

<span><span><span><span></span></span><span> </span></span>042119</span>		<span><b>전문약품</b></span>
<span><b>항진균제</b></span>		<span><b>진균의약품</b></span>
<span><b>오르페릴</b></span>		<span></span>
<span>Orfil<sup>®</sup> Syrup</span>		<span></span>
<span>(<b>발프로산나트륨</b>, Sodium Valproate)</span>		<span></span>

오르페<sup>®</sup> 시럽의 유효성분인 발프로산나트륨(Sodium Valproate)은 증례의 항진균제와의 구조가 전혀 다른 광범위한 항진균작용을 갖는 새로운 성분으로서, 1963년에 Meunier 등에 의해서 처음으로 발견된 이래 1994년에 Carrazz등에 의해 임상에 사용되었으며, 그 이후 심신원 많은 임상결과로 우수한 항진균효과가 인정되었고 미국 내에서는 1978년 2월에 FDA로부터 승인을 받아, 3월부터 시판되기 시작한 항진균제이다.

【**원료약품 및 그 분량**】100mL(중)
유효성분 : 발프로산나트륨(KP) …………… 6,000mg
참조제(보존제) : 파라옥시벤조산소데튬 70mg, 파라옥시벤조산포로필 30mg
【**타입**】칩타입 : 비닐라우레아미드KZF-95147, 백당, 에탄올, 염산, 정제수, 카리멜루머바, 트로메타딘, 포비돈

【**특성**】연화학적 약간 점토현 액체, 방형상의 냄새와 맛이 없다.

【**용성**·**효과**】

뇌진동(결신발작·소발작, 부분발작(초점발작), 정신운동성발작 및 혼합발작과 뇌진증에 나타나는 성격·행동장애에 예방과 치료

【**용법**·**용량**】

성인 : 발프로산나트륨으로서 초회용량이 체중 kg당 5-10mg을 경구투여하며 4~7mg/day 5mg씩 증량한다. 유지량으로 성인 1일 용량은 체중 kg당 20mg, 소아 1일 용량은 체중 kg당 20-30mg 이다.
연령, 증상이 따라 적절히 증감한다.

【**사용상의 주의사항**】

- 경고
  - 이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 않아야 한다.
    - 뇌진증의 치료 시·임신한 여성은 다른 치료법 받을 수 없는 경우 외에는 이 약을 투여해서는 안 된다. ·임가기능성이 있는 여성은 임신에양브로그렘<sup>®</sup>, 5일안적 주외 침조 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다.
    - 예스트로겐 함유제제 : 예스트로겐 함유 호르몬 피임제를 포함하여, 예스트로겐 함유제제는 발프로산의 철소율을 높여 발프로산 혈중 농도의 감소를 일으켜 효능을 감소시킬 수 있다. 처방되는 예스트로겐 함유제제 처방제제 처방제제와 함께 복용 시 임신 반응일찍 혹은 기분 불균형을 나타내리하여야 한다. 발프로산 혈중 농도의 모니터링을 고려할 수 있다. 발프로산은 호르몬 피임제에의 효능을 감소시키지 않는다.
    - 항뇌진증약을 복용한 환자에게 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되거나 더러는 자살충동 또는 자살행동 또는 자살행동, 우울증과 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 나타내리되어야 한다.
    - 항뇌진증약을 처방받던 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련된다. 따라서, 처방되는 항뇌진증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동 또는 자살충동 또는 자살행동과의 연관성 또는 자살충동에 주의하여야 한다.
    - 때때로 처방될 수도 있는 심한 간손상(예외적으로 보고된 바 없다. 특히 복합 항균제 치료를 받는 환자의 경우에서, 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 감소되어 나이가 들며 따라 점차로 줄어든다. 이러한 환자군에 투여 시 이 약을 단독 요법으로 사용하여 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 발현 빈도 증가, 유체적 관내강 식욕감퇴, 상복부 통증, 두도, 더러는 말한 형태의 국소적 혹은 전신성 부종 그리고 기면상태, 탈진, 졸음과 같은 비특이적 증상(이러한 증상(이러한 증상 발현을 동반하며) 나타내리)을 나타내리)한다. 환자에게는 어린이이던 경우 가족은 이러한 증상이 나타나면 즉시 어떠한 증상이라도 의사에게 보고하여야 하며, 의사는 임상검사 및 간기능에 대한 생화학적 검사를 포함한 조사를 즉시 수행하여야 한다. 이 약 투여시작 전과 투여 후 처음에 받은 정기적으로 간기능 검사가 실시되어야 한다. 이중에서 1)단백질 합성을 반영하는 것, 특히 프로트롬빈률(prothrombin rate)이 2배 상승하다. 다른 생화학적 비정상치(빌리루빈,알라니나민자, 인산염, 빌리루빈 농도, 트랜스아미네아제의 상승)과 더불어 프로트롬빈 수치가 비정상적으로 낮을 경우 어밀라아제의 투여를 중단한다. 실시실사 시 황색 피부와 눈의 황색이 동반될 때는 환자를 거처모두 이 약의 투여를 중지하여야 한다.
    - 치명적일 수도 있는 심한 혈청염이 매우 드물게 보고되었다. 어린이에게서 특히 위험하며 나이가 들며 따라 그 위험성이 줄어든다. 중증의 발작, 신경계 또는 항뇌진증약 병용 투여가 위험 인자이다. 혈청염을 동반한 거부진 및 신부전을 동반한 자살충동 조세할 위험도 증가시키기도. 예외적으로 혈청염이 보고되었다. 따라서 증상을 보이는 환자의 경우 신속한 의학적인 평가가 이루어져야 한다. 혈청염 증상이 이 약의 투여를 중지한다.
    - 임산부에 대한 사용 : 발프로산은 신경관 이상에, 이분척추과 같은 태아기형을 유발할 수 있으며, 게다가 자궁 내 노출시 낮은 IQ점수를 유발할 수 있다. 발프로산은 뇌진증이 있는 임신부를 치료할 때 다른 약물이나 이러한 증상을 조절하는데 실패하거나 다른 약물을 복용할 수 있는 경우에서 사용되어 왔다. 임신할 가능성이 있는 여성에 대한 사용 여부나 이 약의 사용에 대한 주의사항이 태아의 선천성 기형 위험성을 평가할 경우 매우 신중하게 평가할 후 수행되어야 한다. 이러한 결정은 환자나 이 약을 투여받고 있는 여성이 임신을 계획하기 전 뿐만 아니라 이 약을 처음으로 처방받기 전에도 이루어져야 한다. 발프로산을 복용하는 여성들은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말것

- 뇌진증의 치료 시
  - 임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우 외에는 이약을 투여해서는 안 된다. (‘1. 경고’ 및 ‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여할 참조’)
  - 임가기능성이 있는 여성은 임신에양브로그렘<sup>®</sup> 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다. (‘1. 경고’ 및 ‘5. 일반적 주의할 참조’)
    - 모든 증정증
  - 이 약, 이 약 성분, 디발프로산염, 발프로미드에 과민증 환자
  - 간 질환 또는 그 병력이 있는 환자, 현재 간 또는 특징에 심한환 가능성이 있는 환자
  - 간 질환의 가족력이 있는 환자
  - 이 약 투여중 간기능 장애로 시명한 형태, 지체가 있는 환자
  - 카카페테제 항성물(벤티다티프로, 메로페우, 이미페틴, 실리스타틴, 파니페펜을 투여중인 환자
  - 포로피루민 환자
  - 메플록센을 투여중인 환자
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
  - 다음 환자에게는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여한다. · 임부 또는 임신하고 있는 가능성이 있는 부인
  - 혈청염에 또는 선천성 효소 결핍 질환
  - 골수기능의 병력이 있는 환자
  - 약물 과민증 환자
- 신부전 환자가 지단백질 환자는

6.혈액응고장애 또는 지혈소관중 환자

7.여러 항뇌진증중약과의 병용투여가 필요인 유아 및 소아

8.중독장애와 심각한 형태의 뇌진증을 가지고 있는 소아 및 청소년

9.이 약은 카리멜룸을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여 한다.

