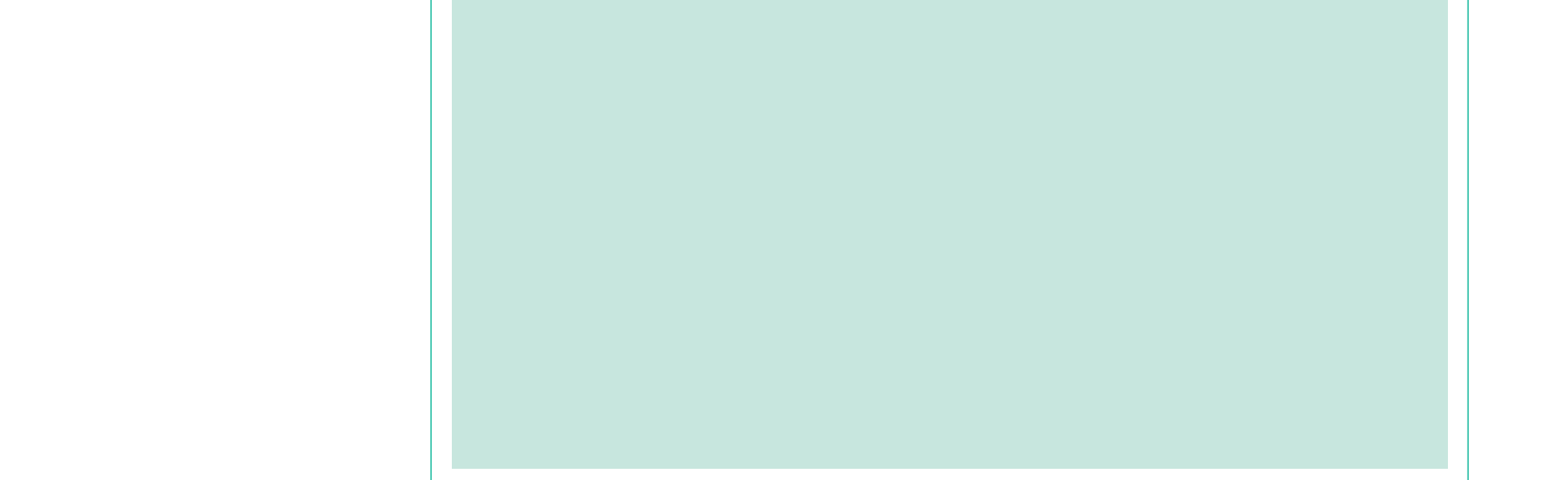




(1) 위장관계: 두여 시작 시 구역, 구토와 소화불량이 가장 빈번하게 보고되었으며 이는 주로 일시적이며 거의 약물을 중단할 필요가 없었습니다. 설사, 복부 경련, 변비와 잇몸질환(주로 잇몸출식증)이 보고되었습니다. 체중감소를 동반한 식욕부진과 체중증가를 동반한 식욕항진이 모두 보고되었습니다.

(2) 정신신경계: 진정작용은 발프로산 단독 투여시에도 나타났으나, 대부분 병용요법을 받는 환자에서 자주 나타났습니다. 진정효과는 다른 항간질약의 투여를 감소시키며 소실됩니다. 진전(용량과 관련된 뒤편), 환각, 운동성조, 두통, 안구진탕, 복식, 고경작제 불응, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구름상경, 어지러움, 착란, 감각각박, 환기증, 협동불능과 파킨슨증이 보고되었습니다. 발프로산 단독 또는 페노바비탈과 병용투여를 받은 환자에서 드물게 혼수가 발생했습니다. 발프로산 단독투여 시작 후 즉시 간부전의 증거나 부작절하게 높은 혈중 발프로산 농도를 수반하지 않는 발열이 있거나 없는 비특정 증거나 발열했습니다. 약물 중단 후 회복되었습니다. 고암모니아혈증성 뇌병증(특히 기저 요소수기이상 환자) 환자에서는 치명적이었습니다(“경고” 및 ‘일반적주의’항 참조). 발프로산 요법과 관련된 기역적 지체와 기역적 뇌성위축증이 보고되었습니다. 감경적 혼란, 우울, 경련성, 공격성, 활동항진, 자괴감과 행동장애가 보고되었습니다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보였습니다. 11명이 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질제 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27.8641명의 항간질제 치료환자에서 0.43%였으며 16.029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료 받은 530명 환자 중 한 명은 자살 충동 또는 자살 행동을 한 것임을 의미합니다. 그 약물류 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 11명의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 농도로든 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(비정상적인 모질, 모발의 색상 변화, 모발 성장 이상), 피부 발진, 광각성증, 진진 가려움증, 다형성홍반과 스티븐스-존슨 증후군에 보고되었습니다. 발프로산과 다른 약물들을 투여 받은 6개월 된 소아의 치명적인 사례를 포함한 중증성 표피괴사증이 드물게 보고되었습니다. 몇몇 병용 약물을 투여 받고 다수의 약물만용임이 있는 35세의 AIDS 환자에서 중증성 피부부작용으로 인한 사망에게 보고되었습니다. 라모트리딘과 발프로산의 병용 시 중증 피부반응이 보고되었습니다(‘상호작용’항 참조).

