전문의약품

KGMP 적격업체 제품

바렙톨® 서방정

발프로산나트륨 300mg

■ 원료약품의 분량 : 1정 중
- 유효성분 : 발프로산나트륨(EP) ································ 300mg
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제 : 메타아크릴산·아크릴산에틸공중합체, 미결정셀룰로오즈, 소석고, 스테아르산마그네슘, 아크릴이즈화이트(93G680000), 전분글리콜산나트륨

■ 성상 : 흰색, 원형의 필름코팅된 서방정

■ 효능·효과

1. 뇌전증[결신발작(소발작), 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작]과 뇌전증에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료
2. 양극성 장애와 관련된 조증의 치료
   단, 조증에 대하여 3주 이상 장기 사용 시의 안전성·유효성은 체계적으로 확립되지 않으므로 장기 사용하는 경우에는 의사가 각 환자별로 유용성을 평가하여 계속투여 여부를 결정하여야 합니다.

■ 용법·용량

1. 뇌전증과 뇌전증에 뒤따르는 성격, 행동장애의 예방과 치료
   성인 : 발프로산나트륨으로서 초회량으로 체중 kg당 5~10mg을 경구 투여하며 4~7일마다 5mg씩 증감합니다. 유지량으로 성인 1일 용량은 체중 kg당 20mg, 소아 1일 용량은 체중 kg당 20~30mg으로 합니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.
2. 양극성 장애와 관련된 조증의 치료
   성인 : 발프로산나트륨으로서 1일 평균 용량은 체중 kg당 20mg이며, 개개 환자의 임상효과에 따라 혈중 발프로산나트륨 농도가 50~125㎍/ml에 도달하도록 용량을 조정합니다. 1일 최대 용량은 체중 kg당 60mg으로 이 용량을 초과해서는 안 됩니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 말아야 합니다.
- 뇌전증의 치료 시
  - 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
  - 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램('5. 일반적 주의'항 참조) 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
- 양극성장애의 치료 시
  - 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
  - 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다.

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

3) 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 합니다.

4) 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련됩니다. 따라서, 처방자는 항뇌전증약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병 간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다.

5) 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 투여 시 이 약을 단독 요법으로 사용해야 하고 특별한 주의가 필요합니다. 대부분 간손상은 치료 첫 6개월(특히 2~12주 사이) 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. 이 중에서 단백질 합성을 반영하는 검사, 특히 프로트롬빈율(prothrombin rate)이 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.

6) 치명적일 수도 있는 심한 췌장염이 매우 드물게 보고되었습니다. 어린아이에게서 특히 위험하며 나이가 듦에 따라 그 위험성이 줄어듭니다. 중증의 발작, 신경계 이상 또는 항뇌전증약 병용투여가 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.

7) 임산부에 대한 사용 : 발프로산은 신경관 이상(예: 이분척추)과 같은 태아기형을 유발할 수 있으며, 게다가 자궁 내 노출 시 낮은 IQ 점수를 유발할 수 있습니다. 발프로산은 뇌전증이 있는 임산부를 치료할 때 다른 약물이 이러한 증상을 조절하는 데 실패하거나 다른 약물을 복용할 수 없는 경우에만 사용해야 합니다.
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 전뿐만 아니라 이 약을 처음으로 처방받기 전에도 이루어져야 합니다.
발프로산을 복용하는 여성들은 효과적인 피임법을 사용해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 뇌전증의 치료 시

1) 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 이 약을 투여해서는 안 됩니다('1. 경고' 및 '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).
2) 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다('1. 경고' 및 '5. 일반적 주의'항 참조).

- 양극성장애의 치료 시

1) 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다('1. 경고' 및 '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).
2) 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다('1. 경고' 및 '5. 일반적 주의'항 참조).