4. 이상반응

1)간·담도계 : 자주 가기능 감시처 변화, 드물게 심각한 간 손상이 나타날 수 있다.

2)정신신경계 : 이 약의 투여기간 동안 발작의 빈도가 증가 또는 그와 관계없이 몇 건의 의식혼미와 기면 상태가 보고되었으며 때때로 일 시간적 혼수 상태(뇌파에까지 이르러 개도). 치료를 중단하거나 용량을 감소하면 그 빈도는 줄어든다. 이러한 경우는 대부분 병용투여 특히 페노바르비탈 또는 토라메타이트와 병용할 때 또는 이 약의 용량을 갑자기 증가할 때 나타난다. 혼수 증군이 아주 뚜렷한 수 및 개월 후에 가역적인. 진행성 및 진행성 발현을 하는 인지장애(원천적 지체 증후군)도 종종 보고되었다. 다면적인 기억력 파킨슨증이 보고된바 있다. 또한, 일시적 그리고/또는 용량과 관련된 나타나는 체위성 미세 진전 및 졸음이 종종 보고되고 있다. 또한 진정효과가 발프로산 단독 투여시보다 나타난다. 대부분 병용요법을 받는 환자에게 자주 나타난다. 진정효과도 다른 항뇌진증약과의 병용을 감소시키나 환자에서. 진전은 발프로산을 투여중인 환자에서서 보고되었으나 용량의 차이였다. 운동장애, 두통, 착란, 경련, 경면, 진전, 실조 등등에 결합, 어지러움, 불면, 불안, 시각이상, 인구진동, 복통, 고장저제 불능, 눈앞에 점이 보이는 현상, 구급장애, 감각변동, 과다 침팬트 등이 나타나는 경우가 있으며 이상이 발견되면 강할 때 적절한 처치를 한다. 드물게 발프로산 단독 또는 페노바르비탈과 병용투여한 환자에게 혼수가 나타났으며 고암모니아혈증을 수반한 의식장애가 나타났다. 대부분의 환자는 투여를 중지함으로써 증상이 호회되었다음에도 또한 징후와 현상, 우울, 경련성, 공격성, 행동장애, 행동치매가 보고되었다. 간기능 감시 수치에 변화를 수반하지 않는 단편적인 중증도 있으나 의식장애 없이, 복합한양에서 종종 발생할 수 있으나 투여를 중지해서는 안된다. 또한, 신경계 손상-호르몬 전진 기능이 있다고 관련하여 나타나는 고암모니아혈증도 보고된 바 있다. 이러한 현상, 부정적인 검사(과여이)와 과다 침팬트 등 치료요법은 자살충동 또는 자살행동 또는 자살행동 의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11중증의 다른 항뇌진증약을 사용하여 199개의 위약대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌진증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동 병발율은 27.8%였으나 자살충동에서 0.43%(연령과 비교)가 환자에서 나타났다. 이는 치료받은 530명 환자 중 38명의 자살 충동 또는 자살행동으로 된 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 42건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서서 자살은 없었다. 그러나, 자살 충동과 투여 기간과 자살의 연관성을 결정할 수는 없다. 항뇌진증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 후 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가될 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11건의 항뇌진증약에서 일관되었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌진증약에서의 위험성 증가는 이 현 호르몬은 사용된 모든 항뇌진증약에 대해서도 위험성을 높여준다. 그 위험성을 분석된 임상시험에서 연령(5-10세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

3)소화계 : 식욕감퇴를 동반한 비정상적 체중 증가, 복통, 때때로 식욕부진, 위부불쾌감, 변비 또는 드물게 구내염 등이 나타나는 경우가 있으며 이상이나 나타는 경우에는 감하는 등 적절한 처치를 한다. 또한, 구역, 위통, 구두, 실사와 같은 위장장애도 일부 임환자에게 투여 초기에 종종 나타날 수 있으나, 보통 투여를 중지하지 않아도 수일 이내에 사라진다. 매우 드물게 치명적인 경우를 포함한 현상들이 보고되었음. 이러한 경우 즉시 투여를 중지한다.

4)내분비계 : 발프로산을 투여한 환자에게 자주 불규칙한 월경 및 속발성 무월경, 다낭난소증후군, 드물게 가슴비대, 유양-우축증, 안드로스테나들증도 보고되었으나 비정상적인 자살생기능 감소도 보고되었다.

5) 피부 및 모발조직 : 자주 일시적 및/또는 용량과 관련된 탈모, 코발 퇴색(hair fading), 골출머탈(hair curling), 드물게 피부발진, 다형출반, 피부부전염증군(스티븐스-존슨 증후군), 중증성 표피괴사증(리더 증후군)이 나타났다는 보고 있다. 발진성 홍반과 같은 피부부전염 이 약 투여가 발생할 수 있다.

6)근골격계: 위험성이 보고되었다.

7)혈액 및 무력성 : 일반성으로, 관련된 임상증상은 없으면서 피브리노겐 또는 응고인자 VII의 농도 감소 또는 출혈시간의 연장 효과도 보고된 바 있으나 보통 과량투여 시 나타내지 않으며 혈소판 응집작용 2단계 반응을 억제한다. 괴급신살증상이 보고되었으며 이는 비특이적 괴급신살증상이 있는 환자에서 자멸적이다. 빈혈, 콘혈색소침착, 범혈구 감소, 혈소판 감소, 용혈성혈색, 거대적립성 소, 괴립구감소증, 호산구증, 혈소판응집장애, 말초구상증 등이 나타날 수 있으므로 관련된 과다이상이나 나타는 경우에는 감강, 휴약 또는 적절한 처치를 한다. 점상 출혈, 적상, 혈중생성, 진상출혈, 손수 적혈구 무형성증을 포함한 골수부전이 보고되었다.

8)구취와 미각기관 : 기억력 또는 비가역적인 난청이 드물게 보고되었다. 그 원인과 효과의 관계는 명확히 밝혀지지 않았다. 아주 드물게 아령이 나타내기도.

9)신장 및 비정상신장계 : 드물게 간질성 신염이 일어날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이 증상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 아노뇨이 매우 드물게 보고되었다. 이 약 투여와 관련하여 단편적인 기억력 만고 증후군이 발생하였다는 보고가 있으나, 그 작용기전은 아직 알지 못했다.

