

클레리트로마아신은 CYP3A를 저해하는 것으로 알려져 있으며, CYP3A로 주로 대사되는 약물의 병용투여는 약물 농도의 상승과 연관되어 병용 투여한 약물의 치료효과와 이상반응의 증가 및 연장을 일으킬 수 있다. 클레리트로마아신은 CYP3A에 기인한 약물 농도 상승을, 특히 좁은 안전역 (유효치/독성)을 가지고 있을 때 요소에 의해 주로 대사는 다른 약물을 투여 받고 있는 환자의 경우 주의 깊게 사용되어야 한다. 가능한 경우 용량 조절이 고려될 수 있으며, 클레리트로마아신을 병용 받고 있는 환자들은 CYP3A에 의해 주로 대사는 약물의 혈청 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

① 테라비르딘 병용투여하는 경우에는 드물게 QT 연장, 심실성 부정맥(Torsades de pointes 포함), 심장지시약 포함, 심실성 빈맥, 심실정지 등의 심혈관계 이상반응이 나타나는 보고 있으므로 병용투여하여야 한다. 아세트아미노산과 다른 마르코라이드계 항생물질 병용투여하는 경우에는 유사한 결과가 나타나는 보고가 있다.

② 시사피롤리딘 병용투여하는 경우에는 시사피롤리딘 농도가 증가된다는 보고가 있다. 이로 인해 QT 연장과 심실성 빈맥, 심실정지 및 Torsades de pointes를 포함한 부정맥으로 될 수 있다. 유사한 효과가 피오리딘 병용투여 시 나타나는 보고가 있으므로 병용투여하지 않는다.

③ 이 약과 코르티코이드 또는 심박전도제의 병용투여는 금기이다. 다른 마르코라이드계 약물과 같이, 이 약도 HMG-CoA reductase inhibitor의 농도를 증가시키는 것으로 보고되었다. 이 약물과 병용투여하는 환자들에게서 드물지만 혈관근육해종이 보고되었다. 환자들은 근육병증의 징후와 증상 등을 모니터링 해야 한다. 이 약과 아트로박스틴 또는 로수사티딘을 병용투여 하는 환자들에게서 또는 또한 혈관근육해종이 드물게 보고되었다. 클레리트로마아신과 병용할 때, 트로보라티딘 또는 로수사티딘의 가장 가능한 최저 용량을 투여해야 한다. 스타틴 용량의 최대치인 CYP3A 사에 영향을 받는 스타틴에, 플루바티딘 또는 코바타시딘의 사용을 고려해야 한다.

④ 미다졸람과 클레리트로마아신(정제500mg) 1일 2회 투여를 병용하여 했을 때, 미다졸람 AUC는 정맥 투여 후 2.7 배, 경구 투여 후 7 배 증가되었다. 미다졸람과 클레리트로마아신을 경구로 병용투여해서는 안된다. 미다졸람과 클레리트로마아신을 정맥으로 병용투여 했을 때, 용량 조절을 위하여 환자를 면밀히 모니터링 하여야 한다. 트리아졸람과 알로프라몰을 포함한 CYP3A 대사는 다른 벤조디아제핀류에 속해 같은 주의사항이 적용된다. CYP3A에 의해 대사되는 많은 벤조디아제핀류들 (미다졸람, 니트라제트, 로라제탐)에는, 클레리트로마아신과의 상호작용은 임상적으로 중요하지 않다.

⑤ 외국의 시판 후 조사에서 이 약과 트리아제탐 병용투여 시, 저혈당과 같은 중증증상적 영향이 보고되었다. 중추신경계의 약화학적 활성이 증가된 환자는 모니터링이 요망된다.

⑥ 카나미딘 또는 디소라미딘 병용투여하는 경우 Torsades de Pointes가 발생했다는 시판 후 보고가 있었다. 이 둘 둘의 혈중농도와 QT 연장에 대해 심전도를 모니터링한다.

