

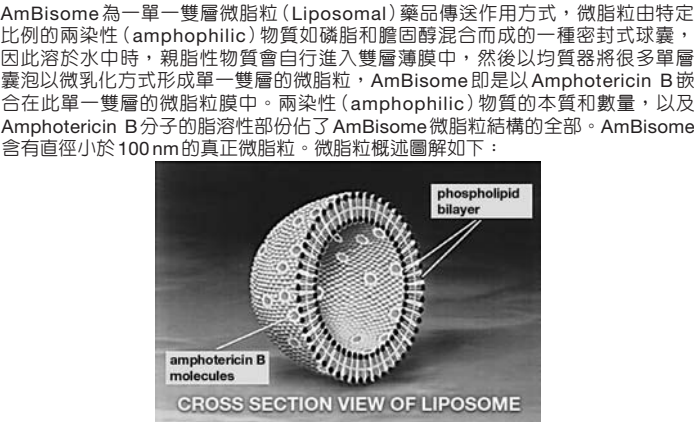
脂黴素微脂粒凍晶乾粉注射劑

AmBisome® for Injection (Amphotericin B) liposome for injection

衛署藥輸字第 023388 號
本藥限由醫師使用

未經醫師同意，不可以其他 amphotericin B 產品替代 AmBisome 。

【說明】
脂黴素微脂粒凍晶乾粉注射劑（AmBisome）是一種無菌、無熱原冷凍乾燥靜脈輸劑，每一瓶含 Amphotericin B, USP 50 mg，其被包覆在約含 hydrogenated soy phosphatidylcholine 213 mg，cholesterol NF 52 mg，distearoylphosphatidylglycerol 84 mg，alpha tocopherol USP 0.64 mg 的脂質內，加入 sucrose NF 900 mg 及 disodium succinate hexahydrate 27 mg 作為緩衝劑，攪入注射用水後，為 pH 值在 5.0–6.0 的懸浮液。AmBisome 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（amphophilic）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，AmBisome 即是以 Amphotericin B 嵌合在此單一雙層的微脂粒膜中。兩染性（amphophilic）物質的本質和數量，以及 Amphotericin B 分子的脂溶性部份佔了 AmBisome 微脂粒結構的全部。AmBisome 含有直徑小於 100 nm 的真正微脂粒。微脂粒概述圖解如下：

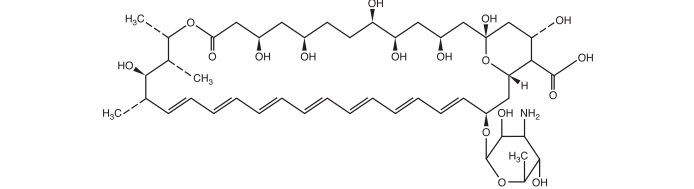


注意：和未做處理的藥物比較，微脂粒膠囊化的形成或是混入脂化複合物會影響藥品本身的作用性質，此外，即使是同一藥物，但因微脂粒或脂化複合物的不同，也會使其化學組成及物理形態不一樣，這些差異皆會影響藥物的作用性質。

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-dioxabicyclo [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：C₄₇H₇₃NO₁₇，分子量：924.09，其結構式如下：



【微生物學】

作用機轉：

AmBisome 的主成份 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⁺, K⁺, H⁺, and Cl⁻）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 成份結合面產生細胞毒素。AmBisome 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 AmBisome 和 Amphotericin B 對抗下列黴菌的效果是可相比的：薰煙色麴菌 *Aspergillus fumigatus*，黃麴菌 *Aspergillus flavus*，白色念珠菌 *Candida albicans*，*Candida krusei*，*Candida lusitanae*，附壳髮念珠菌 *Candida parapsilosis*，熱帶念珠菌 *Candida tropicalis*），新形囊球菌 *Cryptococcus neoformans* 及皮炎芽生菌 *Blastomyces dermatitidis* 。

感受性試驗

特定菌種的感受性可能會因地因時而異，因此最好能獲得當地的感受性資訊，尤其是在治療嚴重感染的時候。表 2 和表 3 所提供的資訊可做為微生物對 AmBisome 是否可能具有感受性的指引。臨床上重要的黴菌似乎大部份對 amphotericin B 都具有感受性。曾有報告指出，有些菌株具有內因性抗藥性，包括 *Sporothrix schenckii*、*Candida glabrata*、*Candida krusei*、*Candida tropicalis*、*Candida lusitanae*、*Candida parapsilosis* 及 *Aspergillus terreus* 。