10)대사 및 영양장애 : 드물게 고인슐린혈증, 인슐린 유사 성장인자 결핍합체(IGFBP) 감소, 체온하락, 매우 드물게 저나트륨혈증, 황뇨호르몬 분비이상 증후군(SIADH)이 나타날 수 있다.

11)연역계 : 알레르기 반응, 올레프 증후군(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome)

12)선천적, 유전적인 질환 : 7. 임부 및 수유부에 대한 투여할 항목 참고

13)기타 : 홍반성 낭창, 혈관염, 일련성 뇌위축, 뇌위축, 혈뇨, 혈뇨, 구역, 기금 관내강, 비출혈, 매우 드물게 전신적 또는 국소적 부종이 나타나는 경우가 있다. 체중 감소 또는 증가 나타날 수 있는데 체중 증가는 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome)의 위험 인자가 되므로 주의하여 모니터링 하여야 한다. 또한 루푸스양 증후군이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 환자 및 보호자에게 항뇌진증약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 지혜중증의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료 전문가에게 보고될 수 있도록 한다.
- 임신에양브로그렘 (Pregnancy Prevention Program, PPP) 발프로산은 최기형용 위험을 높은 약물로 자궁 내에서 발프로산제제에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다. 이 약은 다음과 같은 환자에게 투여하지 않아야 한다. · 뇌진증의 치료 시·임신한 여성은 다른 치료를 받을 수 없는 경우외에는 이 약을 투여해서는 안 된다. ·임가기능성이 있는 여성은 임신에양브로그렘<sup>®</sup> 요건을 모두 충족시키지 않는 경우, 이 약을 투여해서는 안 된다. / 임신에양브로그렘 요건 : 처방되는 다음과 같은 사항을 확인하여야 한다. · 모든 환자에 대하여 개별적인 상황을 평가하여는 환자과 함께는 의한다. 이는 위험성을 완화하는데 필요한 위험과 조지의 함께, 치료 용량에 대한 환자의 참여와 이해를 보장하기 위하여이다. · 모든 여성 환자에게 임신가능성을 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 필요하디면 치료 중 임신 비능 검사를 해야 한다는 것을 이해하고 있어야 한다. · 환자는 임신에 대해 상담 받고, 이 약 치료기간 동안 다른 방해 요소없이 효과적이고 임의법을 볼 수 있어야 한다. 특히는 뇌진증 치료 경향이 있는 처방된 임의적(보통최소 1년)이다. 환자는 검토하여 할 가능성이 인하여야 한다. · 임신을 계획 중일 환자는 즉시 주치의와 상담하여 적절한 시기를 논의하고, 임상하기 전 및 피임을 중단하여야 한다. · 환자는 당면 다른 치료요법으로 전환할 필요성을 인지하여야 한다. · 환자는 임신상태를 경우 곧바로 처방의에게 상담하여야 한다. · 환자는 당면 의료진으로부터 환자용 임신사를 수행하여야 한다. · 환자는 발프로산제제 사용의 위험성과 주위사항에 대한 인지하고 있어야 한다. (안전성 정보 확인서, Annual Risk Acknowledgement Form) / 임신의 가능성이 없다는 것을 보여줄 수 있는 설득력이 있는 이유가 있다 4. 처방비가 판단되는 경우가 아니라, 현재 성적인 활동을 하고 있지 않은 여성들에게도 고려되어야 한다. / 처방되는 다음과 같은 사항을 확인하여야 한다. · 환자를 알릴 기드는 발프로산제제를 투여할 때마다 제공되어야 하며, 환자가 내용을 이해하고 있도록 한다. · 환자 가임로 발프로산제제 복용을 중지하지 않도록 하고, 임신을 계획하거나 임신한 것으로 생각되는 경우 즉시 처방의에게 연락을 하여야 한다. /여 자에 이 : 처방되는 환자의 가족 구성원 및 보호자(또는 발프로산제제 처방받는 여자 아이) 환자 지가 초점을 시작하면 바

로 처방의에게 연락할 수 있도록 하여야 한다. · 처방받는 초점을 경험한 여자 아이 환자가 가족구성대 및 보호자들이 자궁 내에서 발프로산제제에 노출된 아이들은 선천성 기형과 발달 장애의 가능성이 높아진다는 사실과 이 위험성에 대해 이해하고 인지할 수 있도록 한다. · 초점을 경험한 환자의 경우, 처방되는 발프로산 사용의 필요성을 알려 매년 재검토해야 적절한 다른 치료요법으로 전환할 것을 고려하여 한다. 만약 발프로산이 유일하게 적절한 치료법인다면, 효과적이고 피담법 사용의 필요성과 다른 모든 임신예방프로그램이 는의되었다. 처방되는 여자 아이 환자가 임신이 되기 전, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. /임신 반응 감시 : 발프로산제제에 치료를 시작하기 전 임신의 가능성을 배제하여야 한다. 가임기 여성에게 발프로산제제 치료를 시작하기 전에, 의대 치 않은임신 중 치료를 피하기 위해, 의료전문가(처방의에 의해 진단된 임신 진단 임신 감시 상 용성 결과(월경 정신병용 감사를 통한 시 확인 해야 한다. / 피임 : 임신가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 받는 기간 동안 반드시 효과적이고 피담법을 받아야 한다. 이 환자들은 임신 예방에 관한 종합적인 정보를 제공받아야 하며, 만약 의대 치 효과적이고 피담법을 사용하지 않았다면, 피임에 관한 조언은 반드시 해야 한다. 최초 한화 이의 효과적인 피담법인지 알면 것이다. 처방되는 치료 시작과 피담법 중에 안전성 정보 확인 인서(annual risk acknowledgement form)를 논의하여야 하고, 환자가 이해한 것이 확인하여야 한다. /임시 계획 : 뇌진증 치료 시, 환자 가 임신을 계획 중인 경우 뇌진증 치료요법에 있는 전문가(또는 환자 및 발프로산 복용을 재평가하여 다른 치료 요법을 고려하여 한다. 전환 가는 환자가 임신하기 전 및, 피임 요법을 중단 하기 전에, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. 만약 다른 치료요법으로 전환할 불가능한 경우, 환자는 태어내 태아(발프로산 제제의 위험성과 관련하여 환자의 가족계획에 대해 정보)를 고려하는 시 적절한 지원용을 받도록 유도하며 추가적임을 받아야 한다. /임신한 환자 : 발프로산제제에 노출되는 여성이 임신한 경우, 곧 바로 처방의에게 상담을 받아야 하며 발프로산제제 사용을 재평가하고 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 발프로산제제에 노출된 임신부의 환자와 그의 파트너는 기형(특히 태아의 환)과 심낭염을 받아야 한다. / 의료진으로부터 : 의료진으로부터 의사와 약제사의 의문과 의환자로 하여금 임신 중 발프로산제제 노출을 피하는 것을 돕기 위해 약물을 허가권자는 임신 가능성이 있는 여성의 발프로산제제 사용에 관한 지침과 임신예방프로그램의 세부 사항을 안내서로 제공할 수 있다. 발프로산제제 치료를 받는 모든 임신가능성이 있는 여성에게 임신내사후의 처치를 알릴 기회를 제공하여야 한다. / 안전성 정보 확인서(risk acknowledgement form)는 치료 시작 시 제공되고, 또는 임신을 계획하는 임신 중 임신 중증의 위험에 사용되어야 한다.

