

First line therapy of Respiratory Tract Infection and Helicobacter pylori Eradication

헤라신정 250밀리그램

(클래리트로마이신)

Heracin Tab.

전문의약품	생동안료
분류번호(19) 기타의 항생물질제(복합항생물질제를 포함)	

본 약을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 본 첨부문서를 본 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

- 유효성분：클래리트로마이신(KP)..... 250mg(약7)
- 첨가제(타르산트)：황색D30, 황색D305, 황색D2
- 기타첨가제：셀룰, 모비돈, 폴리비드산신화규소, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 바닐린, 오파드라이노겔(O3B62434), 미립장셀룰로오스

[성상] 노란색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

－ 유효균종

황색포도구균, 폐렴연쇄구균, 스트렙토кокус 피오게네스(그룹 A-베타용혈성), 리스테리아 모노사이토제 리스, 스트렙토кокус 아일락티에(그룹 B), 스트렙토кокус 비리다니스, 인플루엔자균, 파라인플루엔자균, 오 락셀라 카탈라리스, 레기오넬라 뉴보릴라, 보르테렐 박테일레, 공작장필로리박테, 헬리코박터 파이로리, 임균, 동물 파스틸렐라균 병원균, 폐렴 미코플라스마, 클라미디아 트라코마티스, 클로스트리듐 퍼프린젠스, 펩토코커스 나이가, 프로피오나박테를 아크네, 박테로이데스 엘라나노제니쿠스, 미코박테를 아비움, 미코 박테를 인트라셀룰라

－ 적응증

하기도강염증：기관지염, 폐렴 등 상기도강염증：인두염, 부비염 등 피부 및 피부조직 감염증 미코박테를 아비움, 미코박테를 인트라셀룰라에 기인한 미코박테리아 감염증 십이지장궤양 환자의 헬리코박터 파이로리 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. 크레아티닌청소율이 30mL/min이하인 신부전 환자의 경우에는 용량을 절반으로 줄여야 합니다. 즉 1회 1회 1 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 애타부물, 클로파지 민, 리팜핀과 같은 다른 항미코박테리아제와 병용투여 하여야 합니다.
- － 십이지장궤양 환자의 헬리코박터 파이로리 박멸：14일간 이 약으로서 500mg(약가) 1일 3회와 오페 프라를 40mg 1일 1회 병용투여하고, 연속하여 14일간 오페프라를 40mg 1일 1회 투여합니다. 즉, 클래리트로마이신은 1회 500mg(약가) 1일 3회 14일간(1~14투여)하고, 오페프라를을 1일 1회 40mg을 28일간(1~28일)투여합니다.
- － 12세 이상의 소아는 성인과 동일, 12세 미만 소아는 클래리스트마이신 건조시약을 사용합니다.

[사용상의 주의사항]

- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 첨가제에 알러기반응이 있는 환자
2) 클래리트로마이신, 에리스로마이신 또는 마크로라이드계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자
3) 테트라진, 시사프리드, 피오질, 아스테미울, 토피라메를 투여 받고 있는 환자(클래리트로마이신 및(또는) 에리스로마이신과 병용투여 시 QT 연장 및 심부정맥이상(심실 빈맥, 심실세동, Torsades de pointes 포함)이 나타 나고)는 클래리트로마이신 및 에리스로마이신에 대해 이들 물질의 간섭이나 방해할 받기 때문인 것으로 외국의 시판 후 조사결과 보고되었다. 치명적이지 사적도 보고되었다.〔5.상호작용 참조〕
- QT 연장 또는 심실성 심부정맥(Torsades de pointes 포함)의 병력이 있는 환자
5) 중증 간장애 환자
6) 크레아티닌청소율이 30mL/min 이하인 신장애 환자(서방정에 한함).
7) 맥각알칼로제 및 그 유도제(에르그타민, 디하이드로에르그타민 등)를 투여 받고 있는 환자(맥각독성이 나타날 수 있다.)
8) 약발 및 수유부
9) 중추신경계 감염환자
10) 미졸라стин, 베르라딜을 투여 받고 있는 환자
11) 로바스타틴 또는 심바스타틴을 투여 받고 있는 환자(‘5. 상호작용 참조’)
12) 타카크렐로(ticagrelor)를 투여하고 있는 환자
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당불용 제제에 한함)

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 간장애 환자(주로 간을 통해 배설됩니다.)
- 중증도에서 중증의 심부전 환자(혈중농도가 상승할 수 있습니다.)
- 심할한 환자(QT 연장, 심실성 부정맥(Torsades de pointes 포함)을 일으킬 수 있습니다.)
- 고령자
- 다른 항생물질(마크로라이드계, 린코마이신, 클린다마이신, 클로라페니콜 등)를 투여 받고 있는 환자(그 치환성이 없습니다.)
- 보르모크리민, 카베콜린, 페르포라민, 에바스틴, 디도라로무스, 톨티라민, 할로판트론을 투여 받고 있는 환자
- 악열에 대한 알레르기가 있는 환자에 투여 시(특히 이 약의 성분과 유사한 기타 약물 투여 시) 신중하게 투여합니다.
- 이 약은 황색5(산성셀룰로오스 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

