

防治黴靜脈凍晶注射劑 FUNGIZONE Intravenous Injection (Amphotericin B)

1 成分

防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE) (Amphotericin B注射劑)含有amphotericin B，是一種取自*Streptomyces nodosus*菌株的抗真菌多烯抗生素。

各藥瓶含有一個無菌、非熱裂解性(nonpyrogenic)、凍乾的塊狀物(加工製造後，一部分可能會變為粉末)，且含有50 mg的amphotericin B。結晶性amphotericin B無法溶解於水中；因此，加入去氧膽酸鈉後形成的混合物可使抗生素溶解，藉以在重新調製後提供膠體分散以進行靜脈注射。

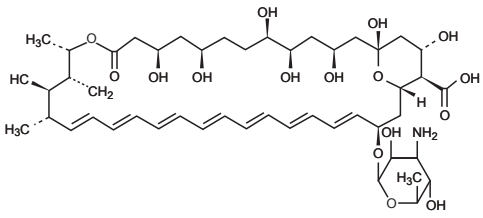
在製造時，以氮氣取代藥瓶中的空氣。

物理化學資訊

學名：Amphotericin B

化學名：[1R (1R， 3S， 5R， 6R， 9R， 11R， 15S， 16R， 17R， 18S， 19E， 21E， 23E， 25E， 27E， 29E， 31E， 33R， 33R， 35S， 36R， 37S)]-33-[(3-Amino-3', 6'- diideoxy-β-(D-mannopyranosyl)oxy)-14', 39-dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta - 19', 21', 23', 25', 27', 29', 31'- heptaene-36-carboxylic acid

化學結構：



分子式：C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量：924.10

2 適應症

黴菌性感染症、對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法

說明：

防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE) (Amphotericin B注射劑)應主要用於治療罹患進行性及有致命危險之黴菌感染患者。這種強效藥物不應該用於治療非侵襲性黴菌病，例如嗜中性白血球數目正常患者的鵝口瘡、陰道念珠菌病及食道念珠菌病。

防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)專供治療可能致命的黴菌感染：麴菌病(aspergillosis)、隱球菌病(cryptococcosis)、串菌病[torulosis])、北美芽生黴菌病(North American blastomycosis)、全身性念珠菌病、球孢子菌病(coccidioidomycosis)、組織漿菌病(histoplasmosis)、接合菌病(zygomycosis)，包括由棘子囊黴菌屬(Absidia)、白黴屬(Mucor)、酒麴菌屬(Rhizopus)之易感黴菌引起的白黴菌病，及Conidiobolus和Basidiobolus相關易感黴菌引起之感染，以及孢子絲菌病(sporotrichosis)。

Amphotericin B 可用於治療美洲黏膜皮膚利什曼病(American mucocutaneous leishmaniasis)，但不是基本治療的首選藥。

「發燒重度嗜中性白血球缺乏症」係指嗜中性白血球之絕對值小於500 cells/mm³以下或白血球小於1000 cells/mm³以下，持續達96小時，引起發燒(>38°C)之現象。

3 用法、用量

****確認產品名稱與劑量****

注意：無論在哪一種情況之下，每日劑量絕對不可以超過1.5 mg/kg。Amphotericin B劑量過高可能會導致潛在致命性的心跳或心跳呼吸停止。(參閱【警告與注意事項及過量】)。

防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)必須以緩慢靜脈輸注給藥。靜脈輸注應當遵守靜脈注射治療的一般注意事項，並以2至6小時的時間(視劑量而定)給藥(參閱【警告與注意事項】)。推薦靜脈輸注濃度為0.1 mg/mL (1 mg/10 mL)。

由於患者的耐受性差異很大，amphotericin B的劑量必須因人而異，並且依照患者的臨床狀態加以調整(例如感染部位及嚴重度、病原菌、心臟與腎功能等)。

以20-30分鐘的時間，給予單次靜脈注射測試劑量(1 mg加入20 mL 5%葡萄糖溶液)可能比較好。應當每隔30分鐘記錄患者的體溫、脈搏、呼吸、血壓、持續2至4小時。

