경우 의학적 상태를 관리하는데 이 약이 꼭 필요한 경우 외에는 발프로산을 투여해서는 안된다. 이는 일반적으로 영구적인 손상 또는 사망과 관련되지 않은 상태(예: 편두통)에서 발프로산 투여를 고려할 때 특히 중요하다. 여성들은 발프로산 투여 시 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신을 계획 중인 여성들은 임신 중 발프로산의 상대적인 위험성 및 유익성에 대하여 상담받아야 하며, 이러한 환자들에 대해 대체 치료를 고려해야 한다. 임신 전 및 임신 1기 중 엽산보충은 일반적인 인구집단에서 선천적인 신경관결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었다. 발프로산을 투여받은 여성의 자손에서 신경관결손 위험성 또는 IQ저하 위험성이 엽산 보충에 의해 감소되는지는 알려지지 않았다. 발프로산을 투여받는 환자들에게 임신 전 및 임신 중 모두 일상적으로 엽산 식이 보충을 권장해야 한다.
14) 발달장애: 자궁 내 발프로산 노출은 노출된 어린이의 정신적·육체적 발달에 부정적 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 자료가 있다. 이러한 위험은 용량 의존적으로 나타났으나 영향을 미치지 않는 용량은 알 수 없고, 또한 임신기간 중 특정 노출 시기와의 관련성은 확실하지 않으며 모든 임신기간에서 발프로산 노출의 위험성을 배제할 수 없다. 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. 제한된 자료이긴 하나 자궁에서 발프로산에 노출된 어린이에 대한 장기추적 관찰결과에 따르면 일반적 인구집단과 비교시 자폐범주형장애(약 3배)와 소아기자폐증(약 5배)의 위험이 높게 나타났다. 일부 자료는 모체의 자궁으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 일반적 인구집단과 비교 시 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD)의 위험이 증가한다고 제시하였다.
15) 생식능력: 무월경, 다낭성난소, 테스토스테론 수치 증가는 발프로산을 투여받는 여성에게서 보고되었다. 발프로산의 투여는 남성에게서 생식능력의 손상을 유발할 수 있다('4. 이상반응' 항 참조).
남성의 생식능력 손상은 일부 사례에서 발프로산 중단 후 최소 3개월 이후에 가역적이었다. 제한된 수의 사례보고는 현저한 용량 감소 시 생식능력이 개선될 수 있음을 시사하였다. 하지만 일부 사례에서 남성 불임의 가역성은 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
1) 이 약의 10세 미만 소아환자의 복합 부분 발작, 단순 및 혼합 결신성발작(소발작) 및 결신성 발작을 포함하는 여러 형태의 발작 치료에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
2) 18세 미만의 편두통 예방 및 조증 치료에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
3) 소아 인구에서 발프로산의 안전성 프로파일은 성인과 비슷하지만 일부 이상반응은 소아인구에서 더 심각하거나 주로 관찰된다. 특히 3세 미만의 영유아에게 심각한 간 손상의 위험이 있다. 어린 아이들도 특히 췌장염의 위험이 있다. 이러한 위험은 연령이 증가함에 따라 감소한다. 공격성, 초조, 주의력장애, 이상행동, 정신운동과다활동 및 학습장애와 같은 정신 장애는 주로 소아 인구에서 관찰된다.
4) 경구용 발프로산의 사용경험은 3세 미만의 소아에 투여 시 치명적 간독성 위험의 현저히 증가했음을 나타냈다(특히 경고항의 조건에 해당되는 경우). 이 약의 안전성이 3세 미만 소아에서 연구되지 않았다. 만일 이 연령군에서 이 약의 사용이 결정된다면, 단일요법으로 매우 신중히 투여해야 한다. 이 약 투여 시의 위험에 대한 이 약 투여의 유용성을 평가해야 한다. 3세 초과 연령에서, 뇌전증에 대한 투여경험은 치명적인 간독성의 발생빈도가 현저히 감소하며 나이가 듦에 따라 점차로 줄어듦을 암시했다. 효소유도성 약물을 병용투여하는 소아환자에서 총 및 비결합형 목표 발프로산 농도를 얻기 위해서는 더 높은 유지용량이 필요하다. 비결합형 분획의 가변성으로 인해 총 혈청 발프로산 농도 모니터링의 임상적 유용성이 제한된다. 소아에서 발프로산 농도 해석 시 간대사와 단백결합에 영향을 주는 인자를 고려해야 한다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 2세 내지 17세의 35명 환자에서 특이한 안전성 우려가 확인되지 않았다. 신생아(4일)와 유년기(14일) 랫트에 대한 발프로산나트륨의 기본 독성 및 병리학적 발현은 젊은 성숙한 랫트에서 관찰되는 것과 유사했다. 그러나 유년기 랫트의 신장 변화와 신생아 랫트의 신장 변화 및 망막이형성증을 포함한 추가적인 발견이 보고되었으며 이는 mg/m²당 인간의 1일 최대 권장량과 거의 동등한 용량인 240mg/kg/일에서 발생했다. 이는 mg/m²당 사람의 1일 최대 용량의 40%인 90mg/kg/일에서는 관찰되지 않았다.
5) 신생아와 생후 2개월 이하의 영아에서는 성인에 비해 발프로산 청소율이 감소한다. 10세 이상의 어린이와 청소년은 성인에서 보고된 것과 유사한 발프로산 청소율을 보인다. 출판된 문헌에 따르면 10세 미만의 소아 환자에서 발프로산의 전신 청소율은 연령에 따라 다르다. 2세에서 10세 사이의 어린이에서 발프로산 청소율은 성인보다 50% 더 높다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약은 혈장 알부민과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알부민이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여한다. 또한 연용 중에 투여량을 급격히 감량하여 투여를 중지하면 뇌전증중첩 상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여한다. 양극성 질환과 관련된 조증에 대한 디발프로엑스나트륨 장용정의 이중-맹검 전향적 임상시험에서 65세 이상의 환자는 등록되지 않았다. 다양한 발프로산 제품을 사용한 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 기존 질환과 병용약물에서 유래되었는지는 분명하지 않다. 치매 노인환자에 대한 임상시험에서 약물과 관련된 졸림과 졸림으로 인한 임상 중단이 밝혀졌다. 이러한 환자에서는 시작용량을 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. 이 약의 65세 이상 환자의 편두통 예방에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
발프로산의 과량투여는 졸음, 심차단, 저혈압 및 순환허탈/쇼크 및 깊은 혼수를 유발할 수 있다. 사망례가 보고되었으나 발프로산 농도가 최고 2,120㎍/mL부터 회복되었다. 발프로산 제형의 나트륨 함량으로 인하여 과량투여 시 고나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 과량투여 시 단백질에 결합하지 않은 약물 분획이 높고 혈액투석 또는 혈액관류를 통한 직렬식 혈액투석은 약물을 현저히 제거할 수 있다. 위세척이나 구토의 유용성은 약물 투여 후 시간에 따라 변화한다. 적절한 요배설 유지를 위한 특별한 주의와 일반적 보조요법을 병행하여 실시한다. 날록손이 발프로산 과량 투여에 의한 중추신경계 억제 효과를 반전시킨다는 보고가 있다. 이론적으로 뇌전증환자에서 날록손이 발프로산의 항뇌전증 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

