【성　상】

백색의 과립상 분말이 충진된 상부 청색, 하부 백색의 캡슐제

【원료 약품 및 그 분량】

1 캡슐 중
디발프로엑스나트륨 입자(별규) …… 226.3mg(발프로산으로서 125mg)

【효능·효과】

단순결신성발작(소발작) 및 혼합결신성발작 치료의 단독요법 및 보조요법
결신성발작을 포함하는 여러 형태의 발작의 보조요법

【용법·용량】

이 약은 경구로 복용합니다. 초기 권장량은 발프로산으로서 1일 15mg/kg이며, 발작이 억제되거나 혹은 증량에 따른 부작용이 나타나지 않을 때까지 1주일 간격을 두고 1일 5~10mg/kg까지 증량합니다. 최대 권장량은 1일 60mg/kg입니다. 만약 1일 총 투여량이 250mg을 초과하면, 분할 복용합니다.

▪ 이 약의 투여법

이 약을 통째로 삼켜서 복용할 수도 있고 캡슐을 열어서 사과 소스나 푸딩 같은 작은 양의 부드러운 음식 위에 전체량을 뿌려서 복용할 수도 있습니다. 약과 음식의 혼합물은 즉시 삼켜야 하며(씹는 것은 피합니다) 나중에 복용할 목적으로 남기지 않아야 합니다. 개봉을 용이하게 하기 위해 각 캡슐은 크게 만들어 졌습니다.
(발프로산 투여에서 이 약으로 대체 투여할 경우)전에 발프로산을 복용했던 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 동일한 1일 총 투여량 및 투여계획에 따라 투여를 시작해야 합니다. 환자가 이 약 투여로 안정된 후 특정환자에 대해서는 1일 2회 또는 1일 3회 투여할 수 있습니다.

발프로산 혈장농도에 있어서 최고치와 최저치의 차이는 임상적으로 그다지 중요하지 않습니다. 그러나 병용약물이나 발프로산의 용량을 변경할 때는, 환자의 임상상태뿐만 아니라 다른 약물과 발프로산의 혈장농도를 더 많이 모니터해야 합니다.

부작용(특히 간효소치의 상승) 발현빈도는 용량 의존적일 수 있습니다. 그러므로 다량투여로 개선될 수 있는 발작조절의 유익성은 부작용 발현빈도가 높아질 수 있다는 가능성과 함께 고려되어야 합니다. 일일 투여량과 혈중농도 및 치료효과와의 유익한 상관관계는 아직 확립되지 않았으나, 대부분의 환자에 있어 발프로산의 치료혈중농도는 50~100μg/mL입니다.

