

클래린 정500밀리그램 (클래리트로마이신)

●원료명 및 그 분량: 1정 중

유효성분: 클래리트로마이신(USP) 500.0 mg(약가)
참가제(타르색소): 청색2호 알루미늄레이크, 황색2호 알루미늄레이크, 황색호 알루미늄레이크
기타 참가제: 미결정셀룰로스, 바빌린, 스테아르산, 스테아르산그나세, 오피도마노놀(3396243), 카르부우라비, 콜로이드인산산화규소, 크로스카르멜로스나트륨, 펄크, 보비돈

●성상 : 노란색의 타원형 필름코팅정

●효능·효과

○유효성분

- 항세포도구균, 폐렴연쇄구균, 스트렙토кок스 피오게네스(그를 A-베타용혈성), 리스테리아 모사이토 제니스, 스트렙토кок스 아길락티에(그를 B), 스트렙토кок스 비리디스, 인플루엔자, 파라인플루엔자 균, 모악셀라 카탈라티카, 레기오넬라 뉴모필라, 브르텔라과 백일해, 공강진균발박데, 클로스트리디 파이로리, 임균, 동물 파스퇴렐라증 병원균, 폐렴 미코플라스마, 클라미디아 트라코마티스, 클로스트리움 퍼프란젠스, 클로스트리스 나이가, 프로파오나바테를 이끄는, 박테로이데스 헬리나노세니쿠스, 미코박테리아 아베르, 미코박테룸 인트라셀룰라
- 이들 미코박테룸 인트라셀룰라에 기인한 미코박테리아 감염증
- 십이지장궤양 환자의 헬리코박터 파일로리 박멸

●용법·용량

- 성인: 클래리트로마이신으로서 보통 1회 250mg(약가) 1일 2회 투여하며, 중증 감염증의 경우에는 1회 500mg(약가) 1일 2회 투여합니다. 투여기간은 보통 7~14일입니다. 크로아티닌창혈이 30mL/min이하인 신부전 환자의 경우에는 용량을 절반으로 줄여야 합니다. 즉 1일 1회 250mg(약가), 중증 감염증의 경우에는 1회 250mg(약가) 1일 2회 투여합니다. 이런 환자에게는 14일 이상 투여하지 않습니다.
- 미코박테리아 감염증: 이 약으로서 1회 500mg(약가), 1일 2회 투여합니다. 이 경우 애타ம்ப루, 클로파지민, 리팜핀과 같은 다른 항미코박테리아제와 병용투여 하여야 합니다.
- 십이지장궤양 환자의 헬리코박터 파일로리 박멸: 14일간 이 약으로서 500mg(약가) 1일 3회와 오메프라졸 40mg 1일 1회 병용투여하고, 연속하여 14일간 오메프라졸 40mg 1일 1회 투여한다. 즉, 클래리트로마이신은 1회 500mg(약가) 1일 3회 14일(7~14일)투여하고, 오메프라졸을 1회 1회 40mg을 28일(7~28일)투여한다.
- 12세 이상의 소아는 성인과 동일, 12세 미만 소아는 클래리소마이신 간조식제를 사용한다.

■사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 참가제에 과민반응이 있는 환자
- 클래리트로마이신, 에리스로마이신 또는 마크로라이드계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 타르페닌, 시사프리드, 피오진, 아스테미롤, 토르페라돈을 투여 받고 있는 환자(클래리트로마이신 및/또는 에리스로마이신과 병용투여 시 QT 연장 및 심부정맥이상성 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes 포함)이 나타나고 있는 클래리트로마이신 및 에리스로마이신에 의해 이들 물질의 재가시와 방해를 받기 때문인 것으로 의국의 사한 후 조사결과 보고되었습니다. 치명적인 사례도 보고되었습니다. 1),5,5.상호작용 참조
- QT 연장 또는 심실성 심부정맥(Torsades de pointes 포함)의 병력이 있는 환자
- 중증 간장애 환자
- ④ 맥각일칼로이드 및 그 유도체(에르그타민, 디하이드로에르그타민) 등을 투여 받고 있는 환자[맥각 독성이 나타날 수 있습니다.]
- 1) 임부 및 수유부
- 중추신경계 감염환자
- 미출산녀인, 베르디일을 투여 받고 있는 환자
- 1) 테라스타틴 또는 심바스타틴을 투여 받고 있는 환자^{5,5.상호작용 참조}
- 1) 타카그렐라(cagrelor)를 투여받고 있는 환자
- 12) 플라진(colicline)을 투여받고 있는 환자
- 3) 지혈불능 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 간장애 환자(주로 간을 통해 배설됩니다.)
- 2) 중증에서 중증의 신부전 환자(혈중농도가 상승할 수 있습니다.)
- 3) 삼할한 환자(QT 연장, 심실성 부정맥(Torsades de pointes 포함)을 일으킬 수 있습니다.)
- 4) 고령자
- 5) 다른 항생물질(마크로라이드계, 린코사이드, 플린다미시신, 클로람페니콜 등을 투여 받고 있는 환자)과차나성에 주의합니다.)
- 6) 브로모이드, 카베콜린, 페르콜리드, 에바스틴, 테크로리우스, 플러로딘, 할로판트린을 투여 받고 있는 환자
- 7) 약물에 대한 알레르기가 있는 환자에 투여 시특히 이 약의 성분과 유사한 구조를 가진 약물 투여 시에는 신중하게 투여합니다.
- 8) 이 약은 황색203호(퀴놀린 염료용 WS, Quinoline Yellow WS)와 황색5호(센트레용용 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르가 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