- 모든 적응증

1) 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로미드에 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 투여 중 간기능 장애로 사망한 형제, 자매가 있는 환자
5) 카바페넴계 항생물질(베타미프론, 메로페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 파니페넴)을 투여 중인 환자
6) 포르피린증 환자
7) 메플로퀸을 투여 중인 환자
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

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 항뇌전증약과의 병용투여가 필요한 유아 및 소아
8) 중복장애와 심각한 형태의 뇌전증을 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 몇 주 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 미세진전 및 졸음이 종종 보고되었습니다.
또한 진정효과는 발프로산 단독 투여 시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타났습니다. 진정효과는 다른 항뇌전증약의 투여를 감소시키면 소실됩니다. 진전은 발프로산을 투여 중인 환자에게서 보고되었으며 용량 의존적이었습니다. 운동실조, 두통, 착란, 경련, 경면, 진전, 실조 드물게 환각, 어지러움, 불면, 불안, 시각이상, 안구진탕, 복시, 고정자세 불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구음장애, 감각 변화, 과다 침분비 등이 나타나는 경우가 있으므로 이상이 발견되면 감량 등 적절한 처치를 합니다. 드물게 발프로산 단독 또는 페노바르비탈과 병용 투여한 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 안 됩니다. 또한, 신경계 증상(혼수로 진전 가능성이 있습니다.)과 관련되어 나타나는 고암모니아혈증이 보고된 바 있습니다. 이러한 경우, 추가적인 검사가 고려되어야 합니다.
항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보입니다. 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 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 자살충동 또는 자살행동을 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 없습니다. 항뇌전증약 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 항뇌전증약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 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 갑상선기능 검사도 보고되었습니다.

5) 피부 및 피하조직 : 자주 일시적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 모발 퇴색(hair fading), 곱슬머리(hair curling), 드물게 피부발진, 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 중독성 표피괴사증(리엘 증후군)이 나타났다는 보고가 있습니다. 발진성 홍반과 같은 피부반응이 이 약 투여 시 발생할 수 있습니다.

6) 근골격계 : 무력증이 보고되었습니다.

7) 혈액 및 림프계 : 일반적으로, 관련된 임상증상은 없으면서 피브리노겐 또는 응고인자 VIII의 농도 감소 또는 출혈시간의 연장 효과가 보고된 바 있으나 보통 과량투여 시 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, 혈소판응집능 저하, 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 분비이상 증후군(SIADH)이 나타날 수 있습니다.

11) 면역계 : 알레르기 반응, 혈관부종, DRESS 증후군(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. 체중 감소 또는 증가가 나타날 수 있는데 체중 증가는 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링하여야 합니다. 또한 루푸스양 증후군이 보고되었습니다.

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 합니다.

2) 임신예방프로그램(Pregnancy Prevention Program, PPP)
발프로산은 최기형성 위험이 높은 약물로 자궁 내에서 발프로산제제에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아집니다.
이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 말아야 합니다.
- 뇌전증의 치료 시
  - 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
  - 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
- 양극성장애의 치료 시
  - 임신한 여성에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
  - 임신 가능성이 있는 여성은 임신예방프로그램 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 됩니다.

임신예방프로그램 요건
처방의는 다음과 같은 사항을 확인하여야 합니다.
- 모든 환자에 대하여 개별적인 상황을 평가하고 환자와 함께 논의합니다. 이는 위험성을 완화하는데 필요한 위험과 조치와 함께, 치료 옵션에 대한 환자의 참여와 이해를 보장하기 위한 것입니다.
- 모든 여성 환자에 대하여 임신 가능성을 평가하여야 합니다.
- 환자는 자궁 내에서 이 약에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다는 사실과 그 위험성에 대해 이해하고 인지하고 있어야 합니다.
- 환자는 치료 시작 전, 그리고 필요하다면 치료 중 임신 반응 검사를 해야 한다는 것을 이해하고 있어야 합니다.
- 환자는 피임에 대해 상담받고, 이 약 치료기간 동안 다른 방해 요소 없이 효과적인 피임방법을 따를 수 있어야 합니다.
- 환자는 뇌전증 혹은 양극성장애 치료 경험이 있는 처방의와 정기적으로(최소 1년마다) 치료를 검토해야 할 필요성을 인지하여야 합니다.
- 임신을 계획 중인 환자는 즉시 주치의와 상담하여 적절한 시기를 논의하고, 임신하기 전 및 피임을 중단하기 전에 적절한 다른 치료요법으로 전환할 필요성을 인지하여야 합니다.
- 환자는 임신했을 경우 곧바로 처방의에게 상담하여야 합니다.
- 환자는 담당 의료진으로부터 환자용 안내서를 수령하여야 합니다.
- 환자는 발프로산제제 사용의 위험성과 주의사항에 대해 인지하고 있어야 합니다(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 합니다.
처방의는 다음과 같은 사항을 확인하여야 합니다.
- 환자용 알림 카드는 발프로산제제를 투여할 때마다 제공되어야 하며, 환자가 내용을 이해하고 있도록 합니다.
- 환자가 임의로 발프로산제제 복용을 중지하지 않도록 하고, 임신을 계획하거나 임신한 것으로 생각되는 경우 즉시 처방의에게 연락을 하여야 합니다.