(4) 근골격계: 투여중간 보고되었습니다. 발프로산을 포함하여 장기간 항간질제를 투여 하는 동안 잠재적으로 골다공증과 골감소증이 있을 수 있는 골밀량 감소가 보고되었습니다. 일부연구에서는 칼슘 및 비타민 D보조요법이 장기간 발프로산을 투여 받은 환자에게 유익할 수 있음이 나타났습니다.

(5) 혈액: 출혈시간 변화, 적혈출혈, 멍, 혈종 형성, 소변과 진정출혈에서 혈소판감소증과 혈소판 응고 이차장애가 저하게 반영될 것입니다. 상대적 혈구중간증, 대적혈구중, 저 피브리노겐혈증, 백혈구감소증, 호산구증다증, 엽상부족이 있거나 없는 대적혈구성 빈혈, 골수억제, 병혈구감소증, 세정혈량성 빈혈, 무파열탈구과 급성 간질적 프로피린증 등이 보고되었습니다.

(6) 간: 트랜스아민아제(예, SGOT와 SGPt)와 락트산탈수소효소의 정미한 상승이 빈번히 발생했고 이는 용량과 관련된 듯합니다. 때때로 실험실 검사에서 높은 빌리루빈이 증가하고 다른 간기능 검사 결과가 비정상이었으며 이는 잠재적인 중대한 간독성을 반영하는 다른 징후가 보고되었습니다.

(7) 내분비계: 골밀량진 혈청, 속발성 무월경, 가임성비, 유즙분비증과 이하선 팽창이 보고되었습니다. 안드로겐과잉증(다모증, 여성근 비대, 여드름, 남용형 탈모 및/또는 안드로겐 증가)이 보고되었습니다. 비정상적인 감성적 기능장애가 보고되었습니다. 드물게 다당성 당뇨병에 대한 자발적 보고가 있었으나 원인과 효과 관계는 확립되지 않았습니다. 드물게 치명적인 급성 췌장염이 보고되었습니다.

(8) 대사계: 고암모니아혈증, 저아미노산혈증과 부작절한 항아미노호르몬 분비가 보고되었습니다. 드물게 주로 소아에서 콩크노 증후군이 보고되었습니다. 임상적 적절성이 알려지지 않은 크리니진 드물게 저하게 보고되었습니다. 기존 비메톤성 고글리신혈증(hyperglycinemia) 환자에서 치명적인 결과와 관련된 고글리신혈증(혈중 글리신농도 상승)이 발생하였습니다.

(9) 비호생식계: 야뇨증, 신부전, 신세뇨관 간질성 신염 및 요로 감염이 보고되었습니다.

(10) 특수감각계: 기악적 또는 비가역적인 청각 손실이 보고되었으나 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았습니다. 귀 통증이 보고되었습니다.

(11) 기타: 알레르기 반응, 아나필락시스, 사지부종, 홍반성 무부스, 황문근용해증, 비오된 결립종(비오티나디제 결립, 골통, 기침 증가, 폐렴, 중이염, 사막, 피부혈관염, 발열과 체온저하가 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증이 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 또는 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발생할 경우 즉시 의사와 상담하게 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 간손상의 위험이 증가할 가능성이 나타나 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나면 환자들의 경우 보다 철저한 생물학적 검사(프로트롬빈지 지혈)가 실시되어야 합니다. 적절할 시기에 용량 조절을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시합니다. 또한 간 장애와 함께 급격한 의식장애가 나타나 수 있으므로 이러한 증상이 나타나면는 경우에는 즉시 적절한 처치를 합니다(“경고” 및 ‘다른 환자들에 투여하지 마십시오’항 참조).

3) 치명적인 해장성 사례가 보고된 바 있으므로 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 발생하면 신속한 의학적 처치가 필요한 해장성의 증상인 수 있음을 환자와 보호자에게 경고해야 합니다. 만일 해장성이 진단되면 발프로산 투여를 중단하고 중증에 따라 대체요법을 시작합니다(“경고”항 참조).