3. 이상작용

- 3) 소아: 아나필락시양 증상⁵: 드물게 속, 아나필락시양 증상(호흡곤란, 경련, 발작 등을 일으킬 수 있으므로 관할을 충분히 하고 이상반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.)
- 2) 과민반응 : 때때로 발진, 드물게 가려움, 두드러기, 경증의 피부발적, 맥관부종, 관혈부종, 약물발진 등이 나타날 수 있습니다.
- 3) 소화기계 : 때때로 복부팽만감, 구역, 구토, 소화불량, 복통/복통감, 가스창, 설사, 구강 내식, 심박 부동등등 등이 생길 수 있으므로 이의 같은 증상이 발생하면 투여를 중지하고 크로티도이드의 투여 등 적절한 처치를 실시합니다. 만성 기면제 복용 및 금상 상약(중요) 금상약(하도 권장되었습니다.)
- 3) 혈액계 : 때때로 호산구 증가, 혈소판 감소, 범혈구 감소, 융혈형 빈혈, 범혈구 감소, 무구립구증 등 이 나타나기도 하므로 정기적으로 검사하여 충분한 모니터링 하고, 이반응이 나타나면 투여를 중지 하는 등, 적절한 처치를 합니다.
- 6) 중추신경계 : 어지러움, 우울, 미각이상, 후각이상성, 불인, 드물게 불면, 악몽, 기억, 착란, 지남력장애, 환각, 정서병, 이인증, 경련(간질성 발작, 간대공전련증, 악성소발작 등), 발달, 미배전 등 일과성 이상신경증에 이상반응이 나타났다는 보고가 있으나 이 약과의 관련여부는 밝혀지지 않았습니다. 행동변화, 조동증상이 나타났으나 약물용량에 준한편인 소발증인, 소발증인, 소발증인 나타날 수 있으므로 관할을 충분히 하고 이상반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다 다.
- 7) 피부 : 스티븐스-존슨증후군, 독성피로피사용해 등 이 발견되기도 하므로 잘 관찰하고 이상반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 부신피로호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 실시합니다. 알레르기자 세반응이 나타날 수 있으므로 관할을 충분히 하고 이상반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 시판 후 경증 중 ‘호산구증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 (DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)’이 나타났습니다.
- 8) 간장 : 다른 마크로라이드계 항생물질과 마찬가지로 드물게 황달을 동반하거나 또는 동반하지 않는 간세포성 또는 담즙울체성 간염, 간혹소치의 증가를 포함한 간기능 장애가 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 간기능장애는 중증일 수 있으며, 때때로 심한 황달, 오메프라졸, 미배전, 미배전 등 일과성 증상을 동반한 간부전이 보고된 바 있으며, 이는 대체로 중증의 기저질환 및/또는 병용투여와 연관이 있었습니 다. 전적소치증, AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP 상승, 총 빌리루빈 증가 등을 동반한 간기능장애, 황달 간부전이 나타날 수 있으므로 관할을 충분히 하고, 식욕부진, 황달, 지한색의 노, 가려움증, 또는 복부팽만 등과 같은 간염의 증상과 징후가 나타날 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 9) 신장 : 드물게 혈청크레아티닌 상승이 일어났다는 보고가 있으나, 이 약과의 관련 여부는 밝혀지지 않았습니 다. 그러나 신기능장애는 중증일 수 있으며, 때때로 신기능장애 또는 신부전성 신부전, 신부전, 신장염 등이 보고되었습니다. 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 오줌 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈청근손상증이 나타날 수 있으므로 관할을 충분히 실시하고 이상반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하는 등 혈청근손상증에 의한 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 주의합니다. 혈뇨 등의 증상이나 혈청크레아티닌 상승 등 신기능 장애가 나타나 는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 10) 고혈압증 : 드물게 설열, 구내염, 구강건조증 등이 나타났다는 보고가 있습니다.
- 11) 순환기계 : 다른 마크로라이드계와 같이 QT연장, 심실성빈맥, Torsades de pointes가 드물게 보고되었습니다.
- 12) 기타 : 드물게 편대강, 두통, 미각이상, 기억력인 청각상실, 이상강직증, 관혈통, 근육통, 후각장애가 나타났다는 보고가 있습니다. 이명, 청각장애에 경우 일반적으로 투여를 중단하면 간신히 수 있으나 투여 중단기간 동안 1일 1g 이상 투여 이 다시 나타날 수 있습니다. 경구지혈당약물 또는 인슐린을 투여 받은 환자에서 드물게 지혈불능이 나타났다는 보고가 있습니다. 시판 후 경증 중 혈 문근손상증이 보고되었습니다. 일부 혈문근손상증의 보고에서, 클래리트로마이신은 스티븐스, 피

브레이트게, 클카신, 또는 알로프리놀과 병용투여 되었습니 다.