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

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

피임
임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 받는 기간 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용하여야 합니다. 이 환자들은 임신 예방에 관한 종합적인 정보를 제공받아야 하며, 만약 그들이 효과적인 피임법을 사용하지 않는다면, 피임에 관한 조언을 받도록 해야 합니다. 최소한 하나의 효과적인 피임법(자궁 내 혹은 임플란트제제 선호) 혹은 콘돔 등을 사용하는 차단 피임법을 포함하는 보조 피임법 두 가지 이상을 사용해야 합니다. 환자의 참여와 순응도를 높이기 위해 피임법을 결정할 때 개인의 상황을 고려하고 환자와 논의해야 합니다.
환자가 무월경이라고 하더라도, 환자는 효과적인 피임법의 관한 조언을 따라야 합니다.

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

임신 계획
뇌전증 치료 시 : 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 합니다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및, 피임 요법을 중단하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울어야 합니다. 만약 다른 치료요법으로의 전환이 불가능할 경우, 환자는 태아에 대한 발프로산제제의 위험성과 관련하여 환자의 가족계획에 대해 정보에 근거한 의사 결정 지원을 받을 수 있도록 추가적인 상담을 받아야 합니다.
양극성장애 치료 시 : 환자가 임신을 계획 중인 경우 양극성장애 치료 경험이 있는 전문가의 상담을 받아야 합니다. 임신하기 전 및, 피임 요법을 중단하기 전에 먼저 발프로산제제 치료를 중단하여야 합니다. 필요시 다른 치료 요법을 고려해야 합니다.

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

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 세부 사항을 안내서로 제공하고 있습니다. 발프로산제제 치료를 받는 모든 임신 가능성이 있는 여성에게 환자용 안내서와 환자용 알림 카드를 제공해야 합니다.
안전성 정보 확인서(risk acknowledgement form)는 치료 시작과 치료 중에, 또는 임신을 계획하거나 임신 중인 경우 처방의에 의하여 사용되어야 합니다.

3) 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.

4) 어린이의 경우 이 약 투여 전, 투여 후 6개월간은 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한 번씩 간기능 검사를 실시합니다. 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 충분합니다. 다만, 두 번의 검사 중 한 번 정도는 응고 수치를 검사합니다. 투여 후 1년이 경과한 후에는 일반적으로 일 년에 2~3회 정도 검사합니다.

5) 청소년과 성인의 경우 치료 시작 전과 치료 시작 후 처음 6개월간 정기적으로 간기능 검사를 실시합니다. 다른 항뇌전증약과 마찬가지로 특히 투여 초기에 특별한 임상증상 없이 간효소치의 일시적 증가 현상이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우보다 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 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 알칼린포스파타제와 빌리루빈 수치의 상승과 단백질 수치의 변화 등이 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있습니다.

6) 연용 중에는 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 하는 것이 바람직합니다.

7) 치료 시작 전이나 수술 전, 그리고 자연적으로 멍이 들거나 출혈이 있는 경우 혈액 검사(혈소판을 포함한 혈구 수 측정, 출혈시간, 응집기능 검사)를 실시합니다.

8) 신부전 환자의 경우 유리 발프로산의 혈중농도가 증가하므로 감량합니다. 이때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 인식될 수 있으므로 임상 모니터링 결과에 따라 용량을 조절하여야 합니다.

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

10) 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.

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 합니다.

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

13) 제제학적으로 발프로산나트륨의 용출을 억제하여 서방화시킨 것이므로 투여 후 일정 시간 소화관 내에 있어야 할 필요가 있습니다. 그러므로 심한 설사 환자에서는 혈중농도가 충분히 상승하지 않을 가능성이 있으므로 주의합니다.

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

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

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

17) 연용 중에 있어서 투여량을 급격히 감소하여 중지하는 경우 뇌전증 중첩 상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 합니다. 또한 고령자 및 쇠약 환자의 경우에는 특히 주의합니다.