⑦ 테라비르딘 또는 디하이드로에르그리딘 병용투여하는 경우 시판 후 중추신경계를 포함한 조직의 혈관경련 및 허혈과 같은 증상을 특징으로 하는 임상 예고르드 독성이 나타날 수 있다. 클레리트로마아신과 이 약들의 병용투여는 금기이다.

⑧ 살페나일, 타달라필, 바데나일: 이들 각각의 포스포디에스테라제 저해제들은 적어도 일부분 CYP3A에 의해 대사이며, CYP3A는 병용투여 된 클레리트로마아신에 의해 저해된다. 위 약들과 클레리트로마아신의 병용투여는 포스포디에스테라제 저해제들의 상승을 야기할 것이다. 클레리트로마아신과 위 약들을 병용투여하는 경우, 위 약들의 용량 강도를 고려해야 한다.

⑨ 다국산은 유출운반체(efflux transporter)인 P-glycoprotein(Pgp)의 기질로 여겨진다. 클레리트로마아신은 Pgp를 저해하는 것으로 알려졌다. 클레리트로마아신과 다국산을 병용 투여했을 때, 클레리트로마아신에 의한 Pgp의 저해는 다국산 처리의 상승을 야기한다.

⑩ 다국산의 혈청농도는 상승시킨다는 보고가 있으므로 다국산과 병용투여를 하는 경우에는 다국산의 혈청농도를 모니터링한다. 일부 환자에서 치명적일 수 있는 부정맥을 포함한 다국산 독성과 연관되는 임상증상이 나타난다.

⑪ HIV 감염 성인 환자에게 이 약과 지도부딘을 경구로 병용투여하는 경우에는 지도부딘의 흡수를 방해하여 지도부딘 농도 항상성상태를 저하시킨다. 이 약과 지도부딘 또는 디데오시나이드를 병용투여한 소아 HIV 환자에서는 이러한 상호작용이 관찰되지 않았다. 성인 HIV 환자에서는 디디나신의 약동학에 대해 체계적으로 유의한 영향은 없었다.

⑫ 랜소프라졸 병용투여하는 경우에는 혈청 농도가 감지하게 상승한다. 보고된 한 건이 있었으나, 용량 조절 등에 대한 결과를 뒷받침할만한 자료는 없다. 건강한 성인에 대해 8시간마다 클레리트로마아신 500mg과 1일 1회 오메프라졸 40mg을 병용투여 하였을 때 항상성상태 오메프라졸의 Cmax, AUC0-24와 T1/2은 각각 30%, 89%, 34% 증가했다. 평균 24시간 내 위장 pH가 오메프라졸 단독투여 시는 5.2이고 이 약과 병용 투여하였을 때는 5.7이었다.

⑬ 리도비르딘 또는 리라피드 병용투여하는 경우 클레리트로마아신 농도가 감소된다. 클레리트로마아신 리피비르딘의 혈청 및 조직 내 농도를 증가시켜 독성을 증가시킬 수 있다.

⑭ 리도비르딘 병용투여하는 경우에는 클레리트로마아신의 대사를 현저히 방해한다는 약물동력학 연구보고가 있다. 클레리트로마아신의 치료효과가 낮기 때문에 신기능이 정상인 환자에서 대하여는 용량강사가 필요하지 않으나 신부전 환자는 다음과 같이 용량조절이 필요하다. 즉 크레아티닌농도가 30~60ml/min인 환자는 용량을 50% 줄여서 사용하고, 크레아티닌농도가 30ml/min 이하인 환자는 75% 용량을 사용하고, 크레아티닌의 병용투여 시 클레리트로마아신의 용량이 1g/일을 초과하지 않는다. 인디나비르 병용투여 시에는 유사상호작용이 나타나는 보고가 있다. 그러나 신기능이 정상인 환자에서 대해서는 용량조절이 필요하지 않다.

⑮ 타크로리무스 병용투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈청농도를 증가시켜서 독성을 증가시킬 수 있다.

⑯ 아목시실린 및/또는 오메프라졸 병용투여하는 경우에는 각 약물에 대한 사용상의 주의사항, 약물상호작용 등을 참고한다.