3)세 미만의 소아에게 이 약을 처방할 경우, 단독요법인 경우이다. 예외적인 경우에만 임상 선택안으로 사용한다. 그러나, 이 약의 병중에 반드시 간손상 또는 혈청염의 위험성에 대한 이 약의 위험성이 평가되어야 한다. 실시실사 유도제와 병용투어는 간 독성의 위험성 및 출혈 위험성 때문에 3세 미만의 소아에게는 투여를 피한다.

4)어린이의 경우 이 약 투여 전, 매우 후 기대할 때는 매월 1회, 그 이후에는 3개월 간격으로 한번씩 간기능 검사를 실시한다. 이 약투여 전에 는 혈소판용 포함하여 전체 혈구 계산, 응고 수치(트롬보포리나신 시간, 혈색,피알라제, AST, ALT, 알라니모트아제제, 총빌리루민, 단백질, 혈당 검사를 하고, 이 약 투여 중에는 특별한 임상적 이상 증후가 없는 한, 전체 혈구 계산,혈소판 포함 및 간 이모노트랜스라제 검사 수 총본한다. 다만, 두 번의 검사중만 정도는 응고 수치를 검사한다. 또한 혈기 1회 개관할 수 있으며 모든 일년에도 2~3 회 정도 검사 실시한다.

5)산소화상과의 경우 치료 시작 전과 치료 시작 후 처음 6개월간 정기적으로 간기능 검사를 실시한다. 다른 항뇌진증약과 마찬가지로 특히 투여 초기에 특별한 임상적 이상 간손상과의 임상적 증거가 현상이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나면는 환자의 증상을 보고 후 다 철차서 병용을 함께 검토하며 포함하 감시 실시되어야 한다. 적절한 시기에서 용량조정을 해야 하며 필요한 경우 반복하여 검사를 실시한다. 또한 간장애와 함께 급한환 의식장애가 나타날 수 있으므로 환자에게 이상이나 나타는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 심각한 자 기능장애 혹은 패시드성이 나타나면 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다. 변화까지 증가한 AST와 ALT 수치, 비정상적으로 연장된 프로트롬빈 시간, 일광내출혈과 발리루민 수치의 상승과 단백질 수치의 변화가 모두 투여중단의 기준으로서 고려될 수 있다.

6)연용증은 정기적으로 신기능 검사와 혈액 검사를 받는 것이 바람직하다.

7)다른 시제적으로 수 수술 전, 그리고 자연적으로 멍이 들거나 출혈이 있는 경우 혈액 검사(혈소판을 포함한 혈구수 측정, 출혈시간, 응집기 검사를 실시한다.

8)신부전 환자를 경우 유익한 정도의 혈중농도가 증가하므로 주의한다. 이때, 혈중농도 모니터링 결과가 잘못 나타날 수 있으므로 주의한다.

9)약역 장애에 특히 예외적으로 면역이상 이 보고되었으나 전신성홍반성투무(SLE) 환자에게는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상악 이득과 판단되는 경우에만 투여하여야 한다.

10)예외적으로 혈청염이 보고되었다. 따라서 급성 복통 및 구역, 구토 또는 식욕부진 등과 같은 위장관계 증상은 있는 환자의 경우 혈청염의 진단이 이루어질지 여야 해당 호소기증 증상기 투여를 중지하고 다른 치료요법으로 대체한다.

- 임신한 환자에게 따라 용량을 조절하여야 한다.
- 이 약역 장애에 특히 예외적으로 면역이상 이 보고되었으나 전신성홍반성투무(SLE) 환자에게는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상악 이득과 판단되는 경우에만 투여하여야 한다.
- 단독 치료인 경우 1주일 동안 최적 용량에 도달하도록 2~ 3일 간격으로 증량한다. 다른 항뇌진증약과 병용투여할 경우 2주일 동안 최적 용량에 도달하도록 천천히 증량한다.
- 제체형성으로 발프로산 나트륨의 용출을 억제하여 서방형시킨 것이므로 투여 후 일정 시간 소화관 내에 있어야 할 필요가 있다. 그러도 소량한 설사 환자에게는 혈중농도가 충분히 상승하지 않을 가능성이 있으므로 주의 의하다.
- 이 약은 주로 신장을 통하여 배설되며 일하는 케톤체로서 배설되며 담방법 검사 시 위양성 결과를 나타내기도 한다. 발프로산과 연관된 간질성 기능 감시의 위험성이 보고되었다. 임상적 위양성 발현하지 않는다.
- 정상에서 자살적인 관찰성으로 발현될 수 있으며 치료 초기에는 위험성이 높은 환자에 대해 정기적인 감독이 수반되어야 한다.
- 이 약은 중증신경 약제 작용(발프로산 나트륨 수 있도록 특히) 다른 중증신경 억제제(용량, 벤디드라진제 약물 등), 다른 항경련요법제 와 병용 투여한 경우에 나타날 수 있으므로 지체지 운전 등 위험이 수반되는 기계 조작을 하지 않도록 주의하다.
- 연용증이 있어서 투여량을適切 감소하여 중지는 경우 뇌진증 증진 상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 한다. 또한 고려할 수 식약 환자와의 경우에는 특히 주의한다.
- 이 약은 혈장 알모노미 농도를 높일 수 있다(고암모니아혈증), 발작 빈도 증가 및 무망증, 졸음, 구토, 지혈할 증상이 나타나니 혈장 중 암모노미 및 발프로산 농도를 확인하여야 한다. 필요한 경우 용량을 중단.
- 요소회로 효소 결핍이 의심되면, 이 약으로 인한 고암모니아혈증을의 위험성 때문에 투여 시작 전에 대가기능 검사를 시행하여야 한다. 요소회로 효소기 부족한 환자는 이 약이 권장되지 않는다. 식약 로미 또는 손수와 관련된 고암모니아혈증이 이러한 환자에게 몇몇 관찰 되었다.
- 이 약 투여 초기에 환자들이 체중 증가에 대한 위험성을 인식하고 이를 최소화하기 위해 적절한 대체투로 식이요법을 세출 수 있도록 처방하여야 한다.
- 특히 고용량 투여 시 출혈시간 연장 또는 저혈소판증이 나타날 수 있다. 예상치 못한 점막 출혈 또는 혈중 경향이 증가한 환자에 대해서는 추가적인 검사를 해야 한다. 피브리노겐 및 응고인자(주요 VII 인자) 감소 또는 발리루민 및 간 효소치 상승과 심혈합 감지치 변화와 함께 프로트롬빈스틴 시간이 유의하지 않을 경우 특별한 주의가 필요하다. 수술 또는 치료 처치에 앞서 혈소판, 트롬보플라스틴 시간, 출혈시간 및 피리리노겐 검사가 권장된다. 골수 손상의 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링하여야 한다.
- 항뇌진증약의 투여는 몇몇 종류의 뇌진증에서 관찰된 자멸적인 변동에 관계없이 드물게 환자에게는 발작의 재발 또는 새로운 형태의 발작 발현 등이 수반될 수 있으며 발프로산염의 경우 주로 병용 투여되는 항뇌진증약 요법의 변경 또는 임상학적 상호작용, 독성 또는 과용항제 기인한다.

