

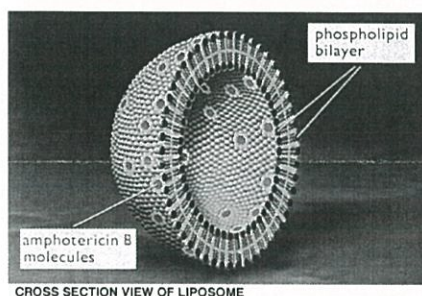
立博微脂粒凍晶乾粉注射劑  
Lipo-AB® for Injection  
Amphotericin B liposome for injection

本藥限由醫師使用

【說明】(依文獻記載)

立博微脂粒凍晶乾粉注射劑 (Amphotericin B liposome for injection) 是一種無菌、無熱原冷凍乾燥靜脈輸注劑。每一瓶含 Amphotericin B 50mg，其被包裹在約含 hydrogenated soy phosphatidylcholine 213mg，cholesterol 52mg，distearoylphosphatidylglycerol 84mg，vitamin E (alpha toco-pherol) 0.64mg 的脂層內。加入 sucrose 900mg 及 disodium succinate hexahydrate 27mg 作為緩衝劑。攪入注射用水後，為 pH 值在 5.0-6.0 的懸浮液。

Amphotericin B liposome for injection 為一單一雙層微脂粒 (Liposomal) 藥品傳送作用方式。微脂粒由特定比例的兩染性 (amphiphilic) 物質如磷脂和膽固醇混合而成的一種密封式球囊。因此溶於水中時，親脂性物質會自行進入雙層薄膜中，然後以均質器將很多單層囊泡以微乳化方式形成單一雙層的微脂粒。Amphotericin B liposome for injection 即是以 Amphotericin B 嵌合在此單一雙層的微脂粒膜中。兩染性 (amphiphilic) 物質的本質和數量，以及 Amphotericin B 分子的脂溶性部份佔了 Amphotericin B liposome for injection 微脂粒結構的全部。Amphotericin B liposome for injection 含有直徑小於 100 nm 的真正微脂粒。微脂粒概述圖解如下：

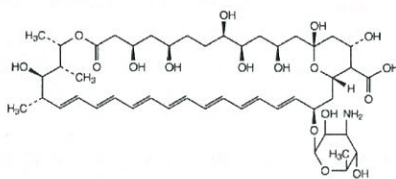


注意：和未做處理的藥物比較，微脂粒膠囊化的形成或是混入脂化複合物會影響藥品本身的作用性質。此外，即使是同一藥物，但因微脂粒或脂化複合物的不同，也會使其化學組成及物理形態不一樣，這些差異皆會影響藥物的作用性質。Amphotericin B 是由 *Streptomyces nodosus* 產生的一種巨環多鏈抗黴菌抗生素。Amphotericin B 之化學式如下：

[1R-(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-diox-abicyclo[33.3.1]

nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaene 36-carboxylic acid (CAS No. 1397-89-3).

Amphotericin B 分子式：C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>，分子量：924.09，其結構式如下：



【微生物學】(依文獻記載)

作用機轉：

Amphotericin B liposome for injection 的主要成份 Amphotericin B 與具感受性黴菌的細胞膜的 sterol 成份 ergosterol 結合，進而通過單價離子 (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup>) 從細胞漏出來改變細胞滲透性及使細胞死亡。Amphotericin B 對黴菌細胞的 ergosterol 成份具較高的親和力，亦可與哺乳動物細胞的 cholesterol 成份結合而產生細胞毒素。Amphotericin B liposome for injection 是 Amphotericin B 的 Liposomal 製劑，它可滲透至具感受性的黴菌細胞壁其內側 (intracellular) 及外側 (extracellular)。

體內及體外作用：體外作用顯示 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 對抗下列細菌的效果是可比較的：*Aspergillus fumigatus*，*Aspergillus flavus*，*Candida albicans*，*Candida krusei*，*Candida lusitanae*，*Candida parapsilosis*，*Candida tropicalis*，*Cryptococcus neoformans* 及 *Blastomyces dermatitidis*。

感受性試驗：

已經開發了檢測酵母菌 (1, 2, 3) 和絲狀真菌 filamentous fungi (4,5) 用的體外抗黴菌感受性試驗方法。但測試結果的臨床相關性並不明確。

藥品抗藥性：

對 Amphotericin B 產生抗藥性的突變菌種，可由培養基中連續接種或是由長期投與此藥的病患中分離出來，從體內及體外的實驗得知，和 Imidazoles 類藥品併用會誘發菌種對 Amphotericin B 抗藥性的產生。總之，臨床上有關藥品抗藥性資料尚未建立。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

藥動學：

投與 Amphotericin B liposome for injection 後，血清中 Amphotericin B 含量的測定方法，無法區別哪些 Amphotericin B 是和 phospholipids 結合的，哪些是未結合的。在投與 Amphotericin B liposome for injection 後 Amphotericin B 之藥動學性質係以 Amphotericin B 的總血清濃度為基礎，並以發燒且嗜中性白血球減少的癌症病患和骨髓移植患者為對象，這些病患接受 1-2 小時靜脈注射，給予 1.0 - 5.0 mg/kg/day 的劑量，連續投與 3-20 天。投與 Amphotericin B liposome for injection 後

的 Amphotericin B 呈非線性藥動學變化，投與劑量從 1 mg/kg/day 增加至 5 mg/kg/day，但其血清濃度以大於比例的方式增加。第一次投與後及達穩定狀態時之總 Amphotericin B 藥動參數如下表：

Amphotericin B liposome for injection  
的藥動參數

| 劑量 (mg/kg/day)                    | 1.0        |             |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| 日期                                | 第一天<br>n=8 | 最後一天<br>n=7 |
| 藥動參數                              |            |             |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL)         | 7.3±3.8    | 12.2±4.9    |
| AUC <sub>0-24</sub> (mcg · hr/mL) | 27±14      | 60±20       |
| t <sub>1/2</sub> (hr)             | 10.7±6.4   | 7.0±2.1     |
| V <sub>d</sub> (L/kg)             | 0.44±0.27  | 0.14±0.05   |
| Cl (mL/hr/kg)                     | 39±22      | 17±6        |

| 劑量 (mg/kg/day)                    | 2.5        |             |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| 日期                                | 第一天<br>n=7 | 最後一天<br>n=7 |
| 藥動參數                              |            |             |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL)         | 17.2±7.1   | 31.4±17.8   |
| AUC <sub>0-24</sub> (mcg · hr/mL) | 65±33      | 197±183     |
| t <sub>1/2</sub> (hr)             | 8.1±2.3    | 6.3±2.0     |
| V <sub>d</sub> (L/kg)             | 0.40±0.37  | 0.16±0.09   |
| Cl (mL/hr/kg)                     | 51±44      | 22±15       |

| 劑量 (mg/kg/day)                    | 5.0         |            |
|-----------------------------------|-------------|------------|
| 日期                                | 第一天<br>n=12 | 第二天<br>n=9 |
| 藥動參數                              |             |            |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL)         | 57.6±21.0   | 83.0±35.2  |
| AUC <sub>0-24</sub> (mcg · hr/mL) | 269±96      | 555±311    |
| t <sub>1/2</sub> (hr)             | 6.4±2.1     | 6.8±2.1    |
| V <sub>d</sub> (L/kg)             | 0.16±0.10   | 0.10±0.07  |
| Cl (mL/hr/kg)                     | 21±14       | 11±6       |

