

사용상의주의사항

1. 경고

이 약은 강력한 작용 때문에, 일반적이고 불명확한 진균감염증에는 투여하지 않는다. 피부 또는 혈청 진균반응검사에 양성을 보이는 조건만으로는 투여하지 않는다. 또한 이 약은 세균감염이나 바이러스질환에는 효과가 없으므로 사용하지 말아야 한다. 불명열의 치료 시 열병의 원인이 일반적인 바이러스, 기생충 또는 미코박테륨에 의한 감염인 경우에는 이 약을 사용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 성분에 과민반응 환자(다만, 환자의 생명이 위협받고 있는 상황 속에서 이 약 이외에 다른 약물의 사용이 어려운 경우에는 의사의 판단에 의한다.)

2) 질소저류 환자

3. 이상반응

1) 1000명 이상의 환자대상으로 이 약과 기존의 암포테리신 B 제제를 비교하여 무작위, 대조 임상시험의 결과 기존의 암포테리신 B로 치료한 환자에 비해 이 약으로 치료한 환자군에서의 이상반응이 훨씬 덜 심각하고 발생빈도가 적었다. 두 번의 이중맹검, 대조 연구에서 이 약을 투여한 환자는 투여관련 이상반응의 발생정도가 기존 암포테리신 B 또는 암포테리신 B 지질복합제 투여 환자에 비해 유의하게 낮았다. 요통, 가슴 답답함/통증, 호흡곤란, 기관지 연축, 홍조, 빠른맥(빈맥), 저혈압, 혈관운동 이상 중 하나 이상이 점적주사 시 관련 이상반응으로 낮은 빈도로 나타날 수 있다. 그리고 투여가 끝나면 이러한 증상은 빠르게 해소되었다. 이러한 증상은 이후에 투여할 때마다 또는 점적주사속도를 2시간 이상으로 천천히 할 경우에는 나타나지 않을 수 있다.

다음의 이상반응이 이 약으로 인해 나타날 수 있다. 발생정도는 이 약을 투여한 환자 688명에 대한 임상시험에 근거하였다.

(1) 10% 이상 : 발열, 냉감/오한, 저칼륨혈증, 구역, 구토

(2) 1%이상~10%미만 : 크레아티닌 상승, BUN 상승, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증, ALP 증가, 빌리루빈혈증, 간기능검사 이상, 설사, 복통, 호흡곤란, 홍조/혈관확장, 두통, 요통, 흉통, 빠른맥(빈맥), 발진

(3) 0.1%이상~1%미만 : 경련, 기관지 연축, 혈소판 감소, 아나필락시양 반응, 빈혈, 정맥염

두 번의 이중맹검시험에서 이 약에 의한 신독성 발생율은 기존의 암포테리신 B제제나 암포테리신 B 지질복합제에 대해 보고된 신독성 발생율의 약 1/2정도였다(혈청크레아티닌 수치가 기준치의 2배이상 상승한 경우에 신독성이 나타난 것으로 본다.).

시판 후 이 약과 관련해 아나필락시양 반응에 대한 보고가 드물게 있었고 맥관부종 보고는 매우 드물었으며 가끔 덜 심각한 알레르기 반응이 보고되었다. 또한, 흔하게 고칼륨혈증이 보고되었다.

2) 이 약은 기존의 암포테리신 B제제와 이상반응의 유형은 비슷할 수 있으나, 기존의 암포테리신 B제제보다 약물순응도가 좋고 비교임상시험에서 신독성 및 점적주사 관련이상반응의 빈도가 더 낮았다. 혈액상의 변화, 일시적인 청각장애, 이명, 시력장애, 복시, 혈압상승, 혈압저하, 부정맥, 심박동정지, 가역적인 간효소증가(트랜스아미나제), 백혈구 감소, 무과립구증, 백혈구 증가, 호산구 증가, 드물게 가역적인 신기능장애가 나타날 수 있다.

3) 암포테리신B 투여와 관련하여 저칼륨혈증을 동반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 탈진감, 크레아틴 키나아제(CK, CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.

2) 이 약과 관련된 아나필락시스는 거의 보고되지 않았다. 특이체질성 아나필락시양 반응여부를 검사하고 투여용량을 최소화하기 위해 시험용량을 먼저 투여하여야 한다. 중증의 아나필락시 반응이 일어나면 투여를 즉시 중단해야 한다. 이 반응이 일반적으로 심각하지 않을지라도 이 약으로 치료를 받는 환자들에게 이러한 반응의 예방 또는 치료를 위한 주의사항을 알려주어야 한다. 이 약은 기존의 암포테리신 B 제제보다 실질적으로 적은 독성을 보여왔다. 그러나 이상반응은 여전히 나타난다. 특히 투여기간의 연장이 필요한 경우는 반드시 주의를 기울여야 한다.

3) 간장, 신장 및 혈액화학적 실험실적 평가를 정기적으로 실시하여야 한다. 또한 혈청 전해질, 특히 칼륨과 마그네슘이 검사되어야 한다. 만약 임상적으로 신기능이 크게 감소하거나 다른 지표들이 나빠진다면 이후의 투여용량은 감소되거나 실험적 수치에 근거하여 중단되어야 한다.

4) 암포테리신 B는 신독성이 있다. 만약 이 약으로 치료하는 기간동안 신기능이 크게 악화된다면 신기능이 회복될 때까지 용량을 감소하거나 투여를 중단해야 하지만 먼저 다른 신독성 약물과의 병용치료를 했는지를 고려한 후 결정해야 한다.