18) 이 약은 혈장 암모니아 농도를 높일 수 있습니다(고암모니아혈증). 발작 빈도 증가 및 무감동, 졸음, 구토, 저혈압 증상이 나타나면 혈장 중 암모니아 및 발프로산 농도를 확인해야 합니다. 필요한 경우 용량을 줄입니다.

19) 요소회로 효소 결핍이 의심되면, 이 약으로 인한 고암모니아혈증의 위험성 때문에 투여 시작 전에 대사기능 검사를 시행하여야 합니다. 요소회로 효소가 부족한 환자는 이 약이 권장되지 않습니다. 의식 혼미 또는 혼수와 관련된 고암모니아혈증이 이러한 환자에서 몇몇 관찰되었습니다.

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

21) 특히 고용량 투여 시 출혈시간 연장 또는 저혈소판증이 나타날 수 있습니다. 예상치 못한 점막출혈 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. 골수손상의 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링해야 합니다.

22) 항뇌전증약의 투여는 몇몇 종류의 뇌전증에서 관찰된 자발적인 변동에 관계없이 드물게 환자에서 발작의 재발 또는 새로운 형태의 발작 발현 등이 수반될 수 있으며 발프로산염의 경우 주로 병용 투여되는 항뇌전증약 요법의 변경 또는 약동학적 상호작용, 독성 또는 과용량에 기인합니다.

6. 상호작용

1) 경련 유발 약물 또는 뇌전증의 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(페노티아진 및 뷰티로페논), 메플로퀸, 부프로피온, 트라마돌 등이 있습니다.

2) 카바페넴계 및 모노박탐계 항생제(메로페넴, 베타미프론, 실라스타틴, 파니페넴, 이미페넴(외삽법), 아즈트레오남(외삽법)) 또는 리팜피신을 투여 중인 환자 : 이 약의 혈중 농도를 저하시켜 뇌전증 발작이 재발할 수 있습니다. 만약 이러한 항생제들과 이 약의 병용투여 및 투여 중단 시에 임상적 모니터링, 이 약의 혈중농도 검사 및 필요하다면 발프로산염의 용량 조절이 권장됩니다.

3) 이 약은 발프로산으로 대사되므로 발프로산의 과량 투여를 막기 위하여 동일한 대사 과정을 거치는 다른 약물(예: 디발프로산염, 발프로미드)과 병용 투여하지 않도록 합니다.

4) 이미프라민 항우울약은 경련 발작을 유발할 수 있으므로 병용투여 시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항뇌전증약의 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 병용투여 시에는 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 투여 시 반감기 50% 증가, 혈장 청소율 30% 감소). 발프로산과 페노바르비탈의 병용이 바르비탈염 또는 발프로산 혈청치의 현저한 상승 없이 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 혈중 농도를 증가시켜 프리미돈의 부작용(예를 들어 진정작용)을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여 시에 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 병용투여 시 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 임상 측면의 요구에 따라 조절되어야 합니다. 특히 유리형 페니토인의 증가로 과량 투여에 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 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 따라서 임상적 모니터링, 혈중 검사 및 필요하다면 두 항뇌전증약의 용량을 조절합니다.

8) 효소유도 효과를 가진 항뇌전증약(페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀 포함)은 발프로산 나트륨의 혈중농도를 감소시키므로 병용투여 시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 합니다. 이러한 효소유도 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암모니아혈증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 특히 이 약은 카르바마제핀과 병용투여 시 카르바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상독성이 보고된 바 있습니다. 따라서, 특히 병용투여 초기에 임상 모니터링이 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절합니다.

9) 이 약은 혈중 지도부딘의 농도를 증가시켜 지도부딘의 독성을 증가시킬 수 있습니다.

10) 메플로퀸은 발프로산의 대사를 증가시키며 경련 효과를 가지고 있으므로 병용투여 시 뇌전증 발작이 일어날 수 있으므로 병용 투여하지 않습니다.

11) 이 약과 항응고제(와파린) 또는 아스피린을 병용 투여할 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 병용 투여해선 안 됩니다.

12) 시메티딘, 플루옥세틴 또는 에리트로마이신과 병용 투여할 경우 발프로산 나트륨의 간대사를 감소시켜 혈중농도가 증가할 수 있습니다.

13) 일반적으로 발프로산나트륨은 효소유도 효과가 없습니다. 따라서 호르몬에 의한 피임요법을 받고 있는 여성에게서 에스트로겐-프로게스테론제제의 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 병용투여 시 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 필요시 용량을 조절합니다.