分布：

投與 Amphotericin B liposome for injection 後，在給藥間隔 (24 小時) 內測量 Amphotericin B 總濃度為基礎，其平均半衰期為 7-10 小時。然而，以投與 Amphotericin B liposome for injection 後一直測到第 49 天之總 Amphotericin B 濃度為基礎，其平均半衰期為 100-153 小時，這麼長的半衰期可能是組織中一種緩慢再分布。一般在投與後 4 天內可達穩定狀態。在 1.0-5.0 mg/kg/day 的劑量範圍內，重覆投與同劑量，造成 Amphotericin B 平均血清濃度雖有變異但仍相當的一致，指出在血清中無顯著地藥物積蓄作用。

代謝：

投與 Amphotericin B liposome for injection 後 Amphotericin B 之代謝途徑未知。

排泄：

達穩定狀態之平均廓清率不因劑量而異，投與 Amphotericin B liposome for injection 後的 Amphotericin B 之排泄尚未研究。

特殊族群的藥動學：

腎臟受損病患：

投與 Amphotericin B liposome for injection 後，對腎臟受損病患的影響尚未研究出。總之，Amphotericin B liposome for injection 可以成功地用於腎臟受損的病人 (參閱臨床研究)。

### 肝臟受損病患：

對肝臟受損病患的影響尚未知。

### 兒童及老人病患：

對於兒童及老人病患之藥動學尚未被研究。總之，Amphotericin B liposome for injection 已被使用於兒童及老人病患。(參閱臨床研究)

### 性別與種族：

投與 Amphotericin B liposome for injection 後，性別與種族對 Amphotericin B 藥動的影響未知。

### 【適應症】

- 骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染。
- 腎功能不全之黴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。
- 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者。(參閱臨床研究)
- 治療黴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 Amphotericin B deoxycholate 治療的病患，或是腎功能不全或無法耐受 Amphotericin B deoxycholate 所產生的毒性之病患。
- 治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用 Amphotericin B liposome for injection 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。(參閱臨床研究)參閱用法用量中適應症建議劑量。
- 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：發燒的重度嗜中性白血球缺乏症係指嗜中性白血球絕對值小於 500 cells/mm<sup>3</sup> 以下或白血球小於 1000 cells/mm<sup>3</sup> 以下，持續達 96 小時，引起發燒 (> 38°C) 之現象。

### 【臨床研究】(依文獻記載)

11 個臨床試驗證實 Amphotericin B liposome for injection 的療效及安全性。這些實驗包括對照組及非對照組實驗，共有 2171 位病人參與，包括全身性黴菌感染的病患，經驗性治療的病患及臟器的利時曼氏病患者，其中 1280 位患者 (302 位小孩及 978 位成人) 產生的 1946 種症狀，用來評估此藥的療效。

有 3 個包含對照組的實驗，使用經驗性療法，比較 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 的療效和安全性。一組全為孩童病患，一組為成人，而第三組為 2 歲以上患者。此外，另一對照實驗為 2 歲以上患者，比較 Amphotericin B liposome for injection 和 Abelcet (Amphotericin B 脂化複合物) 的安全性。

還有一組對照實驗比較 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 用在 HIV 感染且有囊球菌腦膜炎患者之療效及安全性。

尚有一同情組實驗，採用的患者是對 Amphotericin B deoxycholate 治療無效或是腎功能不佳無法使用者。

### 對發燒且嗜中性白血球減少患者的經驗性療法：

實驗 94-0-002 為一隨機、雙盲、比較性、多中心試驗，評估 Amphotericin B liposome for injection (1.5-6.0 mg/kg/day) 和 Amphotericin B deoxycholate (0.3-1.2 mg/kg/day) 經驗性治療 687 位 (包括成人及孩童) 嗜中性白血球減少患者。這些患者高熱不退且已接受 96 小時廣效性抗菌劑的治療，以下幾種情形可列為治療上的成功：(a) 在嗜中性白血球減少期間退燒，(b) 無黴菌感染出現，(c) 病人在治療後至少存活 7 天，(d) 未因毒性或缺乏療效而中止治療，(e) 在試驗中產生的黴菌感染解除。Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B deoxycholate 總體的成功率是相當的，資料總括在下表中。注意：成功率的次項目中，病患有重複計算。

687 位發燒且嗜中性白血球減少患者的經驗療法 (隨機、雙盲試驗)

|                   | Amphotericin B liposome for injection | Amphotericin B deoxycholate |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 病患人數 (至少接受一劑實驗用藥) | 343                                   | 344                         |
| 總體成功率             | 171 (49.9%)                           | 169 (49.1%)                 |
| 在嗜中性白血球減少期間退燒     | 199 (58.0%)                           | 200 (58.1%)                 |
| 無黴菌感染之治療          | 300 (87.5%)                           | 301 (87.7%)                 |
| 治療後至少存活七天         | 318 (92.7%)                           | 308 (89.5%)                 |
| 未因毒性或缺乏療效而過早中止藥物* | 294 (85.7%)                           | 280 (81.4%)                 |

\* 兩組中分別有 8 位及 10 位病患，因過早中止藥物而評估為治療失敗。

這兩組療效相當，和實驗前使用其他抗黴菌的藥物預防及 GCSF 無明顯關係。

下表中列出兩組藥物的黴菌感染率，Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 在黴菌感染的總數上也是相當的。

### 發燒且嗜中性白血球減少患者的經驗療法 (黴菌感染發生率)

|                   | Amphotericin B liposome for injection | Amphotericin B deoxycholate |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 病患人數 (至少接受一劑實驗用藥) | 343                                   | 344                         |
| 黴菌學上確定有黴菌感染       | 11 (3.2%)                             | 27 (7.8%)                   |
| 臨床診斷出有黴菌感染        | 32 (9.3%)                             | 16 (4.7%)                   |
| 黴菌感染總數            | 43 (12.5%)                            | 43 (12.5%)                  |

在實驗開始時，黴菌學上確定有黴菌感染者，Amphotericin B liposome for injection 組有 11 位，治癒 8 位，Amphotericin B 組有 10 位，治癒 7 位。

實驗 97-0-034 為一隨機、雙盲、比較性、多中心試驗，評估 Amphotericin B liposome for injection (3 和 5 mg/kg/day) 和 Amphotericin B 脂化複合物 (5 mg/kg/day) 對於 202 位成人及 42 位孩童嗜中性白血球減少患者，經驗療法之安全性。166 位病患使用 Amphotericin B liposome for injection (85

位投與 3mg/kg/day，81 位投與 5mg/kg/day)，78 位病患使用 Amphotericin B 脂化複合物。這些患者高熱不退且已接受至少 72 小時廣效性抗菌劑的治療，此實驗主要觀察藥物安全性，未對療效做一有意義的統計上結論，事實上 Abelcet (Amphotericin B 脂化複合物) 也未有此一適應症。

另有兩個展望性、隨機、開放式、比較性、多中心試驗，比較 Amphotericin B liposome for injection 兩種劑量 (1 和 3 mg/kg/day) 和 Amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) 對於嗜中性白血球減少且假設有黴菌感染之病患的療效評估，這些病患經歷骨髓移植所伴隨的化學療法或是血液性疾病。實驗 104-10 有 134 位成人病患參與，實驗 104-14 採納 214 位孩童病患，此二實驗皆證實 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 作為發燒且嗜中性白血球減少患者之治療，其效果相當。