心臟與腎功能良好，且對測試劑量耐受性良好的患者，一般可由每日0.25 mg/kg的起始劑量開始治療。然而，罹患嚴重且迅速進展的黴菌感染患者，可由每日0.3 mg/kg的起始劑量開始治療。心臟與腎功能受損或對測試劑量產生嚴重反應的患者，則應由低劑量開始治療(如每日5至10 mg)。

根據患者的心臟與腎功能狀態(參閱【警告與注意事項】)，可以每日增加5至10 mg，慢慢使劑量達到每日0.5-0.7 mg/kg的最終劑量。

現有的資料還不足以界定根除特定黴菌所需要的總劑量及治療期間。目前還不知道最適當的劑量為何。**於較不敏感病原菌所造成之嚴重感染中**，每日總劑量可達1.0 mg/kg；如果是隔日給藥，則每日總劑量可至1.5 mg/kg。

孢子絲菌病：Amphotericin B治療長達9個月，總劑量高達2.5 g。

麴菌病：Amphotericin B治療長達11個月，總劑量高達3.6 g。

鼻竇藻菌病(Rhinocerebral phycomycosis)：這種爆發性疾病通常會伴隨糖尿病性酮酸血症出現，因此，必須恢復控制糖尿病，好讓防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)治療成功。反之，較常伴隨血液惡性病出現的肺藻菌病(pulmonary phycomycosis)，卻常是屍體剖檢的意外發現。Amphotericin B治療鼻竇藻菌病的推薦累積劑量至少應當是3 g。雖然3至4 g的總劑量偶爾會引起持久的腎功能不全，它卻是臨床證實有深部組織感染時的合理最小治療劑量。由於鼻竇藻菌病通常迅速致死，所以治療方式必須比治療其他較不嚴重的黴菌病的方式更積極。

對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法，推薦靜脈輸注濃度為1 mg/kg/day (1 mg/10 mL)。同時應密切觀察靜脈輸注相關的不良反應及腎毒性，以此考量替代治療的必須性。

溶液的製備及處置

依照下列方式重新配製：製備amphotericin B 5 mg/mL的起始濃縮液，使用無菌針頭(最小直徑：20號)及針筒，迅速將10 mL 不含抑制劑的無菌注射用水直接加入冷凍乾燥藥塊中。立即搖搖小瓶，直到形成澄清膠狀溶液為止。然後濃度為0.1 mg/mL的amphotericin B輸注溶液，可使用pH值超過4.2的5%葡萄糖溶液進一步稀釋(1:50)而得。每個葡萄糖注射液容器在使用之前，都必須確認其pH值。市面販售之葡萄糖注射液的pH值通常超過4.2；但是，假如pH值低於4.2，則應先在葡萄糖注射液中添加1或2 mL的緩衝劑，才可用來稀釋amphotericin B的濃縮液。推薦緩衝劑具有下列成分：

二鹽基性磷酸鈉(無水)	1.59 g
單鹽基性磷酸鈉(無水)	0.96 g
注射用水	足量100.0 mL
緩衝劑在加入葡萄糖注射液之前必須先滅菌，可以使用細菌留滯石、墊或膜過濾，也可在15磅壓力(121° C)下，以高壓蒸氣滅菌30分鐘。	

注意：所有的處理都必須嚴格遵守無菌技術，因為本藥及給藥器材皆不含防腐劑或抑菌劑。所有進入小瓶或稀釋液的動作，都必須以無菌針頭進行。不可使用鹽液來重新配製本藥。使用推薦稀釋液以外的稀釋液，或使用含有抑菌劑(如苯甲醇)的稀釋液，會使本藥產生沉澱。如果起始濃縮液或輸注液出現沉澱或異物，則不可使用。Amphotericin B靜脈輸注可以使用管線中濾膜；然而，濾膜的平均小孔直徑不得小於1.0微米(micron)，以確保抗生素膠溶液能通過濾膜。