16) 발프로산은 알코올의 중추신경계 억제작용을 증가시킬 수 있습니다.

17) 알코올을 포함하여 간독성 가능성이 있는 약물과 병용 시 간 독성이 악화될 수 있습니다.

18) 이 약과 클로나제팜의 병용은 결신 발작의 병력을 가진 환자에서 결신 상태를 유발할 수 있습니다.

19) 건강한 지원자에게 에토숙시미드 500mg과 발프로산(800~1,600mg/일)을 병용투여 시 에토숙시미드 단독투여에 비해 에토숙시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율이 15% 감소하였습니다. 에토숙시미드와 발프로산(특히 다른 항뇌전증약과 함께)을 투여 중인 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 중단 시에 필요하다면 발프로산염의 농도를 조절해야 합니다. 발프로산은 펠바메이트의 혈중농도를 약 50%까지 상승시킬 수 있습니다.

21) 라모트리진을 발프로산과 병용투여 시 라모트리진의 간대사율이 저하되어 반감기가 26~70시간 증가되었으므로 발프로산과 병용투여 시에는 라모트리진을 감량 투여합니다. 이 약과 라모트리진을 병용투여 시, 발진, 심각한 피부반응(리엘 증후군)의 위험이 증가될 수 있으므로 일반적으로 이 약과 라모트리진의 병용은 권장되지 않습니다. 병용투여가 필요하다면 면밀한 임상 모니터링이 요구됩니다.

22) 정상 성인 남자 지원자에게 발프로산(1회 500mg 1일 2회)과 탄산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용투여 시 리튬의 항정상태는 영향이 없었습니다. 리튬과 병용투여 시 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 병용투여 시 발프로산염에 의한 대사 감소로 인하여 혈중 농도가 증가하여 니모디핀의 혈압 강하 효과가 증가할 수 있습니다.

26) 에스트로겐 함유제제
에스트로겐 함유 호르몬 피임제를 포함하여, 에스트로겐 함유제제는 발프로산의 청소율을 높여 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으켜 효능을 감소시킬 수 있습니다. 처방의는 에스트로겐 함유제제 처방 시작과 종료 시 임상 반응(발작 혹은 기분 관리)을 모니터링해야 합니다. 발프로산 혈중 농도의 모니터링을 고려할 수 있습니다.
제한된 문헌 연구 결과에 따르면, 발프로산과 에스트로겐 함유제제를 동시에 투여받은 몇몇 환자들에게서 발프로산 청소율이 약 20% 증가하여, 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으킨 것으로 나타났습니다. 개인 간 변동성을 보였으며, 이 약동학적 상호작용으로 약동학-약력학 상호작용을 규정하기에는 자료가 부족합니다. 발프로산은 호르몬 피임제의 효능을 감소시키지 않습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 기간 중, 양극성 장애 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 금기입니다. 임신 기간 중, 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기입니다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우, 임신예방프로그램 요건이 충족되는 경우에만 투여 가능하며, 그 외에는 금기입니다.

2) 일반적으로 항뇌전증약 투여로 인한 기형 발생률은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배 높은 것으로 나타났습니다. 발프로산제제 단독요법 및 다른 항뇌전증약을 포함하는 복합요법 모두 기형의 위험성이 있습니다. 연구자료에 따르면 뇌전증에 있어 발프로산제제 단독 요법보다 발프로산제제가 포함된 복합요법에서 선천성 기형의 위험성을 더 높힙니다. 대부분의 기형은 구순구개열과 심혈관계의 기형, 신경관 결함이었습니다. 뇌전증이 있는 산모에게서 태어난 어린아이의 경우 매우 드물게 성장지연이 보고되었습니다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의한 것인지, 산모의 뇌전증 혹은 항뇌전증약의 투여에 의한 것인지 규명하는 것은 불가능합니다. 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 위험성의 재평가 없이 이 약 투여를 중단하지 않습니다. 항뇌전증약을 투여하는 것이 높은 선천성 기형 발현 빈도의 원인과 결과 관계로 간주될 수 없습니다. 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 있습니다.