### 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者：

實驗 94-0-013 為一隨機、雙盲、比較性、多中心試驗，評估 Amphotericin B liposome for injection (3.0 和 6.0 mg/kg/day) 和 Amphotericin B deoxycholate (0.7 mg/kg/day) 用來治療囊球菌腦膜炎之療效，病患包括 266 位成人及 1 位孩童且皆為 HIV 陽性之病患 (孩童接受 Amphotericin B deoxycholate)。這 267 位病患中，86 位使用 Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg/day，94 位使用 6 mg/kg/day，另 87 位使用 Amphotericin B deoxycholate，而這三組病患，從腦脊液 (CSF) 培養中，確定有囊球菌腦膜炎感染者分別有 73、85 及 76 位。在為期 11-21 天的開始期，病患使用實驗藥品一天一次，接著所有成人病患轉用口服 fluconazole 400 mg/day，幼童 (小於 13 歲) 為 200 mg/day，共 10 星期。在黴菌學上定義為可評估的病患，則此病患至少接受一劑實驗用藥，並且開始時 CSF 培養為陽性反應，且隨後還有做一次 CSF 培養。在第二個星期 (14±4 天)，如果 CSF 培養變為陰性反應，則評估為成功的案例。下表為 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 在第二個星期時所評估的成功率。

### 二星期後的成功率 (CSF 培養反轉)

#### 實驗 94-0-013

|           | Amphotericin B liposome for injection (3 mg/kg) | Amphotericin B liposome for injection (6 mg/kg) | Amphotericin B deoxycholate (0.7 mg/kg) |
|-----------|---|---|---|
| 第二個星期的成功率 | 35/60 (58.3%)<br>97.5%<br>CI=-9.4%<br>+31.0%    | 36/75 (48%)<br>97.5%<br>CI=-18.8%<br>+19.8%     | 29/61<br>(47.5%)                        |

97.5% 信賴區間做為 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 成功率及存活率之差異，Amphotericin B 偏向負值，Amphotericin B liposome for injection 偏向正值。

治療 10 星期後的成功率則定義為在第 10 星期臨床的成功加上 CSF 培養陰性 (在第 10 星期或是更早)，下表中列出 Amphotericin B liposome for injection (6 mg/kg/day) 和

Amphotericin B deoxycholate 對於囊球菌陽性反應的病患在第 10 星期的成功率，二者的效果相當。這些數據無法證實使用 Amphotericin B liposome for injection (3 mg/kg/day) 和 Amphotericin B deoxycholate 有相當的療效。下表也列出在 10 星期後病患的存活率。

第 10 星期的成功率及存活率  
實驗 94-0-013

|                     | Amphotericin B liposome for injection (3 mg/kg) | Amphotericin B liposome for injection (6 mg/kg) | Amphotericin B (0.7 mg/kg) |
|---------------------|---|---|----------------------------|
| 成功率(這些病患已確定有囊球菌腦膜炎) | 27/73(37%)<br>97.5% CI=-33.7%,+2.4%             | 42/85(49%)<br>97.5% CI=-20.9%,+14.5%            | 40/76 (53%)                |
| 存活率                 | 74/86(86%)<br>97.5% CI=-13.8%,+8.9%             | 85/94(90%)<br>97.5% CI=-8.3%,+12.2%             | 77/87 (89%)                |

97.5% 信賴區間做為 Amphotericin B liposome for injection 和 Amphotericin B 成功率及存活率之差異。Amphotericin B 偏向負值。Amphotericin B liposome for injection 偏向正值。

使用 Amphotericin B liposome for injection 的病患比使用 Amphotericin B deoxycholate 的病患產生較少因靜注引起的副作用，以及心血管方面、腎臟方面的不良反應(參閱不良反應部份)。因此，為病患選擇治療處方時，Amphotericin B 不同劑型的優、缺點應列入考慮。

特別是用來治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 Amphotericin B deoxycholate 治癒的病患，或是病患腎功能不全無法耐受 Amphotericin B deoxycholate 所產生的毒性。

Amphotericin B liposome for injection 曾在一同情性實驗用來評估全身性黴菌感染的住院病患。這些病患無法用 Amphotericin B deoxycholate 治癒，是因為無法耐受 Amphotericin B deoxycholate，或是早已存在腎功能不佳的問題。133 位患者，評估發生的 140 次之感染症狀，其中 53 次為黴菌學上的反應。另外 91 次為臨床上的結果。某些患者確定有麴菌、念珠菌或是囊球菌感染，治療後獲得臨床上的成功及菌種的根除。

#### 臟器的利時曼氏病之治療：

Amphotericin B liposome for injection 用來研究治療在地中海區域因 *Leishmania infantum* 確定感染或可能感染所引起的臟器的利時曼氏病。臨床研究資料尚無法顯示對 *L.donovani* 或 *L.chagasi* 的效果。

Amphotericin B liposome for injection 對於免疫正常的患者，使用 12-30 mg/kg 的劑量，可達到快速且高效率的寄生蟲清除效果。在接下來的 6 個月或者更久，這些免疫正常的患者皆無復發產生。對於免疫不全的患者，使用 30-40 mg/kg 的劑量，可達到急速的寄生蟲清除率，但在治療完成後 6 個月大部份患者有復發的現象。其中 21 位免疫不全患者，有 17 位感染 HIV 且約半數 HIV 感

染者有 AIDS。下表比較免疫正常及免疫不全的患者，在地中海區域感染臟器的利時曼氏病而用 Amphotericin B liposome for injection 治療之效果。這些患者先前無任何治療或是停用先前的治療，療效由治療完成時 (End Of Therapy, EOT) 的急速寄生蟲清除率及總體成功率 (清除且未復發) 來表示，而總體成功率的觀察期間 (Follow-Up period, F/U) 達 6 個月以上。

Amphotericin B liposome for injection  
對臟器的利時曼氏病的療效

| 免疫正常患者                                       |                |                |               |
|--|----------------|----------------|---------------|
| 病患數  | 寄生蟲清除率 (%) EOT | 總體成功率 (%) F/U  |               |
| 87   | 86/87 (98.9)   | 83/86 (96.5)   |               |
| 免疫不全患者                                       |                |                |               |
| 處方   | 總劑量 mg/kg      | 寄生蟲清除率 (%) EOT | 總體成功率 (%) F/U |
| 100 mg/day x 21 days                         | 29.0-38.9      | 10/10 (100)    | 2/10 (20.0)   |
| 4 mg/kg/days days 1-5 and 10, 17, 24, 31, 38 | 40 mg/kg       | 8/9 (88.9)     | 0/7 (0.0)     |
| 總數   |                | 18/19 (94.7)   | 2/17 (11.8)   |

當治療 6 個月或 6 個月以上，免疫正常患者的總體成功率是 96.5%，而免疫不全者由於大部份病患有復發的情形，總體成功率為 11.8%。有案例報告顯示可能可用在長期療程去預防同時感染 HIV 者之復發 (Lopez-Dupla, et al, J. Antimicrob. Chemother, 1993; 32:657-659)。至今尚無文獻指出重複使用 Amphotericin B liposome for injection，對於免疫不全患者維持性治療的效果和安全性。

#### 【禁忌】

Amphotericin B liposome for injection 不可用於對 Amphotericin B deoxycholate 或其他組成物過敏者。除非在治療醫師的意見下，其利益大於其危險性。

#### 【警告】(依文獻記載)

一般：任何含有 Amphotericin B 的藥物，應由有訓練的醫療人員使用，在剛開始給藥期間，病患須有緊密的臨床觀察。Amphotericin B liposome for injection 比 Amphotericin B deoxycholate 的毒性顯著地較低，然而不良反應仍然會發生。