4 禁忌

本產品禁用於已知對amphotericin B或該處方其他成分過度敏感的患者，除非依醫師判斷，需要治療的病況已危及生命，且只有amphotericin B療法才可能治癒。

5 警告與注意事項

5.1 藥品特殊警告和注意事項

對於有潛在生命威脅的真菌疾病，Amphotericin B可能是唯一有效的療法。在這種情況下，必須在其挽救生命的可能效益，與危險的有害副作用之間取得平衡。

Amphotericin B應僅能以靜脈注射使用，且需由經過醫學訓練的人員，為病患密切進行臨床監測。應予以保留的治療對象為：易因生物體而遭受惡化型(progressive)且具生命潛在威脅性真菌感染的患者(請參閱2適應症)。

小心注意避免不小心使防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)過量，過量可能會導致潛在致命性的心跳停止或心跳呼吸停止。若處方劑量超過1.5 mg/kg，請於使用前確認藥品名稱和劑量。(請見3用法、用量以及8過量。)

靜脈注射amphotericin B所常見的急性反應包括冷顫、發燒、厭食、噁心、嘔吐、頭痛、肌痛、關節痛和低血壓。

小於1小時的快速靜脈注射，已發現和高血鉀症及心律不整有關(尤其是在腎功能不全的患者身上)，因此應加以避免(請見3用法、用量)。

在接受全身放射治療的病患身上，曾有大腦白質病變的報告。在使用amphotericin B療法期間，應定期監測腎功能(請見7不良反應)。也建議定期監測肝功能、血清電解質(尤其是鎂和鉀)和血球計數。應以實驗室檢測結果為依據，進行後續的劑量調整。

只要中斷藥物超過7天，應從最低劑量濃度開始恢復治療(如：體重的0.25 mg/kg)，並依用法、用量所列舉的內容逐漸增加。

5.2 懷孕與哺乳

根據在動物中進行的生殖研究，並未發現因注射amphotericin B而對胎兒造成影響的證據。已對懷孕婦女使用amphotericin B注射成功治癒全身黴菌感染，且對胎兒並無明顯的影響，但通報的案例數較小。由於無法每次都從動物生殖研究來推論人類的反應，且在懷孕婦女中缺乏有良好對照組的適當研究，故對懷孕婦女應小心使用此藥，且只有在對母親的潛在效益大於對胎兒的潛在風險時，才可使用。

對懷孕大鼠腹腔內使用劑量高達3.75 mg/kg/day的藥物進行研究，其中並未發現不良的畸形。對懷孕兔子使用劑量高達1.5 mg/kg/day之藥物進行靜脈注射，研究中並未發現造成畸形的可能性。新生兒存活率在使用amphotericin B進行治療的動物中，為劑量相依型(dose-dependent)，這可能與去氧膽酸助溶劑有關。在使用藥物治療的動物身上，並未觀察到在妊娠、存活力或哺乳方面有顯著的影響。在這些研究中對小狗進行肉眼觀察，並未發現任何明顯的毒理學作用。

在懷孕大鼠中使用劑量200 mg/kg/day (人類劑量的36倍)之amphotericin B口服懸液劑，已證明會導致顯著較高的胎死率。並未觀察到胎兒異常的徵兆。使用50 mg/kg/day (人類劑量的9倍)和100 mg/kg/day (人類劑量的18倍)時，可在懷孕的兔子身上觀察到死亡案例的增加。在這些劑量下的出生

數也隨之減低，且有一例死產發生於較低的劑量中。並未觀察到致命性的異常。

並不清楚amphotericin B是否會分泌至人乳中。同樣地，如果有的話，和口服吸收程度的資料亦會有所衝突。因為許多藥物會分泌至人乳中，且考量amphotericin B的潛在毒性，建議哺乳的母親應停止哺乳。