⑰ 크레아티닌농도가 25ml/min 이하인 환자에게 구연산나트륨 비스수소염과 병용하는 것은 바람직하지 않다. 급성호흡기증의 병력이 있는 환자에서는 구연산나트륨 비스수소산 병용하지 않는다. 구연산나트륨비스수소산 병용투여 시 혈청 라티딘의 농도는 57% 상승, 혈청 할로로마아신 최저 농도는 48% 상승했으며 14-하이드록스-클레리트로마아신의 농도는 31% 증가했으며 이는 임상적 의미가 있다.

⑱ 클레리트로마아신 이트라코나졸은 CYP3A의 기질이며므로 또한 저해제이며, 양방향 약물 상호작용을 일으킨다. 클레리트로마아신은 이트라코나졸의 혈장 농도를 증가시키며, 이트라코나졸은 클레리트로마아신의 혈장 농도를 증가시킨다. 이트라코나졸을 클레리트로마아신 병용 투여받는 환자는 약물학적 활성의 증가 또는 연장의 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.

⑲ 경구용 혈당강제제 그리고/또는 인슐린과 병용 투여 하는 경우에는 현저하게 저혈당이 나타날 수 있다. 니데글리시드, 피오글리타존, 피라글리타존, 로지글리타존과 병용 시, 클레리트로마아신에 의해 CYP3A 효소가 저해될 수 있으며, 저혈당을 유발할 수 있다. 혈당용량을 주의 깊게 모니터링 하도록 한다.

⑳ 펠로리딘 병용 투여하는 경우에는 약물학적 기전면역 약화작용이 상승될 수 있으므로 주의한다.

㉑ 베르콜린, 에페드린, 에바시드와 병용 투여하는 경우에는 심혈문증, 특히 Torsades de pointes 증세의 위험이 있다.

㉒ 케페콜린, 페르콜리드의 병용 투여하는 경우에는 코티다투어 시 농도가 증가하고 혈장농도가 증가될 수 있다.

㉓ 툴리도민과 병용 투여하는 경우 툴리도민은 신진대사가 느린 환자에서 과다투여 시 툴리도민의 혈청농도가 증가될 수 있다. 툴리도민의 주요 대사 경로는 시트록롬 P450의 2D6 isozyme(CYP2D6)이나, CYP2D6이 결여된 집단에서는 CYP3A로 대사되는 것으로 확인되었다. 이러한 집단에서 CYP3A를 저해하면, 툴리도민 혈청농도의 증대할 상상이 야기되겠다. CYP2D6에 대해 약한 대사를 가진 집단(CYP2D6 poor metabolizer)에게 클레리트로마아신과 같은 CYP3A 저해제를 병용하는 경우, 툴리도민의 용량 강사가 요구된다.

㉔ 할로판트린과 병용 투여하는 경우에는 심실문증, 특히 Torsades de pointes 증세의 위험이 있으므로 가능한 QT 검사를 미리 실시하거나 심전도를 모니터링 감독한다.

㉕ INR극대형상징(비율)의 변화 : 이 약을 포함한 항생물질들은 항응고제 투여 후 빠른 환자에서 항응고 활성의 증가가 보고되었다. 감염성질환 그리고 출혈성 과정을 동반한, 환자의 연과와 일반적일 상태는 위험요소가 된다. 이 약과 외과적인 병용을 했을 때, 심각한 출혈의 위험이 있다. INR과 프로트롬빈 시간의 변화된 증가가 있었다. 이 약과 경구용 항응고제를 병용투여할 때는 INR과 프로트롬빈 시간을 자주 모니터링해야 한다. 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절한다. 항생물질의 일부 종류들, 특히 플루오퀴놀론, 마르코라이드, 시아리딘, 코르티코스테로이드

일부 세발로스포린의 경우는 더 심하다.

21) 칼슘결핍증 나타나다. 용매제(피라피딘)와 병용 시 주의한다. 클레리트로마아신과 베르콜린을 병용하는 환자에서서 저칼슘, 혈액성 부정맥 및 유산증 (lactic acidosis)이 관찰되었다.