- 속, 아나필락시스양 증상：드물게 속, 아나필락시스양 증상(호흡곤란, 경련, 발작 등)을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타나지는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 과민반응：때때로 발진, 드물게 가려움, 두드러기, 경증의 피부발진, 폐만부종, 관립부종, 약물발진 등 이 나타나 수 있습니다.
- 소화기계：때때로 복부팽만감, 구역, 구토, 소화불량, 복통/복통감, 가스증, 설사, 구강내 미란, 상복부통 증(드물게 경련형태), 구갈, 입각성 치아변색, 드물게 혀장염, 이질이라제 증가, 미각이상, 식욕부진, 변비, 설변 색 등의 위장관 장애가 나타났다는 보고가 있습니다. 위약상대장염, 출혈성 대장염 등 혈변을 동반한 대장염 이 나타나 있으므로 관찰을 충분히 하고, 식욕부진, 황갈, 진한색의 대, 가려움증, 또는 복부압통 등 이 발생할 때는 즉시 의사에게 상담을 받아야하며 투여를 중지하고 코르티코이드의 투여 등 적절한 처치를 실시합니다. 만성 기관지염 및 급성 상악염의 급성악화로 관찰되었습니다.
- 치매：때때로 호산구 증가, 혈소판 감소, 발혈구 감소, 용혈성 빈혈, 백혈구 감소, 무구립구증 등이 나타나기도 하므로 정기적으로 검사하여 충분히 관찰을 하고, 이상반응이 나타나면 투여를 중지하는 등, 적절한 조치를 합니다.
- 중추신경계：어지러움, 우물, 미각이상, 후각이상, 불면, 드물게 불면, 악몽, 이명, 착각, 지남력장애, 환각, 정신병, 이인증, 경련(간질과대성, 간대성근경련증, 의식소실발작 등), 발작, 마비감 등 일각성 중추 신경계 이상반응이 나타났다는 보고가 있으나 이 약과의 관련여부는 밝혀지지 않았습니다. 행동변화, 중추행동증 이 나타났으나 약물투여를 중단하면 소실됩니다. 여러 가지 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타나지는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 피부：스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군의 투여 발견되기도 하므로 잘 관찰하고 이상반응이 나타 나는 경우에는 투여를 중지하고 부신과스테로이드의 투여 등 적절한 처치를 실시합니다. 알레르기성 자반 병이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처 치를 합니다. 시판 후 경험 중 ‘호산구증가와 전신성 증상을 동반한 악열 발진(DRESS：drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)이 나타났습니다.
- 간장：다른 마크로라이드계 항생물질과 마찬가지로 드물게 혈당을 동반하거나 또는 동반하지 않는 간 세포표지 효능검출증상 증, 간효소치의 증가를 포함한 간기능 장애가 나타났다는 보고가 있습니다. 이 러한 간기능장애는 종종일 수 있으며, 대체로 가역적일 수 있음. 몇몇 사망(fatal outcome)을 동반한 간 부전이 보고된 바 있으며, 이는 대체로 중증의 기저질환 및/또는 병용투여한 약제와 관련이 있었습니다. 전격성간염, AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP 상승, 총 빌리루빈 증가 등을 동반한 간기능장애, 황달, 간부 전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 식욕부진, 황갈, 진한색의 대, 가려움증, 또는 복부압통 등 과 같은 간염의 증상과 징후가 나타날 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 신장：드물게 혈청크레아티닌 상승이 일어났다는 보고가 있으나, 이 약과의 관련 여부는 밝혀지지 않았습니다. 드물게 복용량이 없을 때 BUN이 상승한다는 보고가 있습니다. 간질성 신염, 신부전, 췌장염 등이 보고되었습니다. 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근용해증 이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 실시하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처 치를 하는 등 횡문근용해증에 의한 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 주의합니다. 췌노 등의 약물이나 혈 청크레아티닌치 상승 등 신기능 저하가 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 신경과다증：드물게 설염, 구내염, 구강건조다증이 나타났다는 보고가 있습니다.
- 신전기제：다른 마크로라이드계와 같이 QT연장, 심실성빈맥, Torsades de pointes가 드물게 보고되었습니다.
- 기타：드물게 관태임, 두통, 미각이상, 가역적인 청각상실, 이명각상, 관절통, 근육통, 후각장애가 나타났다는 보고가 있습니다. 이명, 청각장애의 경우 일반적으로 투여를 중단하면 감소될 수 있으나 투여 연장기간 동안 1일 1g 이상 투여 시 다시 나타날 수 있습니다. 경구지혈당약물 또는 인슐린을 투여 받은 환자에서는 드물게 지혈증증이 나타났다는 보고가 있습니다. 시판 후 경험 중 횡문근용해증이 보고되었습니 다. 일부 횡문근용해증의 보고에서, 클래리트로마이신은 스타틴계, 피브레이트계, 콜레스, 또는 알로푸 리놀과 병용투여 되었습니.
- 콜키신과 병용투여시, 특히 고령자와 일부 심부전환자에서 콜키신 독성이 나타났다는 시판 후 보고가