5.3 兒童使用

尚未透過適當設計以及完善對照組試驗，建立使用於孩童病患身上的安全性和有效性。曾經在兒童患者中治療全身黴菌感染，且並無異常的副作用報告。

6 和其他藥品的交互作用以及其他交互作用形式

合併使用時，下列藥物可能會與amphotericin B具有交互作用：其他腎毒性藥物(如cisplatin、pentamidine、aminoglycosides和cyclosporine)有增強腎毒性的可能性，因此合併用藥時應極度小心。

白血球輸血：雖然在所有試驗中均未觀察到，曾在白血球輸血期間或之後不久，給予amphotericin B的患者身上，觀察到急性肺部反應；因此，建議應盡可能拉長這些輸血的間隔時間，並監測肺功能。

低血鉀症可能會增加藥物的效力或毒性(如：毛地黃配糖體、骨骼肌鬆弛劑和抗心律不整藥物藥物)。

6.1 其他藥物對防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)的作用

皮質類固醇和促腎上腺皮質激素(ACTH)可能會出現amphotericin B誘發的低血鉀症。

6.2 防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)對其他藥物的作用

Flucytosine：合併使用可能會透過增加細胞吸收和/或傷及腎排泄功能，而增加flucytosine的毒性。

7 不良反應

雖然某些病患可以順利耐受完整靜脈注射劑量的amphotericin B，大部分將會產生某程度的不耐受性(intolerance)，尤其是治療開始的期間內。可使用阿斯匹靈、其他解熱藥(如：acetaminophen)、抗組織胺或antiemetics改善耐受性。Meperidine (25 to 50 mg IV)曾使用於某些病患身上，藉以減低使用amphotericin B療法後的冷顫持續時間或強度。在使用amphotericin B期間或之前不久，靜脈注射少量腎上腺皮質類固醇，可能有助於減少發燒反應。可將這種皮質類固醇療法的劑量和時間維持至最低(請參閱6.1和其他藥品的交互作用以及其他相互作用形式、其他藥物對防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)的作用)。

加入肝素(每輸注1000單位)，旋轉注射部位，使用兒童頭皮-靜脈針頭，以及每兩天一次治療，或許能減少血栓性靜脈炎的發生率。化療藥物外漏可能會引起化學刺激。

最常觀察到的不良反應為：

一般性的(全身) 發燒(有時伴隨打冷顫，通常發生在開始治療後15至20分鐘)；不舒服；體重減輕

胃腸	厭食；噁心；嘔吐；腹瀉；消化不良；上腹部抽痛痛
血液學的	正血色性、正血球性貧血
局部	注射部位疼痛，伴隨或未伴隨靜脈炎或血栓性靜脈炎
肌肉骨骼	全身性的疼痛，包括肌肉和關節痛
神經學的	頭痛
腎	腎功能下降和腎功能異常包括：氮血症、血清肌酸酐上升、低血鉀症、尿比重過低、腎小管性酸血症和腎鈣質沉積症。這些通常在終止治療後可獲得改善。然而，時常發生某些永久性的傷害，尤其是在大量接受amphotericin B (累積量超過5 g)的病患身上。合併利尿劑療法，可能易發生腎功能障礙，而恢復或補充鈉離子，或許能減低腎毒性的發生率。

曾有下列不良反應的通報：

一般性的(全身)	潮紅
過敏	類過敏和其他過敏反應
心血管	心跳停止；心律不整，包括心室顫動；心臟衰竭；高血壓；低血壓；休克

皮膚性的

皮疹，尤其是斑狀丘疹；搔癢症。曾在銷售後調查中收到皮膚脫屑、中毒性表皮壞死症和非常罕見的史蒂文一強森症候群的報告。

胃腸	肝功能檢測異常；黃疸；急性肝衰竭；出血性腸胃炎；解黑便
血液學的	顆粒性白血球缺乏症；凝血缺陷；血小板減少症；白血球減少症；嗜伊紅性白血球過多症；白血球增多症