4) 발프로산과 관련된 고암모니아혈증이 보고되었으며 이는 경장 진전 결과를 가진 경우에도 발현될 수 있습니다. 설명되지 않은 기면과 구토 또는 정신상태의 변화가 있는 환자는 고암모니아혈증성 뇌병증을 고려하여야 하며 암모니아 농도를 측정해야 합니다. 체온저하가 나타날 환자를 또한 고암모니아혈증을 고려해야 합니다. 일반 암모니아 증가하면 발프로산 치료를 중단해야 합니다. 고암모니아혈증을 치료하기 위한 적절한 중재술을 시작하고 기저 요소수기 이상 여부를 조사해야 합니다(“경고” 및 ‘다른 환자들에 투여하지 마십시오’ 항 참조). 무증상적인 암모니아 상승이 더 일반적이며 이 경우 혈중 암모니아 농도를 변별적 모니터링할 필요가 있습니다. 만일 농도 상승이 지속되면 발프로산 치료 중단을 고려해야 합니다.

5) 토피라메이트와 발프로산 중 어느 한자리에 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 또는 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. 연구되지 않은 토피라메이트와 발프로산의 상호 작용은 갑상선에는 이상은 사람에게 기존의 결합을 약화시키거나 결핍 상태를 드러낼 수 있습니다.

6) 혈소판감소증이 보고되었으며 치료 시작전과 주기적인 간격으로 혈소판 응집의 이차 단계를 저해, 비정상적 응고 파라미터(예, 저피브리노겐), 혈소판 수 및 응고 테스트가 권장됩니다. 예정된 수술 전에 디발프로엑스나트름 정용정을 투여받은 환자는 혈소판수와 응고 파라미터를 모니터링하는 것이 권장됩니다. 간질환자에 대한 디발프로엑스나트름 정용정 단독요법 임상시험에서 11명 평균 체중 kg당 50mg을 투여 받은 126명 중 34명 (27%)에서 혈소판 수치가 최소 한변 이상 75×10⁹/L 이하였습니다. 치료의 약 절반이 투여를 중단했고 혈소판 수치가 정상으로 회복되었습니다 나머지 환자는 자료를 지속하며 혈소판 수치도 정상화되었습니다. 이 시험에서 혈중 중 발프로산 농도가 110mg/mL 이상(여성) 또는 135mg/mL 이상(남성)일 때 혈소판 감소가 기능성이 현저하게 증가하는 듯 했습니다. 출혈의 증가, 멍 또는 지혈/응고 이상은 용량 감소나 치료 중단을 지시합니다.

7) 디발프로엑스나트름 정용정은 효소를 유도하는 병용 약물과 상호작용이 있을 수 있으므로 치료 초기에 발프로산과 병용약물의 주기적인 혈중농도 측정이 권장됩니다.

8) 발프로산은 일부가 케토-대사처분되 요로 배설되므로 요 케톤 검사의 잘못된 해석을 유발할 수 있습니다.

9) 발프로산과 관련된 감성언기능 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 발현의 적절성은 불분명합니다. 그럼에도 불구하고 발프로산을 투여 받은 HIV 감염 환자에서 적절한 바이러스 부하 결과 해석시 또는 CMV 감염된 환자의 임상적인 추적 시 이러한 결과를 염두해 두어야 합니다.

11) CPT (carnitine palmitoyltransferase) type II 결핍 환자는발프로산 제제 복용시 황 문근용해증의 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.다발견자의 평균진단 21일(범위 1-40일)). 보고 간구는 제한적이지만 이들 중 많은 환자들은 다형성 하였으며, 최소 한명의 사상이 보고되었습니다. 이러한 이상의 징후 및 증상은 다양했습니다. 그러나 반드시 그러한 것은 아니지만 환자들은 다른 기관계와 관련된 병렬 및 발진을 전형적으로 나타냈습니다. 기타 관련 조건으로 림프절병증, 간염, 간기능 검사 이상, 혈액학적 비정상(예, 호산구증증, 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 존재하는지는 불명확하지만, 다기관 과민반응과 관련된 다른 약물들에 대한 사용 경험에 비추어 볼 때 가능성이 있을 것으로 보입니다.