- 13) 클카신과 병용투여시, 특히 고령자와 일부 신부전환자에게 클카신 독성이 나타났다는 시판 후 보고가 있었습니다. 이들 환자 중 일부에서는 사망사례도 보고되었습니다.
- 14) 면역기능이 저하된 환자에서 특정 검사에서 심각하게 비정상적인 수전(상한 또는 하한치)의 검사치를 분석하였을 때 1일 약 1000mg을 투여한 환자의 약 2~3%에서 AST 및 ALT가 심각하게 비정 상적인 수준으로 상승하고 백혈구와 혈소판수가 비정상적으로 낮았습니다. 또한 더 적은 수의 환 자에서 BUN이 상승하였습니다.
- 15) 클래리트로마이신과 관련이 있을 수 있다고 판단되는 이상반응을 전신조직병류와 다음과 같은 빈도분류에 따라 아래 표로 나타내었습니다: 매우 흔해(≥ 1/10), 흔해(≥ 1/100~< 1/10), 드물게(≥ 1/1000~<1/100), 그리고 not known(시판후조사에서 나타난 이상반응으로 투여를 중단후부지 추정할 수 없음). 각 칸에서 이상반응은 중대함이 평가가능한 경우 중대함이 큰 순서부터 기재하였습니다.

클래리트로마이신에 대해 보고된 이상반응					
전신조직병류	매우 흔하 ≥ 1/10	흔히 ≥1/100~< 1/10	드물게 ≥ 1/1000~<1/100	not known* (데이터로부터 추정할 수 없음)	
감염 및 기생충감염		연조직염, 칸디다증, 위양성, 감염*, 질감염	위악성대장염, 단독, 말은연조직염, 총색염선		
혈액 및 림프계			백혈구감소증, 호중구산성증*, 고혈소판증*, 호산구증가증*	무구립구증, 지혈소판증	
면역계 장애			아나필락시사양 반응, 과민성	아나필락시스반응, 혈관부종	
대사 및 영양 장애			식욕부진, 식욕감소	지혈증증	
정신 장애	불안	불안, 신경과민 ³ , 소리지름 ³		정신병성 장애, 혼돈 상태, 이인증, 우울증, 지남력장애, 환각, 비정상적인 꿈 (abnormal dreams), 초증	
신경계 장애	미각이상, 두통	악성상실*, 운동이상증*, 비전정성 발작, 졸음, 진전		경련, 미각소실, 이상수각, 후각상실	
귀 및 미로 장애		전정성 현기증, 청력장애, 이명		난청	
심 장애		심장정지, 심방세동*, 심근도이 연장, 수기/수기축, 심계항진*		Torsade de pointes, 심실성빈맥, 심실세동	
혈관 장애	혈관확장 ³			출혈	
호흡기, 흉부 및 종격 장애		천식*, 폐색혈*, 비색혈성 ³			
위장관 장애	설사, 구토, 소화불량, 구역, 복통	식도염*, 위장도역류병*, 위염, 직장증후*, 구내염, 설염, 복부팽만*, 변비, 구갈, 트림, 고창		급성췌장염, 허 변색, 치아 변색	
간기능 장애		간염증상 ³ , 간염*, 알칼닌 아미노트랜스퍼 라아제 상승, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라아 제 상승, 감마-글루타미 트랜스퍼라아제 상승 ⁴		간부전, 간세포성 황달	
근골격 및 결합조직 장애			스티븐스-존슨 증후군, 독성피로피사용해, 호산구증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 (DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), 여드름, Henoch-Schlein 재반증, 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP : Acute generalized exanthematous pustulosis)	홍문근증증*, 근육통 ²	홍문근증증*, 근육통증 ²
신장 및 비뇨기 장애			수소성 피부염*, 가려움, 두드러기, 반구진성 발진 ³		
일반적 장애 및 투여부위상대	주사부의 주먹염*	주사부위통증*, 주사부위염*	편대강, 발발*, 홍통*, 오한*, 피로 ³		국제표준화비율(INR) 증가, 혈중 알칼리성 포스파타아제 상승 ³ , 혈중 락티산 탈수소효소 상승 ³ 노 색 이상
검사수치이상			알부민결핍혈빈이 이상 ³ , 혈중 알칼리성 포스파타아제 상승 ³ , 혈중 락티산 탈수소효소 상승 ³	프로트롬빈시간 연장, 노 색 이상	

* 이 항의 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이므로, 그 빈도를 신뢰할 수 있도록 확립하지 아. 이상반응과 약물-출혈과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아닙니다. 환자노출(patient exposure)은 클래리트로마이신에 대해 10% patient treatment days를 초과할 것으로 예상됩니다.