實驗室檢驗：病患須檢驗腎、肝和血液功能，以及血清中電解質 (尤其是鎂和鉀)。

藥物-實驗室交互作用：血清中磷酸量假升高如接受 Amphotericin B liposome for injection 的病人的檢驗是使用 PHOSm assay (例如用於包括 Synchron LX20 型在內的 Beckman coulter 分析儀) 進行分析的血清磷酸量可能會產生假升高。此種分析法的原本用途是對血清、血漿和尿檢體進行定量測定。

藥物交互作用：無正式臨床研究顯示 Amphotericin B liposome for injection 和他藥有交互作用，然而下列藥品和 Amphotericin B 有交互作用，可能也會影響 Amphotericin B liposome

for injection：

**抗腫瘤藥物：**同時使用抗腫瘤藥物可能會增加腎毒性、氣管痙攣和低血壓的可能性。同時使用抗腫瘤藥物時應特別小心。

**皮質脂及親皮質素 (ACTH)：**同時使用皮質脂及親皮質素時可能增加低血鉀症的發生，造成病患心臟功能不佳，故同時使用時，應嚴密監測血清中電解質及心臟功能。

**毛地黃配醣體：**同時使用會誘發低血鉀症，可能增加毛地黃的毒性，當同時使用時應嚴密監測血清中鉀離子值。

**Flucytosine：**同時使用 Flucytosine 時，因為增加腎臟細胞的回收或是降低排除功能而導致 Flucytosine 的毒性增加。

**Azoles (e.g. ketoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.)：**

在體外及體內的動物實驗顯示，同時併用 Amphotericin B 及 imidazoles 類藥物，imidazoles 可能誘發黴菌對 Amphotericin B 產生抗藥性，併用治療須謹慎，尤其是對於免疫不全的病患。

**白血球輸液：**有報告顯示，同時使用 Amphotericin B 和白血球輸液發生急性肺臟毒性。

**其他具腎毒性藥物：**同時併用 Amphotericin B 和其他具腎毒性的藥物，可能會增加其腎毒性的產生，當併用這些具腎毒性的藥物時，需嚴密監測腎功能。

**骨骼肌肉鬆弛劑：**Amphotericin B 誘發的低血鉀，會增加肌肉鬆弛劑的類似箭毒反應 (e.g. tubocurarine)，當併用時血清中鉀離子值需嚴密監測。

致癌性、突變性、生育力損害：

對於 Amphotericin B liposome for injection 的致癌性，並無做長期的動物實驗。Amphotericin B liposome for injection 也未被測試其致突變的可能性。在老鼠生殖階段 I 的實驗中發現，高劑量投藥 (10 和 15 mg/kg，根據成人體表面積算法，相當於人類的劑量是 1.6 和 2.4 mg/kg)，造成不正常的青春週期 (延長停慾期) 和閉鎖性黃體數目的減少。Amphotericin B liposome for injection 不影響繁殖力和交合天數，也無影響男性的生殖功能。

懷孕分類：B

尚無充足的資料研究 Amphotericin B liposome for injection 用在懷孕的婦人，曾有 Amphotericin B deoxycholate 成功地治療全身性黴菌感染的懷孕婦人，但是案例仍然很少。

在老鼠和兔子的階段 II 實驗結論 Amphotericin B liposome for injection 在這些動物上無致畸胎的可能性。Amphotericin B liposome for injection 對於老鼠母體非毒性的預估劑量為 5 mg/kg (相當於 0.16 到 0.8 倍人體劑量範圍 1~5 mg/kg) 而使用於兔子 3 mg/kg (相當於 0.2 到 1 倍於人體的劑量，主要是根據體表面積算法)。兔子使用較高劑量的 Amphotericin B liposome for injection (相當於 0.5~2 倍人體的劑量)，則比對照組有較高的自發性墮胎發生。Amphotericin B liposome for injection 僅在

利益大於危險時才使用於懷孕的婦人。

**哺乳婦女：**

很多藥物能從母乳中排出，然而，尚未知 Amphotericin B liposome for injection 是否從母乳中排出。由於可能對餵母乳的嬰兒造成嚴重不良反應，所以，必須由此藥對母親的重要性來決定是否停止哺乳或停止此藥。

**幼兒用藥：**

Amphotericin B liposome for injection 曾成功地治療過 1 個月到 16 歲的孩童病患，包括假設菌感染（經驗療法），確定全身性黴菌感染者，或是臟器的利時曼氏病患者，在這些臨床實驗包括 302 位孩童病患用 Amphotericin B liposome for injection 治療，在效果和安全性成人比較，無任何差異，因為孩童病患和成人一樣根據體重來給藥，故不需再做劑量的調整。對於 1 個月以下的嬰兒尚未建立其安全性和療效之資料。（參考臨床研究-發燒且嗜中性白血球減少患者的經驗療法，以及用法、用量部分）

**年長者：** Amphotericin B liposome for injection 用在 72 位年長者（65 歲或 65 歲以上）之經驗，無須調整劑量，就如同大部份其他藥物，年長者使用 Amphotericin B liposome for injection 時也須小心監測。

**【不良反應】**（依文獻記載）

下列不良反應以 592 位成人病患（295 位使用 Amphotericin B liposome for injection 治療，297 位使用 Amphotericin B deoxycholate 治療），及 95 位小兒科病患（48 位使用 Amphotericin B liposome for injection 治療，47 位使用 amphotericin B deoxycholate 治療）之反應為基礎，此實驗 94-0-002 屬隨機、雙盲、多中心試驗，研究發燒且嗜中性白血球減少之病人。Amphotericin B liposome for injection 及 amphotericin B deoxycholate 皆輸注超過 2 小時。

Amphotericin B liposome for injection 及 amphotericin B deoxycholate 的一般不良反應（發生率 10% 或大於），且不考慮研究藥品之關聯，列於下表中：

經驗性治療實驗 94-0-002  
一般不良反應

| 全身系統之不良反應    | Amphotericin B liposome for injection<br>n=343% | Amphotericin B<br>n=344% |
|--------------|---|--------------------------|
| <b>全身性</b>   |   |                          |
| 下腹痛          | 19.8  | 21.8                     |
| 虛弱           | 13.1  | 10.8                     |
| 頭痛           | 12.0  | 7.3                      |
| 輸注血液產品反應     | 18.4  | 18.6                     |
| 發冷           | 47.5  | 75.9                     |
| 感染           | 11.1  | 9.3                      |
| 痛            | 14.0  | 12.8                     |
| 敗血症          | 14.0  | 11.3                     |
| <b>心血管系統</b> |   |                          |
| 胸痛           | 12.0  | 11.6                     |
| 高血壓          | 7.9   | 16.3                     |
| 低血壓          | 14.3  | 21.5                     |
| 心搏過速         | 13.4  | 20.9                     |
| <b>消化系統</b>  |   |                          |