13) 환자를 위한 정보

- 복통, 구역, 구토 및/또는 식욕부진이 즉각적인 의학적 평가가 필요한 해장성 증상임을 환자와 보호자에게 경고해야 합니다.
- 환자와 보호자에게 고암모니아혈증성 뇌병증과 관련된 증상과 증후를 알려주며 이러한 증상이 나타나면 의사에게 알려주도록 교육합니다.
- 디발프로엑스나트름 제제는 중증신경적제 작용을 나타낼 수 있으며 특히 다른 중증신경적제(예, 알코올)와 병용 투여하면 경우 나타날 수 있으므로 약이 오작으로 인해 졸음이 나타나지 않는다고 판단될 때까지 자각자각전 또는 위험한 기기의 작동과 같이 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다.
- 디발프로엑스나트름 정용정은 출산시 특정 지체의 기형과 관련이 있으므로 이 약 사용을 고려하는 임신 여인 환자는 의사와 상의해야 합니다.
- 위장관계의 해부학적 이상(회장정주부종 또는 경장정주술 포함) 또는 위장관 이동시 간 감소와 같은 기능적 이상을 가진 환자에서 드물게 이 약의 간기능에 변별성이 발견되었습니다. 일부보고 에서는 일부환자에서 있는 경우에 약물간 작용이 대변에서 발견되었습니다. 약물 잔여물이 대변으로 배설되는 환자의 경우에 혈중 발프로산농도를 확인하고 환자의 임상적 상태를 관찰하는 것이 권장된다. 만약 임상적인 영향이 있다면, 대체 치료를 고려해야 합니다.
- 체온이 의도적 열게 35.0℃이하로 저하된 경우를 뜻하는 체온은약이 이 약의 투여와 연관되어 보고되었고, 고암모니아혈증과 관계있거나 또는 연관없이있습니다. 이 이상반응은 토피라메이트 투여를 시작하거나 또는 토피라메이트의 일일 용량을 증가시킨 후 이 약과 토피라메이트를 병용하여 한 환자들에서 또한 나타날 수 있습니다. 체온저하가 나타난 환자들에게는 이 약의 투여 중지를 고려해야 합니다. 이는 기면, 착란, 혼수, 구토, 심혈관계와 호흡기이상과 같은 다른 주요 장기의 유의한 변화를 포함한 여러 임상적 징후의 징후가 될 수 있습니다. 임상적인 치료와 평가에 열을 암모니아 수치 검사를 포함해야 합니다.

6. 상호작용

1) 발프로산 청소율을 대한 병용약물의 영향
(1) 간손상 유발 정도에 영향을 주는 약물(글루투루산잔이효소(glucuronosyl-transferase)를 상승시키는 약물)(예, 리토나비르)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 가집니다.사이토크롬 P450 하위프로종에 의해 매개되는 산화는 글루투루산화(glucuronidation)와 β-산화에 비해 미세한 이차적 대사과정으로 사이토크롬 P450 동종효소를 억제하는 약물(예, 항우울제)은 발프로산 청소율에 거의 영향을 미치지 못할 것으로 예상됩니다.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.

- 아스피린 : 소아 환자(n=6명)에 대해 발프로산과 아스피린 해열용량(11~16mg/kg)을 병용투여한 임상시험에서 발프로산의 단독결합 감소와 대사 저해가 밝혀졌습니다. 발프로산 단독에 비해 아스피린 존재시 발프로산의 자유 분획이 4배 증가 했습니다. 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 감소했습니다. 이 시험에서 관찰된 상호작용이 성인에게도 적용되는지 알려지지 않았지만 발프로산과 아스피린을 병용투여시 주의해야 합니다.
- 펜바메이트 : 간질환자(n=10)에게 발프로산과 펜바메이트 1일 1200mg을 병용 투여시 발프로산 단독에 비해 평균 최대 혈중 발프로산 농도가 35%증가(86μg/mL에서 115μg/mL)하였습니다. 펜바메이트 용량을 1일 2,400mg까지 증량시 평균 최대 발프로산 농도는 133mg/mL(추가 16% 증가)까지 증가하였습니다. 펜바메이트 요법 시작시 발프로산 용량 감소가 필요할 것입니다.
- 카바페마제 항생제와의 상호작용 : 카바페마제 항생제(에르타페넌, 이미페넌, 메로페넌)는 혈중 발프로산 농도를 치료수준이하까지 감소시킬 수 있어, 발작 조절에 실패하는 결과를 낳습니다.
- 리파린 : 리파린 1일 용량(600mg)을 5일 병용한 투여한 36시간 후 발프로산 (7mg/kg) 단일 용량을 경구 투여한 시험에서 발프로산 혈중농도 40% 증가하였습니다. 리파린과 병용투여시 발프로산 용량 조절이 필요할 것입니다.
- 상호작용이 없거나 아마도 임상적으로 중요하지 않은 상호작용을 하는 약물
(1) 제산제 : 발프로산 500mg과 일반적으로 투여되는 제산제(알루미늄-마그네슘-시메치돈 복합제, 알루미늄-마그네슘과 탄산칼슘제)와 병용투여 시험시 발프로산 흡수에 대해 아무 영향을 주지 않았습니다.
- 클로로프로마진 : 발프로산200mg(1일 2회) 투여중간 정신분열증 환자에게 클로로프로마진 1일 100~300mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도는 15% 증가하였습니다.
- 할로페리돌 : 발프로산(200mg 1일 2회) 투여중간 정신분열증 환자에게 할로페리돌 1일 6~10mg을 투여한 시험에서 발프로산 trough 혈중농도의 유의적인 변화가 없었습니다.
- 시메티딘과 라니티딘 : 시메티딘과 라니티딘은 발프로산의 청소율에 영향을 주지 않았습니다.