1 주사제형에 대해서만 보고된 이상반응

2 서방제형에 대해서만 보고된 이상반응

3 간조식제형에 대해서만 보고된 이상반응

4 속방제형에 대해서만 보고된 이상반응

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직합니다.
- 2) 다른 항생물질과 같이 비감수성 세균 또는 진균에 의한 감염이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 3) 이 약에 대해서 알레르기반응이 나타나 는 경우에는 투여를 중지합니다.
- 4) 심각한 알레르기반응에는 에페드린, 항히스타민제, 코르티코이드가 필요할 수 있습니다.
- 5) 마크로라이드계를 포함한 거의 모든 항생물질은 경증에서 중증에 이르는 범위의 위악성대장염을 일으킨다는 보고가 있습니다. Clostridium difficile-관련 설사(CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 항생제의 사용에서 보고되었으며, 경증설사에서부터 치명적인 대장염에 걸쳐 나타났습니 다. 이 약을 포함하여 항생물질을 투여 환자들은 지속적인 설사가 나타나 는 환자에 대한 진단이 중요함이다. 항생 물질 사용에 의해 장내세균총이 변화를 일으켜 클로스트리도이드 과감염증을 일으킬 수 있습니다. 연 구에 의하면 클로스트리움 다이피실레 의해 생성되는 독소가 항생물제제에 대장염의 수 원인으로 알려져있습니다. 위악성대장염으로 진전이 내재된치료를 시작해야 합니다. 경미한 위악성대장염은 투약중지에 의해 회복될 수 있습니다. 중증 또는 중증의 경우에는 수액, 전해질, 단백질 보충 등 의 처치를 하여 Clostridium difficile에 대해 임상적으로 호 요 있는 항생물제로 치료합니다. Clostridium difficile-관련 설사(CDAD)는 항생제의 사용에 이미 설사가 나타나 는 모든 환자에 대해 고려되어야 합니다. Clostridium difficile-관련 설사(CDAD)는 항생제 투여 후 2개월 이내에 이후 예도 보고되었으며, 주의 깊은 환자 역력 관리가 요구됩니다.
- 6) 미코박테룸 아베르 복합감염(MAC) 치료를 위해 이 약을 투여 받는 HIV 양성 환자에 대한 일부 연구결과 500mg 1일 2회 이상 고농도를 투여 받은 환자의 경우 생존율이 낮은 결과가 관찰되었습 니다. 이 연구결과에 대한 해석은 되어있지 않으나, 이 약을 MAC의 치료 도 예행일 경우에는 적 정 용량인 500mg 1일 2회 투여량을 초과하지 않도록 합니다.
- 7) 간기능부전을 동반하거나 동반하지 않는 신기능부전 환자의 투여의 용량을 줄이고 투여 간격을 연 장하는 것이 적절합니다.
- 8) 다른 약과의 병용에 대한 주의사항에 대한 정보는 각 약물의 사용설명서를 참고하도록 합니다.
- 9) 반복 투여 및 장기연용으로 인해 내성균이 과증증할 수 있습니다. 내성 균과증가 발생하면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 대체요법을 실시합니다.
- 10) 소수의 환자에서서 헬리코박터 파일로리 균 이 내역을 나타내는데는 보고가 있습니다.
- 11) 1일 1g(약가) 또는 1g(약가) 이상을 정기간 복용하면 이명 또는 청각둔화가 나타날 수 있으나 투여 를 중지하면 회복될 수 있습니다.

- 12) 인과관계가 성립되지는 않았으나 일부에서 치아변색이 발생하였으며, 일반적으로 치과적 치료로 회복될 수 있습니다.
- 13) 미코박테룸 아베르 복합감염(MAC) 예방 및 치료를 위해 이 약을 투여 받는 HIV 양성 환자에서 내성이 나타났다는 보고가 있습니다.
- 14) AIDS 및 다른 면역기능 저하된 환자 는 미코박테리아 감염증에 대해 장기간 이 약을 투여 받으며 기존 HIV나 발발성질환으로 인해 이상반응이 이 약과의 관련성을 구분하기 어렵습니다.
- 15) 클래리트로마이신을 투여 받는 환자들에서 중증 근육경직의 약화가 보고되었습니다.
- 16) QT 연장의 위험이 있으므로 QT 연장과 torsades de pointes의 소인이 증가되는 것과 관련된 의학적 상태에 있는 환자에게 이 약을 사용할 시에는 주의를 기울여야 합니다.
- 17) 최근 생겨난 Streptococcus pneumoniae의 마크로라이드에 대한 저항을 고려하여, 이 약을 지역사회획득속패혈(communitly-acquired pneumonia)의 치료에 처방 시 감수성 검사를 수행하는 것이 중요함이다. 원내획득패혈(hospital-acquired pneumonia)의 경우, 이 약을 적절한 추가적인 항생제와 병용하여 사용하여야 합니다.
- 18) 경증 또는 중등도의 피부 및 연조직 감염은 대개 Staphylococcus aureus와 Streptococcus pyogenes에 의해 일어나며, 이들은 마크로라이드에 내성이 있을 수 있으므로, 감수성 검사를 수행하는 것이 중요함이다.
- 19) 중증의 급성 과민반응(예, 아나필락시스, 스티븐스-존슨 증후군, 독성피로피사용해, DRESS, Henoch-Schlein 재반증, 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP) 등이 일어날 경우, 이 약의 투여 를 즉시 중단하고 적절한 치료를 빠르게 실시하여야 합니다.
- 20) 이 약이 온전 또는 기저조직 농액에 미치는 영향에 대한 자료는 없습니다. 약물투여와 함께 정정성, 비전정성 현기증, 착란 및 지남력장애가 발생할 가능성이 있으므로, 환자가 온전 또는 기저조 작까지 전 이를 감안하도록 해야합니다.
- 21) 마크로라이드계 항생물질로 인한 심실근 질환의 위험성을 조사한 연구에서는 다양한 결과를 나타내었습니다. 일부 관련 연구에서는 드물게 클래리트로마이신을 포함한 마크로라이드계와 관련된 부종성, 심근 경직 및 심혈관계 사망의 증가적 위험성이 확인되었습니다. 이러한 결과는 클래리트로마이신을 처방할 때의 치료 효과와 더불어 균형적으로 고려되어야 합니다.