內因性抗藥性很罕見，其發生可能主要是因黴菌細胞膜中的麥角固醇含量減少或目標脂質發生改變，導致 amphotericin B 與黴菌細胞膜的結合作用降低所致。

歐洲體外感受性資訊 (參考文獻)

曾依據歐洲抗生素感受性試驗委員會之抗黴菌藥物感受性試驗小組委員會 (AFST-EUCAST) 的方法，針對酵母菌及孢子生成性黴菌進行感受性試驗。請參見表 1 和表 2 中的體外感受性相關資料。

表 1 酵母菌對 AmBisome 的體外感受性

菌種	分離菌株數	範圍 [µg/mL]
念珠菌屬		
<i>C. albicans</i>	59	0.015-0.12
<i>C. glabrata</i>	18	0.5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0.5-1
<i>C. krusei</i>	19	0.5-2
<i>C. lusitanae</i>	9	0.06-0.125
<i>C. tropicalis</i>	10	0.25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0.06-0.12
其他		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0.03-0.06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0.06-0.12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0.03-0.06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0.03-0.06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0.01-0.03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0.06-0.25

表 2 黴菌對 AmBisome 的體外感受性

菌種	分離菌株數	範圍 [µg/mL]
麴菌屬		
<i>A. fumigatus</i>	29	0.5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2

白黴菌*		
<i>Rhizomucor species</i>	17	0.3-0.125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0.125-1
<i>Absidia species</i>	17	0.5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0.03-0.25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus species</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0.03-0.5
<i>Mucor species</i>	11	0.03-0.5
<i>Cunninghamella species</i>	4	0.5-4

其他		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0.03-0.25
<i>Penicillium species</i>	2	0.5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0.03-0.5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0.125-0.5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0.01-0.06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0.5-1

* 由於分類方法改變，「接合菌屬 (zygomycosis)」一詞已為「白黴菌屬 (mucormycosis)」所取代。

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】

藥動學：

投與 AmBisome 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 AmBisome 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之癌症病患和骨髓移植患者為對象，這些患者接受 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 AmBisome 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：

AmBisome 的藥動參數						
劑量 (mg/kg/day):	1.0		2.5		5.0	
日期	第一天 n=8	最後一天 n=7	第一天 n=7	最後一天 n=7	第一天 n=12	最後一天 n=9
藥動參數						
C _{max} (mcg/mL)	7.3±3.8	12.2±4.9	17.2±7.1	31.4±17.8	57.6±21.0	83.0±35.2
AUC ₀₋₂₄ (mcg•hr/mL)	27±14	60±20	65±33	197±183	269±96	555±311
t _½ (hr)	10.7±6.4	7.0±2.1	8.1±2.3	6.3±2.0	6.4±2.1	6.8±2.1
V _{ss} (L/kg)	0.44±0.27	0.14±0.05	0.40±0.37	0.16±0.09	0.16±0.10	0.10±0.07
Cl (mL/hr/kg)	39±22	17±6	51±44	22±15	21±14	11±6

分佈：

投與 AmBisome 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 AmBisome 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佈。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，重複投與同劑量，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 AmBisome 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 AmBisome 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 AmBisome 後，對腎臟受損病患的影響尚未研究出。總之，AmBisome 可以成功地用於腎臟受損的病人 (參見臨床研究)。

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，AmBisome 已被使用於兒童及老人病患。(參見臨床研究)。

性別與種族：

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

【適應症】

- 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者 (參閱臨床研究)
- 治療嚴重全身性及/或深部黴菌感染 (參閱微生物學)
- 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 AmBisome 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。(參閱臨床研究)
- 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。參閱用法用量中之適應症建議劑量。

【臨床研究】

11 個臨床試驗證實 AmBisome 的療效及安全性，這些實驗包括對照級及非對照組實驗，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 AmBisome 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 AmBisome 和 Abelcet (Amphotericin B 脂化複合物) 的安全性。

還有一組對照實驗比較 AmBisome 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 AmBisome (1.5–6 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。AmBisome 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，病患有多重復計算。

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)

	AmBisome	Amphotericin B
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%)	200 (58.1%)
無黴菌感染之治療	300 (87.5%)	301 (87.7%)
治療後至少存活 7 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。下表中列出了兩組藥物的黴菌感染率，AmBisome 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)

