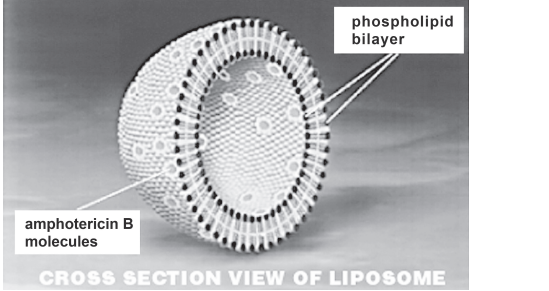


AH1a-004
衛署藥製字第057982號
本藥限由醫師使用
保存方法：25℃以下
有效期限：參照外盒

安畢徽[®]微脂粒凍晶注射劑50毫克

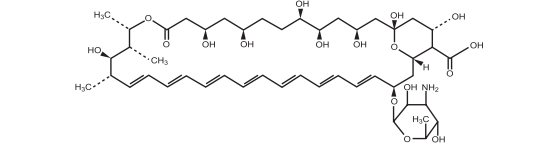
Ampholipad[®] Liposome for Injection 50 mg

【說明】(依文獻記載)
安畢徽[®]微脂粒凍晶注射劑50毫克(Amphotericin B Liposome for Injection)是一種無菌、無熱原冷凍乾燥靜脈輸注射劑，每一瓶含Amphotericin B 50mg，其被包覆在約含hydrogenated soy phosphatidylcholine 213mg，cholesterol 52mg，distearoylphosphatidylglycerol 84mg，alpha tocopherol 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。本品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，本品即是以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Ampholipad微脂粒結構的全部。本品含有直徑小於100nm的真正微脂粒。微脂粒概述圖解如下：



注意：
和未作處理的藥物比較，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-carboxylicacid (CASNo.1397-89-3).
Amphotericin B分子式：C₄₇H₇₆NO₁₇，分子量：924.09，其結構如下：



【微生物學】(依文獻記載)

作用機轉：Amphotericin B Liposome for Injection的主成分Amphotericin B與具感受性黴菌的細胞膜的sterol成分ergosterol結合，進而透過單價離子(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成分具較高的親和力，亦可與哺乳動物細胞的cholesterol成分結合面產生細胞毒素。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：

蕈煙色麴菌*Aspergillus fumigatus*，黃麴菌*Aspergillus flavus*，白色念珠菌*Candida albicans*，*Candida krusei*，*Candida lusitanaiae*，附克髮念珠菌*Candida parapsilosis*，熱帶念珠菌*Candida tropicalis*，新形囊球菌*Cryptococcus neoformans*及皮芽生菌*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。下表所提供的資訊可做為微生物對Amphotericin B Liposome for Injection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(AFSTEUCAST)的方法，針對酵母菌及孢子生成性黴菌進行感受性試驗。請參見下表中的體外感受性相關資訊。

酵母菌對Amphoterin B Liposome for Injection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
	<i>C. glabrata</i>	18
	<i>C. parapsilosis</i>	18
	<i>C. krusei</i>	19
<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
	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10
	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3
	<i>Trichosporon inkin</i>	3
	<i>Trichosporon asahii</i>	4
	<i>Geotrichum candidum</i>	4

黴菌對Amphotericin B Liposome for Injection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
	<i>A. terreus</i>	34
	<i>A. flavus</i>	21
	<i>A. niger</i>	13
	<i>Rhizomucor species</i>	17
	<i>Absidia corymbifera</i>	4
	<i>Absidia species</i>	17
	<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3
白黴菌*		
	<i>Rhizopus oryzae</i>	6
	<i>Rhizopus species</i>	12
	<i>Mucor hiemalis</i>	3
	<i>Mucor species</i>	11
	<i>Cunninghamella species</i>	4
	<i>Scedosporium prolificans</i>	2
	<i>Scedosporium apiospermum</i>	3
	<i>Penicillium marneffei</i>	2
其他		
	<i>Penicillium species</i>	2
	<i>Fusarium solani</i>	2
	<i>Fusarium oxysporum</i>	2
	<i>Sporothrix schenckii</i>	2
	<i>Curvularia lunata</i>	2
	<i>Bipolaris australiensis</i>	2
	<i>Rhinoctadiella aquaspera</i>	2
	<i>Scedosporium prolificans</i>	2

* 由於分類方法改變，「接合菌菌(zygomycosis)」一詞已為「白黴菌(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】(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，這些患者接受1-2小時靜脈注射，給予1.0-5.0mg/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，投劑量從1mg/kg/day增加至5mg/kg/day，但其血清濃度以大於比例的方數增加。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 n=8	最後一天 n=7
藥動參數		
C _{max} (mcg/mL)	7.3±3.8	12.2±4.9
AUC ₀₋₂₄ (mcg-hr/mL)	27±14	60±20
t _{1/2} (hr)	10.7±6.4	7.0±2.1
V _s (L/kg)	0.44±0.27	0.14±0.05
Cl(mL/hr/kg)	39±22	17±6