2) 다른 약물에 대한 발프로산의 영향

- 발프로산은 일부 P450 동종효소, 에폭사이드 수화효소와 글루투루산잔이효소의 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.
- 잠재적으로 중요한 발프로산 상호작용을 하는 약물
(1) 아미트리립린/노르트립린 : 발프로산(500mg 1일 2회)을 투여중간 15명의 정상 지혈자(남자 10명과 여자 5명)에게 아미트리립린 50mg을 단일 경구투여시 아미트리립린의 혈중 청소율이 21% 감소하였고 노르트립린의 순수 청소율이 34% 감소하였습니다. 아미트리립린 농도를 증가시킨 발프로산과 아미트리립린의 병용투여에 관한 시판후 보고는 더합니다. 발프로산과 아미트리립린의 병용투여는 독성과 기의 관련이 없습니다. 아미트리립린과 발프로산을 병용투여받은 환자의 경우 아미트리립린의 혈중농도 모니터링이 고려되어야 하며 발프로산 존재시 아미트리립린/노르트립린의 용량을 낮추는 것이 고려되어야 합니다.
- 카바페젠/카바페라젠-10,11-에폭사이드 : 간질환자에게 발프로산과 카바페렌을 병용투여시 카바페렌의 혈중농도는 17% 감소했으나 카바페라젠-10,11-에폭사이드는 45% 증가하였습니다.
- 클로나리덴 : 결신성 발작이 있는 환자에게 발프로산과 클로나리덴을 병용투여하는 임상 상태를 병용할 수 있습니다.
- 디아제팜 : 발프로산은 디아제팜의 혈중 알부민 결합 부위를 치환하고 이의 대사를 저해합니다. 건강한 지혈자(n=6)에 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 체제 반감기는 변함없이 유지되었습니다.
- 에토시미드 : 발프로산은 에토시미드의 대사를 저해합니다. 건강한 지혈자(n=6)에게 발프로산(800~1600 mg/일)과 에토시미드(단회 용량 500mg을 병용투여시 에토시미드 단독에 비해 에토시미드의 체제 반감기가 25% 증가하였고 총 청소율이 15% 감소하였습니다. 발프로산과 에토시미드를 투여받은 환자(특히 다른 항경련약과 함께)는 두 약물의 혈중 농도 변화를 모니터링해야 합니다.
- 라모트리진 : 10명의 건강한 지혈자에 대한 항정상태 시험에서 발프로산과 병용투여 시 라모트리진의 체제 반감기가 26시간에서 70시간으로(165% 증가) 증가하였습니다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진의 용량을 감소시켜야 합니다. 발프로산 추가시 라모트리진을 병용투여시 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피괴사와 같은 중대한 피부 반응이 보고되었습니다. 발프로산과 병용투여시 라모트리진 용량에 대한 자세한 사항은 라모트리진 제품설명서를 참조하십시오.
- 페노바비탈 : 발프로산이 페노바비탈의 대사를 억제하는 것으로 밝혀졌습니다. 정상 피험자(n=6)에 발프로산(250mg을 1일 2회 14일간 투여)과 페노바비탈을 병용투여시 페노바비탈(60mg 1일 2회)의 반감기가 50% 증가하고 혈중 청소율이 30% 감소하였습니다.발프로산 존재시 비변환체로 배설되는 페노바비탈 분획이 50% 증가하였습니다. 비비탈된 또는 발프로산 혈중 농도의 현저한 상승이 있거나 없는 중증 중증신경제 억제에 대한 증거가 있습니다. 비비탈된을 병용투여하는 환자는 신장제 독성증 수의 결과 모니터링 해야 합니다. 만일 기능장애 현할 비비탈된 농도를 측정하여 하며 적절한 경우 비비탈된 용량을 감소해야 합니다.
- 프리미돈 : 프리미돈은 비비탈용으로 대사되므로 페노바비탈투여와 같이 발프로산과 유사한 상호작용을 할 것입니다.
- 페니토인 : 발프로산은 페니토인의 혈장 알부민 결합 부위를 치환하고 간대사를 저해합니다. 정상 지혈자(n=7)에게 페니토인(250mg)과 발프로산(400mg 1일 3회)을 병용투여시 페니토인의 자유 분획이 60% 증가하였습니다. 발프로산 존재시 페니토인의 총 혈청 청소율과 체제 분포용적이 30% 증가하였습니다. 자유 페니토인의 결보기 분포용력과 제거율이 25% 감소하였습니다. 간질환자에서 발프로산과 페니토인 병용시 파시정 발작이 보고되었습니다. 임상적 상황에 따라 페니토인의 용량을 조절해야 합니다.