있었습니다. 이들 환자 중 일부에서는 사망사례도 보고되었습니다.

- 만약기능이 저하된 환자에서 특정 검사에서 심각하게 비정상적인 수준(상한 호한 한한치)의 검사치를 분석하였을 때 1일 약 1000mg을 투여한 환자의 약 2-3%에서 AST 및 ALT가 심각하게 비정상적인 수준 으로 상승하고 백혈구와 혈소판수가 비정상적으로 낮았습니다. 또한 더 적은 수의 환자에서 BUN이 상승 하였습니다.
- 15) 클래리트로마이신과 관련이 있을 수 있다고 판단되는 이상반응을 전신조직분류와 다음과 같은 빈 도분류에 따라 아래 표로 나타내었습니다：매우 흔히(≥ 1/10), 흔히(≥ 1/100~< 1/10), 드물게(≥ 1/1000~<1/100), 그리고 not known(시판후조사에서 나타난 이상반응으로 데이터로부터 추정할 수 없습니 다). 각 칸에서 이상반응은 중대함이 평가가능한 경우 중대함이 큰 순서부터 기재하였습니다.

클래리트로마이신에 대해 보고된 이상반응					
전신조직분류	매우 흔히 ≥ 1/10	흔히 ≥ 1/100~< 1/10	드물게 ≥ 1/1000~<1/100	not known* (데이터로 부터 추정할 수 없음)	
감염 및 기생충침입			연조직염*, 칸디다증, 위양성*, 장염*, 필라리아	위약상대장염, 인독, 알은연조직염, 홍색색진	
혈액 및 림프계			백혈구감소증, 호중구감소증*, 호중성관상*, 호산구증가증*	무구립구증, 지혈성관증	
면역계 장애			아나필락시스양 반응*, 과민성	아나필락시스양 혈관부종	
대사 및 영양 장애			식욕부진, 식욕감소	지혈당증	
정신 장애		불면증	불안, 신경과민*, 소리지름*	정신정신 장애, 혼돈 상태, 이인증, 우울증, 지남력장애, 환각, 비정상적인 꿈, (abnormal dreams) 종종	
신경계 장애	미각이상, 두통, 미각이상		의식상실*, 운동이상증*, 비정상적인 헛기증, 졸음, 진전	경련, 미각소실, 이상후각, 후각상실	
귀 및 미로 장애			전정성 현기증, 청각장애, 이명	난청	
심 장애			심장정지*, 심방세동*, 심전도QT연장, 심부정맥, 심장확장성, 주기/수축, 심장확장성	Torsade de pointes, 심실성빈맥	
혈관 장애		혈관확장*		출혈	
호흡기, 흉부 및 증격 장애			천식*, 비출혈*, 폐색전증*		
간기능장애 이상		간기능장애 이상		간부전, 간세포성 황달	
피부 및 피부조직 장애		발진, 다한증	수포성 피부염*, 가려움, 두드러기, 반구진성 발진*	급성형장염, 허 변색, 치아 변색	
근골격 및 결합조직 장애			근육경직*, 근골격 경직*, 근육통*	횡문근용해*, 근육병증	
신장 및 비뇨기 장애			혈중크레아티닌 상승*, 혈중요산치 상승*	신부전, 신장염	
알반직 장애 및 투여부위상태	주사부위 정맥염*	주사부위부종*, 주사부위염증*	관태감*, 발열*, 무력증, 홍통*, 오한*, 피로*		
검사수치이상			알부민글로벌빈혈 이상*, 혈중 알칼리성 포스파타제 상승*, 혈중 락트산혈소산호스 상승*	국제표준화빈혈 (INR) 증가, 프로트롬빈시간 연장, 노 색 이상*	

* 이 항의 이상반응들은 불명확한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이므로, 그 빈도를 신뢰할 수 있도록 확립하거나, 이상반응과 약물노출량의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아닙니다.

1. 환자노출(patient exposure)은 클래리트로마이신에 대해 10day patient treatment days를 초과할 것으로 예상됩니다.