때로는 이보다 낮거나 높은 혈중농도에서 조절되는 환자도 있습니다. 이 약 용량이 증량됨에 따라 페노바르비탈 본제 용량이 증량됨에 따라, 페노바르비탈 및 페니토인의 혈중농도에 영향을 끼칠 수 있습니다. 위장관계 자극을 경험한 환자는 음식물과 함께 복용하거나 초회량을 소량부터 서서히 증량하여 복용하는 것이 바람직합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
 1) 자살충동과 자살행동 : 항간질약을 복용한 환자에서 자살 충동 또는 자살행동의 위험성 증가가 보고되었습니다. 이 약의 복용 시 자살충동 또는 자살행동 위험성의 증가는 초기인 투여시작 후 첫 주에 나타났으며 투여기간 동안 계속되었습니다. 자살 충동 또는 자살행동의 상대적인 위험은 정신질환 또는 기타 질환을 대상으로 한 임상시험보다 간질을 대상으로 한 임상시험에서 더 높았으나, 절대적 위험의 차이는 간질대상군과 정신질환 대상군 간에 유사하였습니다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 합니다.
 2) 이 약 또는 기타 다른 항간질약을 처방할 때는 자살 충동 또는 자살행동의 위험성과 함께 질병을 치료하지 않을 때의 위험성에 대한 균형을 고려해야 합니다. 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련됩니다. 투여하는 동안 자살충동 및 자살행동이 나타난다면, 처방자는 이 증상의 발현이 질병치료와 연관될 수 있다는 점을 고려할 필요가 있습니다. 환자, 간병인 그리고 가족들에게 항간질약이 자살충동 및 자살행동을 증가시킴을 알려야 하며, 우울의 발현 또는 악화, 기분과 행동의 비정상적 변화, 자살충동 또는 자살행동의 발현 그리고 자해충동에 대해 경계할 필요가 있음을 알려야 합니다. 연관되는 행동이 나타나면 즉시 의료진에게 보고해야 합니다.
 3) 간독성 : 발프로산을 투여받은 환자에서 치명적인 간부전이 발생했으며 이는 주로 투여 초기 6개월 동안 발생했습니다. 중대한 또는 치명적인 간독성의 경우 권태감, 쇠약함, 기면, 얼굴부종, 식욕부진 및 구토와 같은 비특이적인 증상이 선행될 수 있으며 간질 환자에서는 발작 조절이 상실될 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는지 환자의 외관을 면밀히 모니터링해야 합니다. 투여 시작전과 투여 후(특히 초기 6개월 동안) 빈번한 간격으로 간기능 검사를 실시해야 합니다. 그러나 혈청 생화학적 검사가 모든 경우에 비정상이 아닐 수 있으므로 의사는 이에만 전적으로 의존해서는 안되며 주의깊게 중간 병력과 신체검사의 결과를 동시에 고려해야 합니다. 디발프로엑스나트륨 제제를 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여시 주의해야 합니다. 복합 항간질약을 투여받는 환자, 소아, 선천성 대사 질환자, 정신지체를 동반한 중증 발작 이상 환자와 기질적 뇌질환자는 특히 위험성이 높습니다. 2세 이하 소아의 경우 치명적인 간독성 발생 위험이 현저히 높으며 특히 앞서 말한 조건을 가진 경우는 더욱 그렇습니다. 이 환자군에서 디발프로엑스나트륨을 사용하는 경우 주의를 기울어야 하며 단일요법이어야 합니다. 치료의 위험성에 대한 유익성을 평가해야 합니다. 2세 이상 소아 간질에 사용시 치명적인 간독성의 발현 빈도가 현저히 감소하며 나이가 듦에 따라 점차로 줄어듭니다. 소아 편두통 예방에 대해 이 약의 사용이 권고되지 않습니다('소아에 대한 투여' 항 참조). 현저한 간기능 이상이 나타나거나 의심되면 즉시 약물투여를 중단해야 합니다. 약물중단에도 불구하고 간기능 이상이 진행되는 일부 사례도 있습니다. 발프로산으로 인한 급성 간부전 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 발생하였습니다. POLG와 관련성 있는 기능 이상은 설명되지 않는 간성뇌증을 포함하여 난치성 간질(초점성, 근간대성), 뇌전증지속증, 발달장애, 정신운동 퇴행, 축색 감각운동 신경병증, 근육병증 소뇌성 운동실조, 안근마비, 후두부 전조를 동반한 복합편두통과 같은 POLG 연관성 기능 장애가 의심되는 증상이 있거나 가족력이 있는 환자에서 의심하여야 합니다. POLG 유전자 돌연변이 검사는 이러한 장애의 진단 평가를 위한 현재 임상 기준에 따라 시행되어야 합니다. 상염색체 열성 POLG 연관성 장애를 가진 환자의 대략 2/3에서 A467T 와 W748S 유전자 돌연변이가 알려져 있습니다. 유전성 미토콘드리아 질병이 임상적으로 의심되는 2세 이상의 소아 환자에서, 발프로산은 다른 항전간제에 실패한 경우에만 투여되어야 합니다. 이러한 더 나이가 든 환자에서 발프로산 치료 기간 동안 정기적인 임상 평가와 간기능 모니터링을 통하여 급성 간장애 발생 여부를 면밀히 모니터링하여야 합니다.
 4) 췌장염 : 발프로산을 투여받은 성인과 소아에서 치명적인 췌장염 사례가 보고되었습니다. 이 중 일부 사례에서 초기 증상이 사망으로 급진전되는 출혈이 있었습니다. 일부 사례는 수년간 약물 사용 후 뿐만 아니라 초기 투여 후 즉시 발생했습니다. 보고된 사례에 근거한 발생율은 일반 인구 집단에서 예상되는 발생율을 초과했고 발프로산의 재투여시 췌장염이 재발한 사례도 있었습니다. 임상시험에서 2,416명의 환자 중 다른 병인이 없는 2건의 췌장염 사례가 있었고 이는 1,044건의 환자-연 경험(patient-years experience)을 나타냅니다. 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 신속한 의학적 평가가 필요한 췌장염의 증상일 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 합니다. 만일 췌장염으로 진단되면 일반적으로 발프로산을 중단해야 합니다. 임상적으로 나타나는 바에 따라 기저 질병 상태에 대한 대체 요법을 시작해야 합니다.
 5) 요소주기 이상(urea cycle disorders) : 드문 유전적 비정상군(특히 오르니틴 트랜스카바밀라제 부족증)인 요소주기이상 환자에게 발프로산 투여를 시작 후 때때로 치명적인 고암모니아혈증성 뇌병증이 보고되었습니다. 다음의 환자는 발프로산 투여전 요소주기 이상 여부의 평가를 고려하여야 합니다. : (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)요소주기 이상의 가족력이 있거나 설명되지 않는 유아 사망(특히 남성)의 가족력이 있는 환자 (4)요소주기 이상의 다른 증상이나 징후가 있는 환자. 발프로산 투여 중 설명되지 않는 고암모니아혈증성 뇌병증 증상이 발생한 환자는 약물 투여 중단을 포함한 즉각적인 처치를 받고 기저 요소주기 이상에 대해 평가해야 합니다.
 6) 고령자에서의 졸음 : 치매 노인 환자에 대한 발프로산의 이중맹검, 다기관 임상시험(평균연령 : 83세)에서 목표 용량을 1일 체중 kg당 20mg으로 하여 1일 125mg씩 증량시켰습니다. 위약군에 비해 발프로산군에서 유의적으로 높은 졸음이 발생했고 통계적인 유의성은 없으나 발프로산군에서 탈수율이 더 높았고 졸음으로 인한 중단율도 위약군에 비해 현저히 높았습니다. 일부 졸음 환자(약 절반)는 음식물 섭취감소 및 체중 감소와 관련이 있었습니다. 이러한 이상반응을 경험한 환자는 기저 알부민 농도와 발프로산 청소율이 더 낮고 혈중 요소질소 농도가 더 높은 경향이 있었습니다. 고령자에서는 액제 및 영양분 섭취, 탈수, 졸음과 다른 이상반응에 대한 정기적인 모니터링과 더불어 서서히 증량해야 합니다. 액체나 음식물 섭취가 감소한 고령자 및 과도한 졸음을 보이는 고령자는 용량의 감소나 약물의 중지를 고려해야 합니다.
 7) 혈소판감소증 : 이상반응 빈도(특히 간 효소수치 증가와 혈소판감소증)는 용량과 관련될 수 있습니다. 간질환자에 대한 디발프로엑스나트륨장용정 단독요법 임상시험에서 1일 평균 체중 kg당 50mg을 투여받은 126명 중 34명(27%)에서 혈소판 수치가 최소 한번 이상 75×109/L 이하였습니다. 이 환자의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판 수치가 정상화되었으며 나머지 환자는 치료를 지속하면서 혈소판 수치도 정상화되었습니다. 이 시험에서 혈중 총 발프로산 농도가 110μg/mL 이상(여성) 또는 135μg/mL 이상(남성)일 때 혈소판감소증 가능성이 현저히 증가하는 듯 했습니다. 따라서 고용량의 치료적인 유익
 8) 임산부에 대한 사용 : 발프로산은 신경관 이상(예, 이분척추)과 같은 태아기형을 유발할 수 있으며, 게다가 자궁 내 노출시 낮은 IQ점수를 유발할 수 있습니다. 그러므로, 편두통 예방을 위한 치료목적으로임산부에게 사용할 수 없다. 발프로산은 간질 또는 양극성장애가 있는 임산부를 치료할 때 다른 약물이 이러한 증상을 조절하는데 실패하거나 다른 약물을 복용할 수 없는 경우에만 사용해야 합니다. 임신 가능성이 있는 여성에게 투여시 이 약 사용으로 인한 유익성과 태아에 대한 위험성을 비교 평가해야 합니다. 이는 영구적 손상 또는 사망 위험과 통상 관련되지 않은 자발적인 가역적 상태(예, 편두통)의 치료를 계획할 때 특히 중요하다. 발프로산을 복용하는 여성들은 효과적인 피임법을 사용해야합니다. ('임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
 9) 카바페넴계 항생제와의 상호작용 : 카바페넴계 항생제(에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴)는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작 조절에 실패하는 결과를 낳는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 간염 또는 중증의 간염(특히 약물에 의한)의 병력 또는 가족력이 있는 환자
 2) 이 약 및 주성분에 과민증 환자
 3) 중증의 간장애 환자(간장애가 심해져서 치사에 이를 수 있습니다.)
 4) 카바페넴계 항생물질(베타미프론, 메로페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 파니페넴)을 투여중인 환자
 5) 포르피린증 환자
 6) 알려진 요소주기 이상이 있는 환자('경고' 항 참조)
 7) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.(유당함유제제에 한함)
 8) 임산부에게 이 약을 편두통 예방목적으로 투여하는 것은 금기입니다.
 9) 미토콘드리아 DNA 중합효소 감마(POLG, polymerase gamma) 유전자 돌연변이로 인한 유전성 신경대
 사 증후군(알퍼-후텐로허병(Alper's-Huttenlocher Syndrome) 등) 환자 또는 POLG와 관련성 있는
 기능 이상이 의심되는 2세 미만의 소아 ('경고' 항 참고)

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 있습니다.)
 5) 약물 과민증 환자
 6) 신부전 환자
 7) 혈액응고장애 환자
 8) 고암모니아혈증 환자

4. 이상반응
 1) 간질(발작) 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 이상반응입니다. 피험자들이 다른 항간질약도 투여받았기 때문에 대부분 아래 이상반응이 디발프로엑스나트륨 장용정 단독 또는 디발프로엑스나트륨 장용정과 다른 항간질약과의 병용에 의한 것인지를 결정하기는 불가능합니다.

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

신체기관/이상반응		디발프로엑스나트륨 장용정군(%) (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 이상반응입니다. 임상시험 초기에 다른 항간질약의 용량을 점차 줄여 중단했기 때문에 많은 경우 다음의 이상반응이 디발프로엑스나트륨장용정 단독 또는 디발프로엑스나트륨 장용정과 다른 항간질약과의 병용에 의한 것인지를 결정하기는 불가능합니다.

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	혈소판 부족증	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 이상반응입니다.			