(2) 토피라메이트 : in vitro 실험에서 발프로산을 투여 받은 환자로부터 얻은 혈장 시료에 토피라메이트를 가할 때 토피라메이트의 비결합률 분획이 20%에서 50%로 증가하였습니다. 이러한 치환의 임상적 적절성은 알려지지 않았습니다.

(2) 토피라메이트 : 발프로산과 토피라메이트의 병용 투여시 뇌병증을 수반하거나 수반하지 않는 고암모니아혈증이 나타났습니다. 토피라메이트와 발프로산의 병용투여는 이 약물에 대해 내약성이 있는 환자들의 체온저하와 또한 관련이 있습니다. 체온저하가 보고된 환자들의 혈중 암모니아 수치를 측정해야 합니다.

(3) 와파린 : in vitro 실험에서 발프로산은 와파린의 비결합 분획을 32.6%까지 증가시켰으며 이의 치료적 적절성은 알려지지 않았습니다. 그러나 항응고제를 투여 받은 환자에게 디발프로엑스나트름정용정 요법을 시작시 응고시험을 모니터링 해야 합니다.

(4) 지도부딘 : HIV 혈청반응검사 양성인 6명의 환자에게 발프로산(841mg마다 250mg 또는 500mg)을 투여 후 지도부딘(8시간마다 100mg)의 청소율이 38% 감소하였고 지도부딘의 반감기에 대한 영향은 없었습니다.

(5) 쿠에티라핀 : 발프로산과 쿠에티라핀의 병용 투여는 백혈구감소증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다.

(3) 상호작용이 없거나 아마도 임상적으로 중요하지 않은 상호작용을 하는 약물

- 아세트아미노펜 : 3명의 간질환자에서 병용투여시 발프로산은 아세트아미노펜의 약동학적 파라미터에 대한 영향이 없었습니다.
- 클로자핀 : 정신병 환자(n=11)에게 발프로산과 클로자핀의 병용투여시 아무 상호작용이 관찰되지 않았습니다.
- 리튬 : 정상 남성지혈자(n=16)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 탄산 리튬(300mg 1일 3회)의 병용투여시 리튬의 항정상태 약동에 대한 영향이 없었습니다.
- 로라제팜 : 정상 남성지혈자(n=9)에게 발프로산(500mg 1일 2회)과 로라제팜(1mg 1일 2회)을 병용투여시 로라제팜의 혈중 청소율이 17% 감소하였습니다.
- 올란자핀 : 건강한 지혈자(n=10)에게 올란자핀 단일용량을 디발프로엑스나트름서방정(1000mg)과 병용투여 시 올란자핀의 최대혈중농도(Cmax)와 배설 반감기에는 영향이 없었으나, 올란자핀의 곡선하 면적(AUC)이 35% 감소하였습니다. 이에 대한 임상적 중요성은 알려지지 않았습니다.
- 경구 괴임용 스테로이드 : 2달간 발프로산(200mg 1일 2회) 요법을 받는 6명의 여성에게 에리니올메스테로이드 용(50μg)/레보노르게스트렐(250μg)을 단일 투여시 어떠한 약동학적 상호작용도 없었습니다.