11. 적용상의 주의
1) 이로 으깨거나 씹지 말고 물과 함께 복용한다.
2) 이 약의 흰색 잔사가 분변 중에 배설된다.
3) 약동학적 결과: 디발프로엑스나트륨 서방정의 식후 단회 투여 후 절대 생체이용율은 정맥주입 시의 약 90%이다. 동일한 1일 총투여량을 투여 시 디발프로엑스나트륨 서방정의 생체이용율은 디발프로엑스나트륨 장용정보다 낮다. 건강한 피험자(n=82)와 뇌전증환자(n=86)에 대한 5개의 다용량 시험에서 공복과 비공복 조건하에 디발프로엑스나트륨 서방정 1일 1회 투여 시 평균 생체이용율은 동일용량의 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 2회, 3회 또는 4회 투여 시의 89%였다. 디발프로엑스나트륨 서방정 투여 후 최대 혈중 발프로산 농도(Cmax) 평균 도달시간은 4시간~17시간이었다. 디발프로엑스나트륨 서방정을 1일 1회 수회투여 후 혈중 발프로산 농도의 peak to trough 변동은 일반 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 2회, 3회 또는 4회 투여 시에 비해 10%~20% 낮았다.
※ 디발프로엑스나트륨 장용정에서 디발프로엑스나트륨 서방정으로의 전환
디발프로엑스나트륨 장용정 총 1일 용량에 비해 8%~20% 더 많은 용량의 디발프로엑스나트륨 서방정 투여 시 두 제제는 생물학적으로 동등했다. 2개의 무작위, 교차 시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 용량의 수회 투여와 8%~20% 더 많은 용량의 디발프로엑스나트륨 서방정 1일 1회 투여를 비교했다. 이 두 시험에서 디발프로엑스나트륨 서방정과 디발프로엑스나트륨 장용정은 곡선하면적(AUC: 생체이용율 측정)이 동등했다. 또한 디발프로엑스나트륨 장용정에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정은 발프로산의 Cmax가 더 낮고 Cmin은 더 높거나 차이가 없었다.
〈8%~20% 더 많은 용량 투여 시 디발프로엑스나트륨 장용정에 대한 디발프로엑스나트륨 서방정의 생체이용율〉

시험 대상군	디발프로엑스나트륨 서방정과 디발프로엑스나트륨 장용정 비교	상대 생체이용율		
		AUC_{24}	C_{max}	C_{min}
건강한 지원자 (n=35)	디발프로엑스나트륨 서방정 1,000mg과 1,500mg 대 디발프로엑스나트륨 장용정 875mg과 1,250mg	1.059	0.882	1.173
효소유도성 항뇌전증약을 병용투여받는 간질환자(n=64)	디발프로엑스나트륨 서방정1,000mg~5,000mg 대 디발프로엑스나트륨 장용정 875mg~4,250mg	1.008	0.899	1.022

디발프로엑스나트륨 장용정을 디발프로엑스나트륨 서방정으로 전환 시 사이토크롬 P450 동종효소를 유도하는 항뇌전증약(토피라메이트, 페노바르비탈, 페니토인, 카바마제핀과 라모트리진이 평가됨)의 병용투여는 발프로산의 생체이용율을 유의적으로 변화시키지 않았다.