5. 상호작용

- 1) 기타 내이성분이 있는 약물, 특히 아미노글리코사이드와는 병용투여하지 않습니다.
- 2) 테오필린 또는 카리바제핀과 병용 투여하는 경우에는 이들 약물의 혈장농도가 증가한다는 보고가 있으므로 고용량의 테오필린을 투여하거나 테오필린 기저 농도가 상위 치료농도범위인 경우 테오필린의 혈중 농도 모니터링을 고려해야 하며 카리바제핀과 병용투여 시 혈중농도 모니터링을 고려할 수 있습니다. 테오필린당량성 6.5mg/Kg 또는 12mg/Kg과 12시간마다 이 약 250mg 또는 500mg을 병용투여한 임상시험에서 테오필린의 항당성치 Cmax, Cmin과 혈중크레아티닌(AUC)이 약 20%증가했습니다.
- 3) ① 시토크롬 P450계로 대사되는 약물(와파린, 맥각일칼로이드, 트리아졸람, 미다졸람, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 디아피라미드, 페니토인, 사이클로스포린, 핵소바비람, 알펜타닐, 브로모크립틴, 발프로에이트, 메틸페르디니솔론, 실네나일, 빈볼라스틴, 알프로라를, 에스테미롤, 카르비마틴, 실로스타를, 시사프리드, 오메프라를, 피오진, 퀴니딘, 리파부민, 테크로리우스, 테르페라노인, 토베르마이신) 병용 투여하는 경우에는 다른 마크로라이드계 항생물질과 같이 이 약의 약물 혈청 농도를 상승시킬 수 있습니다. ② 에페비렌즈, 네비라핀, 리팜피신, 리파부민 및 리라펜탄과 같은 시트크롬 P450 대사계의 강력한 유도제들은 클래리트로마이신의 대사를 촉진하여 클래리트로마이신의 혈청 농도를 낮추는 반면, 미생약물제에 활성이 있는 대사이전인 14-OH-clarithromycin의 혈청 농도를 상승시킵니다. 클래리트로마이신과 14-OH-clarithromycin의 미생물학적 활성은 다른 세균에 대해 다르게 나타나므로, 위 의 모든 유도제들과 클래리트로마이신을 병용 투여하면 의도한 치료효과를 나타내지 못할 수 있습니다. ③ CYP3A의 유도제가 되는 약물(와파, 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀, 페르노비비람, St. John's wort)이 이 약의 대사를 유도할 수도 있습니다. 이는 이 약의 치료농도범위에서 농도(sub-therapeutic level)로 이어져 약효강도가 약화될 수 있습니다. 또한, 이 약의 CYP3A 억제작용에 기인하여 CYP3A 유도제의 혈청농도가 증가될 수 있으므로 이들 병용처방하는 것이 바람직 수도 있습니다(투여된 CYP3A 유도제에 관련된 허가사항도 참고하도록 합니다.). 4) CYP3A 효소와 연관된 약물상호작용이 아래와 같이 에리스로마이신 성분 및/또는 클래리트로마이신 성분에서도 보고되었습니다. 클래리트로마이신은 CYP3A를 저해하는 것으로 알려져 있으며, CYP3A로 주로 대사되는 약물과의 병용투여는 약물농도의 상승과 연관되어 병용 투여할 약물의 치료효과와 이상반응의 증가 및 연장을 일으킬 수 있습니다. 클래리트로마이신은 CYP3A 효소의 기질로 알려진 약물, 특히 흡은 안전역 (예:카리바제핀)을 기지고/또는 이 효소에 의해 주로 대사되는 다른 약물을 투여 받고 있는 환자의 경우 주의 감시해야 합니다. 가능한 경우 용량 조절이 고려될 수 있으며, 클래리트로마이신을 투여하고 있는 환자들은 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물의 혈청 농도를 주의 깊게 모니터 할 하여야 합니다. ① 테르페라닌과 병용투여하는 경우에는 드물게 QT 연장, 심실성 부정맥(Torsades de pointes 포함), 심장지(서양 포함), 심실성 빈맥, 심실세동 등의 심혈관계 이상반응이 나타났다는 보고가 있으므로 병용투여하지 않습니다. 이 상태에 미노사이클과 다른 마크로라이드계 항생물제와는 병용투여하는 경우에 도 유사한 결과가 나타났다는 보고가 있습니다. ② 시사프리드를 병용투여하는 경우에는 시사프리드 농도가 증가하였다는 보고가 있습니다. 이로 인해 QT 연장/심실성 빈맥, 심실세동 및 Torsades de pointes를 포함한 부정맥으로 될 수 있습니다. 유사한 효과가 피오자민과 병용투여 시 나타났다는 보고가 있으므로 병용투여하지 않습니다. ③ 이 약과 로바스타틴 또는 심바스타틴과의 병용투여는 금기입니다. 다른 마크로라이드계 약물과 같이, 이 약도 HMG-CoA reductase inhibitor의 농도를 증가시키는 것으로 보고되었습니다. 이 약 물과 병용투여하는 환자들에서 드물지만 혈문근증증이 보고되었습니다. 환자들은 근육병증의 징후와 중증 증상을 모니터링 해야 합니다. 