6. 상호작용

1)결함 유발 약물 또는 뇌진증의 역치를 낮추는 약물과의 동시 투여는 신중하게 고려되어야 하며, 위험성의 심각도에 따라 권장되지 않을 수 있다. 이러한 약물들의 병용용제(아미트리진제 약물, 선택성 세로토닌 재흡수 억제제, 신경이완제(페노자진 및 부티로핀 등), 메플록센, 부프로피온, 트리타돌 등)이다.



2)카바페넴계 및 모노바탐계 항생제(메로페탐, 베타이름, 실라스티린, 파니페넴, 이미페넴(외삽템), 아스트레오넴(외삽템)) 또는 리람피신을 투여중인 환자: 이 약의 혈중 농도를 저하시켜 뇌전증 발작이 재발할 수 있다. 만약 이러한 항생제들과 이 약의 병용투여 및 투여 중단시에 임상적 모니터링, 이 약의 혈중농도 검사 및 필요시라도 발작성의 유효량 조절이 필요하다. 발작성의 유효량 조절이 필요하다.

3)이 약은 발작성으로 대리토드론 발프로산의 광량 투여를 막기 위하여 동일한 대사 과정을 거치는 다른 약물에 : 디발프로산염, 필프로이드와 병용투여하지 않도록 한다.

4)이미프린틴 항우울약은 경련 발작을 유발할 수 있으므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 항뇌전증약의 용량을 조절할 필요가 있다.

5)이 약은 페노바르비탈의 혈중농도를 증가시키기 때문에(간대사를 억제함) 특히 소아에게서 진정작용이 나타날 수 있다. 또한 페노바르비탈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다. 따라서 병용 투여시에는 처음 15분 동안 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 만약 진정작용이 나타나면 즉시 페노바르비탈의 용량을 감소시키고 혈중농도를 체크한다. 발작성은 첫초를 감소의 인과 될 수 있다는 증거가 있다. 이러한 현상은 심한 중추신경계 식약을 초래할 수 있다(페노바르비탈 1회 60mg 투여시 반감기 50% 증가, 혈청 첫초는 30% 감소). 발프로산과 페노바르비탈의 병용이 비바르비탈 또는 발프로산 혈청치의 현저한 상승없이 중추신경계 식약을 일으킨다는 보고도 있다. 바르비탈염 병용요법을 받고 있는 모든 환자는 신장계 독성에 대해 면밀히 모니터링한다. 기능한 비바르비탈염 혈청치는 추적되어야 하며, 필요시에는 바르비탈염염 용량을 조절해야 한다.

6)이 약은 프리미돈의 혈중 농도를 증가시켜 프리미돈의 부작용(예를 들어 진정작용을 악화시키는데 이러한 작용은 장기간 투여시에 없 어진다. 또한 프리미돈에 의한 간 대사 증가로 인하여 발프로산의 혈중농도가 감소할 수 있다. 특히 병용 투여의 초기에는 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 진정 작용이 나타날 경우 용량을 감소하고 혈중 농도를 모니터링한다.

7)발프로산과 페니토인의 병용투여시 발작의 위험에 대해 보고되었다. 대부분의 연구는 페니토인 총 혈중농도의 감소를 기술하고 있다. 그러나 페니토인 총 혈중농도가 증가되고 있다. 페니토인 총 혈중농도는 초기에 감소하고 이후에는 증가된다고 보고되었다. 유수 혈 페니토인과 단병질염 페니토인의 혈중 농도의 증가와 함께 페니토인 총혈중농도는 감소한다고 보고되었다. 페니토인의 용량은 임상 축적의 요구에 따라 조절되어야 한다. 특히 유혈성 페니토인의 증가로 광량 투여에 의한 중상이 나타날 수 있으므로(발프로산은 페니 토인 대신 혈장단백과 결합하여 이 약물의 간대사를 감소시킨다.) 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 페니토인의 혈중농도를 검사할 때 유 리량의 농도도 체크하여야 한다. 또한 혈청치에 의한 간대 증가로 인하여 발프로산의 혈중 농도가 감소할 수 있다. 따라서 임상적 모니터링, 혈청 검사 및 필요시라면 후 항뇌전증약의 용량을 조절한다.

8)효소유동 효과를 가진 항뇌전증약(페니토인, 페노바르비탈, 카바마제핀 포함)은 발프로산 니트륨의 혈중농도를 감소시키고 병용투 여시 임상반응과 혈중농도에 따라 용량을 조절해야 한다. 이러한 효소유동 약물과의 병용투여는 간독성 그리고 고암노미아혈증의 위험 성을 증가시킬 수 있다. 특히 이 약은 카바마제핀과 병용투여시 카바마제핀의 독성을 증가시켜서 임상독성이 보고된 바 있다. 특히 서, 특히 병용투여 초기에 임상 모니터링 권장되고 필요시 적절한 시기에 용량을 조절한다.

9)이 약은 혈청 지도부단의 농도를 증가시켜 지도부단의 독성을 증가시킬 수 있다.

10) 메플로코린은 발프로산의 대사를 증가시켜서 경련 효과를 가지고 있으므로 병용 투여시 뇌전증 발작이 일어날 수 있으므로 병용투여하 지 않는다.

11)이 약과 항응고제(와파린) 또는 아스피린을 병용투여할 경우 출혈 경향이 증가할 수 있다. 아스피린은 또한 발프로산의 혈장단백 결합을 감소시킬 수 있다. 따라서 정기적으로 혈색응고성을 모니터링하는 것이 바람직하다. 발혈 및 통풍이 있는 경우, 투여 주야는 이 약 과 아스피린을 병용투여해서는 안된다.

12)시메티딘, 플루복세틴 또는 에리스로미신의 간대사와 병용투여할 경우 발프로산 니트륨의 간대사를 감소시켜서 혈중농도가 증가할 수 있다.
13) 일반백신은 발프로산니트륨은 효소유동 효과가 있다. 따라서 호르몬에 의한 피임요법을 받고 있는 여성에서서 에스드로제, 로게스텍스 른 제제의 효과를 감소시키지 않는다.

14)비타민 K 의존성 인자에 대해 작용하는 항응고제와 병용투여할 경우 프로트롬빈 농도에 대한 면밀한 조사가 실시되어야 한다.

15)이 약은 신경외연제, 바르비탈계 약물, 벤조다이아제핀계 약물(디아제팜, 로라제팜, 클로나제팜 등),MAO 억제약물 및 항강신병약, 항우 울약의 혈중농도를 상승시켜 그 작용을 증강하므로 병용투여시 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 필요시 용량을 조절한다.