|                             |      |      |
|-----------------------------|------|------|
| 腹瀉                          | 30.3 | 27.3 |
| 胃腸出血                        | 9.9  | 11.3 |
| 噁心                          | 39.7 | 38.7 |
| 嘔吐                          | 31.8 | 43.9 |
| <b>代謝及營養障礙</b>              |      |      |
| Alkaline                    | 22.2 | 19.2 |
| Phosphatase 增加              | 14.6 | 14.0 |
| ALT(SGPT)增加                 | 12.8 | 12.8 |
| AST(SGOT)增加                 | 18.1 | 19.2 |
| 膽紅素血症                       | 21.0 | 31.1 |
| BUN 增加                      | 22.4 | 42.2 |
| 肌 氨 酸 酞 增 加<br>(creatinine) | 14.3 | 14.8 |
| 水腫                          | 23.0 | 27.9 |
| 高血糖症                        | 4.1  | 11.0 |
| 高血鈉症                        | 12.2 | 15.4 |
| 高血鈉症                        | 18.4 | 20.9 |
| 多血症                         | 42.9 | 50.6 |
| 低血鈣症                        | 20.4 | 25.6 |
| 低血鉀症                        | 14.6 | 17.2 |
| 低血鎂症                        |      |      |
| 末梢水腫                        |      |      |
| <b>神經系統</b>                 |      |      |
| 焦慮                          | 13.7 | 11.0 |
| 困惑                          | 11.4 | 13.4 |
| 頭痛                          | 19.8 | 20.9 |
| 失眠                          | 17.2 | 14.2 |
| <b>呼吸系統</b>                 |      |      |
| 咳嗽增加                        | 17.8 | 21.8 |
| 呼吸困難                        | 23.0 | 29.1 |
| 鼻血                          | 14.9 | 20.1 |
| 氣不足                         | 7.6  | 14.8 |
| 肺障礙                         | 17.8 | 17.4 |
| 胸膜滲透                        | 12.5 | 9.6  |
| 肺炎                          | 11.1 | 11.0 |
| <b>皮膚及附件</b>                |      |      |
| 瘙癢                          | 10.8 | 10.2 |
| 發疹                          | 24.8 | 24.4 |
| 發汗                          | 7.0  | 10.8 |
| <b>泌尿生殖系統</b>               |      |      |
| 血尿                          | 14.0 | 14.0 |

Amphotericin B liposome for injection 具有良好的耐受性，Amphotericin B liposome for injection 比 amphotericin B deoxycholate 較少發生發冷、高血壓、低血壓、心搏過速、氣不足、低血鉀症，及各種與降低腎功能有關之不良反應。

在此雙盲試驗的小兒科病人中（小於或等於 16 歲），Amphotericin B liposome for injection 比 amphotericin B deoxycholate 在低血鉀症（37%比 55%）、發冷（29% 比 68%）、嘔吐（27% 比 55%）、高血壓（10%比 21%）之發生率較低。實驗 104-14 屬開放、隨機納入 205 位發燒且嗜中性白血球減少之小兒科病人（141 位使用 Amphotericin B liposome for injection 治療，64 位使用 amphotericin B deoxycholate 治療），也發現同樣發生率降低的趨勢。這些小兒科病患對 amphotericin B deoxycholate 引起之腎毒性，比成人病患，似乎有較佳之耐受性。

下列不良反應以 244 位病人之經驗為基礎（202 位成人及 42 位小兒科病人），其中 85 位病患使用 Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg 治療，81 位病患使用 Amphotericin B liposome for injection 5 mg/kg 治療，78 位病人使用 amphotericin B 脂質複合物 5 mg/kg 來治療。實驗 97-0-034 屬隨機、雙盲、多中心試驗，研究發燒且嗜中性白血球減少之病人，使用 Amphotericin B liposome for injection 及 amphotericin B

脂質複合物，皆超過 2 小時。

不考慮研究藥品之關聯，發生一個或一個以上不良反應，發生率超過 10%，概述於下列表格中：

經驗療法實驗 97-0-034 一般不良反應

| 全身系統之不良反應                   | Amphotericin B liposome for injection<br>3 mg/kg/day<br>n=85% | Amphotericin B liposome for injection<br>5 mg/kg/day<br>n=81% | Amphotericin B 脂質複合物<br>5 mg/kg/day<br>n=78% |
|-----------------------------|---|---|--|
| <b>全身性</b>                  |   |   |  |
| 下腹痛                         | 12.9  | 9.9   | 11.5   |
| 虛弱                          | 8.2   | 6.2   | 11.5   |
| 發冷                          | 40.0  | 48.1  | 89.7   |
| 敗血症                         | 12.9  | 7.4   | 11.5   |
| 敗血反應                        | 10.6  | 8.6   | 5.1  |
| <b>心血管系統</b>                |   |   |  |
| 胸痛                          | 8.2   | 11.1  | 6.4  |
| 高血壓                         | 10.6  | 19.8  | 23.1   |
| 低血壓                         | 10.6  | 7.4   | 19.2   |
| 心搏過速                        | 9.4   | 18.5  | 23.1   |
| <b>消化器官</b>                 |   |   |  |
| 腹瀉                          | 15.3  | 17.3  | 14.1   |
| 噁心                          | 25.9  | 29.6  | 37.2   |
| 嘔吐                          | 22.4  | 25.9  | 30.8   |
| <b>代謝及營養障礙</b>              |   |   |  |
| Alkaline                    | 7.1   | 8.6   | 12.8   |
| Phosphatase 增加              |   |   |  |
| 膽紅素血症                       | 16.5  | 11.1  | 11.5   |
| BUN 增加                      | 20.0  | 18.5  | 28.2   |
| 肌 氨 酸 酞 增 加<br>(Creatinine) | 20.0  | 18.5  | 48.7   |
| 水腫                          | 12.9  | 12.3  | 12.8   |
| 高血糖症                        | 8.2   | 8.6   | 14.1   |
| 多血症                         | 8.2   | 11.1  | 14.1   |
| 低血鈣症                        | 10.6  | 4.9   | 5.1  |
| 低血鉀症                        | 37.6  | 43.2  | 39.7   |
| 低血鎂症                        | 15.3  | 25.9  | 15.4   |
| 肝功能檢查不<br>正常                | 10.6  | 7.4   | 11.5   |
| <b>神經系統</b>                 |   |   |  |
| 焦慮                          | 10.6  | 7.4   | 9.0  |
| 困惑                          | 12.9  | 8.6   | 3.8  |
| 頭痛                          | 9.4   | 17.3  | 10.3   |
| <b>呼吸系統</b>                 |   |   |  |
| 呼吸困難                        | 17.6  | 22.2  | 23.1   |
| 鼻血                          | 10.6  | 8.6   | 14.1   |
| 氣不足                         | 7.1   | 6.2   | 20.5   |
| 肺障礙                         | 14.1  | 13.6  | 15.4   |
| <b>皮膚及附件</b>                |   |   |  |
| 發疹                          | 23.5  | 22.2  | 14.1   |

下列不良反應以 267 位病人之經驗為基礎，（266 位成人病患及 1 位小兒科病患），其中 86 位病人使用 Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg 治療，94 位病人使用 Amphotericin B liposome for injection 6 mg/kg 治療，87 位病人使用 amphotericin B deoxycholate 0.7 mg/kg 治療，此實驗 94-0-013 屬隨機、雙盲、多中心試驗，在治療患有囊球菌性腦膜炎之 HIV 陽性病人。不考慮研究藥品之關聯，發生一個或一個以上不良反應，發生率超過 10%，概述於下列表格中：