이 약과 아토르바스타틴 또는 로사바스타틴을 병용투여 하 는 환자들에서라도 또한 혈문근증증이 드물게 보고되었습니다. 클래리트로마이신과 병용할 때, 아토르바스타틴 또는 로사바스타틴의 가장 높은 최저 용량을 투약해야 합니다. 스타틴 용량의 조 절이나 CYP3A 대사에 영향이 없는 스타티네, 플루바스타틴 또는 프라바스타틴의 사용을 고려하 여 합니다. ④ 미다졸람과 클래리트로마이신정제(500mg 1일 2회 투여를 병용투여 했을 때, 미다졸람 AUC는 정맥 투여 후 27%, 경구 투여 후 7개 증가되었습니다. 미다졸람과 클래리트로마이신을 경구로 병 용하여에서는 안됩니다. 미다졸람과 클래리트로마이신을 정맥으로 병용투여 했을 때, 용량 조절을 위하여 환자를 면밀히 모니터링 하여야 합니다. ⑤ 테트라졸람과 알프로라를을 포함한, CYP3A에 대사되는 다른 벤조다이제핀류등도 같은 주의사항 이 적용됩니다. CYP3A에 의해 대사되지 않는 벤조다이제핀류들 (데라제핀, 니트라제람, 로라제람)에는, 클래리트로마이신과의 상호작용은 임상적으로 중요하지 않습니다. ⑥ 테트라스타틴 또는 로사바스타틴 또는 로사바스타틴의 사용에 있어, 카르바마제핀과 같은 중추신경계 영향이 보고되었습니다. 중추신경계의 약리학적 활성이 증가된 환자는 모니터링이 요망됩니다. ⑦ 알펜타닐 또는 디아피라미드와 병용투여하는 경우 Torsades de Pointes³ 발생했다는 시판 후 보고가 있었습니다. 이들 약물의 혈중농도와 QT 연장에 대해 심전도를 모니터링합니다. 시판 후 조사에서 디아피라미드와 병용투여 하는 경우 지혈당증이 발생했다는 보고가 있었습니다. 따라서 투여 중 혈당을 모니터링 하여야 합니다. ⑧ 에르고메트린 또는 디하이드로에르그타민과 병용투여하는 경우 사지 및 중추신경계를 포함한 조직 의 혈관경로 및 혈행과 같은 증상을 특징으로 하는 경성 에르고트 독성이 나타날 수 있습니다. 클래 리트로마이신과 이 약물들의 병용투여는 금기입니다. ⑨ 실네나일, 다달라릴, 바데나일: 이들 각각의 포스트마르케타라제 저해제들은 적어도 일부분 CYP3A에 의해 대사되며, CYP3A는 병 용되어 된 클래리트로마이신에 의해 저해됩니다. 위 약물들과 클래리트로마이신의 병용투여는 포스 토마르케타라제 저해제들의 사용을 아가할 것입니다. 클래리트로마이신과 위 약물들을 병용투여하 는 경우, 위 약물들의 용량 강도를 고려하여야 합니다. ⑩ 디국산성 유출운반자(efflux transporter)-P-glycoprotein(Pgp)의 기질로 여겨집니다. 클래리트로 마이신은 Pgp를 억제하는 것으로 알려져있습니다. 클래리트로마이신과 디국산성 병용 투약했을 때, 클래리트로마이신에 의한 Pgp의 저해는 디국산 수치의 상승을 야기합니다. 디국산의 혈청농도를 상승시키려는 보고가 있으므로 디국산과 병용투여를 하는 경우에는 디국산의 혈청농도를 모니터링합니다. 일부 환자에서는 치명적될 수 있는 부정맥을 포함한 디국산 독성과 일 치하는 임상증상이 나타났습니다. ⑪ 리토나비르와 병용투여하는 경우에는 클래리트로마이신의 대사를 현저히 방해한다는 약물동태학 연구보고가 있습니다. 클래리트로마이신의 치료영역이 낮기 때문에 신기능이 정상인 환자에 대하 여는 용량강화가 필요하지 않으나 신장장애 환자는 다음과 같이 용량조정이 필요합니다. 즉 크레아티닌창혈이 30~60mL/min 이하인 환자는 용량을 50% 줄여서 사용하고, 크레아티닌창혈이 30mL/min 이하인 환자는 75% 줄여서 사용합니다. 리토나비르와 병용투여 시 클래리트로마이신의 용량 이 1g/일을 초과하지 않습니다. 인디나비르와 병용투여 시에는 대사상호작용이 나타났다는 보고가 있습니다. 그러나 신기능이 정상인 환자에 대해서는 용량조정이 필요하지 않습니다. ⑫ 신장장애 환자에서 리토나비르를 다른 HIV 프로테아제 억제제(아타나비르, 사퀴나비르 포함)에 대 한 약동학 감쇄제(pharmacokinetic enhancer)로서 사용할 경우, 유사한 용량조정을 고려하여야 합니다. 1) 테크로리우스와 병용투여하는 경우에는 테크로리우스의 혈청농도를 증가시켜서 독성을 증가시킬 수 있습니다. 2) 아사시실린 및/또는 오메프라졸과 병용투여하는 경우에는 각 약물에 대한 사용상의 주의사항, 약 물상작용 등을 참조합니다. 3) 크레아티닌창혈이 25mL/min 이하인 환자에게 구연산나트륨인 비스우요법과 병용하는 것은 바람직하지 않습니다. 급성크레파린증의 병력이 있는 환자에게는 구연산나트륨인 비스우소와 병 용금지 않습니다. 구연산나트륨이 비스우소와 병용투여 시 혈중 나트륨의 농도는 57% 상승, 혈