 (4) 다음의 이상반응은 복합부분발작에 대한 조절된 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 358명에서 1%이상 5%미만 보고된 이상반응입니다.
 · 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 보였습니다. 위약조절 임상시험에서 위약군 115명 중 9%가 이상반응으로 인해 투여를 중단한 것에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군은 122명 중 8%가 투여를 중단했습니다.
 (2) 다음 표 3은 위약조절된 임상시험에서 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 5% 이상 발생한 이상반응입니다.

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	14
무력감과 인플루엔자 증후군은 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에 비해 위약군에서 발생율이 더 높은 5% 이상 보고된 이상반응입니다.			

 (3) 다음은 편두통 예방에 대한 위약조절 임상시험에서 위약군에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 5% 미만 보고된 이상반응입니다.
 · 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 보였습니다. 위약조절 시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정군은 202명 중 17%가 불내성으로 인해 투여를 중단했으며 위약군은 81명 중 5%가 중단했습니다. 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%)이었습니다.
 (5) 다음 표 4는 위약 조절시험에서 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 장용정 군에서 5% 이상 발생한 이상반응입니다.

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 이상반응입니다.			

 (6) 다음은 위약조절된 임상시험에서 위약군에 비해 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 5% 미만 보고된 이상반응입니다.
 · 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 확인되었습니다.
 다음 표 5는 위약군에 비해 발생율이 더 높고 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군에서 5%초과 발생한 이상반응입니다.

표 5. 급성 조증에 대한 위약-대조 시험기간동안 디발프로엑스나트륨 서방정을 투여받은 피험자의 5% 이상 보고된 이상반응

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 이상반응입니다.		

 (2) 다음의 추가적인 이상반응은 대조군 임상 시험에서 디발프로엑스나트륨 서방정 투여군 피험자의 1%초과 5%이하에서 보고된 이상반응입니다.
 · 전신 : 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 확인되었습니다. 이상반응들은 대체로 경증 또는 중등도였으나, 때때로 투여를 중단할 정도로 심각하였습니다. 임상시험에서, 불내성으로 인해 투여를 중단할 확률은 위약, 디발프로엑스나트륨 그리고 탄산 리튬군에서 각각 4%, 8% 그리고 11%였으며 통계적으로 유의하지 않았습니다.
 다음 표 6은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 발생률이 더 높고, 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여한 군에서 5% 이상 발생한 이상반응입니다. 구토는 위약군에 비교해 디발프로엑스 나트륨 장용정 투여군에서 유의하게(P≤0.05) 더 많이 나타난 이상반응이었습니다.

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

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 이상반응입니다.		

 (4) 다음의 추가적인 이상반응은 대조군 임상시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받은 89명의 피험자의 1% 이상 5%이하로 보고된 이상반응입니다.
 · 전신 : 흉통, 오한, 간헐발열, 낭종, 발열, 감염, 목통증, 목경직
 · 심혈관계 : 고혈압, 저혈압, 심계항진, 기립성 저혈압, 빈맥, 혈관확장
 · 소화기계 : 식욕부진, 대변실금, 위창자내 공기참, 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, 지연운동 이상증, 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 간질 또는 양극성 장애와 관련된 조증에 대한 위약조절시험 동안 위약군보다 디발프로엑스나트륨 장용정군에서 더 높은 발생율을 보인 1% 이상 보고된 이상반응입니다.
 · 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, 잇몸출혈, 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) 간질에 대한 임상시험, 자발적 보고와 다른 자료로부터 얻어진 모든 제형의 발프로산에 대해 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
 디발프로엑스나트륨은 간질 치료에 있어서 다른 항간질약과 함께 사용되는 경우가 많으므로, 대부분의 경우 다음 이상반응이 디발프로엑스나트륨에 의한 것인지 다른 약과의 병용에 의한 것인지 확인하기 곤란한 경우가 많습니다.
 (1) 위장관계 : 투여 시작시 구역, 구토와 소화불량이 가장 빈번하게 보고되었으며 이는 주로 일시적이며 거의 약물을 중단할 필요가 없었습니다. 잇몸질환(주로 잇몸증식증)이 보고되었습니다. 설사, 복부 경련, 변비와 체중감소를 동반한 식욕부진과 체중증가를 동반한 식욕항진이 모두 보고되었습니다.
 (2) 정신신경계 : 진정효과는 발프로산 단독 투여시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타납니다. 진정효과는 다른 항간질약의 투여를 감소시키면 소실됩니다. 진전(용량과 관련된 듯함), 환각, 운동실조, 두통, 안구진탕, 복시, 고정자세불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구음장애, 어지러움, 착란, 감각감퇴, 현기증, 협동불능과 파킨슨증이 보고되었습니다. 발프로산 단독 또는 페노바비탈과 병용투여를 받은 환자에서 드물게 혼수가 발생했습니다. 발프로산 단독투여 시작 후 즉시 간부전의 증거나 부적절하게 높은 혈중 발프로산 농도를 수반하지 않는 발열이 있거나 없는 뇌병증이 드물게 발생했습니다. 약물 중단 후 회복되었으나 고암모니아혈증성 뇌병증(특히 기저 요소주기이상 환자) 환자에서는 치명적이었습니다('경고' 및 '일반적주의'항 참조). 발프로산 요법과 관련된 가역적 치매와 가역적 뇌성위축증이 보고되었습니다. 감정적 혼란, 우울, 정신병, 공격성, 활동항진, 적개심과 행동쇠약이 보고되었습니다.
 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보입니다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한 명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미합니다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었습니다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없습니다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었습니다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았습니다.
 (3) 피부 : 일시적 탈모, 모발 이상(비정상적인모질 , 모발의 색상 변화, 모발 성장이상) 피부 발진, 광감수성, 전신 가려움증, 다형홍반과 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었습니다. 발프로산과 다른 병용약물을 투여 받은 6개월 된 소아의 치명적인 사례를 포함한 중독성 표피괴사증이 드물게 보고되었습니다. 몇몇 병용 약물을 투여 받고 다수 피부 약물반응력이 있는 35세의 AIDS 환자에서 중독성 피부괴사증으로 인한 사망례가 보고되었습니다. 라모트리진과 발프로산의 병용 시 중증 피부반응이 보고되었습니다('상호작용'항 참조).
 (4) 근골격계 : 무력증이 보고되었습니다. 발프로산을 포함하여 장기간 항전간제를 투여하는 동안 잠재적으로 골다공증과 골감소증에 이를 수 있는 골질량 감소가 보고되었습니다. 일부연구에서는 칼슘 및 비타민 D보조요법이 장기간 발프로산을 투여 받는 환자에게 유익할 수 있음이 나타났습니다.
 (5) 혈액 : 출혈시간 변화, 점상출혈, 멍, 혈종 형성, 코피와 진성출혈에서 혈소판감소증과 혈소판 응고 이차단계 저해가 반영될 것입니다. 상대적 림프구증가증, 대적혈구증, 저피브리노겐혈증, 백혈구감소증, 호산구증다증, 엽산부족이 있거나 없는 대적혈구성 빈혈, 골수억제, 범혈구감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증과 급성 간헐적 포르피린증이 보고되었습니다.
 (6) 간 : 트랜스아미나제(예, SGOT와 SGPT)와 락트산탈수소효소의 경미한 상승이 빈번히 발생했고 이는 용량과 관련된 듯합니다. 때때로 실험실 검사에서 혈청 빌리루빈이 증가하고 다른 간기능 검사 결과가 비정상이었으며 이는 잠재적인 중대한 간독성을 반영하는 듯합니다.
 (7) 내분비계 : 불규칙한 월경, 속발성 무월경, 가슴비대, 유즙누출증과 이하선 팽창이 보고되었습니다. 안드로겐과잉증(다모증, 여성의 남성화, 여드름, 남성형 탈모 및/혹은 안드로겐 증가)이 보고되었습니다. 비정상적인 갑상선 기능검사도 보고되었습니다. 드물게 다낭성 난소질환에 대한 자발적 보고가 있었으나 원인과 효과 관계는 확립되지 않았습니다. 드물게 치명적인 급성 췌장염이 보고되었습니다.
 (8) 대사계 : 고암모니아혈증, 저나트륨혈증과 부적절한 항이뇨호르몬 분비가 보고되었습니다. 드물게 주로 소아에서 판코니 증후군이 보고되었습니다. 임상적 적절성이 알려지지 않은 카르니친 농도 저하가 보고되었습니다. 기존 비케톤성 고글리신혈증(hyperglycinemia) 환자에서 치명적인 결과와 관련된 고글리신혈증(혈중 글리신농도 상승)이 발생하였습니다.
 (9) 비뇨생식기계 : 야뇨증, 신부전, 신세뇨관 간질성 신염 및 요로감염이 보고되었습니다.
 (10) 특수감각기계 : 가역적 또는 비가역적인 청각 손실이 보고되었으나 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았습니다. 귀 통증이 보고되었습니다.
 (11) 기타 : 알레르기 반응, 아나필락시스, 사지부종, 홍반성 루푸스, 횡문근융해증, 비오틴 결핍증/바이오티니다제 결핍, 골통, 기침 증가, 폐렴, 중이염, 서맥, 피부혈관염, 발열과 체온저하가 보고되었습니다.