- *주사제형에 대해서만 보고된 이상반응
- *사방제형에 대해서만 보고된 이상반응
- *간지시벌제형에 대해서만 보고된 이상반응
- *속방제형에 대해서만 보고된 이상반응

- 일반적 주의
1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기 간만 투여하는 것이 바람직합니다.
2) 다른 항생물질과 같이 비감수성 세균 또는 진균에 의한 감염이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 항생물질을 투여를 합니다.
3) 이 약에 대해서 알레르기반응이 일어나는 경우에는 투여를 중지합니다.
4) 심각한 알레르기과대성, 간대성근경련, 코르티코이드가 필요할 수 있습니다.
5) 마크로라이드계를 포함한 거의 모든 항생물질은 중증에서 중증에 이르는 범위의 위약상대장염을 일으킨다는 보고가 있습니다. Clostridium difficile-관련 설사(CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 항생제의 사 용에서 보고되었으며, 경증상에서부터 치명적인 대장염에 걸쳐 나타났습니다. 이 약을 포함한 항생물 질 투여 환자들은 지속적인 설사가 나타나는 환자에 대한 진단이 중요합니다. 항생물질 사용에 의해 성내 세균군이 변화를 일으켜 클로스트리듐의 과잉번식을 일으킬 수 있습니다. 연구에 의하면 클로스트리듐 다 이피세에 의해 생산되는 독소가 항생물질관련 대장염의 주 원인으로 알려졌다. 중증의 위약상대장염으로 진 도되어 내지않된 치료를 시제해야 합니다. 경미한 위약상대장염은 투약중단에 의해 회복할 수 있습니다. 중 증중 또는 중증의 경우에는 속, 전해질, 단백질 보충 등의 처치를 하고 Clostridium difficile에 대해 임상적으 호과 있는 항생물질로 투여합니다. Clostridium difficile-관련 설사(CDAD)는 항생제의 사용에 이어 설사가 나타나는 모든 환자에 대해 고려되 어야 합니다. Clostridiumdifficile-관련 설사(CDAD)는 항생제 투여 후 2개월 이상 지난 이후에도 보고되었 으므로, 주의 깊은 환자역력 관리가 요구됩니다.
6) 미코박테를 아비움 복합감염(MAC) 치료를 위해 이 약을 투여 받는 HIV 양성 환자에 대한 일부 연구 결과 500mg 1일 2회 이상 고용도를 투여 받는 환자의 경우 생존율이 낮은 결과와 관찰되었습니다. 이 연구결과에 대한 해석은 되어있지 않으나, 이 약을 MAC의 치료 또는 예방인 경우에는 적정 용량인 500mg 1일 2회 투여량을 초과하여 투여하지 않습니다.
7) 간기능부전을 동반하거나 동반하지 않는 신기능부전 환자의 경우는 용량을 줄이고 투여 간격을 연장하 는 것이 적절합니다.

8) 다른 약과의 병용에 대한 주의사항에 대한 정보는 각 약물의 사용설명서를 참고하도록 합니다.

9) 빈맥 투여 및 장기연용으로 인해 대성균이 과잉증식 할 수 있습니다. 만일 교과대증이 발생하면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 대체요법을 실시합니다.

- 10) 소수의 환자에서서 헬리코박터 파이로리 균이 내성을 나타낸다는 보고가 있습니다.
- 11) 1일 16(약가) 또는 16(약가) 이상을 장기간 복용하면 이명 또는 청각둔화가 나타날 수 있으나 투여를 중지하면 회복될 수 있습니다.
- 12) 인과관계가 성립되지는 않았으나 일부에서 치아변색이 발생하였으며, 일반적으로 치과적 치료로 회복 될 수 있습니다.
- 13) 미코박테를 아비움 복합감염(MAC) 예방 및 치료를 위해 이 약을 투여 받는 HIV 양성 환자에서 내 성이 나타났다는 보고가 있습니다.
- 14) AIDS 및 다른 면역기능 저하된 환자는 미코박테리아 감염증에 대해 장기간 이 약을 투여 받으며 기 존 HIV나 병발질환으로 인해 이상반응과 이 약과의 관련성을 구분하기 어렵습니다.
- 15) 클래리트로마이신을 투여 받는 환자들에게서 중증 근육경직의 약화가 보고되었습니다.
- 16) QT 연장의 위험이 있으므로, QT 연장 및 torsades de pointes의 소인이 증가되는 것과 관련된 의학적 상태에 있는 환자에게 이 약을 사용할 시에는 주의를 기울여야 합니다.
- 17) 최근 생겨난 Streptococcus pneumoniae의 마크로라이드계에 대한 저항을 고려하여, 이 약을 지역사회획득 성폐렴(communitry-acquired pneumonia)의 치료에 처방 시 감수성 검사를 수행하는 것이 중요합니다. 원내획 득폐렴(hospital-acquired pneumonia)의 경우, 이 약을 적절한 추가적인 항생제와 병용하여 사용하여야 합니다.
- 18) 경증 또는 중증도의 피부 및 연조직 감염은 대개 Staphylococcus aureus와Streptococcus pyogenes에 의 해 일어나며, 이들은 마크로라이드계 내성이 있을 수 있으므로, 감수성 검사를 수행하는 것이 중요합니다.
- 19) 중증의 급성 과민성질환, 아나필락시스, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후, DRESS, Henoch-Schönlein 자반증 속이 일어날 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 병행게 실시하여야 합니다.
- 20) 이 약이 온전 또는 기계적조 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 약물투여와 함께 전정성, 비전 정성 현기증, 착란 및 지남력장애가 발생할 가능성이 있으므로, 환자가 운전 또는 기계적조작하기 전 이를 감안하도록 해야합니다.