- 중 비스우소 최저 농도는 48%, 상승혈액의 14-하이드록시-클래리트로마이신의 농 도는 31% 증가 했으나 이는 임상적 의미가 없습니다.
- 14) 클래리트로마이신과 아타나비르들은 CYP3A의 기질이면서 또한 저해제이며, 양방향 약물 상호작 용을 일으킵니다. 클래리트로마이신은 이트라코나졸의 혈청 농도를 증가시키며, 이트라코나졸은 클래리트로마이신의 혈청 농도를 증가시킵니다. 이트라코나졸과 클래리트로마이신을 병용 투여한 는 환자는 약물학적 활성의 증가 또는 연장의 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 합니다.
- 15) 경구용 혈당강화제(예: 설보글루리개제 약물) 그리고/또는 인슐린과 병용 투여 하는 경우에는 현저 하게 저혈당이 나타날 수 있으므로, QT 연장과 torsades de pointes의 소인이 증가되는 것과 관련된 의학적 상태에 있는 환자에게 이 약을 사용할 시에는 주의를 기울여야 합니다.
- 16) 혈당증 주의감에 모니터링 하도록 합니다.
- 16) 펠로라빈과 병용 투여하는 경우에는 약물불능이 지연되어 약물효과가 상승될 수 있으므로 주의함 니다.
- 17) 베르비르, 미출라스틴, 에바스틴과 병용 투여하는 경우에는 심실문증, 특히 Torsades de pointes 증상의 위험이 있습니다.
- 18) 카베콜린, 페르콜리드와 병용 투여하는 경우에는 과다투여 시 작용이 증가하고 혈청농도가 증가될 수 있습니다.
- 19) 플러로딘과 병용 투여하는 경우 플러로딘을 신진대사가 느린 환자에게 과다투여 시 플러로딘의 혈 청농도가 증가할 수 있습니다. 플러로딘의 주요 대사 경로는 시트크롬 P450의 2D6 isoform(CYP2D6)이다. CYP2D6가 결여된 집단에서는 CYP3A로 대사되는 것으로 확인되었습니다. 이러한 집단에서 CYP3A를 저해하면, 플러로딘 임상적 혈청농도의 중대한 상승이 야기되었습니다. CYP2D6에 대해 약한 대대능을 가진 집단(CYP2D6 poor metabolizer)에게 클래리트로마이신과 같 은 CYP3A 저해제를 병용하는 경우, 플러로딘의 용량 강소가 요구됩니다.
- 20) 혈관판막과 병용 투여하는 경우에는 Torsades de pointes 증상의 위험이 있으 므로 가능하면 QT 검사를 미리 실시하거나 심전도를 모니터링 감독합니다.
- 21) INR(간기능장애)의 변화: 이 약물 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여 받은 환자에서 항응고 혈당의 증가가 보고되었습니다. 간접성항응고 그리고 염증성 과정등 동반한, 환자의 연령과 일반적인 상태는 위험요소가 됩니다. 이 약과 와파린을 병용투여 했을 때, 심각한 출혈의 위험이 있 으므로, INR과 프로트롬빈 시간의 현저한 증가가 있었습니다. 이 약과 경구용 항응고제를 병용투여 할 때는 INR과 프로트롬빈 시간을 자주 모니터링해야 합니다. 필요한 경우 경구용 항응고제의 용 량을 적절히 조절합니다. 항생물질의 일부 종류들, 특히 플루우퀴놀론, 마크로라이드, 사이클로, 코르티코스테로이드 일부 세발로스포린의 경우는 더 심합니다.
- 22) 질산질화제(니베린, 염니노비타린) 등과 병용 시 주의합니다. 클래리트로마이신과 베라파밀을 병 용하는 환자에서서 지혈안, 서맥성 부정맥 및 유산성 (lactic acidosis)이 관찰되었습니다.
- 23) 간장애 환자에서 테오필린과 테오필린을 병용 투여하는 경우, 혈중크레아티닌 500mg 1일 2회 병용 투여 했을때 이 약의 평균 항당성치 Cmin과 AUC가 각각 33%, 18% 증가했지만 14-OH-클래리트로마 이신의 농도는 현저한 영향을 받지 않았습니다. 클래리트로마이신의 용량조절은 요구되지 않습니 다.