5. 일반적 주의
 1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 합니다.
 2) 간손상의 위험이 큰 환자들은 치료 시작전과 치료 시작 후 처음 6개월간 주기적으로 간기능 검사를 실시합니다. 다른 항간질약과 마찬가지로 투약 초기에 특별한 임상증상 없이 간효소치의 일시적 증가현상이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 환자들의 경우 보다 철저한 생물학적 검사(프로트롬빈치 포함)가 실시되어야 합니다. 적절한 시기에 용량 조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시합니다. 또한 간장애와 함께 급격한 의식장애가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 즉시 적절한 처치를 합니다('경고' 및 '다음 환자에는 투여하지 마십시오'항 참조).
 3) 치명적인 췌장염 사례가 보고된 바 있으므로 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 발생하면 신속한 의학적 조치가 필요한 췌장염의 증상일 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 합니다. 만일 췌장염으로 진단되면 발프로산 투여를 중단하고 증상에 따라 대체요법을 시작합니다('경고'항 참조).
 4) 발프로산과 관련된 고암모니아혈증이 보고되었으며 이는 정상 간기능 결과를 가진 경우에도 나타났습니다. 설명되지 않은 기면과 구토 또는 정신상태의 변화가 있는 환자는 고암모니아혈증성 뇌병증을 고려하여야 하며 암모니아 농도를 측정해야 합니다. 체온저하가 나타난 환자들 또한 고암모니아혈증을 고려해야 합니다. 만일 암모니아가 증가하면 발프로산 치료를 중단해야 합니다. 고암모니아혈증을 치료하기 위한 적절한 중재술을 시작하고 기저 요소주기 이상 여부를 조사해야 합니다('경고' 및 '다음 환자에는 투여하지 마십시오' 항 참조). 무증상적인 암모니아 상승이 더 일반적이며 이 경우 혈중 암모니아 농도를 면밀히 모니터링할 필요가 있습니다. 만일 농도 상승이 지속되면 발프로산 치료 중단을 고려해야 합니다.
 5) 토피라메이트와 발프로산 중 어느 한가지에 대한 내약성을 보인 환자에서 두 약물을 병용투여 한 경우 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났습니다. 고암모니아혈증 뇌병증의 대표적인 임상적 증상은 졸음증 또는 구토를 수반한 의식 수준 또는 인지 기능의 급성 변화입니다. 체온저하 또한 고암모니아혈증의 표시가 될 수 있습니다. 대부분의 경우 두 약물 중 한 가지를 중단하였을 때 증상 및 징후가 소실되었습니다. 이러한 이상 반응은 약동학적 상호 작용에 의한 것이 아닙니다. 토피라메이트 단독 요법이 고암모니아혈증과 관련이 있는지는 알려지지 않았습니다. 대사의 선천성 이상 또는 간 미토콘드리아 활성이 감소된 환자들은 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증의 위험성이 높을 수 있습니다. 연구되지는 않았지만, 토피라메이트와 발프로산의 상호 작용은 감수성이 있는 사람에서 기존의 결함을 악화시키거나 결핍 상태를 드러낼 수 있습니다.
 6) 혈소판감소증이 보고되었으므로 치료 시작전과 주기적인 간격으로 혈소판 응집의 이차 단계 저해, 비정상적 응고 파라미터(예, 저피브리노겐), 혈소판 수 및 응고 테스트가 권장됩니다. 예정된 수술 전에 디발프로엑스나트륨 장용정을 투여받는 환자는 혈소판수와 응고 파라미터를 모니터하는 것이 권장됩니다. 간질환자에 대한 디발프로엑스나트륨 장용정 단독요법 임상시험에서 1일 평균 체중 kg당 50mg을 투여 받은 126명 중 34명(27%)에서 혈소판 수치가 최소 한번 이상 75×10^9/L 이하였습니다. 환자의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판 수치가 정상으로 회복되었으며 나머지 환자는 치료를 지속하면서 혈소판 수치도 정상화되었습니다. 이 시험에서 혈중 총 발프로산 농도가 110μg/mL 이상(여성) 또는 135μg/mL 이상(남성)일 때 혈소판감소증 가능성이 현저히 증가하는 듯 했습니다. 출혈의 증거, 멍 또는 지혈/응고 이상은 용량 감소나 치료 중단을 지시합니다.
 7) 디발프로엑스나트륨 장용정은 효소를 유도하는 병용 약물과 상호작용이 있을 수 있으므로 치료 초기에 발프로산과 병용약물의 주기적인 혈중농도 측정이 권장됩니다.
 8) 발프로산은 일부가 케토-대사체로서 요로 배설되므로 요 케톤 검사의 잘못된 해석을 유발할 수 있습니다.
 9) 발프로산과 관련된 갑상선기능 변화가 보고되었고 임상적인 중요성은 알려지지 않았습니다.
 10) 발프로산이 특정 실험 조건 하에서 HIV와 CMV 바이러스 복제를 자극함을 제시하는 in vitro 연구가 있으며 이의 임상적인 중요성은 알려지지 않았습니다. 또한 최대 억제 항바이러스 요법을 받는 환자에서 이러한 in vitro 발견의 적절성은 불분명합니다. 그럼에도 불구하고 발프로산을 투여받는 HIV 감염 환자에서 정기적인 바이러스 부하 결과 해석시 또는 CMV 감염된 환자의 임상적인 추적시 이러한 결과를 염두해 두어야 합니다.
 11) CPT(carnitine palmitoyltransferase) type II 결핍 환자는 발프로산 제제 복용시 횡문근융해증의 위험성이 증가함에 대해서 주의하여야 합니다.
 12) 다기관 과민 반응(multi-organ hypersensitivity)이 성인 및 소아 환자에 대한 발프로산 요법의 시작 후 일시적으로 밀접한 상관성을 가지고 드물게 보고되었습니다(발견까지의 평균시간 21일(범위 1-40일)). 보고 건수는 제한적이지만 이들 중 많은 환자들은 입원 하였으며, 최소 한명의 사망이 보고되었습니다. 이러한 이상의 징후 및 증상은 다양했습니다. 그러나 반드시 그러한 것은 아니지만 환자들은 다른 기관계와 관련된 발열 및 발진을 전형적으로 나타냈습니다. 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 있습니다. 이 질환은 다양하게 발현되므로 여기에 명시되지 않은 다른 기관계의 증상 및 징후가 나타날 수 있습니다. 이러한 반응이 의심되는 경우, 발프로산을 중단하고 대체 치료를 시작해야 합니다. 이러한 증후군을 나타내는 다른 약물과의 교차 민감성이 존재하는 지는 불명확하지만, 다기관 과민반응과 관련된 다른 약물들에 대한 사용 경험에 비추어 볼 때 가능성이 있을 것으로 보입니다.
 13) 환자를 위한 정보
 ① 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 즉각적인 의학적 평가가 필요한 췌장염 증상임을 환자와 보호자에게 경고해야 합니다.
 ② 환자와 보호자에게 고암모니아혈증성 뇌병증과 관련된 증상과 증후를 알려주며 이러한 증상이 나타나면 의사에게 알리도록 교육합니다.
 ③ 디발프로엑스나트륨 제제는 중추신경억제 작용을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중추신경억제제(예, 알코올)와 병용투여한 경우 나타날 수 있으므로 이 약으로 인해 졸음이 나타나지 않는다고 판단될 때까지 자동차운전 또는 위험한 기기의 작동과 같이 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다.
 ④ 디발프로엑스나트륨 장용정은 출산시 특정 형태의 기형과 관련이 있으므로 이 약 사용을 고려하는 가임 여성 환자는 의사와 상의해야 합니다.
 ⑤ 위장관계의 해부학적 이상(회장루조루술 또는 결장조루술 포함) 또는 위장관 이동시간 감소와 같은 기능적 이상을 가진 환자에게서 드물게 이 약의 잔여물이 대변에서 발견되었습니다. 일부보고에서는 설사증상이 있는 경우에 약물 잔여물이 대변에서 발견되었습니다. 약물 잔여물이 대변으로 배출되는 환자의 경우에 혈중 발프로산농도를 확인하고 환자의 임상적 상태를 관찰하는 것이 권장된다. 만약 임상적인 영향이 있다면, 대체 치료를 고려해야 합니다.
 14) 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 있습니다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여 중지를 고려해야 합니다. 이는 기면, 착란, 혼수 그리고 심혈관계와 호흡기계와 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 여러 임상적 이상의 징후가 될 수 있습니다. 임상적인 치료와 평가에 혈중 암모니아 수치 검사를 포함해야 합니다.