5. 상호작용

- 1) 기타 내이독성이 있는 약물, 특히 아미노글리코사이드와는 병용투여하지 않습니다.
- 2) 테오필린 또는 카로바미제핀과 병용 투여하는 경우에는 이들 약물의 혈청농도가 증가한다는 보고가 있으므로 고령자의 테오필린을 투여하거나 테오필린 기저 농도가 상히 치료농도범위인 경우 테오필린의 혈 청 농도 모니터링을 고려하여 하여 경감효과와 병용투여 시 혈중농도 모니터링을 고려할 수 있습니 다. 테오필린사방정 6.5mg/Kg 또는 12mg/Kg과 12시간마다 이 약 250mg 또는 500mg을 병용투여한 임 상시험에서 테오필린의 항당성태 Cmax,Cmin과 혈중크레아티닌청소(AUC)이 약 20%증가했습니다.
3)① 시트코를 P450계로 대사되는 약물(와마린, 맥각알칼로제, 트리아졸람, 미다졸람, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 디스피라미드, 페니토인, 사이클로소포린, 헥소바비탈, 알펜타닐, 프로모 크립틴, 발프로에이트, 메살글라디나솔론, 실디나필, 빈볼라스타틴, 알프라졸람, 아스테미울, 카르바마제핀, 실로스타를, 시사프리드, 오메프라졸, 피오질, 퀴니딘, 리파부틴, 타크로리무스, 테르페나딘, 토피라덴과 병용 투여 하는 경우에는 다른 마크로라이드계 항생물질과 같이 이들 약물의 혈청농도를 상승시킬 수 있습니다.
② 에카비렌츠, 네비라핀, 리팜핀진, 리파부틴 및 리파퀀틴과 같은 시트코를 P450 대사제의 강력한 유 도제들은 클래리트로마이신의 대사를 촉진하여 클래리트로마이신의 혈청 농도를 낮추는 반면, 미생물 학적으로 활성이 있는 대사이전 14-OH-clarithromycin의 혈청 농도를 상승시킵니다. 클래리트로마이신과 14-OH-clarithromycin의 미생물학적 활성은 다른 세균과 다해 다르거나나타므로, 위의 효소 유도제 들과 클래리트로마이신을 병용 투여하면 의도한 치료효과를 나타내지 못할 수 있습니다.
③ CYP3A의 유도제가 되는 약물들(예, 리팜파진, 페니토인, 카로바미제핀, 페노바비탈, St. John's wort)이 이 약의 대사를 유도할 수도 있습니다. 이는 이 약의 치료농도범위이하 농도(sub-therapeutic level)로 이어져 약효감소가 일어날 수 있습니다. 또한, 이 약의 CYP3A 억제제들과 같이하여 CYP3A 유 도제의 혈청농도가 증가할 수 있으므로 이를 모니터링하는 것이 필요할 수도 있습니다.(투여된 CYP3A 유도제에 관련된 허가사항을 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 약물들의 병용투 여는 약물농도의 상승과 연관하여 병용 투여한 약물의 치료효과와 이상반응의 증가 및 연장을 일으킬 수 있습니다. 클래리트로마이신은 CYP3A 효소의 기질로 알려진 약물, 특히 중증 안전역 (예:카르바미제핀)을 가지고/또는 이 효소에 의해 주로 대사되는 다른 약물을 투여 받고 있는 환자의 경우 주의 깊게 사되있 어야 합니다. 가능한 경우 용량 조절이 고려될 수 있으며, 클래리트로마이신을 투여 받고 있는 환자들은 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물의 혈청 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 합니다.