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

劑量(mg/kg/day)		
日期	第一天 n=12	最後一天 n=9
藥動參數		
C _{max} (mcg/mL)	57.6±21.0	83.0±35.2
AUC ₀₋₂₄ (mcg-hr/mL)	269±96	555±311
t _{1/2} (hr)	6.4±2.1	6.8±2.1
V _s (L/kg)	0.16±0.10	0.10±0.07
Cl(mL/hr/kg)	21±14	11±6

分佈：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佈。一般在投與後4天內可達穩定狀態。在1.0-5.0mg/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】

- 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的患者使用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)
- 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】(依文獻記載)

11個臨床試驗証實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 dexycholate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 (1.5-6.0mg/kg/day)和Amphotericin B Liposome for Injection (0.3-1.2mg/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，資料總結在下表中。(注意：成功率的次項目中，病患有重複計算)

	Amphotericin B Liposome for Injection	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(58.0%)	200(58.1%)
無黴菌感染之至癥	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。下表中列出兩組藥物的黴菌感染率，Amphotericin B Liposome for Injection後和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
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 (3.0和5mg/kg/day)和Amphotericin B脂化複合物(5mg/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3mg/kg/day)和Amphotericin B deoxycholate (1mg/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6.0mg/kg/day)和Amphotericin B deoxycholate (0.7mg/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病患中，86位使用Amphotericin B Liposome for Injection 3mg/kg/day，94位使用6mg/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 400mg/day，幼童(小於13歲)為200mg/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 3mg/kg	Amphotericin B Liposome for Injection 6mg/kg	Amphotericin B 0.7mg/kg
第二個星期的成功率	35/60(58.3%) 97.5%CI ¹ = -9.4%,+31.0%	35/75(48%) 97.5%CI ¹ = -18.8%,+19.8%	29/61(47.5%)

¹97.5%信賴區間做為Amphotericin B L iposome 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)，下表列出Amphotericin B Liposome for Injection (6mg/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 (3mg/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94-0-13			
	Amphotericin B Liposome for Injection 3mg/kg	Amphotericin B Liposome for Injection 6mg/kg	Amphotericin B 0.7mg/kg
成功率(這些病患已確定有囊球菌腦膜炎)	27/73(37%) 97.5%CI ¹ = -33.7%,+2.4%	42/85(49%) 97.5%CI ¹ = -20.9%,+14.5%	40/76(53%)
存活率	74/86(86%) 97.5%CI ¹ = -13.8%,+8.9%	85/94(90%) 97.5%CI ¹ = -8.3%,+12.2%	77/87(89%)

¹97.5%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。

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治療，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12-30mg/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30-40mg/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且約半数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和總體成功率(清除且未復發)來表示，而總體成功率의觀察期間(Follow-up Priod, 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	寄生蟲清除(%) EOT	總體成功率(%) F/U
100mg/day×21days	29.0-38.9mg/kg	10/10 (100)	2/10 (20.0)
4mg/day.days1-5, and10,17,24,31,38	40mg/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。

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Amphotericin B Liposome for Injection (劑量≥5mg/kg)治療與使用Amphotericin B Liposome for Injection加Deferasirox治療進行比較。在Amphotericin B Liposome for Injection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Amphotericin B Liposome for Injection加Deferasirox治療組中，30天與90天的整體成功率皆為2/11(18%)。在這些的回顧性研究中，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Amphotericin B Liposome for Injection治療的患者有7位(58%)對治療產生反應。

【禁忌】(依文獻記載)

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(尤其是鎂及鉀)。

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的患者的檢驗是使用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。

背痛	12.0	7.3
輸注血液產品反應	18.4	18.6
發燒	47.5	75.9
感染	11.1	9.3
頭痛	14.0	11.3
敗血症	14.0	11.3
心血管系統		
胸痛	12.0	11.6
高血壓	7.9	16.3
低血壓	14.3	21.5
心悸過速	13.4	20.9
消化系統		
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
代謝及營養的障礙		
AlkalinePhosphatase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
木梢水腫	14.6	17.2
神經系統		
焦慮	13.7	11.0
困惑	11.4	13.4
頭痛	19.8	20.9
失眠	17.2	14.2
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
氣不足	7.61	14.8
肺障礙	7.81	17.4
肋膜積水	2.51	9.6
鼻炎	1.1	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