治療囊球菌性腦膜炎實驗 94-0-013 一般不良反應

| 全身系統之不良反應      | Amphotericin B liposome for injection 3mg/kg/day n=86% | Amphotericin B liposome for injection 6mg/kg/day n=94% | Amphotericin B 0.7 mg/kg/day n=87% |
|----------------|--|--|------------------------------------|
| <b>全身性</b>     |  |  |                                    |
| 下腹痛            | 7.0  | 7.4  | 10.3                               |
| 感染             | 12.8   | 11.7   | 6.9                                |
| 處置併發症          | 8.1  | 9.6  | 10.3                               |
| <b>心血管系統</b>   |  |  |                                    |
| 靜脈炎            | 9.3  | 10.6   | 25.3                               |
| <b>消化器官</b>    |  |  |                                    |
| 食慾減低           | 14.0   | 9.6  | 11.5                               |
| 便秘             | 15.1   | 14.9   | 20.7                               |
| 腹瀉             | 10.5   | 16.0   | 10.3                               |
| 噁心             | 16.3   | 21.3   | 25.3                               |
| 嘔吐             | 10.5   | 21.3   | 20.7                               |
| <b>血液及淋巴系統</b> |  |  |                                    |
| 貧血             | 26.7   | 47.9   | 43.7                               |
| 白血球減少          | 15.1   | 17.0   | 17.2                               |
| 血小板減少          | 5.8  | 12.8   | 6.9                                |
| <b>代謝及營養障礙</b> |  |  |                                    |
| 膽紅素血症          | 0  | 8.5  | 12.6                               |
| BUN 增加         | 9.3  | 7.4  | 10.3                               |
| 肌酸酐增加          | 18.6   | 39.4   | 43.7                               |
| 高血糖症           | 9.3  | 12.8   | 17.2                               |
| 低血鈣症           | 12.8   | 17.0   | 13.8                               |
| 低血鉀症           | 31.4   | 51.1   | 48.3                               |
| 低血鎂症           | 29.1   | 48.9   | 40.2                               |
| 低血鈉症           | 11.6   | 8.5  | 9.2                                |
| 肝功能檢查不正常       | 12.8   | 4.3  | 9.2                                |
| <b>神經系統</b>    |  |  |                                    |
| 暈眩             | 7.0  | 8.5  | 10.3                               |
| 失眠             | 22.1   | 17.0   | 20.7                               |
| <b>呼吸系統</b>    |  |  |                                    |
| 咳嗽增加           | 8.1  | 2.1  | 10.3                               |
| <b>皮膚及附件</b>   |  |  |                                    |
| 發疹             | 4.7  | 11.7   | 4.6                                |

輸注之相關反應：

實驗 94-0-002 為一大型、雙盲臨床實驗，研究發燒且嗜中性白血球減少之成人及孩童病患，在給予第一次劑量的研究用藥之前 (day 1)，並無預先藥物處理。在第一天使用 Amphotericin B liposome for injection 治療之病人與使用 amphotericin B deoxycholate 之病人比較，輸注相關反應有較低之發生率，發燒 (17%比 44%)、發冷 (18%比 54%)、嘔吐 (6%比 8%)。

小兒科及成人病患在第一天發生輸注相關反應，概述於下列表中：

第一天發生輸注相關反應 (IRR) 依據病人年齡

|                    | 小兒科病人 (≤16 歲)                         |                | 成人病患 (16 歲)                           |                |
|--------------------|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
|                    | Amphotericin B liposome for injection | Amphotericin B | Amphotericin B liposome for injection | Amphotericin B |
| 接受至少一劑實驗用藥之總病人數    | 48                                    | 47             | 295                                   | 297            |
| 發燒增加 ≥ 1.0°C 之病人 * | 6 (13%)                               | 22 (47%)       | 52 (18%)                              | 128 (43%)      |
| 發冷之病人              | 4 (8%)                                | 22 (47%)       | 59 (20%)                              | 165 (56%)      |
| 噁心之病人              | 4 (8%)                                | 4 (9%)         | 38 (13%)                              | 31 (10%)       |

| 嘔吐之病人   | 2 (4%)   | 7 (15%)  | 19 (6%)  | 21 (7%)  |
|---------|----------|----------|----------|----------|
| 其它反應之病人 | 10 (21%) | 13 (28%) | 47 (16%) | 69 (23%) |

在靜注第一天所增加之體溫和靜注前 1 小時的體溫做比較，或是高於最低靜注值。

在所有研究藥品輸注期間，心臟呼吸之反應，除了血管擴張 (潮紅) 外，使用 amphotericin B 之病人較為時常發生，概述於下列表中：

發生輸注相關之心臟呼吸反應

| 反應   | Amphotericin B liposome for injection n=343 | Amphotericin B n=344 |
|------|---|----------------------|
| 低血壓  | 12 (3.5%)                                   | 28 (8.1%)            |
| 心博過速 | 8 (2.3%)                                    | 43 (12.5%)           |
| 高血壓  | 8 (2.3%)                                    | 39 (11.3%)           |
| 血管擴張 | 18 (5.2%)                                   | 2 (0.6%)             |
| 呼吸困難 | 16 (4.7%)                                   | 25 (7.3%)            |
| 換氣過度 | 4 (1.2%)                                    | 17 (4.9%)            |
| 氧不足  | 1 (0.3%)                                    | 22 (6.4%)            |

病人接受治療或預防輸注相關反應藥物 (如：Acetaminophen、diphenhydramine、meperidine、hydrocortisone) 之比例，使用 Amphotericin B liposome for injection 治療之病人較使用 amphotericin B deoxycholate 之病人少。

經驗治療實驗 97-0-034，第一天皆沒有給予預先藥物處理下，在全部發生輸注相關反應中，投與 Amphotericin B liposome for injection 之病人發冷明顯較投與 amphotericin B 脂質複合物之病人低。發燒、發冷、氧不足在每組使用 Amphotericin B liposome for injection 之病人明顯低於使用 amphotericin B 脂質複合物之病人。氧不足之輸注相關反應，在使用 amphotericin B 脂質複合物之病人中記錄為 11.5%，投與 Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg 之病人為 0%，使用 Amphotericin B liposome for injection 5 mg/kg 之病人為 1.2%。

第一天發生發冷輸注相關反應 (IRR)

經驗治療實驗 97-0-034

|                | Amphotericin B liposome for injection |             |            | Amphotericin B 脂質複合物 5 mg/kg/day |
|----------------|---------------------------------------|-------------|------------|----------------------------------|
|                | 3 mg/kg/day                           | 5 mg/kg/day | Both       |                                  |
| 病人總數           | 85                                    | 81          | 166        | 78                               |
| 發冷之病人 (第一天)    | 16 (18.8%)                            | 19 (23.5%)  | 35 (21.1%) | 62 (79.5%)                       |
| 有其他顯著反應之病人     |                                       |             |            |                                  |
| 發燒、體溫上升 (≥1°C) | 20 (23.5%)                            | 16 (19.8%)  | 36 (21.7%) | 45 (57.7%)                       |
| 噁心             | 9 (10.6%)                             | 7 (8.6%)    | 16 (9.6%)  | 9 (11.5%)                        |
| 嘔吐             | 5 (5.9%)                              | 5 (6.2%)    | 10 (6.0%)  | 11 (14.1%)                       |
| 高血壓            | 4 (4.7%)                              | 7 (8.6%)    | 11 (6.6%)  | 12 (15.4%)                       |
| 心博過速           | 2 (2.4%)                              | 8 (9.9%)    | 10 (6.0%)  | 14 (17.9%)                       |
| 呼吸困難           | 4 (4.7%)                              | 8 (9.9%)    | 12 (7.2%)  | 8 (10.3%)                        |
| 氧不足            | 0                                     | 1 (1.2%)    | 1 (1%)     | 9 (11.5%)                        |

在靜注第一天所增加之體溫和靜注前 1 小時的體溫做比較，或是高於最低靜注值。在第一天輸注研究用藥之前，病人沒有投與預先藥物處理來預防輸注相關反應。

在實驗 94-0-013，隨機、雙盲、多中心試驗，比較使用 Amphotericin B liposome for injection 及 amphotericin B deoxycholate 治療初期的囊球菌性腦膜炎之病人。使用預先藥物處理來預防輸注相關反應是被允許的。使用 Amphotericin B liposome for injection 治療的病人較少發生發燒、發冷及呼吸上之不良反應，概述於下列表中：