22) 건강한 지원자에 대해 프로쿠나졸 200mg 1일 1회와 클레리트로마아신 500mg 1일 2회 병용 투여했을때 이 약의 평균 항상성상태 Cmin과 AUC가 각각 33%, 18% 증가했으나 14-하이드록스-클레리트로마아신의 농도는 현저한 영향을 받지 않았다. 클레리트로마아신의 용량조절은 요구되지 않는다.

23) 클라신과 병용투여 시, 특히 고령자와 일부 신부전환자에서 클라신 독성이 보고되었으며 일부에서는 사망사례도 보고 되었다. 클라신은 CYP3A 및 유출운반체(efflux transporter)인 P-glycoprotein(Pgp)의 기질이다. 클레리트로마아신과 다른 마르코라이드계 항생물질은 CYP3A 및 Pgp를 억제하여 클라신에 대한 노출이 증가될 수 있으므로 병용 투여시 클라신 독성의 임상증상에 대하여 모니터링해야 한다.

24) 클레리트로마아신과 아타시비르로는 CYP3A의 기질이며므로 또한 저해제이며, 양방향 (bi-directional) 약물상호작용에 대한 근거들이 존재한다. 클레리트로마아신500mg 1일 2회와 아타시비르400mg 1일 1회를 병용투여하면 클레리트로마아신의 수치는 2배 증가하며 14-하이드록스-클레리트로마아신은 70% 감소하고, 아타시비르의 AUC는 28% 증가한다. 클레리트로마아신의 낮은 치료범위(therapeutic window)로 인하여, 정상적인 신기능을 가진 환자에서 클레리트로마아신의 용량 강사는 요구되지 않는다. 안전한 신기능(creatinine clearance 30~60 ml/min)을 가진 환자의 경우, 클레리트로마아신의 용량은 50% 까지 감소되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스(creatinine clearance)가 30 ml/min 미만인 환자에서 경우, 클레리트로마아신은 용량은 적절할 클레리트로마아신 처방에 따라 75% 까지 감소되어야 한다. 클레리트로마아신의 일 용량(1000mg)을 초과하는 경우, 프로테아제 저해제와 병용투여해서는 안 된다.

25) 클레리트로마아신과 시키비르로는 CYP3A의 기질이며므로 또한 저해제이며, 양방향 (bi-directional) 약물상호작용에 대한 근거들이 존재한다. 건강한 12명의 자환자를 대상으로 클레리트로마아신 500mg 1일 2회와 시키비르 (연결캡슐 1200mg 1일 3회)를 병용투여 한 결과, 시키비르의 항상성상태의 AUC와 Cmax수치는 단독 투여 시 보다 177% 및 187% 상승하였다. 클레리트로마아신 AUC와 Cmax수치는 단독 투여 시 보다 약 40% 상승하였다. 시험에 사용된 용량/시험에서 두 약물의 용량조절은 요구되지 않는다. 시키비르 연결 캡슐 제형을 이용한 약물상호작용 시험의 결과는, 연결 캡슐 제형을 사용했을 때의 용량에 대표하지 않는다. 시키비르를 단독 투여하여 수혈에 약물 상호작용 시험의 결과는, 시키비르를 단독 투여하였을 때의 용량에 대표하지 않는다. 시키비르를 리토나비어와 병용하여 투여했을 때에는, 리토나비어의 클라시드 프로피오네에 대해 잠재적인 영향에 대한 고려를 하여야 한다.

9. 일부 및 수유부에 대한 투여
1) 일부에 대한 안전성 데이터가 있지 않으므로 일부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.
2) 이 약은 모유 중으로 분비되므로 수유부에는 투여하지 않아서 투여하는 경우에는 수유를 중지한다. 영아가 시사 프리드로 치료 중이고 수유를 하고 있던 약물상호작용이 있을 수 있으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
1) 이 약 정제에 대한 12세 미만 소아에 대한 연구가 되어있지 않다.