- 24) 클카신과 병용투여 시, 특히 고령자와 일부 신부전환자에서 클카신 독성이 보고되었으며 일부에서 는 사망사례도 보고되었습니다. 클카신은 CYP3A 및 유출운반자(efflux transporter)인 P-glycoprotein(Pgp)의 기질입니다. 클래리트로마이신과 다른 마크로라이드계 항생물질들은 CYP3A 및 Pgp를 억제하여 증가/또는 대한 노출이 증가될 수 있으므로 병용투여시 클카신 독성의 임상증상에 대하여 모니터링해야 합니다. 클카신은 Pgp 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 복용하는 신 장에 있는 간 장애 환자에서 금기입니다. 이런 환자에서서 클카신과 이 약을 병용투여해서는 안 됩니다.
- 25) 클래리트로마이신과 아타나비르는 CYP3A의 기질이면서 또한 저해제이며, 양방향 (bi-directional) 약물상호작용에 대한 근거들이 존재합니다. 클래리트로마이신(500mg 1일 2회)과 아 타나비르(400mg 1일 1회)를 병용투여하면, 클래리트로마이신의 수치는 2배 증가하며 14-OH-클래리트로마이신은 70% 감소하고, 아타나비르의 AUC는 28% 증가합니다. 클래리트로마이신의 낮은 치료범위(therapeutic window)에 인하여, 정상적인 신기능을 가진 환자에서 클래리트로 마이신의 용량 강도가 요구되지 않습니다. 온전한 신기능(creatinine clearance 30~60 mL/min)을 가진 환자의 경우, 클래리트로마이신 용량을 50% 까지 감소시켜야 합니다. 크레아티닌 클 리어런스(creatinine clearance)가 30 mL/min 미만인 환자의 경우, 클래리트로마이신의 용량은 적 적절히 클래리트로마이신 처방에 대해 75% 까지 감소되어야 합니다. 클래리트로마이신의 일 용량 이 1000mg을 초과하는 경우, 프로테아제 저해제와 병용투여해서는 안됩니다.
- 26) 클래리트로마이신과 사퀴나비르는 CYP3A의 기질이면서 또한 저해제이며, 양방향 (bi-directional) 약물상호작용에 대한 근거들이 존재합니다. 건강한 12명의 자환자를 대상으로 클래리트로마이신 (500mg 1일 2회)과 사퀴나비르 (연질캡슐 1200mg 1일 1회)를 병용투여 한 결과, 사퀴나비르의 항 정당태의 AUC와 Cmax 수치는 단독 투여 시 보다 37% 및 187% 상승하였습니다. 클래리트로마 이신의 AUC와 Cmax 수치는 단독 투여 시 보다 약 40% 상승하였습니다. 시험에 사용된 용량/제 형에서 두 약물의 용량조절은 요구되지 않습니다. 사퀴나비르 연질 캡슐 제형을 이용한 약물상호 작용 시험할 결과는 경질 캡슐 제형을 사용했을 때의 효과를 대표하지 않습니다. 사퀴나비르를 단 독 투여하여 수행한 약물상호작용 시험의 결과는, 사퀴나비르/리토나비르를 투여하였을 때의 효과와 대표하지 않습니다. 사퀴나비르를 리토나비러와 병용하여 투약했을 때는, 리토나비르와 클래 리트로마이신에 대한 장제적인 영향에 대한 고려를 하여야 합니다.
- 27) 클래리트로마이신 노출은 에트레라비에 의해 감소되었으나, 황색(대사체 14-OH-클래리트로마이 신) 농도는 증가되었습니다. 14-OH-클래리트로마이신은 Mycobacterium avium complex (14)에 대해 감소된 활성을 가지므로, 이 병변군에 대한 총 활성이 변경될 수도 있습니다. 따라서, MAC 의 치료에 있어 이 약의 대체제를 고려하여야 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여