6. 상호작용
 1) 발프로산 청소율에 대한 병용약물의 영향
 (1)간효소 발현 정도에 영향을 주는 약물(특히 글루쿠론산전이효소(glucuronosyltransferase)를 상승시키는 약물)(예.리토나비어)은 발프로산의 청소율을 증가시킬 수 있습니다. 예를 들면, 페니토인, 카바마제핀과 페노바비탈(또는 프리미돈)은 발프로산의 청소율을 2배 증가시킬 수 있습니다. 따라서, 단독요법을 받는 환자는 항간질약 복합요법을 받는 환자에 비해 일반적으로 더 긴 반감기와 높은 혈중농도를 가진다. 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 합니다.
 (2) 일부 널리 처방되는 약물의 발프로산 약동학에 대한 영향에 관한 내용은 다음과 같습니다. 새로운 상호작용이 꾸준히 보고되고 있으므로 아래 내용이 완전하지는 않습니다.
 ① 아스피린 : 소아 환자(n=6명)에 대해 발프로산과 아스피린 해열용량(11-16mg/kg)을 병용 투여한 임상시험에서 발프로산의 단백결합 감소와 대사 저해가 밝혀졌습니다. 발프로산 단독에 비해 아스피린 존재시 발프로산의 자유 분획이 4배 증가하였습니다. 2-E-발프로산, 3-OH-발프로산과 3-keto 발프로산으로 구성된 β-산화과정의 총 배설된 대사체 중 비율이 발프로산 단독시 25%에서 아스피린 존재시 8.3%로 감소하였습니다. 이 시험에서 관찰된 상호작용이 성인에게도 적용되는지 알려지지 않았지만 발프로산과 아스피린을 병용 투여시 주의해야 합니다.
 ② 펠바메이트 : 간질환자(n=10)에게 발프로산과 펠바메이트 1일 1200mg을 병용 투여시 발프로산 단독에 비해 평균 최대 혈중 발프로산 농도가 35%증가(86μg/mL에서 115μg/mL)하였습니다. 펠바메이트 용량을 1일 2,400mg까지 증량시 평균 최대 발프로산 농도는 133μg/mL(추가 16% 증가)까지 증가하였습니다. 펠바메이트 요법 시작시 발프로산 용량 감소가 필요할 것입니다.
 ③ 카바페넴계 항생제와의 상호작용 : 카바페넴계 항생제(에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴)는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작 조절에 실패하는 결과를 낳습니다.
 ④ 리팜핀 : 리팜핀 1일 용량(600mg)을 5일 밤동안 투여한 36시간 후 발프로산(7mg/kg) 단회 용량을 경구 투여한 시험에서 발프로산 청소율이 40% 증가하였습니다. 리팜핀과 병용투여시 발프로산 용량 조절이 필요할 것입니다.
 (3) 상호작용이 없거나 아마도 임상적으로 중요하지 않은 상호작용을 하는 약물
 ① 제산제 : 발프로산 500mg과 일반적으로 투여되는 제산제(알루미늄·마그네슘·시메치콘 복합제, 삼규산마그네슘제와 탄산칼슘제)의 병용투여 시험시 발프로산 흡수에 대해 아무 영향을 주지 않았습니다.
 ② 클로르프로마진 : 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 정신분열증 환자에게 클로르프로마진 1일 100-300mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도가 15% 증가하였습니다.
 ③ 할로페리돌 : 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중인 정신분열증 환자에게 할로페리돌 1일 6-10mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도의 유의적인 변화가 없었습니다.
 ④ 시메티딘과 라니티딘 : 시메티딘과 라니티딘은 발프로산의 청소율에 영향을 주지 않았습니다.
 2) 다른 약물에 대한 발프로산의 영향
 (1) 발프로산은 일부 P450 동종효소, 에폭사이드 수화효소와 글루쿠론산전이효소의 약한 저해제로 알려져 있습니다. 발프로산의 병용투여가 몇몇 널리 처방되는 약물의 약동학과 약력학에 미치는 영향에 대한 내용은 다음과 같습니다. 새로운 상호작용이 꾸준히 보고되고 있으므로 아래 내용이 완전하지는 않습니다.
 (2) 잠재적으로 중요한 발프로산 상호작용을 하는 약물
 ① 아미트립틸린/노르트립틸린 : 발프로산(500mg 1일 2회)을 투여중인 15명의 정상 지원자(남자 10명과 여자 5명)에게 아미트립틸린 50mg을 단회 경구투여시 아미트립틸린의 혈중 청소율이 21% 감소하였고 노르트립틸린의 순수 청소율이 34% 감소하였습니다. 아미트립틸린 농도를 증가시킨 발프로산과 아미트립틸린의 병용투여에 관한 시판후 보고는 드뭅니다. 발프로산과 아미트립틸린의 병용투여는 독성과 거의 관련이 없습니다. 아미트립틸린과 발프로산을 병용투여받는 환자의 경우 아미트립틸린의 혈중농도 모니터링이 고려되어야 하며 발프로산 존재시 아미트립틸린/노르트립틸린의 용량을 낮추는 것이 고려되어야만 합니다.
 ② 카바마제핀/카바마제핀-10,11-에폭사이드 : 간질환자에게 발프로산과 카바마제핀을 병용투여시 카바마제핀의 혈중농도는 17% 감소했으나 카바마제핀-10,11-에폭사이드는 45% 증가하였습니다.
 ③ 클로나제팜 : 결신형 발작력이 있는 환자에게 발프로산과 클로나제팜의 병용투여는 결신 상태를 유발할 수 있습니다.
 ④ 디아제팜 : 발프로산은 디아제팜의 혈중 알부민 결합 부위를 치환하고 이의 대사를 저해합니다. 건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(1일 1500mg) 병용투여시 디아제팜(10mg)의 자유 분획이 90%까지 증가하였습니다. 발프로산 존재시 자유 디아제팜의 혈중 청소율과 분포용적이 각각 25%와 20% 감소하였습니다. 발프로산 추가시 디아제팜의 제거 반감기는 변함없이 유지되었습니다.
 ⑤ 에토석시미드 : 발프로산은 에토석시미드의 대사를 저해합니다. 건강한 지원자(n=6)에게 발프로산(800-1600 mg/일)과 에토석시미드 단회용량 500mg을 병용투여시 에토석시미드 단독에 비해 에토석시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고 총 청소율이 15% 감소하였습니다. 발프로산과 에토석시미드를 투여받은 환자(특히 다른 항경련약과 함께)는 두 약물의 혈중 농도 변화를 모니터링해야 합니다.
 ⑥ 라모트리진 : 10명의 건강한 지원자에 대한 항정상태 시험에서 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 제거 반감기가 26시간에서 70시간으로(165% 증가) 증가하였습니다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 용량을 감소시켜야 합니다. 발프로산과 라모트리진을 병용투여시 스티븐스-존스 증후군과 독성 표피 괴사와 같은 중대한 피부 반응이 보고되었습니다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진 용량에 대한 자세한 사항은 라모트리진 제품설명서를 참조합니다.
 ⑦ 페노바비탈 : 발프로산이 페노바비탈의 대사를 억제하는 것으로 밝혀졌습니다. 정상 피험자(n=6)에게 발프로산(250mg를 1일 2회 14일간 투여)과 페노바비탈을 병용투여시 페노바비탈(60mg 단회투여)의 반감기가 50% 증가하고 혈중 청소율이 30% 감소하였습니다. 발프로산 존재시 비변화체로 배설되는 페노바비탈 분획이 50% 증가하였습니다. 바비탈염 또는 발프로산 혈중 농도의 현저한 상승이 있거나 없는 중증 중추신경계 억제에 대한 증거가 있습니다. 바비탈염을 병용투여하는 환자는 신경계 독성을 주의 깊게 모니터링 해야 합니다. 만일 가능하다면 혈청 바비탈염 농도를 측정해야 하며 적절한 경우 바비탈염 용량을 감소해야 합니다.
 ⑧ 프리미돈 : 프리미돈은 바비탈염으로 대사되므로 페노바비탈에서와 같이 발프로산과 유사한 상호작용을 할 것입니다.
 ⑨ 페니토인 : 발프로산은 페니토인의 혈장 알부민 결합 부위를 치환하고 간대사를 저해합니다. 정상 지원자(n=7)에게 페니토인(250mg)과 발프로산(400mg 1일 3회)을 병용투여시 페니토인의 자유 분획이 60% 증가하였습니다. 발프로산 존재시 페니토인의 총 혈장 청소율과 겉보기 분포용적이 30% 증가하였습니다. 자유 페니토인의 겉보기 분포용적과 제거율이 25% 감소하였습니다. 간질환자에서 발프로산과 페니토인 병용시 파괴성 발작이 보고되었습니다. 임상적 상황에 따라 페니토인의 용량을 조절해야 합니다.
 ⑩ 톨부타마이드 : in vitro 실험에서 발프로산을 투여 받은 환자로부터 얻은 혈장 시료에 톨부타마이드를 가할 때 톨부타마이드의 비결합형 분획이 20%에서 50%로 증가하였습니다. 이러한 치환의 임상적 적절성은 알려지지 않았습니다.
 ⑪ 토피라메이트 : 발프로산과 토피라메이트의 병용 투여시 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났습니다. 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 이 약들에 대해 내약성이 있는 환자들의 체온저하와 또한 관련이 있습니다. 체온저하가 보고된 환자들의 혈중 암모니아 수치를 측정해야 합니다.
 ⑫ 와파린 : in vitro 실험에서 발프로산은 와파린의 비결합 분획을 32.6%까지 증가시켰으며 이의 치료적 적절성은 알려지지 않았습니다. 그러나 항응고제를 투여 받은 환자에게 디발프로엑스나트륨장용정 요법을 시작시 응고시험을 모니터링 해야 합니다.