5) 당뇨병환자의 경우 이 약에 각 바이알 당 900mg의 백당이 함유되어 있다는 사실을 유념하여야 한다.

6) 신투석 환자의 경우 혈액투석 또는 여과를 하는 환자에서 투여용량의 조정이 필요하지 않으나 이 과정 중에 이 약을 투여해서는 안 된다.

5. 상호작용

1) 이 약의 특정 상호작용에 대한 연구는 수행되어오지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 보고된 바 없으나 다른 약물과의 병용투여를 필요로 하는 환자에 대해서는 면밀히 모니터링하여야 한다.

2) 기존의 암포테리신 B 제제는 항종양제나 신독성약물과의 상호작용이 있는 것으로 보고되었다. 암포테리신 B의 혈청칼륨이온 감소 유발성과 관련하여 암포테리신 B처럼 이 약도 디기탈리스 배당체나 근육이완제의 영향을 증가시키거나 이 약과 코르티코이드/부신피질자극호르몬(ACTH)을 병용투여하는 경우에 칼륨손실을 증가시킬 수 있다.

3) 신독성약물(예 : 아미노글리코사이드, 사이클로스포린, 타크로리무스 등)과 병용투여 시 신독성을 증강시킬 수 있다. 그러나 사이클로스포린 또는 아미노글리코사이드를 병행투여하는 환자에서 이 약과 관련된 신독성이 기존의 암포테리신 B제제에 비해 유의하게 적었다.

4) 심실박동, 특히 Torsades de point에 투여되는 약물과 병용투여 시 약물투여 전에 모든 저칼륨혈증을 치료하고 전해질, 심전도에 대한 임상관찰을 진행한다.

5) 지도부딘과 병용투여 시 혈액독성을 증가시킬 수 있다.

6) 이미다졸계 화합물과 암포테리신 B제제를 병용투여 시 동물실험결과 이 약에 대한 진균의 내성을 유발하는 등 치료의 길항작용이 나타날 수 있으므로 병용투여 시 주의해야 하며, 면역력 저하 환자의 경우 특히 주의한다.

7) 디기탈리스배당체와 병용투여 시 저칼륨혈증을 일으키거나 디기탈리스 독성을 증강시킬 수 있으므로 병용투여 시 혈청칼륨치를 자주 측정해야 한다.

8) 이 약 투여와 동시에 백혈구 수혈시 급성 폐독성이 보고되었으므로 투여간격을 연장하고 폐기능을 모니터링한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 쥐와 토끼에서 기형발생 연구결과 이 약은 두 종에서의 기형발생은 없었다. 이 약에 대한 수태 및 독성시험에 대한 연구는 진행되지 않았다. 전신 진균성 감염 임부 환자에 대해 기존의 암포테리신 B 제제의 투여 시 치료된 예가 있으나 그러한 예는 매우 소수이다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.

2) 이 약의 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 임신과 수유기 동안에는 치료의 유익성이 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

1) 경험적 치료로 진균 감염이라 여겨지는 생후 1개월부터 16세의 소아환자에서 전신성 진균감염 또는 내장 리슈마니아증은 이 약에 의해 성공적으로 치료되어져왔다.

2) 생후 1개월 미만의 환자의 경우 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

과량 투여에 대한 이 약의 독성은 정확히 확립되지 않았다. 소아환자에 1일 체중 Kg당 10mg을, 성인환자에 체중 Kg당 15mg까지를 반복투여한 임상시험에서 어떠한 용량 의존적인 독성도 보고되지 않았다. 과량 투여가 발생한 경우엔 투여를 즉시 중단해야 한다. 신장 및 간기능, 혈청전해질, 혈액학적 상태를 포함한 임상상태를 주의깊게 모니터링 해야한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 미개봉된 바이알은 1~25℃에서 보관한다.

2) 즉시 사용하지 않은 경우 검증된 무균상태에서 용시조제, 희석하지 않는 한 조제액의 안정성이 보장되는 보관기간은 2~8℃에서 24시간이다.

3) 이 약 5% 포도당 희석 조제액은 얼려서는 안 된다. 이 제품은 정균물질을 함유하고 있지 않으므로 5% 포도당 주사액으로 희석한 후 가능한 빨리 사용하여야 한다.

4) 통제되고 검증된 무균상태에서 용시조제, 희석한 경우, 조제액의 안정성이 보장되는 보관 기간은 다음과 같다.

- 유리바이알 : 차광하지 않은 25 ±2℃의 조건에서 24시간 보관 가능.

- 유리바이알 : 차광하지 않은 2~8℃의 조건에서 최대 7일간 보관 가능.

- 폴리프로필렌시린지 : 차광하지 않은 2~8℃의 조건에서 최대 7일간 보관 가능.

5) 포도당 용액으로 희석시킨 후 농도:

PVC 또는 polyolefin 주사백을 희석용기로 사용한 경우, 다음 보관 조건에 한하여 안정 성이 검증되었습니다.

희석액	희석 비율	암포테리신 B의 농도 (mg/mL)	2-8℃에서 보관 가능기간	25±2℃에서 보관 가능기간
5 % 포도당용액	1:2	2.0	7일	48시간
	1:8	0.5	7일	48시간
	1:20	0.2	4일	24시간
10 % 포도당용액	1:2	2.0	48시간	72시간
20 % 포도당용액	1:2	2.0	48시간	72시간