2) 이 약 진정제에 대한 6개월 미만의 영아에 대한 연구가 되어있지 않다. 폐렴의 경우 이 약 과립에 대한 3년 이하의 약에 대한 연구는 없다.

3) 이 약의 20개월 미만 MAC 환자에 대한 연구결과를 없다.

4) 출생 직후 및 성장기 동물들 한 마리 이 약의 내약성은 성상 동물의 내약성과 유사하였다. 어린 동물은 금식 과량투여 시 보다 큰 정맥 주입 정맥도 불내성증을 나타내고, 적혈구, 혈소판, 백혈구와 경미한 강도를 나타낸다. 그러나 간, 신장, 폐 및 생식기 등에 대한 독성은 미 관찰되었다.

5) 소아 환자에 대해 펠로리딘에 및 페노바르비탈과 병용투여 하였을 때 이들 약물의 농도가 증가하여 과도한 진정작용이 관찰되었다. 원인과 효과에 대한 상관관계가 성립되지는 않았지만, 펠로리딘 및 페노바르비탈 농도에 대한 모니터링을 고려해야한다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 높은 혈중 농도가 지속될 수 있으므로 신중하게 투여한다.
2) 중증 신기능 부전을 가진 고령자에게 대해서는 용량조절을 해야한다.

10. 임상상자에서 대한 영향

1) ALT, AST, γ -GTP, ALP, LDH, 총 빌리루빈과 총 빌리루빈 수치를 상승시킨다.
2) BUN 지 및 혈청크레아티닌 상승, 백혈구수 감소, 프로트롬빈 시간(T) 길어질 수 있다.

3) 혈리콜린 파이리콜린 제균제인 시 주의하여야 한다. 랜소프라졸 등 프로톤 펌프 저해제나 또는 아목시시린, 클레리트로마아신 등 항생물질 병용 중 또는 투여 종료 직후에는 ^{14}C -오소호기시험 평정결과가 위양성으로 나올 가능성이 있으므로, ^{14}C -오소호기시험에 의해 제균평가를 실시하는 경우에는 이 약 투여 종료 후 4주 이후에 실시하는 것이 바람직하다.

11. 과량투여시의 처리

1) 중증 : 이 약의 과량투여로 위장관계증상이 나타났거나 또는 고지. 양극성장애병력이 있는 환자가 8g 과량복용 시 정신투여 변화, 작적활동, 자각활동, 자살충동증 나타났다는 보고가 있다.

2) 처리 : 과량투여로 인한 이상증상이 나타날 때에는 위세척, 보조적 방법 등으로 치료해야 한다. 다른 마르코라이드계 항생물질과 마찬가지로 혈액투석 또는 복막투석에 의한 효과는 기대되지 않는다.

12. 적응상의 주의

정성인대상의 약물동태적에서 현연구상마비무과 병용하는 경우 이 약의 흡수가 저하된다는 보고가 있다.

13. 보관 및 취급상의 주의

1) 냉장보관하지 않는다.

2) 실온보관, 차광보존

● 1일 허용량제한

아사프릴 함량을 WHO 권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정(가장한 최소량 사용)할 것.

60kg 성인 : 1일 최대복용량 2.4g

[저장법] 기밀용기, 실온(1~30도)보관

[포장단위] 70.48g/100ml.

● 본문을 구입할 때 사용기준이 경과하였거나 변질, 변색 또는 소손된 제제는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

● 본제제는 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

● 약의약품 용어설명 및 기타 저명한 약품물 정보는 온라인의약품정보시스템(<http://drug.meds.go.kr>)을 참조하십시오.

(이첨문서 작성일지 이후 변경된 내용은 www.seoulpharma.com이나 (080)780~931에서 확인할 수 있습니다.)

작성일자 : 2015.01.26

PM.102360(100)

[제조자] (대한제약주) 경기도 화성시 향남읍 제곡공단길 24

[제조업체] (주)서울제약 / 경기도 수원시 권선로 59