 ⑬ 지도부딘 : HIV 혈청반응검사 양성인 6명의 환자에게 발프로산(8시간마다 250mg 또는 500mg)을 투여 후 지도부딘(8시간마다 100mg)의 청소율이 38% 감소하였고 지도부딘의 반감기에 대한 영향은 없었습니다.
 ⑭ 쿠에티아핀 : 발프로산과 쿠에티아핀의 병용 투여는 백혈구감소증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다 .
 (3) 상호작용이 없거나 아마도 임상적으로 중요하지 않은 상호작용을 하는 약물
 ① 아세트아미노펜 : 3명의 간질환자에게 병용투여시 발프로산은 아세트아미노펜의 약동학적 파라미터에 대한 영향이 없었습니다.
 ② 클로자핀 : 정신병 환자(n=11)에게 발프로산과 클로자핀의 병용투여시 아무 상호작용이 관찰되지 않았습니다.
 ③ 리튬 : 정상 남성지원자(n=16)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 탄산 리튬(300mg 1일 3회)의 병용투여시 리튬의 항정상태 약동에 대한 영향이 없었습니다.
 ④ 로라제팜 : 정상 남성지원자(n=9)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 로라제팜(1mg 1일 2회)을 병용투여시 로라제팜의 혈중 청소율이 17% 감소하였습니다.
 ⑤ 올란자핀 : 건강한 지원자(n=10)에게 올란자핀 단일용량을 디발프로엑스나트륨서방정(1000mg/일)과 병용투여 시 올란자핀의 최대혈중농도(Cmax)와 배설 반감기에는 영향이 없었으나, 올란자핀의 곡선하 면적(AUC)이 35% 감소하였습니다. 이에 대한 임상적 중요성은 알려지지 않았다.
 ⑥ 경구 피임용 스테로이드 : 2달간 발프로산(200mg 1일 2회)요법을 받는 6명의 여성에게 에치닐오에스트라디올(50μg) / 레보노르게스트렐(250μg)을 단회 투여시 어떠한 약동학적 상호작용도 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
 1) 발표 및 발표되지 않은 보고에 의하면 임신기간 중 발프로산을 복용한 여성의 자녀에서 신경관이상(예, 이분척추)과 같은 최기형성이 발생할 수 있습니다.
 2) 다른 항간질제와 비교했을 때 임신중 발프로산 사용시 선천성 기형 발생율이 높았다는 자료들이 있습니다. 따라서, 임신 가능성이 있는 여성에 대해서는 이러한 위험성에 대하여 환자와 충분히 논의한 후 투여의 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여를 고려해야 합니다.
 3) 아래 기술된 데이터는 간질을 치료하기 위해 발프로산을 투여한 여성으로부터만 거의 얻은 것입니다. 임신 첫 삼개월간 발프로산을 투여받은 임부의 태아에서 신경관 이상 발생율이 증가했습니다. 미국 질병통제센터는 발프로산에 노출된 여성이 이분척추를 가진 아기를 가질 위험성을 약 1~2%로 추정했습니다. 생명과 양립하거나 양립할 수 없는 다른 선천성 기형(예. 두개안면 기형, 심혈관계 기형, 요도하열 및 다양한 신체계와 관련된 기형)이 보고되었습니다. 이러한 선천성 기형 발생율을 결정하기에 충분한 자료는 없다. 발작 장애로 항간질제를 투여받는 여성에서 선천성 기형 발생율이 더 높은 것은 원인-결과 상관관계로 간주될 수 없다. 사람에서 약물의 최기형성에 대한 적절한 자료를 얻는 데 있어서 내인적인 방법론적 문제가 있습니다. ; 약물 요법보다 유전적 인자 또는 간질 증상 자체가 선천성 기형을 일으키는데 있어서 더 중요할 수 있습니다.
 4) 임신 중 발프로산을 투여받은 여성의 자손에게서 발달 지연, 저혈당증, 자폐증 그리고/또는 자폐 스펙트럼 장애가 보고되었습니다.
 5) 발프로산을 투여받은 환자는 응고 이상이 발생할 수 있습니다. 발프로산을 포함한 복합 항경련제를 투여받는 저피브리노겐혈증 환자가 결국 출혈로 사망한 무피브리노겐혈증 유아를 출산했습니다. 만일 발프로산을 임부에게 사용한다면 응고 파라미터를 주의깊게 모니터링해야 합니다.
 6) 임신 기간동안 발프로산 사용 후 영유아가 사망한 간부전이 보고되었습니다.
 7) 동물실험에서 발프로산-유도성 최기형성이 발생했습니다. 마우스, 랫트, 토끼와 원숭이에서 산전에 발프로산에 노출 후 자궁내 성장지연과 사망 뿐만 아니라 기형 빈도 증가가 관찰되었습니다. 실험동물에서 골격계 기형이 가장 빈번한 구조적 이상이었고 마우스에서는 배 발생기의 민감한 기간 동안 모태내 혈장 발프로산 농도가 230μg/mL(인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 2.3배)를 초과시 신경관 폐쇄이상이 관찰되었습니다. 임신한 랫트에 기관형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m2당 인간의 1일 최대 용량의 50%) 이상을 경구투여시 새끼의 기형(골격, 심장 및 비뇨생식기)과 성장지연이 발생했습니다. 이 용량에서 발프로산의 모체내 최대 혈장 농도는 약 340μg/mL(인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 3.4배) 이상이었다. 임신기간 내내 200mg/kg/일을 투여받은 랫트의 새끼에서 행동결손이 보고되었습니다. 토끼에서 기관형성기동안 350mg/kg/일(mg/m2당 인간의 1일 최대 용량의 약 2배)을 경구 투여시 골격과 내장 기형이 발생했습니다. rhesus원숭이에서 기관형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m2당 인간의 1일 최대 용량과 동일)을 경구투여 후 골격 기형, 성장 지연 및 사망이 관찰되었습니다. 이 용량에서 발프로산의 모체내 최대 혈장농도는 약 280μg/mL(인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 2.8배)였다.
 8) 주요 발작을 예방하기 위해 항간질약을 투여받는 환자는 저산소증을 동반한 간질중첩증의 가능성이 높고 생명에 위협이 될 수 있으므로 갑작스럽게 약물을 중단해서는 안 된다. 비록 심지어 경미한 발작이 배아와 태아 발생에 위험을 주지 않는다고 말할 수는 없지만, 개개인에 따라 발작의 중증도와 횟수가 약물 중단시 환자를 중대한 위험에 놓이게 하지 않는다면 임신 전 및 임신기간 동안 약물을 중단하는 것이 고려되어야 합니다.
 금단증후군(특히, 불안, 과민성, 과잉민감성, 신경과민, 운동과잉증, 긴장 장애, 진전, 경련 및 식이 장애)이 임신기간 중 마지막 3개월 동안 발프로산을 투여받은 여성의 태아에서 발생할 수 있습니다.
 9) 발프로산을 투여받는 임산부는 주기적인 주산기의 일부로서 현재 허용되는 절차를 통해 신경관 이상과 다른 기형을 발견하는 시험이 고려되어야만 합니다.
 10) 발프로산은 유즙으로 분비된다. 유즙에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 모체 혈중농도의 1~10% 정도이고 이의 수유 중인 유아에 대한 영향은 알려지지 않았다. 디발프로엑스나트륨을 수유부에게 투여시 수유를 중단하는 것을 고려하여야 합니다.
 11) 선천적 결손 : 이 약은 임산부에게 복용했을 때 치명적인 위해를 일으킬 수 있습니다. 임부에게 이 약을 사용하면 신경관결손 및 다른 구조적 장애를 일으킬 수 있다는 것을 임신등록 자료에서 나타났다.(예, 두개안면 결손, 심혈관계 기형 및 여러 신체기관과 연관된 기형) 동 제제를 투여받은 산모에서 태어난 아이들 사이의 선천적 기형률은 다른 항간질약을 단독 투여받고 간질이 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 제시되었습니다.
 12) 자궁내 노출에 따른 IQ 저하 : 발프로산은 자궁 내 노출에 따른 IQ 점수 저하를 일으킬 수있습니다. 역학 연구들에서 자궁 내 발프로산에 노출되었던 어린이의 경우 다른 항간질약에 노출되었거나 항간질약에 노출된 적이 없는 어린이에 비해 낮은 인지 검사 점수를 보였다. 이 연구 중 가장 큰 규모의 연구는 미국 및 영국에서 수행된 전향적 코호트 연구로써, 출생 전 발프로산에 노출된 어린이의 6세 때 IQ 점수(발프로산(97 [95% 신뢰구간 94-101)는 출생 전 다른 항간질약 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 항간질약에 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 있습니다.동물실험에서, 발프로산에 출생 전 노출된 후손의 기형은 사람과 유사하게 나타났으며, 신경행동적 결핍을 입증하였습니다.발프로산을 편두통 예방목적으로 임신 중인 여성에게 투여하는 것은 금기입니다. 간질 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 또는사망과 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 위험성 및 유익성에 대하여 상담받아야 하며, 이러한 환자들에 대해 대체 치료를 고려해야 합니다.
 임신 전 및 임신 1기 중 엽산보충은 일반적인 인구집단에서 선천적 신경관결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었습니다. 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 합니다.