- 발프로산은 알코올의 중추신경계 억제작용을 증가시킨다.
- 알코올을 포함하여 간독성 가능성이 있는 약물과 병용시 간 독성이 악화될 수 있다.
- 이 약과 클로나제팜의 병용은 결신 발작의 발력을 가진 환자에서 결신 상태를 유발할 수 있다.
- 강간한 지혈자에게 에트락시미드 500mg과 발프로산(800 ~ 1,600mg/일)을 병용투여시 에트락시미드 단병투여에 비해 에트락시미드의 제거 반감기가 25% 증가하였고, 총청소율은 15% 감소하였다. 에트락시미드와 발프로산특히 다른 항뇌전증약과 함께 투여중환 환 자는 서로의 혈중농도 변화를 모니터링을 모니터링해야 한다.
- 페비메이트는 유리된 발프로산의 혈장 농도를 선택적으로 약 18%까지 용량의존적으로 증가시킬 수 있으므로 임상적 및 실험실적 관찰 을 해야 하고 병용투여 및 투여 중단시에 필요하디면 발프로산염의 농도를 조절해야 한다. 발프로산은 페비메이트의 혈중농도를 약 50%까지 상승시킬 수 있다.
- 리도트라진을 발프로산과 병용투여시 리도트라진의 간대사율이 저하되어 반감기가 26 ~ 70시간 증가되었으므로 발프로산과 병용투여 시에는 리도트라진을 감량하여야 한다. 이 약과 리도트라진을 병용투여한다. 발진, 심각한 피부발진이(멜종증후군)의 위험이 증가할 수 있으며 일반적으로 이 약과 리도트라진의 병용은 권장되지 않는다. 병용 투여가 필요하디면 면밀한 임상 모니터링이 요구된다.
- 정장 식성 남지 지혈자에게 발프로산(1일 500mg 1일 2회)과 탄산리튬(1회 300mg 1일 3회)을 병용투여시 리튬의 항정신약는 영형이 없 었다. 리튬과 병용투여시 두 약물의 혈중 농도를 정기적으로 모니터링해야 한다.
- 이 약과 토라페미트를 동시에 투여할 때 주로 발프로산염에 의하여 고암노미아혈증 또는 뇌질현 발현의 위험성이 있다. 치료 초기 및 직후가 나타날 경우가 더욱 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 요구된다.
- 로데린과 같은 다른 할성 물질의 대사와 단병질염도 영향받을 수 있다.
- 노도드라민(경구투여 및 외삽번)에 의한 주사투여과 병용투여시 발프로산염에 의한 대사 감소로 인하여 혈청 농도가 증가하여 노도드민 의 혈압 강화 효과가 증가할 수 있다.
- 에스트로겐 함유제제 : 에스트로겐 함유 호르몬 제제를 포함하여, 에스트로겐 함유제제는 발프로산의 청소율을 높여 발프로산 혈청 농도의 감소를 일으켜 효능을 감소시킬 수 있다. 피임에는 에스트로겐 함유제제 처방 시작과 종료 시 임상 반응(발작 혹은 기분 변이)을 모니터링해야 한다. 발프로산 혈청 농도의 모니터링을 고려할 수 있다. 제한된 문헌 연구 결과에 따르면, 발프로산과 에스트로겐 함유 제제를 동시에 투여받은 몇몇 환자들에서 발프로산 청소율이 약 20% 증가하여, 발프로산 혈청 농도의 감소를 일으킨 것으로 나타났다. 개인 간 변동성을 보였으며, 이 약동학적 상호작용으로 임각화·약학적 상호작용을 규정하기에는 자료가 부족하다. 발프로산은 호르 몬 피임제의 효능을 감소시키지 않는다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여
  - 임신 기간 중, 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료,요법이 없는 경우를 제외하면 금기이다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우, 임신(발프로그렘 오긴이 충족되는 경우에만 투여 가능하며, 그 외에는 금기이다.)
  - 일반적으로 항뇌전증약 투여로 인한 기형 발생률은 투여하지 않는 경우(약 3%)보다 2~3배 높은 것으로 나타났다. 발프로산 제제 단독 요법 및 다른 항뇌전증약을 포함하는 복합요법 모두 기형의 위험성이 있다. 연구 자료에 따르면 뇌전증이 있어 발프로산 제제 단독 요법 보다 발프로산 제제가 포함된 복합요법에서 선천적 기형의 발생률이 높았다. 대부분의 기형은 군수구개열, 선천관절염, 신경근 결핍이었다. 뇌전증이 있는 산모에게서 태어난 어린이들의 경우 매우 드물게 성장 지연이 보고되었다. 그러나, 그 원인이 유전적, 사회적, 환경적 요인에 의한 것인지, 산모의 뇌전증 혹은 항뇌전증약의 투여에 의한 것인지 규명하는 것은 불가능하다. 그럼에도 불구하고, 항뇌 전증 치료를 위해 아기 중지할 경우에 임부의 질환을 악화시키고 그 결과 태아에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으므로 임신기간 중 이 약 투 여로 인한 유익성 및 위험성의 평가(임이 이 약의 이득을 초과하지 않는다). 항뇌전증약을 투여하는 것이 높은 선천성 기형 발현 빈도의 원 인인과 결과 관계로 간주될 수 없다. 선천성 기형의 원인이 약을 투여하다 유전된다면 뇌전증 진단이 조증일 수 있다. 사람에게서 이 약을 기형 발생에 대한 적절한 치료를 수반하는 데는 특이성 방법론적 문제가 있다.
  - 선천성 기형 : 사람에게서 임신 첫 3개월 이내에 이 약을 받는 임부에서의 기형 발현률은 다른 항뇌전증약에서 보고된 것보다 높지 않았다. 태아분절과(단극우측) 및 호르몬 이상, 큰 발가락, 임신 중 발프로산제제 단독투여에 노출된 임부의 자손에서 선천적 기형의 발

생률은 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. 일부 자료는 태어난 자손에서 심각한 혹은 심각한지 않은 기형의 발생률이 높게 나타났다. 기형 흔하게 발생하는 기형은 신경근 결함, 안면 형태 이상, 구개열, 협두중, 상호관절, 신장, 비효생식기계 이상, 사지 기형(목골의 안쪽 요골부형성을 포함 한 것)이다. 임신이다. 일부 자료는 발프로산의 자궁 내 노출과 선천적 연골 두께(안면부 이상과 관련이 있다)의 위험성, 특히 언어 지연(수포) 대한 관련성을 보여주고 있다. 이 약으로 인한 신경과 이상(척수안축, 척추근림종 등) 발생 빈도는 약 1 ~ 2%이다. 기형 발생의 조기 탐지를 위해 신진 산진(초음파, 알파 태안단백 검사법)이 권장된다. 또한 유효 제 지공으로부터 발프로산에 노출된 어린이에서 자 폐질염(은 보고)일반적 인구집단과 비교 시 자폐증추형장애, 초음, 소아기자폐증 5배 유효성이 약을 투여 받고 있다.

4) 발프로산 투여기간에 응고 이상이 응고 이상이나 나타날 수 있다. 예외적인 출혈 중상이 이 약을 투여 받은 것은 일부의 신생아에서 보고되었 다. 이 출혈 증상은 혈소판감소증, 저섬유소혈색소증, 그리고/또는 다른 응고인자의 감소와 관련이 있다. 낮은 섬유소원을 가진 환자가 발프로산을 포함한 항뇌전증약을 반복투여 시, 출혈로 인해 사망하는 무성유소원혈색소증 가진 신생아를 출생한다. 이 출혈현상은 발프로산의 경우 비타민 K 결여와 관련이 있을 것으로 여겨지고 있다. 그러나, 이러한 증상은 페노바르비탈 및 효소유동 작용이 있는 약물에 의한 비타민 K 인자의 감소로 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다. 분장하지 된 임부에 대하여 효소수 판 수치, 피브리노겐 수치, 응고시간 (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) 검사 등을 실시한다. 정상적인 결과인 경우에도 산신생아에서의 지혈 이상 가능성을 배제할 수는 없다. 따라서 신생아의 혈청 피브리노겐 수치, APTT 검사, 혈소판수가 조사되어야 한다. 외상성분만은 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다.