神經學的	痙攣；聽力損失；耳鳴；暫時性眩暈；視線模糊或視視；周邊神經病變；腦病變(請參閱5.1警告與注意事項、藥品特殊警告和注意事項)；其他神經學症狀
肺部	呼吸困難；支氣管痙攣；非心臟性肺水腫；過度敏感性肺炎

腎	低鎂血症；高血鉀症；急性腎衰竭；無尿症；少尿症。在銷售後調查期間，曾有腎源性尿崩症的報告。
---	---

7.1 臨床經驗 (請參閱7不良反應)。

7.2 銷售後經驗 (請參閱7不良反應)。

8 過量

Amphotericin B劑量過高可能會導致潛在致命性的心跳或心跳呼吸停止。如果懷疑劑量過高，應終止治療並監測病患的臨床狀態(如：心跳呼吸、腎和肝功能、血液學狀態、血清電解質)，並給予需要的支持性療法。Amphotericin B不可進行血液透析。於重新引入治療前，病患的病況應達穩定(包括矯正電解質缺乏等)。

9 藥理學性質

9.1 作用機轉

Amphotericin B為抑菌劑或殺菌劑，取決於體液濃度和黴菌的易感性。此藥物結合至易感性黴菌之細胞膜的固醇，並導致細胞膜的永久變化，使胞內成分滲漏出來。哺乳類細胞膜也含有固醇，且曾有研究認為，對人類細胞和黴菌細胞的傷害機轉是一樣的。

9.1.1 微生物學

Amphotericin B在活體外具有多種高效抗黴菌作用。英膜組織胞漿菌、粗孢子菌、念珠菌屬、皮炭芽生菌、紅酵母、新型隱球菌、申克氏孢子絲狀菌、霉白霉菌和薰煙色麴菌在活體外均可被濃度0.03至1.0 μg/mL之amphotericin B所抑制。尚未建立抗黴菌劑判定最小抑制濃度(MIC)的標準技術，且數值將取決於採用的方法而有所不同。抗生素對細菌、立克次體和病毒並無效用。

9.2 藥動學

在成人中重覆給藥約0.5 mg/kg/day的劑量中，發現其平均高峰血漿濃度為0.5至2 mcg/mL。在快速的初期下降後到達的血漿濃度平原期約為0.5 μg/mL。

9.2.1 分佈

在血漿中循環的Amphotericin B，會高度與血漿蛋白結合(>90%)，且透析性差。在發炎的肋膜、腹膜、滑膜和水樣液中，約可同步偵測到三分之二的血漿濃度。腦脊髓液中的濃度很少超過血漿濃度的2.5%，或無法測得。少量amphotericin B會滲入玻璃狀液或正常的羊水。雖然amphotericin B在組織分佈的所有細節仍不明，肝臟似乎是最主要的組織存放部位。

9.2.2 新陳代謝

排除半衰期約為15天，而初期血漿半衰期約為24小時。

9.2.3 排除

Amphotericin B非常緩慢地由腎臟以2%至5%的速度將給予的劑量以具有生物活性的形式進行分泌。在治療終止後，因為藥物的消失相當緩慢，可在尿液中測得此藥物3至4週。分泌至膽汁中，可能是一個重要的排除途徑。其他新陳代謝途徑的細節仍不明。血液濃度並不會受到腎臟或肝臟疾病的影響。