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 않았습니다.
 2) 18세 미만의 편두통 예방 및 조증 치료에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.
 3) 2세 이하 소아에 투여 시 치명적 태아 간독성 위험이 현저히 증가하였습니다(특히 경고항의 조건에 해당되는 경우). 2세 이상 소아에서는 치명적인 간독성의 발현 빈도가 현저히 감소하며 나이가 듦에 따라 점차로 줄어들었습니다.
 4) 신생아(4일)와 유년기(14일) 랫트에 대한 발프로산나트륨의 기본독성 및 병리적 발현은 젊은 성인 랫트에서 관찰되는 것과 유사하였습니다. 그러나 유년기 랫트의 신장 변화와 신생아 랫트의 신장 변화 및 망막이형성증을 포함한 추가적인 발견이 보고되었으며 이는 mg/m^2당 인간의 1일 최대 권장량과 거의 동등한 용량인 240mg/kg/일에서 발생하였습니다. 이는 mg/m^2당 인간의 1일 최대 용량의 40%인 90mg/kg에서는 관찰되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여
 이 약의 65세 이상 환자의 편두통 예방에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다. 양극성 질환과 관련된 조증에 대한 디발프로엑스나트륨 장용정의 이중-맹검 전향적 임상시험에서 65세 이상의 환자는 등록되지 않았습니다. 다양한 발프로산 제품을 사용한 583명의 환자 사례 검토시 72명(12%)이 65세 이상이었습니다. 65세 이상 환자에서 더 높은 우발적 손상, 감염, 통증, 졸음 및 진전 발생율이 보고되었습니다. 발프로산의 중단은 졸음 및 진전과 때때로 관련이 있었습니다. 이러한 이상반응이 추가적인 위험을 지적하는지 또는 환자의 기저 질환과 병용약물에서 유래되었는지는 분명하지 않습니다. 치매 노인환자에 대한 임상시험에서 약물과 관련된 졸음과 졸음으로 인한 시험 중단이 밝혀졌습니다. 이러한 환자에서는 시작용량을 줄여야 하며 과도한 졸음을 보이는 환자에서는 용량을 줄이거나 투여를 중단해야 합니다.