5)임신 중 발프로산 투여로 신생아 및 유아의 사망을 초래하는 건반부이 보고되었다. 임신을 계획하는 여/ 뇌전증 치료 사: 환자가 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료영향이 있는 전문가가 반드시 발프로산 치료를 재평 가하여 다른 치료 요법을 고려해야 한다. 전문가가 임신하지 전 및 피임 요법을 중단 하기 전제, 다른 치료 요법으로 전환할 수 있 도록 매우 늦게를 고려해야 한다. 만약 다른 치료요법으로 전환할 불가능 경우, 환자, 태아에 대해 이익의 위험성과 관련하여 환자 의 가족에게에 대해 정보에 근거한 의사 결정 시점을 받을 수 있도록 주의를 환기하는 분야이다. 임신 중(임신) 초기 중 뇌전증 치료를 위해 이 약을 투여하는 것은 적절한 다른 치료 요법이 없는 경우를 제외하면 금기이다. 이 약으로 치료 받고 있는 여성이 임 신한 경우, 권리를 처방의학 상담을 받아야 하며 다른 치료 요법을 고려하여야 한다. 임신 동안 산모의 자손소를 동반한 각각(다발적 및 경련성)증은 산모와 태아에게 사망 위험성을 가져올 수 있다. 만약 임신 중 이 약의 투여의 위험성과 다른 치료 요법의 고려에도 불구하고 뇌전증 치료에 반드시 발프로산 제제를 써야 한다면 최저 치료 용량으로 반복 투여하는 것이 권장된다. 높은 혈중농도를 막기 위해서 방형 제제의 사용이 권장된다. 발프로산 제제에 노출된 임신을 한 환자와 그의 파트너는 기형학(태아 의학)의 전문가에게 진단과 상담을 받아야 한다. 신강관 결함(neural tube defect)의 위험을 최소화 하기 위해 임신 전에 적절한 용량(5mg/일)을 임신 보조요법을 사용하여 한다. 그러나 이러한 보조요법이 발프로산의 노출로 인한 선천적 결함이나 기형을 예방한다는 근거자료는 없다.

7)이 약은 태반을 통과하고 모체로부터 태아의 혈장농도가 높았다. 기형 유발은 1일 총 투여량 및 단 회 투여량과 관련이 있다. 투여량 증 가 시(특히 1,000mg/일 이상) 신강관 결함 발생률도 증가한다. 임신 중 이 약을 투여할 수 밖에 없다면 최소한도의 효과인 1일 용량을 어 러 빈 분할하여 투여하고(특히 첫 3개월 동안) 서방형 제제의 사용을 권장한다. 투여량을 일정에 맞추어더라도 이 약의 혈중농도는 임 신기간 동안 상당히 변동될 수 있으므로 정기적인 혈중농도 모니터링이 필요하다.
8)이 약을 받은 임부에서 태아에 신생아에서 급간증상에, 특히 초조, 과민성, 과잉충분, 안절부절못함, 운동과다증, 강장성(tonicity) 이 상, 떨림, 경련 및 설상장애)이 보고되었다. 임신3기 에 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 저혈당이 보고되었다. 임신 중 발프로산을 복용한 임부의 신생아에서 강장성기능저하증이 보고되었다.

9)발프로산은 유독으로 분비된다. 유독에 포함되는 발프로산의 농도는 매우 낮아서 총 체 혈중농도의 1~10% 정도이다. 발프로산 치료 를 받은 수유부의 신생아에서 혈액학적이상이 발견되었다. 이 약을 투여중단하거나 수유를 중단하는 결정은 반드시 수유의 유익함과 복 용 중인 여성의 유익함에 대한 평가를 통해 이루어져야 한다.

10) 선천적 결손 : 이 약은 임상투여에 유용했을 때 잠재적인 위험을 일으킬 수 있다. 임부에게 이 약을 사용하면 신경과결손 및 다른 구 조적 장애를 일으킬 수 있다는 것을 임신 등록 자료에서 나타났다.(예, 두개안검은 선성, 삼할관계 기형 및 여러 신체기과관 연관된 기형) 등 제제를 받은 산모에게서 태어난 아이들 사이의 선천적 기형률들은 다른 항뇌전증약을 단독 투여 받고 뇌전증이 있는 산모에서 태어난 아이에 비하여 약 4배 더 높았다. 임신 전 및 임신 1기 중 임신초음기 일반적 인구집단에서 선천적 신경과결손 위험성을 감소시킨다는 증거가 제시되었다.

11) 자궁 내 노출에 따른 IQ 저하 : 발프로산은 자궁 내 노출에 따른 IQ 점수 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 보였 다. 이 연구 중 가장 큰 규모의 연구는 미국 및 영국에서 수행된 전향적 코호트 연구로(세니=62), 출생 전 발프로산에 노출된 어린이의 6 세 때 IQ 점수(97.95% 신뢰구간 94-101)는 출생 전 다른 항간질약 단독투여로 노출된 어린이에 비해 낮았다. ; 로리도트린(108.95% 신뢰 구간 105-110), 카바마제핀(105.98%신뢰구간 102-108), 페니토인(108.98%신뢰구간 104-112) 발프로산에 노출된 어린이의 임신 중 자 영향에 대해서는 알려진 바가 없다. 이 연구에 참여한 여성들이 임신3기 내내 항뇌전증약에 노출되었기 때문에, 낮은 IQ 위험성이 임 신기간 중 특정 기간대와 관련성이 있는지 여부에 대하여 평가할 수 없었다. 비록 매우 가능한 연구들이 반복적으로 한계 가지지만, 이 러한 증거는 자궁 내에서 발프로산에 노출된 어린이의 IQ를 감소시킬 수 있다는 결론을 뒷받침하고 있다. 동물실험에서 발프로산에 출 생 전 노출된 후생의 기형은 사람과 유사하게 나타났으며, 신경행동적 결함을 입증하였다.

12)기질외성에 대한 작용 : 임신 시의 초반에 나타날 수 있는 태아의 IQ저하 및 중요한 선천성 기형(신경과결손 포함) 위험성 때문에 이 약이여성의 경우 외한적 상태를 관리하는데 이 약이 꼭 필요한 경우 외에는 발프로산을 투여해서는 안 된다. 이는 일반적으로 영구적인 손상 또는 사망과 관련되지 않은 상태에, 만투통에서 발프로산 투여를 고려할 때 특히 중요하다. 여성들은 발프로산 투여 시 호과적인 피로감을 사용해야 한다. 임신을 계획 중인 여성들은 임신 중 발프로산의 신대사의 유익성 및 위해성에 대하여 상담 받아야 한다, 이러 한 환자들에게 대해 대체 치료를 고려해야 한다. 임신 전 및 임신 1기 중 임신초음은 일반적 인구집단에서 선천적 신경과결손 위험성을 감 소시킨다는 증거가 제시되었다. 발프로산을 투여 받은 여성의 자손에서 신경과결손 위험성 또는 IQ저하 위험성이 임신 초음에 의해 감 소되는지는 알려지지 않았다. 발프로산을 투여 받는 환자들에게 임신 전 및 임신 중 모두 임상적으로 임신 식이 보충을 권장해야 한다.