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. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 디발프로서방정500mg(디발프로엑스나트륨)[(주)한국파마]과 대조약 데파코트서방정500mg(디발프로엑스나트륨)[한국애보트(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구 투여하여 25명(공복) 및 31명(식후)의 혈중 발프로산을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
〈공복〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	데파코트서방정500mg (디발프로엑스나트륨) [한국애보트(유)]	642.4±234.2	18.72±6.27	24.00 (5.00~36.00)	14.15±2.52
시험약	디발프로서방정500mg (디발프로엑스나트륨) [(주)한국파마]	647.0±215.6	18.91±5.24	24.00 (4.00~36.00)	13.89±2.33
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00~125.00%)		89.85~118.31%	92.25~113.99%	–	–

(AUC, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=25)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

〈식후〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (㎍·hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	데파코트서방정500mg (디발프로엑스나트륨) [한국애보트(유)]	761.3±232.8	23.19±5.69	14.00 (6.00~24.00)	15.42±3.05
시험약	디발프로서방정500mg (디발프로엑스나트륨) [(주)한국파마]	751.6±240.9	23.12±5.45	12.00 (6.00~24.00)	15.83±3.05
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00~125.00%)		93.22~102.73%	94.95~104.58%	–	–

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=31)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 디발프로서방정250mg(디발프로엑스나트륨)[(주)한국파마]은 대조약 디발프로서방정500mg(디발프로엑스나트륨)[(주)한국파마]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

14. 기타
1) 발암성: 발프로산 약 80 및 160mg/kg/day(랫트와 마우스의 최대 허용 용량; 체표면적으로 사람의 최대 권장 용량 보다 낮음)을 랫트와 마우스에 2년간 경구 투여하였다. 수컷 랫트에서 피하섬유육종이, 수컷 마우스에서 간세포암종과 세기관지 폐포선종이 통계적으로 유의하게 증가함이 관찰되었다.
2) 돌연변이: 발프로산은 박테리아(Ames test) 또는 마우스 림프종 L5178Y 세포의 thymidine kinase locus(마우스 림프종 분석) 돌연변이를 나타내지 않았으며, 랫트 간 세포의 초대배양에서 DNA 복구를 유도하지 않았다. 경구 투여 후, 발프로산은 랫트 골수의 염색체 이상, 마우스에서 우성 치사 작용을 유발하지 않았다. 문헌에 따르면, 설치류에서 발프로산이 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.
발프로산에 노출된 환자는 발프로산에 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. 발프로산으로 치료를 받은/받지 않은 뇌전증 환자의 SCE 빈도를 비교 조사한 결과를 보였다. SCE 빈도 증가의 생물학적 중요성은 알려지지 않았다.
3) 수태능: 유년 또는 성숙한 랫트와 개를 사용한 만성 독성연구에서 랫트에서의 400mg/kg/일(mg/m²당 인간의 1일 최대용량과 거의 동등하거나 높은 용량) 이상의 경우 투여량 및 개에서의 150mg/kg/일(mg/m²당 인간의 1일 최대용량의 1.4배 또는 높은 용량) 이상의 경우 투여량에서 정자 형성의 감소와 고환 위축이 나타났다. 랫트에서의 1단계 생식시험은 60일 동안 350mg/kg/일(mg/m²당 인간의 1일 최대용량과 거의 동등한 용량)까지 경구 복용시켜도 수정에는 영향이 없었다. 사람에 있어서의 고환의 발달, 정자 생성과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았다.
4) 발프로산은 마우스, 랫트, 토끼에서 기형(여러 기관의 기형)을 유발하는 것으로 나타났다.
발표된 문헌에 따르면, 자궁 내 임상적으로 유의한 양의 발프로산에 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.

[저장방법]
디발프로서방정250mg: 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
디발프로서방정500mg: 기밀용기, 15~30℃ 보관

[포장단위]
30정, 100정

[사용기간]
디발프로서방정250mg: 제조일로부터 36개월
디발프로서방정500mg: 제조일로부터 24개월

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참고하세요.
※ 부작용 보고 및 피해 구제 신청: 한국의약품안전관리원(☎1644-6223)/피해구제 상담(☎14-3330)
※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.
※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.koreapharma.co.kr) 또는 (☎02-558-1277)에서 확인할 수 있습니다.

건강한 미래 아름다운 동행
한국파마 KOREA PHARMA
www.koreapharma.co.kr
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87
제품문의처 02)558-1277(마케팅본부)
전개정년월일 2023.11.21
최종개정년월일 2024.01.09
DIV-I-2401