3) 선천성 기형
사람에서는 임신 첫 3개월 이내에 이 약을 투여받은 임부에서의 기형 발생률은 다른 항뇌전증약에서 보고된 것보다 높지 않았습니다.
메타분석결과(등록자료 및 코호트 연구 포함)에서, 임신 중 발프로산제제 단독투여에 노출된 임부의 자손에서 선천적 기형의 발생률은 10.73%입니다. 이것은 주요한 기형의 위험이 약 2~3%인 일반적 인구집단에 비해 큽니다. 이러한 위험은 용량 의존적이지만 위험이 없는 임계용량을 정할 수 없습니다.
일부 자료는 태어난 자손에서 심각한 혹은 심각하지 않은 기형의 발생률이 높게 나타났습니다. 가장 흔하게 발생한 기형은 신경관 결함, 안면 형태 이상, 구개열, 협두증, 심혈관계, 신장, 비뇨생식기계 이상, 사지 기형(요골의 양측 요골무형성을 포함한 다양한 이상)입니다.
일부 자료는 발프로산의 자궁 내 노출과 성장지연(흔히 두개안면부 이상과 관련이 있습니다)의 위험성, 특히 언어지능지수에 대한 관련성을 보여주고 있습니다. 이 약으로 인한 신경관 이상(척수수막류, 척추갈림증 등) 발생 빈도는 약 1~2%입니다. 기형 발생의 조기 탐지를 위해 산전진단(초음파, 알파 태아단백 검사법)이 권장됩니다. 또한 모체의 자궁으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 자폐질환이 보고(일반적 인구집단과 비교 시 자폐범주형장애 3배, 소아기자폐증 5배 위험 증가)된 바 있습니다.

4) 발프로산을 투여받는 환자에서 응고 이상이 나타날 수 있습니다. 예외적인 출혈 증상이 이 약을 투여받고 있는 임부의 신생아에서 보고되었습니다. 이 출혈 증상은 혈소판감소증, 저섬유소원혈증, 그리고/또는 다른 응고인자의 감소와 관련이 있습니다. 낮은 섬유소원을 가진 환자가 발프로산을 포함한 항뇌전증약을 반복투여 시, 출혈로 인해 사망하는 무섬유소원혈증을 가진 신생아를 출생합니다. 이 출혈증상은 발프로산의 경우 비타민 K 결여와 관련이 없을 것으로 여겨지고 있습니다. 그러나, 이러한 증상이 페노바르비탈 및 효소유도 작용이 있는 약물에 의한 비타민 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.

5) 임신 중 발프로산 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 간부전이 보고되었습니다.

6) 임신을 계획하는 여성
뇌전증 치료 시 : 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료경험이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평가하며 다른 치료 요법을 고려해야 합니다. 전문가는 환자가 임신하기 전 및 피임 요법을 중단하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 합니다. 만약 다른 치료요법으로의 전환이 불가능할 경우, 환자는 태아에 대한 이 약의 위험성과 관련하여 환자의 가족계획에 대해 정보에 근거한 의사 결정 지원을 받을 수 있도록 추가적인 상담을 받아야 합니다.
양극성장애 치료 시 : 환자가 임신을 계획 중인 경우 양극성장애 치료 경험이 있는 전문가의 상담을 받아야 합니다. 이 약의 치료는 수정 전, 피임 요법을 중단하기 전 중단하여야 합니다. 필요시 다른 치료 요법을 고려해야 합니다.
임신 중인 여성
임신 기간 중 양극성 장애 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 금기입니다. 임신 기간 중 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기입니다.
이 약으로 치료를 받고 있는 여성이 임신한 경우, 곧바로 처방의에게 상담을 받아야 하며 다른 치료 요법을 고려해야 합니다. 임신 동안 산모의 저산소증을 동반한 강직간대발작 및 경련중첩은 산모와 태아에게 사망 위험을 가져올 수 있습니다.
만약 임신 중 이 약의 투여의 위험성과 다른 치료 요법의 고려에도 불구하고 뇌전증 치료에 반드시 발프로산제제를 써야 한다면 최저 치료 용량으로 분할 투여하는 것이 권장됩니다. 높은 혈중농도를 막기 위해 서방형제제의 사용이 권장됩니다.
발프로산제제에 노출된 임신을 한 환자와 그의 파트너는 기형학/태아 의학의 전문가에게 진단과 상담을 받아야 합니다. 신경관 결함 또는 기타 기형의 발생 가능성을 알아보기 위하여 전문적인 출산 전 모니터링을 실시해야 합니다. 또한, 적절하다면 신경관 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)으로 엽산 보조요법을 시작하여야 합니다. 그러나 이러한 보조요법이 발프로산의 노출로 인한 선천적 결함이나 기형을 예방한다는 근거자료는 없습니다.