	AmBisome	Amphotericin B
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，AmBisome 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 AmBisome (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 AmBisome (85 位投與 3 mg/kg/day，81 位投與 5 mg/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，未對療效做一有義意的統計上結論，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 AmBisome 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痛。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 AmBisome 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 AmBisome (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 AmBisome 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，從腦脊髓液 (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 AmBisome 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			
	AmBisome 3mg/kg	AmBisome 6mg/kg	Amphotericin B 0.7 mg/kg
第二個星期的成功率	35/60 (58.3%) <p>97.5% CI¹= -33.7%, +2.4%</p>	36/75 (48%) <p>97.5% CI¹= -20.9%, +14.5%</p>	29/61 (47.5%)

¹ 97.5% 信賴區間做為 AmBisome 和 Amphotericin B 成功率及存活率之差異，Amphotericin B 偏向負值，AmBisome 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 1 早)，下表中列出 AmBisome (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 AmBisome (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			
	AmBisome 3mg/kg	AmBisome 6mg/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%) <p>97.5% CI¹= -33.7%, +2.4%</p>	42/85 (49%) <p>97.5% CI¹= -20.9%, +14.5%</p>	40/76 (53%)
存活率	74/86 (86%) <p>97.5% CI¹= -13.8%, +8.9%</p>	85/94 (90%) <p>97.5% CI¹= -8.3%, +12.2%</p>	77/87 (89%)

¹ 97.5% 信賴區間作為 AmBisome 和 Amphotericin B 成功率及存活率之差異，Amphotericin B 偏向負值，AmBisome 偏向正值

使用 AmBisome 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。特別是用來治療囊菌屬、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，或是病患腎功能不全無法耐受 Amphotericin B deoxycholate 所產生的毒性。AmBisome 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

AmBisome 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。

AmBisome 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 個月大部分患者有復發的現象。其中 21 位免疫不全患者，有 17 位感染 HIV 且約半數 HIV 感染者為 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 AmBisome 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和總體成功率 (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。

AmBisome 對臟器的利時曼氏病的療效				
免疫正常患者		寄生蟲清除率 (%) EOT	總體成功率 (%) F/U	
	病患數			
	87	86/87 (98.9)	83/86 (96.5)	
免疫不全患者				
處方		寄生蟲清除率 (%) EOT	總體成功率 (%) F/U	
	100 mg/day x 21 days	29.0-38.9 mg/kg	10/10 (100)	2/10 (20.0)
	4 mg/kg/day, 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復發的情形，總體成功率为 11.8%。有案例報告顯示可能可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 AmBisome，對於免疫不全患者維持性治療的效果和安全性。

侵入性白黴菌病 (接合菌病)

目前尚未針對白黴菌病進行過大型的隨機分組臨床試驗。一項涵蓋 20 位患者的前導研究曾針對單獨使用 AmBisome (劑量 ≥ 5 mg/kg) 治療與使用 AmBisome 加 deferasirox 治療進行比較。在 AmBisome 單一藥物治療組中，30 天與 90 天的整體成功率 (存活、臨床表現穩定、放射檢查結果改善) 分別為 6/9 (67%) 與 5/9 (56%)，在 AmBisome 加 deferasirox 治療組中，30 天與 90 天的整體成功率皆為 2/11 (18%)。在一項 15 年期的回顧性研究中，一共涵蓋 59 位證實或可能患有白黴菌病的血液學疾病患者。有 18 位患者 (37%) 達到治療成功的效果：39 位接受傳統 amphotericin B 治療的患者有 9 位 (23%) 治療成功，12 位接受 AmBisome 治療的患者有 7 位 (58%) 對治療產生反應。

【禁忌】

AmBisome 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】

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，AmBisome 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 (尤其是鎂及鉀)

藥物－實驗室交互作用：
血清中磷酸量假升高
如接受 AmBisome 的病人的體檢是使用 PHOSm assay (例如用於包括 Synchron LX20 型在內的 Beckman Coulter 分析儀) 進行分析的，血清中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 AmBisome 和其他藥有交互作用，然而下列藥品和 Amphotericin B 有交互作用，可能也會影響 AmBisome：