13)발달장애 : 자궁 내 발프로산 노출은 노출된 어린이의 정신적 · 육체적 발달에 부정적 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 자료가 있다. 이 러한 위험은 용량의존적으로 나타났으며 영향을 미치지 않는 용량은 알 수 없다. 또한 임신기간 중 특정 노출 시기와 관련성은 확실 한 연구에도 모든 임신 기간에서 발프로산 노출의 위험성을 배제할 수 없다. 자궁에서 발프로산에 노출된 미취학 아동들 대상으로 한 몇몇 연구에서 말하기(talking) 및 걷기의 지연, 지적 능력의 저하, 언어 능력(말하기)(speaking), 이해하기의 부족, 자기 주의의 결핍(행동 장애) 및 발달의 지연이 최대 30.4%까지 나타났다. 제한된 자료가긴 하나 자궁에서 발프로산에 노출된 어린이의 경우 주의력 결핍/과잉행동 장 애(ADHD)가 나타날 수 있음을 제시하였다.

14)생식능력 : 무월경, 다낭성난소, 테스토스테론 수치 증가는 발프로산을 투여 받은 여성들에게서 보고되었다. 발프로산의 투여는 남성에 게서 생식능력의 손상을 유발할 수 있다. (\*4. 이상반응\* 항 참조)

8.소아에 대한 투여

이 약을 3세 미만의 유아에게 투여할 경우에는 치료상의 유익성이 간소선에 대한 위험성을 상충하고 판단되는 경우에만 단독 투여할 수 있다. 3세 미만의 아동성의 위험성이 있으므로 유아에게 살리실산 유도체를 병용투여하지 않는다. 특히 선천성 대사장애, 정신지체제를 수반하는 중증의 발달성 결핍 및 기질성 뇌질환이 있는 소아에 있어서 치명적인 간독성의 위험이 사시된 바 있다. 신생아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9.고령자에 대한 투여

이 약은 혈청 알루미늄과의 결합성이 강하나 고령자에는 혈장 알루미늄이 감소되어 유리된 약물의 혈중농도가 높아질 수 있으므로 용량에 유의하여 신중하 투여한다. 또한 연용 중에 투여량을 극한지 감량하여 투여를 중지하면 경련증조 상태가 나타나기 쉬우므로 신중하 투여한다.

10. 괴량투여시의 처치

1) 괴량투여시 나타나는 특징적인 증상은 허락, 진정, 심하면 혼수, 근육경직, 반시저하 또는 부반시이다. 개별종례에서 저혈당, 동공수축, 심혈관계와 호흡기계질환, 뇌부종, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 저지혈현상이 보고되었다. 과도하게 괴량투여 시 사망한 경우도 있으

나 대부분은 회복된다. 혈중농도가 높은 경우 비정상적인 신경 반응과 행동변화가 나타난다. 매우 높은 혈청 농도에서는 발작이 보고된 바 있다.

2) 괴량투여시의 치료로는 다음과 같다. : 위식체괴량투여 후 10 ~12시간 전에 시행해야만 효과적이다. 위식체이나 구두의 유효성은 약 을 투여후의 경과 시간에 따라 변한다.) 심투석도 알 수 있다. 심장 및 호흡기 기능 모니터링, 중증의 경우에는 투석 또는 치환수혈을 고려. 과 량투여 시 신경과 결합하지 않는 약물의 투여는 높으며, 혈액 투석 또는 혈액교환을 통한 직접 혈액투석을 통한 직접 혈액투석을 이용할 현저치 제거할 수 있다. 적절한 외과적 유지제를 위한 특별한 주의와 일반적 보자 방법을 병행하여 실시한다. 날록손이 효과적이 경우도 있다. 이론적으로 는 뇌전증 환자에게 날록손 이 약의 항뇌전증 효과를 빈출시킬 수 있으므로 신중하 투여한다. 괴량투여시 사망할 경우도 있으나 대 부분은 회복된다. 사망에 그 보고되었다. 사망시 2.1mg/kg/분/투여 회복되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1)어린이의 이 당지 않는 곳에 보관한다.

2)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 기타

1)발달성: 발프로산 0.80, 170mg/kg/day를 췌트와 마우스에게 2년간 투여한 결과, 비복 2모두에서 신생물이 관찰되었으며, 주된 조 사 결과에 이상을 확인한 수컷 마우스에서 피하성유충 발달이 통계적으로 유의성 있는 증가를 나타냈으며 수컷마우스에서는 용량 의존적으로 양양배사중(통계적으로 유의한 것)은 나타났다. 사망한대 이들 현상의 유익성은 현재 알리지하지 않았다.

2)돌연변이: 새균 및 포유동물이 신체에 대한 연구에서 이 약에 대한 돌연변이 잠재성의 증가 없었다.

3)생식 : 유독 또는 성숙한 췌트와 가을 사육한 임신 독성 연구에서 췌트에서 200 mg/kg/day/일종의 용량 및 개에서 0.90mg/kg/일종의 용량에서 정자 기형률의 감소와 고환 비축이 나타났다. 췌트에서 사육한 3세대 생식 시험은 임신 일일 300mg/kg/day/까지 복종시키도 수능에는 이상이 없었다. 사망에 있어서의 외환발달, 정자 성상과 수정에 대한 이익 영향은 알려지지 않았다.

4)발프로산은 마우스, 랫트, 사람에게 시험을 유발하는 것으로 나타났다.

5)몇몇 시험관내 시험에서 이 약이 HIV 바이러스의 복제를 촉진한다는 보고가 있었으나 임상적 중요성은 확인되지 않았다.

【포장형태】 150ml병(1병)30도분

【저장방법】 기밀용기, 실온(15~30도)보관

※ 처방문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사/ 약사 또는 한국의약품안전관리원http://www.drugsafe.or.kr -> 의약품이사사

※ 레안리인약도서관http://drug.mfds.go.kr 의약품 정보 조회

※ 만일, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오염되었거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 약국 개설지 및 약국별 판매업자 에 한하여 교환해 드립니다.

부 · 판매

**주요 약품주식회사**

경기도 안산시 단원구 농로1번 47

제약사

**Desitin Arzneimittel GmbH**

Federal Republic of Germany

국민 건강을 위해 꾸준히 노력해 온 저희 부랑약품은 소비자의 편의를 위해 부랑약품이 통화로를 담당하는 소비자상담실을 운영하 고 있습니다. 제품 문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 지금 전화해 주십시오.

☎소비자 상담실 : TEL. 080-333-2233   http://www.bukwang.co.kr

※ 이 첨부문서 작성일(2019년 04월 21일) 이후 변경된 내용은 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.