實驗 94-0-013 發生輸注相關反應

|                 | Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg | Amphotericin B liposome for injection 6 mg/kg | Amphotericin B |
|-----------------|---|---|----------------|
| 接受至少一劑實驗用藥之總病人數 | 86  | 94  | 87             |
| 發燒增加 ≥ 1°C 之病人  | 6 (7%)  | 8 (9%)  | 24 (28%)       |
| 發冷之病人           | 5 (6%)  | 8 (9%)  | 42 (48%)       |
| 噁心之病人           | 11 (13%)                                      | 13 (14%)                                      | 18 (20%)       |
| 嘔吐之病人           | 14 (16%)                                      | 13 (14%)                                      | 16 (18%)       |
| 呼吸不良反應          | 0   | 1 (1%)  | 8 (9%)         |

投與 Amphotericin B liposome for injection

時曾有一些伴隨潮紅、背痛帶著或有或無胸悶、胸痛之報告，有時很嚴重。這些顯著的症狀，在開始輸注的幾分鐘後發生反應，當輸注停止後即迅速消失。當緩慢輸注給藥時，這些症狀不會每次皆發生且通常不會再發生。

毒性及停止給藥

在實驗 94-0-002，發現 Amphotericin B liposome for injection 組比 amphotericin B 組顯著降低 3 或 4 級毒性的發生。此外許多投與 amphotericin B 之病人因毒性而須減低劑量，或因輸注相關反應而停藥的案例 3 倍於投與 Amphotericin B liposome for injection 者。

在經驗性療法實驗 97-0-034 中，amphotericin B 脂質複合物組中由於不良反應而中止試驗用藥的病人比 Amphotericin B liposome for injection 組多了許多。

罕見副作用：

在 6 個月比較性臨床試驗中報告，以 Amphotericin B liposome for injection 治療接受治療或有 HIV 感染者，2%-10% 的患者發生下列的不良反應：

- 全身性** - 腹部變大、過敏反應、蜂窩組織炎、細胞性免疫反應、臉部水腫、移植植物抗宿主反應、倦怠、頸部疼痛及處置併發症。
- 心血管系統** - 心律不整、心房纖維顫動、心跳徐緩、心跳停止、心臟肥大、出血、姿勢性低血壓、瓣膜心臟疾病、血管疾病及血管擴張 (潮紅)。
- 消化系統** - 食慾喪失、便秘、口乾、鼻乾、消化不良、吞嚥困難、噯氣、大小便失禁、

氣脹、痔瘡、牙齦/口腔出血、嘔血、肝細胞損害、肝腫大、肝功能值不正常、腸塞、黏膜炎、直腸病症、口腔炎、潰瘍性口炎及靜脈閉塞之肝病。

**血液及淋巴系統** - 貧血、凝血疾病、斑狀出血、液體超負荷、瘀斑、凝血酵素原減少、凝血酵素原增加、血小板減少症。

**新陳代謝及營養疾病** - 酸毒症、澱粉酶增加、高血氯症、高血鉀症、高血鎂症、高血磷症、低血鈉症、低血磷症、低蛋白血症、乳酸脫氫酵素增加、非蛋白氮值增加 (NPN) 及呼吸鹼血症。

**骨骼肌肉系統** - 關節痛、骨頭疼痛、肌緊張不足、肌痛及僵硬。

**神經系統** - 精神激昂、昏迷、痙攣、咳嗽、抑鬱、感覺遲鈍、暈眩、幻覺、緊張、感覺倒錯、嗜睡、思想異常及震顫。

**呼吸系統** - 氣喘、肺膨脹不全、咳血、打嗝、換氣過度、流行性感冒症狀、肺水腫、咽炎、肺炎、呼吸不足、呼吸衰竭及鼻竇炎。

**皮膚及附屬部分** - 禿髮、皮膚乾燥、單純疱疹、注射部位發炎、斑疹及丘疹之搔癢、紫斑症、皮膚褪色、皮膚疾病、皮膚潰瘍、蕁麻疹及囊狀水泡疹。

**特殊感官** - 結膜炎、眼乾及眼出血。

**泌尿生殖系統** - 不正常之腎功能、急性腎衰竭、排尿困難、腎衰竭、尿毒、尿失禁及陰道出血。

#### 上市後情況

除了上述罕見副作用外於上市監視中曾報告有下列罕見副作用：

血管水腫、皮膚發紅、蕁麻疹、支氣管痙攣、發紺/換氣不足、肺水腫、粒性白血球缺乏症及出血性膀胱炎及橫紋肌溶解症。

#### 臨床試驗數值：

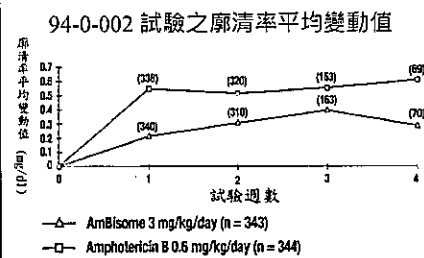
Amphotericin B liposome for injection 對於腎功能、肝功能及血清電解質影響之評估是來自於 94-0-002 試驗重覆測量得來之實驗室數值。Amphotericin B liposome for injection 與 Amphotericin B 對於肝之異常測試的頻率及重要性是相似的。腎毒性的界定，在小兒方面是 creatinine 值增加 100% 或超過治療前的 creatinine 值，成人病患方面其 creatinine 值增加 100% 或超過治療前的高峰濃度 (> 1.2 mg/dL)。低血鉀的界定是於治療期間其鉀值 ( $\leq 2.5$  mmol/L)。在隨機雙盲試驗中，腎毒性的發生率、平均血清 creatinine 高峰濃度、平均血清 creatinine 變化值、及低血鉀的發生率於 Amphotericin B liposome for injection 群組裡較低，總結如下表：

#### 實驗 94-0-002 其腎毒性之實驗室數值

|                   | Amphotericin B liposome for injection | Amphotericin B |
|-------------------|---------------------------------------|----------------|
| 受試人數 (至少接受一劑試驗用藥) | 343                                   | 344            |
| 腎毒性               | 64 (18.7%)                            | 116 (33.7%)    |
| 平均 creatinine 高峰值 | 1.24 mg/dL                            | 1.52 mg/dL     |
| 平均 creatinine 變化值 | 0.48 mg/dL                            | 0.77 mg/dL     |
| 低血鉀               | 23 (6.7%)                             | 40 (11.6%)     |

對於此實驗成人患者之腎功能，

Amphotericin B liposome for injection (3 mg/kg/day) 的療效與 Amphotericin B 0.6 mg/kg/day 的療效相比較如下圖：

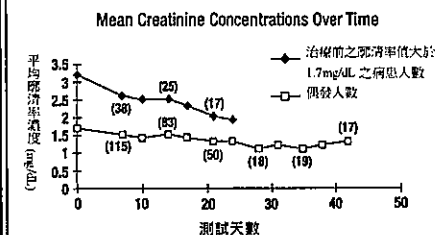


在實驗 97-0-034 的資料中顯示，以血清 creatinine 的增加值來監測腎毒性，使用 Amphotericin B liposome for injection 的患者 (單一劑量和合併劑量) 發生率顯著的比使用 Amphotericin B liqid complex 的患者低。