10. 과량투여시의 처치
 발프로산의 과량투여는 졸음, 심차단, 저혈압 및 순환허탈/쇼크 및 깊은 혼수를 유발할 수 있습니다. 사망례가 보고되었으나 발프로산 농도가 최고 2,120μg/mL부터 회복되었습니다. 발프로산 제형의 나트륨 함량으로인하여 과량투여 시 고 나트륨혈증을 일으킬 수 있습니다. 과량투여시 단백질에 결합하지 않은 약물 분획이 높고 혈액 투석 또는 혈액관류를 통한 직렬식 혈액투석은 약물을현저히 제거할 수 있습니다. 위세척이나 구토의 유용성은 약물 투여 후 시간에 따라 변화합니다. 적절한 요배설 유지를 위한 특별한 주의와 일반적 보조요법을 병행하여 실시합니다. 날록손이 발프로산 과량 투여에 의한 중추신경계 억제 효과를 반전시킨다는 보고가 있습니다. 이론적으로 간질환자에서 날록손이 발프로산의 항간질 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.

11. 적용상의 주의: 약동학적 결과
 디발프로엑스나트륨 서방정의 식후 단회 투여 후 절대 생체이용율은 정맥주입시의 약 90% 입니다. 동일한 1일 총투여량을 투여시 디발프로엑스나트륨 서방정의 생체이용율은 디발프로엑스나트륨 장용정보다 낮습니다. 건강한 피험자(n=82)와 간질환자(n=86)에 대한 5개의 다용량 시험에서 공복과 비공복 조건하에 디발프로엑스나트륨 서방정 1일 1회 투여시 평균 생체이용율은 동일용량의 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 2회, 3회 또는 4회 투여시의 89% 였습니다. 디발프로엑스나트륨 서방정 투여 후 최대 혈중 발프로산 농도(C_{max}) 평균 도달시간은 4시간~17시간 이었습니다. 디발프로엑스나트륨 서방정을 1일 1회 수회투여 후 혈중 발프로산 농도의 peak to trough 변동은 일반 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 2회, 3회 또는 4회 투여시에 비해 10%~20% 낮았습니다.

디발프로엑스나트륨 장용정에서 디발프로엑스나트륨 서방정으로의 전환

 디발프로엑스나트륨 장용정 총 1일 용량에 비해 8%~20% 더 많은 용량의 디발프로엑스나트륨 서방정 투여시 두 제제는 생물학적으로 동등하였습니다. 2개의 무작위, 교차 시험에서 디발프로엑스나트륨 장용정 1일 용량의 수회 투여와 8%~20% 더 많은 용량의 디발프로엑스나트륨 서방정 1일 1회 투여를 비교하였습니다. 이 두 시험에서 디발프로엑스나트륨 서방정과 디발프로엑스나트륨 장용정은 곡선하면적(AUC : 생체이용율 측정)이 동등하였습니다. 또한 디발프로엑스나트륨 장용정에 비해 디발프로엑스나트륨 서방정은 발프로산의 C_{max}가 더 낮고 C_{min}은 더 높거나 차이가 없었습니다.

8%~20% 더 많은 용량 투여시 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 항간질약을 병용투여받는 간질환자 (n=64)	디발프로엑스나트륨 서방정 1,000mg~5,000mg 대 디발프로엑스나트륨 장용정 875mg~4,250mg	1.008	0.899	1.022

 디발프로엑스나트륨 장용정을 디발프로엑스나트륨 서방정으로 전환시 사이토크롬 P450 동종효소를 유도하는 항간질약(토피라메이트, 페노바르비탈, 페니토인, 카바마제핀과 라모트리진이 평가됨)의 병용투여는 발프로산의 생체이용율을 유의적으로 변화시키지 않았습니다.

12. 기타
 1) 발암성 : 발프로산 0, 80, 170mg/kg/day(mg/m^2당 인간의 1일 최대용량의 약 10~50%)를 랫트와 마우스에게 2년간 투여한 결과 2종 모두에서 신생물이 관찰되었습니다. 주된 조사 결과는 고용량을 투여한 수컷 랫트에서의 피하섬유육종 발현이 통계적으로 유의한 증가를 나타냈으며 수컷 마우스에서는 용량 의존적으로 양성 폐선종이 통계적으로 유의한 결과를 나타내었습니다. 사람에 대한 이들 현상의 유의성은 현재 알려지지 않았습니다.
 2) 돌연변이 : 발프로산은 in vitro 박테리아 시험(Ames 시험)에서 돌연변이 유발성이 아니었고 마우스에서 우성 치사효과를 나타내지 않았으며 랫트에 대한 in vivo 세포유전검사에서 염색체 이상 빈도를 증가시키지 않았습니다. 발프로산을 투여받은 간질 소아 연구에서 자매염색분체교환 빈도 증가가 보고되었으나 이는 성인에서 수행된 다른 연구에서는 관찰되지 않았습니다. 자매염색분체 교환 빈도 증가가 간질과 관련될 수 있다는 일부 증거가 있고 이의 생물학적 중요성은 알려지지 않았습니다.
 3) 생식 : 유년 또는 성숙한 랫트와 개를 사용한 만성 독성연구에서 랫트에서의 400mg/kg/일(mg/m^2당 인간의 1일 최대용량과 거의 동등하거나 높은 용량) 이상의 경구 투여량 및 개에서의 150mg/kg/일(mg/m^2당 인간의 1일 최대용량의 1.4배 또는 높은 용량) 이상의 경구 투여량에서 정자 형성의 감소와 고환 위축이 나타났습니다. 랫트에서의 1단계 생식시험은 60일 동안 350mg/kg/일(mg/m^2당 인간의 1일 최대용량과 거의 동등한 용량)까지 경구 복용시켜도 수정에는 영향이 없었습니다. 사람에 있어서의 고환의 발달, 정자 생성과 수정에 대한 이 약의 영향은 알려지지 않았습니다.

【포장단위】 제조원 포장단위
【저장방법】 25℃ 이하에서 기밀용기 보관
【사용기한】 외부포장을 참조하십시오
【제 조 자】 AbbVie Inc.
1N Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, USA, 미국
【 수　입 】 한국애보트주식회사
서울시 강남구 영동대로 421
전화 : (02)3429-3500, 전송 : (02)3429-3779

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

첨부문서 내용변경에 대한 자세한 사항은 '온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)'을 참조하시기 바랍니다.

6114/12
개정년월일: 2015.08.11

Abbott