7) 이 약은 태반을 통과하고 모체보다 태아의 혈장농도가 더 높았습니다. 기형 유발은 1일 총투여량 및 단회 투여량과 관련이 있습니다. 투여량 증가 시(특히 1,000mg/일 이상) 신경관 결함 발생율도 증가합니다. 임신 중 이 약을 투여할 수밖에 없다면 최소한의 효과적인 1일 용량을 여러 번 분할하여 투여하고(특히 첫 3개월 동안) 서방형제제의 사용을 권장합니다. 투여량을 일정하게 유지하더라도 이 약의 혈중농도는 임신기간 동안 상당히 변동될 수 있으므로 정기적인 혈중농도 모니터링이 필요합니다.

8) 이 약을 투여받은 임부에서 태어난 신생아에서 금단증상(예: 특히 초조, 과민성, 과잉흥분, 안절부절못함, 운동과다증, 긴장성(tonicity) 이상, 떨림, 경련 및 섭식장애)이 보고되었습니다.
임신3기에 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 저혈당이 보고되었습니다.
임신 중 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 갑상선기능저하증이 보고되었습니다.

9) 발프로산은 유즙으로 분비됩니다. 유즙에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중 농도의 1~10% 정도입니다. 발프로산 치료를 받은 수유부의 신생아에서 혈액학적이상이 발견되었습니다. 이 약을 투여 중단하거나 수유를 중단하는 결정은 반드시 수유의 유익함과 복용 중인 여성의 유익함에 대한 평가를 통해 이루어져야 합니다.

10) 선천적 결손 : 이 약은 임산부에게 복용했을 때 치명적인 위해를 일으킬 수 있습니다. 임부에게 이 약을 사용하면 신경관결손 및 다른 구조적 장애를 일으킬 수 있다는 것이 임신 등록 자료에서 나타났습니다(예: 두개안면 결손, 심혈관계 기형 및 여러 신체기관과 연관된 기형). 동 제제를 투여받은 산모에서 태어난 아이들 사이의 선천적 기형률은 다른 항뇌전증약을 단독 투여받고 뇌전증이 있는 산모에서 태어난 아이에 비하여 약 4배 더 높았습니다. 임신 전 및 임신 1기 중 엽산 보충이 일반적 인구집단에서 선천적 신경관 결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었습니다.

11) 자궁내 노출에 따른 IQ 저하 : 발프로산은 자궁 내 노출에 따른 IQ 점수 저하를 일으킬 수 있습니다. 역학 연구들에서 자궁 내 발프로산에 노출되었던 어린이의 경우 다른 항뇌전증약에 노출되었거나 항뇌전증약에 노출된 적이 없는 어린이에 비해 낮은 인지 검사 점수를 보였습니다. 이 연구 중 가장 큰 규모의 연구는 미국 및 영국에서 수행된 전향적 코호트 연구로써(n=62), 출생 전 발프로산에 노출된 어린이의 6세 때 IQ 점수(97[95% 신뢰구간 94~101])는 출생 전 다른 항뇌전증약 단독투여로 노출된 어린이에 비해 낮았습니다 ; 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 없습니다. 이 연구에 참여한 여성들이 임신기간 내내 항뇌전증약에 노출되었기 때문에, 낮은 IQ 위험성이 임신기간 중 특정 기간대와 관련성이 있는지 여부에 대하여 평가할 수 없었습니다. 비록 모든 가능한 연구들이 방법론적인 한계가 있지만, 이러한 증거는 자궁 내에서 발프로산의 노출이 어린이의 IQ를 감소시킬 수 있다는 결론을 뒷받침하고 있습니다. 동물실험에서, 발프로산에 출생 전 노출된 후손의 기형은 사람과 유사하게 나타났으며, 신경행동적 결핍을 입증하였습니다.