- ① 테르페나딘과 병용투여하는 경우에는 드물게 QT 연장, 심실성 부정맥(Torsades de pointes 포함), 심실정지(사방 포함), 심실성 빈맥, 심실세동 등의 심혈관계 이상반응이 나타났다는 보고가 있으므로 병용 투여하지 않습니다. 아스테미울과 다른 마크로라이드계 항생물질을 병용투여하는 경우에도 유사한 결 과가 나타났다는 보고가 있습니다.
- ② 시사프리드와 병용투여하는 경우에는 시사프리드 농도가 증가하였다는 보고가 있습니다. 이로 인해 QT 연장과 심실성 빈맥, 심실세동 및 Torsades de pointes를 포함한 부정맥으로 될 수 있습니다. 유사 한 효과가 피오질의 병용투여 시 나타났다는 보고가 있으므로 병용투여하지 않습니다.
- ③ 이 약과 로바스타틴 또는 심바스타틴과의 병용투여는 금기입니다. 다른 마크로라이드계 약물과 같 이, 이 약도 HMG-CoA reductaseinhibitor의 농도를 증가시키는 것으로 보고되었습니다. 이 약물들 병 용투여하는 환자들에서서 드물지만 횡문근용해증이 보고되었습니다. 환자들은 근육병증의 징후와 증상 증을 모니터링 해야 합니다. 이 약과 아토르바스타틴 또는 로바스타틴을 병용투여 하는 환자들에서 서도 또한 횡문근용해증이 드물게 보고되었습니다. 클래리트로마이신은 병용할 때, 아토르바스타틴 또는 로바스타틴의 가장 가능한 최저 용량을 투약해야 합니다. 스타틴 용량의 조절이나 CYP3A 대사에 영 향이 없는 스타틴(예, 플루바스타틴 또는 프라바스타틴)의 사용을 고려하여 합니다.
- ④ 미다졸람과 클래리트로마이신정제(500mg 1일 2회 투여를 병용투여 했을 때, 미다졸람 AUC는 정맥 투여 후 2.7배, 경구 투여 후 7배 증가하였다. 미다졸람과 클래리트로마이신을 경구로 병용투여하 서는 연입니다. 미다졸람과 클래리트로마이신을 정맥으로 병용투여 했을 때, 용량 조절을 위하여 환자 를 면밀히 모니터링 하여야 합니다.
- 트리아졸람과 알프라졸람을 포함한, CYP3A로 대사되는 다른 벤조디아제핀류에도 같은 주의사항이 적용됩니다. CYP3A에 의해 대사되지 않는 벤조디아제핀류(예:치아페, 니트리지페, 로리제페)에는, 클 레이트로마이신과의 상호작용은 임상적으로 중요하지 않습니다.
- 외국의 시판 후 조사에서 이 약과 트리아졸람 병용투여 시 졸음, 착란과 같은 중추신경계 영향이 보고 되었습니다. 중추신경계의 약리학적 활성이 증가된 환자는 모니터링이 요망됩니다.
- ⑥ 퀴니딘 또는 디스피라미드와 병용투여하는 경우 Torsades de Pointes가 발생했다는 시판 후 보고가 있었습니다. 이들 약물의 혈중농도와 QT 연장에 대해 심전도를 모니터링합니다.
- 시판 후 조사에서 디스피라미드와 병용투여 하는 경우 지혈당증이 발생했다는 보고가 있었다. 따라서 투여 중 혈당을 모니터링 하여야 한다.
- ⑥ 에르고타민 또는 디하이드로에르그타민과 병용투여하는 경우 사지 및 중추신경계를 포함한 조직의 혈 관경련 및 혈할과 같은 증상을 특징으로 하는 급성 에르고트 독성이 나타날 수 있습니다. 클래리트로마 이신과 이 약물들의 병용투여는 금기입니다.
- ⑦ 실디나필, 타달라필, 비테라필 등 거의 모든 포스포디에스테라제 제제제들은 적어도 일부본 CYP3A에 의해 대사되며, CYP3A는 병용투여 된 클래리트로마이신에 의해 저해됩니다. 위 약물들과 클래리트로 마이신의 병용투여는 포스포디에스테라제 저해활동의 상승을 야기할 것입니다. 클래리트로마이신과 위 약물들을 병용투여하는 경우, 위약물들의 용량 감소를 고려하여야 합니다.

5) 다국산은 유출운반자(efflux transporter)인 P-glycoprotein(Pgp)의 기질로 여겨집니다. 클래리트로마이 신은 Pgp를 저해하는 것으로 알려져 있습니다. 클래리트로마이신과 다국산을 병용 투여했을 때, 클래리 트로마이신에 의한 Pgp의 저해는 다국산 수치의 상승을 야기합니다.

다국산의 혈청농도를 상승시킨다는 보고가 있으므로 CYP3A와 병용투여를 하는 경우에는 다국산의 혈청 농도를 모니터링합니다. 일부 환자에서는 치명적일 수 있는 부정맥을 포함한 다국산 독성과 일치하는 임 상증상이 나타났습니다.