- 일부 및 수유부에 대한 약력
1) 발프로 발현되지 않은 보호에 의하면 임신기간 중 발프로산은 복용한 여성의 자니에서 신경관과 이상(예, 이분측두)과 같은 폐기형이상기 발생할 수 있습니다.
- 다른 항간질제와 비교했을 때 임신중 발프로산 사용자 선천성 기형 발생율이 높았다는 자료들이 있습니다. 따라서, 임신 기능장애가 있는 여성에 대해서는 이러한 위험성에 대하여 환자와 충분히 논의할 후 투여의 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여를 고려해야 합니다.
- 아래 기술된 데이터는 간질을 치료하기 위해 발프로산을 투여한 여성으로부터만 거의 얻은 것입니다. 임신 전 삼개월간 발프로산을 투여받은 일부의 태어에서 신경관 이상 발생율이 증가했습니다. 미국 결빙통제제에는 발프로산에 노출된 여성이 이분측두를 가진 아기를 가질 위험성을 약 1~2배로 수장했습니다. 성명파 양립하거나 양립할 수 없는 다른 선천성 기형(예, 두개안기 기형, 심혈관계 기형, 요도이상 및 다양한 신체계와 관련된 기형)이 보고되었습니다. 이러한 선천성 기형 발생율을 결정하기에 충분한 자료는 없었습니다. 발작 장으로 항간질제를 투여받은 여성에서 선천성 기형 발생률이 더 높은 것은 원인-결과 상관관계를 간주될 수 없습니다.다사람에서 약물의 폐기형성에 대한 적절한 자료를 얻는 데 있어서 내인적인 방법론적 문제가 있습니다., 약물 요법보다 유전적 인자 또는 간질 증상 자체가 선천성 기형을 일으키는 데 있어서 더 중요한 수 있습니다.
- 임신 중 발프로산을 투여받은 여성의 자손에서 발달 지연, 저열간증, 자폐증 그리고/또는 자폐 스펙트럼 장애가 보고되었습니다.
- 발프로산을 투여받은 환자는 옹고 이상기 발생할 수 있습니다. 발프로산을 포함한 복합 항간질제를 투여받은 저피브리노혈증 환자가 결국 출혈로 사망한 무파브리노혈증증 유아를 출산했습니다. 만일 발프로산을 임부에게 사용한다면 옹고 파라미터를 유전검해 모니터링해야 합니다.
- 임신 기간동안 발프로산 사용 후 영아에게 사망한 환자들이 보고되었습니다.
- 동일시험에서 발프로산-유도성 폐기형성이 발생했습니다. 마우스, 랫트, 토끼와 원숭이에서 산아에 발프로산에 노출 후 자궁내 성장지연과 사망 만발 나타나 기형 빈도 증가가 관찰되었습니다. 실험동물에서 골격기 기형이 가장 빈번한 구조적 이상이고 마우스에서는 대 발생기의 빈감한 기간 동안 모태내 혈장 발프로산 농도가 230mg/mL(인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 2.3배)를 초과시 신경관 폐쇄이상이 관찰되었습니다. 임신한 랫트에서 폐기형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m² 당 인간의 1일 최대 용량의 50%) 이상을 경구투여시 새끼의 기형(골격, 심장 및 비뇨생식기)과 성장 지연이 발생했습니다. 이 용량에서 발프로산의 모태내 최대 혈장 농도는 약 340μg/mL. (인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 3.4배)이상이었습니다. 임신기간 내내 200mg/kg/일을 투여받은 랫트의 새끼에서 행동장애가 보고되었습니다. 두꺼지에서 기관형성기동안 350mg/kg/일(mg/m² 당 인간의 1일 최대 용량의 약 2배)을 경구 투여시 골격과 내장 기형이 발생했습니다. rhesus원숭이에서 기관형성기 동안 200mg/kg/일(mg/m² 당 인간의 1일 최대 용량과 동일)을 경구투여 후 골격 기형, 성장 지연 및 사망이 관찰되었습니다. 이 용량에서 발프로산의 모태내 최대 혈장농도는 약 280μg/mL(인간의 간질에 대한 치료농도 상한의 2.8배)였습니다.

- 주요 발작을 예방하기 위해 항간질약을 투여받은 환자는 제산소증을 동반한 간질증절증의 가능성이 높고 생명을 위해이 될 수 있으므로 갑작스러운 약물을 중단해서는 안됩니다. 비록 심지어 경미발작이 폐아와 태아 발생에 위험을 증가 않는다고 말할 수는 없지만, 개개인에 따라 발작의 중증도와 횟수가 약물 중단시 환자를 중대한 위험에 빠뜨리게 하지 않는다면 임신 전 및 임신기간 동안 약물을 중단하는 것이 고려되어야 합니다. 급성중추근(특히, 불안,파닉성, 과잉민감성, 신경과민, 운동과조동, 긴장 장애, 진전, 경련 및 식이 장애)이 임신기간 중 마지막 3개월 동안 발프로산을 투여받은 여성의 태어에서 발생 할 수 있습니다.
- 발프로산을 투여받은 임신부는 주기적인 추적검사의 일부로서 현재 허용되는 절차를 통해 신경과 이상과 다른 기형을 발견하는 시험이 고려되어야만 합니다.

- 발프로산은 유증으로 분비됩니다.유증에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 종 모체 혈중농도의 1~10% 정도이고 이의 수유 중인 유아에 대한 영향은 알려지지 않았습니니다.디발프로엑스나트름정용정 수유부에 투여시 유증을 중단하는 것을 고려하여야 합니다.
- 선천적 결손 : 이 약은 임신부에게 복용했을 때 치명적인 위험을 유발할 수 있습니다. 임부에 있어 이 약을 사용한 선경관염 및 다른 구조적 장애를 일으킬 수 있다는 것을 임신 등록 자료에서 나타냈습니다. (예, 두개안기 결손, 심혈관계 기형 및 여러 신체기관계와 연관된 기형) 등 제제를 투여받은 산모에서 태어난 아이들 사이의 선천적 기형률은 다른 발프로산제를 단독 투여해보고 간질이 있는 산모에서 태어난 아이에 비하여 약 4 배 더 높았습니다. 임신 전 및 임신 1기 중 엽산 보충이 임신전 임신집단에서 선천적 신경관 결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었습니다.