12) 가임기여성에 대한 사용 : 임신 거의 초반에 나타날 수 있는, 태아의 IQ 저하 및 중요한 선천성 기형(신경관 결손 포함) 위험성 때문에 가임기여성의 경우 의학적 상태를 관리하는데 이 약이 꼭 필요한 경우 외에는 발프로산을 투여해서는 안 됩니다. 이는 일반적으로 영구적인 손상 또는 사망과 관련되지 않은 상태(예: 편두통)에서 발프로산 투여를 고려할 때 특히 중요합니다. 여성들은 발프로산 투여 시 효과적인 피임법을 사용해야 합니다. 임신을 계획 중인 여성들은 임신 중 발프로산의 상대적인 유익성 및 위해성에 대하여 상담받아야 하며, 이러한 환자들에 대해 대체 치료를 고려해야 합니다.
임신 전 및 임신 1기 중 엽산보충은 일반적 인구집단에서 선천적 신경관결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었습니다. 발프로산을 투여받은 여성의 자손에서 신경관결손 위험성 또는 IQ 저하 위험성이 엽산 보충에 의해 감소되는지는 알려지지 않았습니다. 발프로산을 투여받는 환자들에게 임신 전 및 임신 중 모두 일상적으로 엽산 식이 보충을 권장해야 합니다.

13) 발달장애
자궁 내 발프로산 노출은 노출된 어린이의 정신적 • 육체적 발달에 부정적 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 자료가 있습니다. 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 없습니다.
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 나타났습니다.
제한된 자료이긴 하나 자궁에서 발프로산에 노출된 어린이의 경우 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD)가 나타날 수 있음을 제시하였습니다.

14) 생식능력
무월경, 다낭성난소, 테스토스테론 수치 증가는 발프로산을 투여받는 여성에게서 보고되었습니다. 발프로산의 투여는 남성에게서 생식능력의 손상을 유발할 수 있습니다('4. 이상반응'항 참조).

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 살리실산 유도체를 병용 투여하지 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 혈장 알부민과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알부민이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여합니다. 또한 연용 중에 투여량을 급격히 감량하여 투여를 중지하면 경련중첩 상태가 나타나기 쉬우므로 신중히 투여합니다.

10. 과량투여시의 처치

1) 과량투여 시 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 과량투여 시 사망한 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 혈중농도가 높을 경우 비정상적인 신경 반응과 행동변화가 나타납니다. 매우 높은 혈중 농도에서는 발작이 보고된 바 있습니다.

2) 과량 투여 시의 처치로는 다음과 같습니다 : 위세척(과량투여 후 10~12시간 전에 시행해야만 효과적입니다. 위세척이나 구토의 유용성은 약물 투여 후의 경과 시간에 따라 변화합니다.) 삼투성 이뇨, 심장 및 호흡기 기능 모니터링, 중증의 경우에는 투석 또는 치환수혈을 합니다. 과량투여 시 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 뇌전증 환자에게 날록손이 이 약의 항뇌전증 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다. 과량투여 시 사망할 경우도 있으나 대부분은 회복됩니다. 사망예가 보고되었으나, 발프로산 농도 최고 2,120㎍/ml부터 회복되었습니다.

11. 적용상의 주의

1) 이로 으깨거나 씹지 말고 물과 함께 복용합니다.
2) 이 약의 흰색 잔사가 분변 중에 배설됩니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

13. 기타

1) 발암성 : 발프로산 0, 80, 170mg/kg/day를 랫드와 마우스에게 2년간 투여한 결과, 비록 2종 모두에서 신생물이 관찰되었으나, 주된 조사 결과는 고용량을 투여한 수컷 랫드에서의 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 포유동물의 신체에 대한 연구에서 이 약에 대한 돌연변이 잠재성의 증거가 없었습니다.
3) 생식 : 유년 또는 성숙한 랫드와 개를 사용한 만성 독성 연구에서 랫드에서의 200mg/kg/day이상의 용량 및 개에서의 90mg/kg/day 이상의 용량에서 정자 형성의 감소와 고환 위축이 나타났습니다. 랫드에서의 1단계 생식 시험은 60일 동안 350mg/kg/day까지 복용시켜도 수정에는 영향이 없었습니다. 사람에 있어서의 고환발달, 정자 생성과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았습니다.
4) 발프로산은 마우스, 랫드, 토끼에서 기형을 유발하는 것으로 나타났습니다.
5) 몇몇 시험관내 시험에서 이 약이 HIV 바이러스의 복제를 촉진한다는 보고가 있었으나 임상적 중요성은 확인되지 않았습니다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ 포장단위 : 30, 500정

Ⓡ=등록상표

■ 제품문의처 : 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

※ 이 첨부문서 개정일자(2020년 12월 31일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2020. 12. 31
3018033-17

■ 제조판매원 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50