9.2.4 兒童和青少年

Amphotericin B在嬰兒和兒童中的藥物動力學資料較為有限。

10 非臨床安全性

10.1 致癌過程、誘變、生殖功能障礙

並未在動物中進行長期試驗，評估致癌的可能性。也缺乏試驗去判定此藥物是否具有致突變性或是否會影響男性或女性的生殖力。

10.2 存放的特殊注意事項

再調製前，應將防治黴靜脈凍晶注射劑(FUNGIZONE)存放於冰箱中(2°C至8°C)，並避免受到陽光照射。避免陽光曝曬，此濃度(使用10 mL無菌水再調製後，每毫升5 mg amphotericin B，作為USP注射劑)可存放於室溫下24小時，或在冰箱的溫度中存放1星期，且對效力和透澈度的影響極小。任何未使用過的材料即應拋棄。製備靜脈注射輸注的溶液(每毫升0.1 mg以下的amphotericin B)，應在完成製備後立即使用，且在使用過程中不需避光線照射。

10.3 包裝

100小瓶以下盒裝。
每小瓶含50公絲amphotericin B，呈黃色至橘色冷凍乾燥塊狀(製造後可能部分碎裂成粉末)，單一劑量小瓶裝。

10.4 使用、處理和拋棄的特殊說明

再調製方式如下：首先快速注射10 mL無菌水製備初始濃度為每毫升5 mg amphotericin B藉以作為USP注射劑而不含抑菌劑，直接使用無菌針頭(最小20口徑)和針筒，將其注入凍乾的塊狀物內。立即搖晃藥瓶，直到膠體溶液變為透澈為止。輸注溶液係使用濃藥物並以5%葡萄糖注射液USP進行稀釋，以使最終濃度為每毫升0.1 mg amphotericin B。在使用前，葡萄糖注射劑的酸鹼值應高於4.2。市售葡萄糖注射劑的酸鹼值通常高於4.2；然而，若低於4.2，則在用以稀釋amphotericin B濃縮液前，應加入1或2 mL的緩衝劑至葡萄糖注射劑中。建議使用含有下述成分的緩衝劑：

磷酸二鈉(Dibasic sodium phosphate) (無水)	1.59 g
磷酸二氫鈉(Monobasic sodium phosphate) (無水)	0.96 g
USP qs注射水	100 mL

將緩衝劑加入葡萄糖注射劑前應進行滅菌，無論是使用細菌截留石(墊或膜亦可)進行過濾，或是在15 lb壓力下進行蒸汽高壓滅菌30分鐘(121°C)。

警告：在製備緩衝劑和輸注的過程中，必須嚴密進行滅菌技術，因為抗生素或進行製備之材料不可含有防腐劑或抑菌劑。所有進入藥瓶或進入稀釋液的成分，均需以無菌針頭注入。

請勿使用生理食鹽水進行再調製。使用任何未建議使用之稀釋液或稀釋液出現抑菌劑(如：苯甲醇)，可能會使抗生素沉降。若有證據顯示初期濃縮物或輸注溶液出現沉澱或外來異物，則請勿使用。
可使用透過膜過濾器進行amphotericin B的靜脈注射輸注；然而，過濾器的平均孔洞直徑不應低於1.0微米，以確保膠體分散能夠通過。

Fungizone CDS 02-Jun-2011


製造廠：Famar l'Aigle S.A.

廠 址：Usine de l'isle 28380 St-Remy-Sur-Avre， France

藥 商：台灣必治妥施貴實股份有限公司

地 址：台北市健康路156號5樓

電 話：(02) 2756-1234

NERO	This Artwork is Property of	Product:	Country:
P 185		INS-FUNGIZONE	CN
	FILM TAMPERING UNLAEVED	Die Cut	Bar.Code:
	Product Code:	Mesurement:	151 IIXXIII
	310139500	125 x 600 mm	Font Size/Leading
	Draft N°:	Materials:	8 / 8
	06	g/mq	Tickness:
	Execution Date:	PO Number:	Draft N°
	03-02-2011	Date:	06 03-02-2011
The proof colour could be different by true Pantone® reference	Quality Control	Signature	Execution Date
		YY/13	02 21-01-2011
		MME	03 26-01-2011
			04 27-01-2011
			05 01-02-2011