抗腫瘤藥物：同時使用抗腫瘤藥物可能會增加腎毒性

Alkaline phosphatase增加	22.2	19.2
ALT (SGPT) 增加	14.6	14.0
AST (SGOT) 增加	12.8	12.8
膽紅素血症	18.1	19.2
BUN增加	21.0	31.1
肌氨酸酐增加 (Creatinine)	22.4	42.2
水腫	14.3	14.8
高血糖症	23.0	27.9
高血鈉症	4.1	11.0
多血症	12.2	15.4
低血鈣症	18.4	20.9
低血鉀症	42.9	50.6
低血鎂症	20.4	25.6
末梢水腫	14.6	17.2
神經系統		
焦慮		11.0
困惑	13.7	13.4
頭痛	11.4	20.9
失眠	19.8	14.2
17.2		
呼吸系統		
咳嗽增加	17.8	21.8
呼吸困難	23.0	29.1
鼻血	14.9	20.1
氧不足	7.6	14.8
肺障礙	17.8	17.4
肋膜積水	12.5	9.6
鼻炎	11.1	11.0
皮膚及附件		
搔癢	10.8	10.2
發疹	24.8	24.4
發汗	7.0	10.8
泌尿生殖系統		
血尿	14.0	14.0

AmBisome具有良好的耐受性，AmBisome比amphotericin B deoxycholate較少發生發冷、高血壓、低血壓、心悸過速、氧不足、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），AmBisome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AmBisome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AmBisome 3mg/kg治療，81位病患使用AmBisome 5mg/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AmBisome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			
	AmBisome	AmBisome	Amphotericin B
	3 mg/kg/day	5 mg/kg/day	Lipid Complex 5 mg/kg/day
	n=85	n=81	n=78
	%	%	%
全身系統之不良反應			
全身性			
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
輸注反應	10.6	8.6	5.1
心血管系統			
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
心悸過速	9.4	18.5	23.1
消化器官			
腹瀉	15.3	17.3	14.1
噁心	25.9	29.6	37.2
嘔吐	22.4	25.9	30.8
代謝及營養障礙			
Alkaline phosphatase增加	7.1	8.6	12.8
膽紅素血症	16.5	11.1	11.5
BUN增加	20.0	18.5	28.2
肌氨酸酐增加 (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
肝功能檢查不正常	10.6	7.4	11.5
神經系統			
焦慮	10.6	7.4	9.0
困惑	12.9	8.6	3.8
頭痛	9.4	17.3	10.3
呼吸系統			
呼吸困難	17.6	22.2	23.1
鼻血	10.6	8.6	14.1
氧不足	7.1	6.2	20.5
肺障礙	14.1	13.6	15.4
皮膚及附件			
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AmBisome 3mg/kg治療，94位病人使用AmBisome 6mg/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			
	AmBisome	AmBisome	Amphotericin B
	3 mg/kg/day	6 mg/kg/day	0.7 mg/kg/day
	n=86	n=94	n=87
	%	%	%
全身系統之不良反應			
全身性			
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
心血管系統			
靜脈炎	9.3	10.6	25.3
消化器官			
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
血液及淋巴系統			
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
代謝及營養障礙			
膽紅素血症	0	8.5	12.6
BUN增加	9.3	7.4	10.3
肌氨酸酐增加	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
神經系統			
暈眩	7.0	8.5	10.3
失眠	22.1	17.0	20.7
呼吸系統			
咳嗽增加	8.1	2.1	10.3
皮膚及附件			
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AmBisome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）		
	AmBisome	Amphotericin B	AmBisome	Amphotericin B
接受至少一劑實驗用藥之病人數	48	47	295	297
發燒增加≥1.0°C ¹ 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%)

¹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	AmBisome n=343	Amphotericin B n=344
低血壓	12(3.5%)	28(8.1%)
心悸過速	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AmBisome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AmBisome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AmBisome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AmBisome 3mg/kg之病人為0%，使用AmBisome 5mg/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				
	AmBisome			Amphotericin B
	3 mg/kg/day	5 mg/kg/day	BOTH	脂質複合物 5 mg/kg/day
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（≥1.0°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%)
心悸過速	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AmBisome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AmBisome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			
	AmBisome 3mg/kg	AmBisome 6mg/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AmBisome

時曾有一些伴隨潮紅、背痛等或有或無胸悶、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AmBisome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位於投與AmBisome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AmBisome組多了許多。

罕見副作用

在6個比較性臨床試驗中報告，以AmBisome治療接受化療或有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、澱粉增加、高血氫症、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。