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、心悸過速、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驅勢。這些小兒科病患對**Amphotericin B deoxycholate**引起的腎毒性，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 3mg/kg**治療，81位病患使用**Amphotericin B Liposome for Injection 5mg/kg**治療，78位病人使用**Amphotericin B**脂質複合物**5mg/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 3mg/kg/day n=85 %	Amphotericin B Liposome for Injection 5mg/kg/day n=81 %	Amphotericin B 脂質複合物 5mg/kg/day n=78 %	
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	
消化系統				
腹瀉	15.3	17.3	14.1	
噁心	25.9	29.6	37.2	
嘔吐	22.4	25.9	30.8	
代謝及營養的障礙				
AlkalinePhosphatase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	10.2	11.1	14.1	
低血鈣症	8.6	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	
氣不足	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**Amphotericin B Liposome for Injection 3mg/kg**治療，**94**位病人使用**Amphotericin B Liposome for Injection 6mg/kg**治療，**87**位病人使用**Amphotericin B deoxycholate 0.7mg/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 0.7mg/kg/day n=87 %	
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	
代謝及營養的障礙				
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**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) 依孩童病人年齡				
反應	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
至少接受一劑實驗用藥之總病人數	48	47	295	297
*發燒增加≥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%)
其他反應之病人	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：

反應	Amphotericin B Liposome for Injection 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%)
氣不足	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**脂質複合物的病人低。發燒、發冷、氣不足在每一組使用**Amphotericin B Liposome for Injection**之病人明顯低於使用**Amphotericin B**脂質複合物之病人。氣不足之輸注相關反應，在使用**Amphotericin B**脂質複合物的病人中記錄為**11.5%**，投與**Amphotericin B Liposome for Injection 3mg/kg**之病人為**0%**，使用**Amphotericin B Liposome for Injection 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				
	Amphotericin B Liposome for Injection			Amphotericin B 脂質複合物 5mg/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%)
有其他顯注反應之病人：發燒、體溫上升(≥1℃)	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%)
氣不足	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 3mg/kg/day	Amphotericin B Liposome for Injection 6mg/kg/day	Amphotericin B	
至少接受一劑實驗用藥之總病人數	86	94	87	
發燒增加≥1℃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病例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個比較性臨床試驗中報告，以**Amphotericin B Liposome for Injection**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：

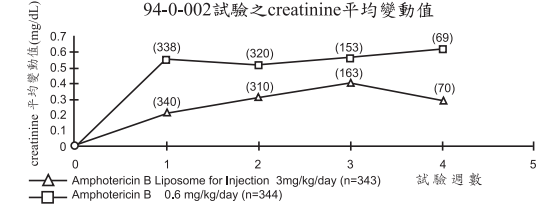
*全身性--腹部變大、過敏反應、蜂窩性組織炎、細胞性免疫反應、臉部水腫、移植物抗宿主反應、倦怠、頸部疼痛及處置併發症。
*心血管系統--心律不整、心肌纖維顫動、心跳徐緩、心跳停止、心臟肥大、出血、姿勢性低血壓、瓣膜心臟疾病、血管疾病及血管擴張(潮紅)。
*消化系統--食慾喪失、便秘、口乾/鼻乾、消化不良、吞嚥困難、噯氣、大小便失禁、氣脹、痔瘡、牙齦/口腔出血、嘔血、肝細胞損害、肝腫大、肝功能不正常、腸塞、黏膜炎、直腸病變、口腔炎、潰瘍性口炎及靜脈阻塞之肝病。
*血液及淋巴系統--貧血、凝血疾病、斑狀出血、液體超負荷、瘀斑、凝血酵素原減少、凝血酵素原增加、血小板減少症。
*新陳代謝及營養疾病--酸毒症、澱粉酶增加、高血氣症、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--精神激發、昏迷、痙攣、眩暈、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、咳嗽、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、粒性白血球缺乏及出血性膀胱炎及橫紋肌溶解症。

臨床試驗數值：
Amphotericin B Liposomefor 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試驗重複測量得來之實驗室值。Amphotericin B Liposomefor 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(>1.2mg/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**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	1.24mg/dL	1.52mg/dL	
平均creatinine變化值	0.48mg/dL	0.77mg/dL	
低血鉀	23(6.7%)	40(11.6%)	

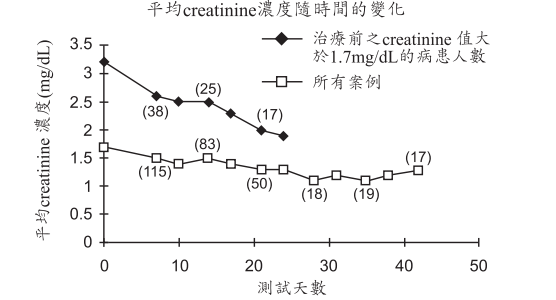
對於此實驗成人患者之腎功能，Amphotericin B Liposome for Injection (3mg/kg/day) 的療效與Amphotericine B 0.6mg/kg/day 的療效相比較如下圖：



在實驗**97-0-34**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 3mg/kg/day	5mg/kg/day	BOTH	Amphotericin B 脂質複合物 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1.7mg/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其腎毒性之實驗數值			
	Amphotericin B Liposome for Injection 3mg/kg	Amphotericin B Liposome for Injection 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%)