#### 腎毒性發生率 97-0-034 治療資料

|                      | Amphotericin B liposome for injection |             | Amphotericin B liqid complex |             |
|----------------------|---------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
|                      | 3 mg/kg/day                           | 5 mg/kg/day | BOT11                        | 5 mg/kg/day |
| 病患人數                 | 85                                    | 81          | 166                          | 78          |
| 產生腎毒性者               |                                       |             |                              |             |
| 1.5 倍血清 creatinine 值 | 25(29.4%)                             | 21(25.9%)   | 46(27.7%)                    | 49(62.8%)   |
| 2 倍血清 creatinine 值   | 12(14.1%)                             | 12(14.8%)   | 24(14.5%)                    | 33(42.3%)   |

根據另一同情性實驗顯示 (如下圖) 所有病人的平均血清 creatinine 濃度均比治療前下降，特別是於治療前有較高 creatinine (大於 1.7 mg/dL) 濃度的病人。



在比較性實驗 94-0-013 中顯示，對於囊球菌腦膜炎的患者，使用 Amphotericin B liposome for injection 群組腎毒性的發生率較低，如下表所示：

#### 實驗 94-0-013 其腎毒性之實驗室數值

|                       | Amphotericin B liposome for injection 3 mg/kg | Amphotericin B liposome for injection 6 mg/kg | Amphotericin B |
|-----------------------|---|---|----------------|
| 至少接受一次劑量之病患數          | 86  | 94  | 87             |
| 產生腎毒性者 (%)            |   |   |                |
| 1.5 倍的血清 creatinine 值 | 30 (35%)                                      | 44 (47%)                                      | 52 (60%)       |
| 2 倍的血清 creatinine 值   | 12 (14%)                                      | 20 (21%)                                      | 29 (33%)       |

#### 【過量】(依文獻記載)

對於 Amphotericin B liposome for injection 過量之中毒尚未被界定。臨床試驗於小兒

病患方面 10 mg/kg 之最高每日重覆劑量，成人方面 15 mg/kg 之最高每日重覆劑量，尚未有劑量中毒之報告。

**處理措施** - 若有過量情形發生應立即停止用藥，並著手於症狀上改善，特別需注意監視腎功能。血液透析及腹膜透析不會顯著地影響 Amphotericin B liposome for injection 的排除。

#### 【用法用量】

Amphotericin B liposome for injection 應以靜脈注射投與並配合控制輸注器使用，注射時間約超過 120 分鐘。

於注射 Amphotericin B liposome for injection 時可於靜脈注射管內加置濾膜，其濾膜孔隙不可小於 1.0 MICRON。

注意：若以已有之靜脈注射管輸注 Amphotericin B liposome for injection，於輸注 Amphotericin B liposome for injection 前應以 5% Dextrose 注射液沖洗，若無法如此做，應使用另一條靜脈管注射投與。

若病人的耐受性良好，其輸注時間可減至約 60 分鐘。倘若病人於輸注時感覺不適則可增加輸注時間。

對於各適應症其兒童與成人之 Amphotericin B liposome for injection 建議起始劑量如下：

| 適應症                             | 劑量 (mg/kg/day) |
|---------------------------------|----------------|
| 全身性黴菌感染：<br>隱球菌<br>念珠菌<br>囊球菌   | 3.0-5.0        |
| 囊球菌腦膜炎於 HIV 感染之病人<br>(請見臨床研究部份) | 6.0            |

對於特定病人因個別需求不同，為達最大療效同時使毒性及副作用減至最小，其劑量及輸注速度應依個別情況而有所不同。

對於臟器的利時曼氏病之建議劑量如下：

| 臟器的利時曼氏病 | 劑量 (mg/kg/day)                              |
|----------|---|
| 免疫正常病人   | 3.0 (第 1-5 日) 及<br>3.0 (第 14、21 日)          |
| 免疫不全病人   | 4.0 (第 1-5 日) 及<br>4.0 (第 10、17、24、31、38 日) |

對於免疫正常病人若無法完全去除寄生蟲，重覆治療可能會有所幫助。

對於免疫不全的病人，若無法完全去除寄生蟲或者再復發，專家建議再做進一步之治療 (請詳見臨床研究報告部份)。

#### 溶液配製、過濾及稀釋

配製溶液前請詳實閱讀此注意事項。

Amphotericin B liposome for injection 需使用 USP 規格 (不含抑菌劑) 之無菌注射用水配製。

每瓶含 50 mg Amphotericin B 的 Amphotericin B liposome for injection 請依下列方法配製：

#### 配製方法

1. 於每瓶 Amphotericin B liposome for injection 加入 12ml 無菌注射用水，使每 ml 含 4 mg 的 Amphotericin B。

注意：請勿與鹽液調和或加入鹽液或與其他藥物混合。若以非上述建議之溶液配製或其溶液含有抑菌劑，可能會造成 Amphotericin B liposome for injection 的沉澱。

2. 加入注射用水後立即用力搖晃 30 秒使 Amphotericin B liposome for injection 完全分散，Amphotericin B liposome for injection 為黃色半透明懸液，以肉眼觀察並繼續搖晃直到微粒物質完全分散。

#### **過濾及稀釋**

3. 計算攪水調和後之含量(4 mg/ml 的 Amphotericin B liposome for injection，以備再進一步稀釋。

4. 以無菌注射針管抽出 Amphotericin B liposome for injection 之配製溶液。

5. 裝上 5 micron 過濾器於針管上，注入含正確量的 5% Dextrose 溶液(每瓶 Amphotericin B liposome for injection 只用一個過濾器)。

6. 注射之前，Amphotericin B liposome for injection 需以 5% Dextrose 溶液稀釋至 1.0-2.0 mg/ml 之濃度，對於幼兒及較小孩童其濃度可減至 0.2-0.5 mg/ml。未用完的部分應丟棄。

#### **【儲存】**

未開封之產品：需冷藏於 2°C - 8°C。

#### **已攪水調和濃縮液之儲存**

已用無菌注射用水溶解的濃縮液在 2°C - 8°C 下可存放 24 小時，請勿冷凍。

#### **稀釋溶液之儲存**

以 5% Dextrose 溶液稀釋之 Amphotericin B liposome for injection 需於 6 小時內用完。如同所有的注射藥品，Amphotericin B liposome for injection 之配製溶液於投與前均需以肉眼仔細觀察是否有微粒物質或變色情形，或有任何沉澱物及外來物質，均不可使用。由於 Amphotericin B liposome for injection 本身及其配製溶液與稀釋溶液所用之物質均無抑菌劑，因此在所有的處理過程中，無菌的技術需嚴格地監控。

#### **【包裝】**

50 毫克玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝，每一瓶均附有裝置好之可棄式 5 micron 過濾器。

#### **【參考文獻】**

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard - 3rd edition. CLSI document M27- A3. CLSI, 940 West Valley Rd. Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2008.
2. CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; 3rd Informational Supplement. CLSI document M27-S3, 2008.
3. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline- 2nd edition. CLSI document M44-A2, 2009.

4. CLSI Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard - 2nd edition. CLSI document M38-A2, 2008.

5. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Nondermatophyte Filamentous Fungi; Approved Guideline. CLSI document M51-A, 2010.

#### **【委託者】**

台灣東洋藥品工業股份有限公司

#### **【地址】**

台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

#### **【製造廠】**

台灣東洋藥品工業股份有限公司

#### **【廠址】**

台北市內湖區行善路 124 號 5 樓·5 樓之 1·5 樓之 2·5 樓之 3

【電話】0800-086288



117 : 100