- 8) HIV 감염 성인 환자에게 이 약과 지도부딘을 경구로 병용투여하는 경우에는 지도부딘의 흡수를 방해 하여 지도부딘 농도 항정상태를 저하시킵니다. 이 약은 동시 투여한 경우 지도부딘의 흡수를 방해하는 것 으로 나타났으며 이 약과 지도부딘의 투여 간격을 두면 이 상호작용을 대부분 피할 수 있습니다. 이 약과 지도부딘 또는 디데옥시사이노신을 병용투여한 소아 HIV 환자에서는 이러한 상호작용이 관찰되지 않았습니 다. 성인 HIV 환자에서는 디다노시나제의 병용투여에 대해 통계적으로 유의한 영향은 없었습니다.
- 7) 만소프라졸과 병용투여하는 경우에는 혈청 농도가 경미하게 상승한다는 보고가 한 건이 있었으나, 용 량 조절 등에 대한 결과를 뒷받침할만한 자료는 없습니다. 간경한 성인에 대해 8시간마다 클래리트로마이 신 500mg과 1일 1회 오페프라졸 40mg을 병용투여 하였을 때 항정상태 오페프라졸의 Cmax,AUC0-24와 T1/2) 각각 30%, 89%, 34% 증가했습니다. 평균 24시간 내 위장 pH가 오페프라졸 단독투여 시는 5.20이 고 이 약과 병용 투여했을 때는 5.70이었습니다.
- 8) 리파부틴 또는 리팜핀과 병용투여하는 경우 클래리트로마이신 농도가 감소됩니다. 클래리트로마이신은 리파부틴의 혈청 및 조직 내 농도를 증가시켜 독성을 증가시킬 수 있고, 포도당혈의 위험성을 증가를 조해 하였습니다.
- 9) 리토나비르와 병용투여하는 경우에는 클래리트로마이신의 대사를 현저히 방해한다는 약물동태학 연구 보고가 있습니다. 클래리트로마이신의 치료영역이 넓기 때문에 신기능이 정상인 환자에 대해서는 용 량감소가 필요하지 않으나 신부전 환자는 다음과 같이 용량조절이 필요합니다. 즉 크레아티닌청소율이 30~60mL/min인 환자는 용량을 50% 줄여서 사용하고, 크레아티닌청소율이 30mL/min 이하인 환자는 75% 줄여서 사용합니다. 리토나비르와 병용투여 시 클래리트로마이신의 용량을 1g/일을 초과하지 않습니다. 인디나비르와 병용투여 시에는 대사상호작용이 나타난다는 보고가 있습니다. 그러나 신기능이 정상인 환자에서 대해서는 용량조절이 필요하지 않습니다.
- 10) 신부전 환자에서 리토나비르를 다른 HIV 프로테아제 억제제(아타자비르, 사퀴나비르 포함)에 대한 약동학 강화제(pharmacokinetic enhancer)로서 사용할 경우, 유사한 용량조정을 고려하여야 합니다.
- 11) 타크로리무스와 병용투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈청농도를 증가시켜 독성을 증가시킬 수 있습니다.
- 12) 아목시실린 및(또는) 오메프라졸을 병용투여하는 경우에는 각 약물에 대한 사용상의 주의사항, 약물상 호작용 등을 참고하십시오.
- 13) 크레아티닌청소율이 25mL/min 이하인 환자에게 구연산리나티딘 비스수소염과 병용하는 것은 바람직 하지 않습니다. 급성프로미르증의 병력이 있는 환자에서는 구연산리나티딘 비스수산과 병용하지 않습니다. 구연산리나티딘비스수산과 병용투여 시 혈청 라나티딘의 농도는 57% 상승, 혈중 비스수산 최저 농도는 48% 상승하였으 14-하이드록사-클래리트로마이신의 농 도는 31% 증가했었다 이는 임상적 의의가 없습니다.
- 14) 클래리트로마이신과 이트라코나졸은 CYP3A의 기질이며서 또한 저해제이며, 양방향 약물 상호작용을 일으킵니다. 클래리트로마이신은 이트라코나졸의 혈청 농도를 증가시키며, 이트라코나졸은 클래리트로마이 신의 혈청 농도를 증가시킵니다. 이트라코나졸과 클래리트로마이신을 병용 투여하면 환자는 약물학적 활성 의 증가 또는 연장의 징후에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 합니다.
- 15) 경구용 혈당강화제(예: 설모날유리당계 약물) 그리고/또는 인슐린과 병용 투여 하는 경우에는 현저하게 저혈당이 나타날 수 있습니다. 나비글리제올, 피오글리제올, 페마글리제올, 로지글리제올과 병용시, 클래리트로마이신에 의해 CYP3A 효소가 저해될 수 있으며, 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 혈당증 조의강제