皮膚及附屬部份–禿發、皮膚乾燥、單核疹、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

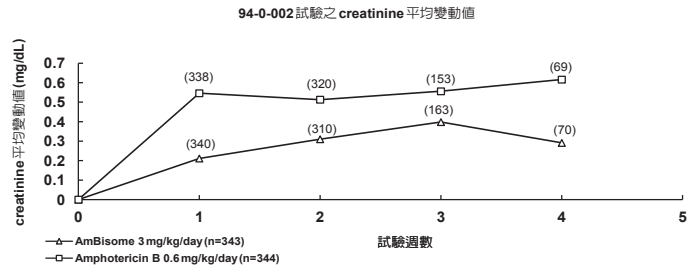
除了上述罕見副作用外於上市監視中曾報告有下列罕見副作用：水管水腫、皮膚發紅、蕁麻疹、支氣管痙攣、發紺/換氣不足、肺水腫、粒性白血球缺乏之症、出血性膀胱炎及橫紋肌溶解症。

臨床試驗數值

AmBisome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空值。AmBisome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（>1.2mg/dL）。低血鉀的界定是於治療期間其鉀值（≤2.5mmol/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AmBisome群組較低，總結如下表：

實驗94-0-002其腎毒性之實驗空數值		
	AmBisome	Amphotericin B
受試從數（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%)

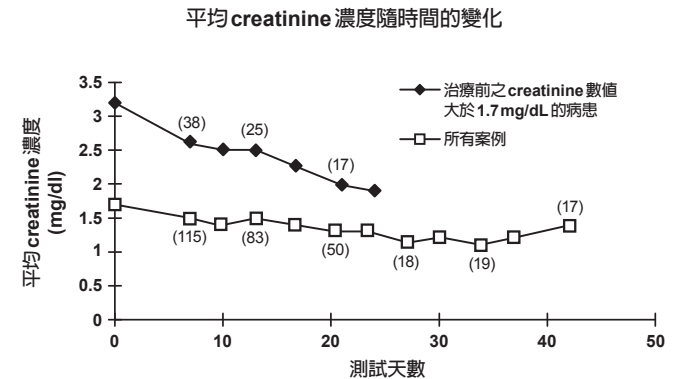
對於此實驗成人患者之腎功能，AmBisome(3mg/kg/day)的療效與Amphotericin B 0.6mg/kg/day的療效相比較如下圖：



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AmBisome的患者（單一劑量和合併劑量）發生率顯著的比使用Amphotericin B lipid complex的患者低。

腎毒性發生率97-0-034治療資料				
	AmBisome			Amphotericin B
	3mg/kg/day	5mg/kg/day	BOTH	lipid complex 5mg/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1.7mg/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AmBisome群組腎毒性的發生率較低，如下表所示：

實驗94-0-013其腎毒性之實驗數值			
	AmBisome 3mg/kg	AmBisome 6mg/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】

對於AmBisome過量之毒尚未被界定。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AmBisome的排除。

【用法用量】

AmBisome應以靜脈注射授予並配合控制輸注器使用，注射時間約超過120分鐘。於注射AmBisome時可於靜脈注射管內加置濾膜，其濾膜孔徑不可小於1.0 MICRON。注意：若以已有之靜脈注射管輸注AmBisome，於輸注AmBisome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AmBisome建議起始劑量如下：

適應症	劑量 (mg/kg/day)
全身性黴菌感染，包括： <p>麴菌</p> <p>念珠菌</p> <p>囊球菌</p> <p>其他全身性黴菌感染（參見微生物學）</p> <p>白黴菌病：</p> <p>建議起始劑量為5 mg/kg/day。持續治療的時間應視個人狀況而定。在臨床實務中常採用最長6-8週的療程；對深部感染或長期接受化療或發生嗜中性白血球減少症的患者，可能需要更長時間的治療。</p> <p>雖然在臨床試驗與臨床實務中曾使用高於5 mg/kg及最高達10 mg/kg的劑量，但使用這些較高劑量之AmBisome治療白黴菌病的安全性與療效方面的資料相當有限。因此，應針對個別病患進行效益風險評估，藉以確認潛在的治療效益是否超越已知在較高之AmBisome劑量下會升高的毒性反應風險（參見警告）。</p>	3.0-5.0
囊球菌腦膜炎於HIV感染之病人（請見臨床研究部份）	6.0