12) 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 항간질약에 노출되었거나 항간질약에 노출된 적이 없는 어린이에 비해 낮은 인지 검사 점수를 보였습니다. 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 단독투어로 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 없었습니다.

이 연구에 참여한 여성들이 임신기간 중 다른 항간질약에 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 결함을 입증하였습니다.발프로산을 편두통 예방목적으로 임신 중인 여성에게 투여하는 것은 금지됩니다. 간질 또는 양극성장애로 인한 임신한 여성들은 임신을 계획 중인 여성들은 다른 치료로 적절한 증상 조절에 실패했거나 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 발프로산으로 치료해서는 안됩니다.

13)가임기여성에 대한 주의 : 임신 거의 초반에 나타날 수 있는, 태아의 IQ저하 및 중요한 선천성 기형(신장관 결손 포함) 위험성 때문에 가임기여성의 경우 의학적 상태를 관리하는데 이 약이 꼭 필요한 경우 외에는 발프로산을 투여해서는 안 됩니다. 이는 일반적으도 영구적인 손상 또는사망과 관련되지 않은 상태(예, 편두통)에서 발프로산에 노출을 고려할 때 특히 중요합니다. 여성들은 발프로산 투여 시 효과적인 피임방법을 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 일반적 인구집단에서 선천적 신경관결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었습니다. 발프로산을 투여받은 여성이 자손에서 신경관결손 위험성 또는 IQ저하 위험성이 엽산 보충에 의해 감소되는지는 알려지지 않았습니다.발프로산을 투여받은 환자들에게 임신 전 및 임신 중 모두 임상적으로 엽산 식이 보충을 권장해야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

1) 이 약의 10세 미만 소아환자의 복합 부전 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 않았습니

3) 2세 이하 소아에 투여 시 치명적 태아 간독성 위험이 현저히 증가하였습니다(특히 경 고항의 조건에 해당되는 경우). 2세 이상 소아에서는 치명적인 간독성의 발현 빈도가 현저히 감소하여 11세에 따라 점차로 줄어들었습니다.

4) 신생아(4일)와 유년기(14일) 랫트에 대한 발프로산나트름의 기본 독성 및 병리적 발현은 젊은 성인 랫트에서 관찰되는 것과 유사하였습니다. 그러나 유년기 랫트의 신장 변화와 신생 랫트의 신장 변화 및 망막이형성증을 포함한 추가적인 발진이 보고되었으며 이는 mg/m²당 인간의 1일 최대 권장량과 거의 동등한 용량인 240mg/kg/일 에서 발생하였었습니다. 이는 mg/m²당 인간의 1일 최대 용량의 40%(인 90mg/kg에서 는 관찰되지 않았습니니다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 65세 이상 환자의 편두통 예방에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니니다. 양극성 질환과 관련된 조증에 대한 디발프로엑스나트름 정용정의 이용-패임 전향적 임상 시험에서 65세 이상의 환자는 등록되지 않았습니다. 다양한 발프로산 제제를 사용한 583 명의 환자 사례 검토시 72명(12%)이 65세 이상이었습니니다. 65세 이상 환자에서 더 높은 유발성 손상, 감염, 통증, 졸음 및 진전 발생율이 보고되었습니다. 발프로산의 중단은 졸음 및 진전과 뇌졸중과 관련이 있었습니다. 이러한 이상반응이 추가적인 위험을 지칭하는지는 환자의 기저 질환과 병용약물에서 유래하는지는 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. 광량투여의 지체

발프로산의 과량투여는 졸음, 삼차단, 저열달 및 순환하탈/쇼크 및 깊은 혼수를 유발할 수 있습니다. 사망에 이르는 경우에도 발프로산 농도가 최고 2,120μg/mL부터 회복되었습니다. 발프로산 체형의 나트름 함량으로 인하여 과량투여 시 고나트륨혈증을 일으킬 수 있습니다. 과량투여시 단백질에 결합하지 않은 약물 분획이 높고 혈액투여 또는 혈액관류를 통한 지혈적 혈액투여는 약물을 현저히 제거할 수 있습니다. 위생적인 구토와 유요성을 약물 투여 후 시기에 따라 반복적으로. 적절한 오메스론 유제를 투여한 특별한 주의와 일반적 보조요법을 병행하여 실시합니다. 날록손이 발프로산 과량 투여에 의한 중증신경제 억제 효과를 반전시킨다는 보고가 있습니다. 이반적으로 간질환자에서 날록손이 발프로산의 항간질 효과를 반전시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.

11. 적용상의 주의: 약동학적 결과

디발프로엑스