- 모니터링 하도록 합니다.
- 16) 펠로디핀과 병용 투여하는 경우에는 약물배설이 지연되어 약물효과가 상승될 수 있으므로 주의합니다.
- 17) 베르라딜, 미졸라стин, 에바스틴과 병용 투여하는 경우에는 심실운동, 특히 Torsades de pointes 장애 의 위험이 있습니다.
- 18) 카베콜린, 페르글리드와 병용 투여하는 경우에는 과다투어 시 작용이 증가하고 혈장농도가 증가될 수 있습니다.
- 19) 톨티로딘과 병용 투여하는 경우 톨티로딘을 신진대사가 느린 환자에서 과다투어 시 톨티로딘의 혈청 농도가 증가할 수 있습니다. 톨티로딘의 주요 대사 경로는 시트코를 P450의 2D6 isoform(CYP2D6)이나, CYP2D6가 결여된 집단에서는 CYP3A로 대사되는 것으로 확인되었습니다. 이러한 집단에서 CYP3A를 저 해하면, 톨티로딘 혈청농도의 증대된 상승이 야기되었습니다. CYP2D6에 대해 약한 대사를 가진 집단 (CYP2D6 poor metabolizer)에게 클래리트로마이신과 같은 CYP3A 저해제를 병용하는 경우, 톨티로딘의 용 량 감소가 요구됩니다.
- 20) 할로판트린과 병용 투여하는 경우에는 심실운동, 특히 Torsades de pointes 장애의 위험이 있으므로 가능한 경우 QT 검사를 미리 실시하거나 심전도를 모니터링 감측합니다.
- 21) INR(국제정상화비율)의 변화：이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여 받은 환자에서 항 응고제의 증가가 보고되었습니다. 감응성질환(그리고) 혈중성 과정을 동반한, 환자의 연령과 일반적신 상태는 위험요소가 됩니다. 이 약과 와파린을 병용투여 했을 때, 심각한 출혈의 위험이 있고, INR과 프로트롬빈 시간의 현저한 증가가 있었습니다. 이 약과 경구용 항응고제를 병용투여할 때는 INR과 프로트롬빈 시간을 자주 모니터링하여야 합니다. 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절합니다. 항생물질 의 일부 병용, 특히 플루우오퀴놀론, 마크로라이드, 사이클린, 코트릭스테로이드와 일부 세팔로스포린의 경 우는 다 실패한다.

- 22) 혈당강화제(예:페디핀, 염산베라파필 등)와 병용 시 주의합니다. 클래리트로마이신과 베라파필을 병용 하는 환자에서서 저혈당, 사해성 부정맥 및 유산증 (lactic acidosis)이 관찰되었습니다.
- 23) 간경한 지만제에 대해 프로루카를 200mg 1일 1회와 클래리트로마이신 500mg 1일 2회 병용 투여했 을 때 이 약의 평균 항당성태 Cmin과 AUC) 각각 33%, 18% 증가했으나 14-OH-클래리트로마이신의 농 도는 현저한 영향을 받지 않았습니다. 클래리트로마이신의 용량조절은 요구되지 않습니다.
- 24) 콜키신과 병용투여 시, 특히 고령자와 일부 심부전환자에서 콜키신 독성이 보고되었으며 일부에서는 사망사건도 보고되었습니다. 콜키신은 CYP3A 및 유출운반자(efflux transporter)인 P-glycoprotein(Pgp)의 기질입니다. 클래리트로마이신과 다른 마크로라이드계 항생물질을 CYP3A 및 Pgp를 억제하여 콜키신 에 대한 노출이 증가될 수 있으므로 병용투여시 콜키신 독성의 임상증상에 대하여 모니터링해야 합니다. 콜키신은 Pgp 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 복용하는 신 장애 또는 간 장애에 금기/기므로, 이런 환자에게 콜키신과 이 약을 병용투여해서는 안 됩니다.
- 25) 클래리트로마이신과 아타자나비르의 CYP3A의 기질이며서 또한 저해제이며, 양방향 (bi- directional) 약물상호작용에 대한 근거들이 존재합니다. 클래리트로마이신(500mg 1일 2회)과 아타자나비르(400mg 1일 1회)를 병용투여하면, 클래리트로마이신의 수치는 2배 증가하며 14-OH-클래리트로마이신은 70% 감소 하고, 아타자나비르의 AUC는 28% 증가합니다. 클래리트로마이신의 넓은 치료범위(therapeutic window)로 인하여, 정상적인 신기능을 가진 환자에게 클래리트로마이신의 용량 감소는 요구되지 않습니다. 온건한 신기능(creatinine clearance 30~60 mL/min)을 가진 환자의 경우, 클래리트로마이신의 용량은 50% 까지 감소되어야 합니다. 크레아타닌 클리어런스(creatinine clearance)가 30 mL/min 미만인