

사용상의주의사항

1. 경고

이 약은 강력한 작용 때문에, 일반적이고 임상적으로 명확하지 않은 진균감염증에는 투여하지 않는다. 진균에 대한 피부 또는 혈청 검사에 양성을 보이는 것 만으로는 충분하지 않다. 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.)

3. 이상반응

1) 1000명 이상의 환자 대상으로 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. 암비숨 투여 중 생길 수 있는 가장 흔한 점적주사 관련 반응은 발열 및 냉감/오한이다. 그 외 빈도가 덜한 점적주사 관련 반응으로 다음 증상들이 하나 이상 나타날 수 있다: 가슴 답답함 또는 통증, 호흡곤란, 기관지 연축, 홍조, 빠른맥(빈맥), 저혈압, 근육격계 통증(관절통, 요통 또는 뼈의 통증으로 표현됨). 투여가 끝나면 이러한 증상은 빠르게 해소되었다. 이러한 증상은 이후에 투여할 때마다 또는 점적주사 속도를 더 늦추는(2시간 이상으로) 경우에는 나타나지 않을 수 있다. 또한 점적주사 관련 반응은 디펜하이드라민, 파라세타몰, 페치딘 및/또는 하이드로코티손 전처치로 예방될 수도 있다. 그러나 심각한 점적주사 관련 반응으로 인해 이 약을 완전히 중단해야 할 수도 있다.

다음의 이상반응이 이 약으로 인해 나타날 수 있다. 발생정도는 이 약을 투여한 환자 688명에 대한 임상시험 통합 분석에 근거하였고 이를 빈도에 따라 나열하였다. 시판 후 사용에서 확인된 이상반응의 빈도는 알 수 없다.

(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, 저혈압, 두통, 요통, 흉통, 빠른맥(빈맥), 발진

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

(4) 빈도 불명확 : 빈혈, 아나필락시 반응, 과민증, 심정지, 부정맥, 신부전, 신기능 저하, 혈관신경부종, 횡문근융해증 (저칼륨혈증과 관련), 근골격계 통증(관절통 또는 뼈의 통증으로 표현됨)

두 번의 이중맹검시험에서 이 약에 의한 신독성 발생율은 기존의 암포테리신 B제제나 암포테리신 B 지질복합제에 대해 보고된 신독성 발생율의 약 1/2정도였다 (혈청 크레아티닌 수치가 기준치의 2배 이상 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) 인 화학검사 간섭 : 이 약을 투여 중인 환자의 샘플을 PHOSm 분석(예. Synchron LX20을 포함한 Beckman Coulter 분석기)으로 검사 시 혈청 인산염이 상승한 것처럼(false elevation) 보일 수 있다. 이 분석은 혈청, 혈장 또는 뇨 중의 무기인 정량을 목적으로 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 아나필락시 및 아나필락시양 반응이 보고되었다. 특이체질성 아나필락시양 반응여부를 검사하고 투여용량을 최소화하기 위해 시험용량을 먼저 투여하여야 한다. 중증의 아나필락시 및 아나필락시양 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) 암비숨을 매일 3 mg/kg 투여한 군과 고용량(5, 6, 10 mg/kg) 투여한 군을 비교한 임상에서 혈청 크레아티닌 상승, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증의 발생률이 고용량 투여군에서 더 높은 것으로 나타났다.

4) 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.

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

6) 당뇨병 환자의 경우 이 약에 각 바이알 당 900mg의 백당이 함유되어 있다는 사실을 유념하여야 한다.

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

8) 이 약 투여 후 고칼륨혈증이 보고되었다(일부는 심장부정맥 및 심정지 초래). 대부분 신기능 장애 환자에게 발생하였고, 일부는 이전에 저칼륨혈증이 있던 환자에 칼륨 보충 후 발생하였다. 따라서 치료 전 및 치료 중 신기능 및 혈중 칼륨 수치 검사를 실시해야 한다. 특히, 신부전 경험이 있는 선제성 신질환 환자 또는 신독성 약물을 투여 중인 환자는 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약의 특정 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 다음 약물들은 암포테리신 B와 상호작용이 있는 것으로 알려져 이 약과 상호작용이 있을 수 있다.

● 신독성 약물 : 이 약과 다른 신독성 약물(예. 사이클로스포린, 아미노글리코사이드, 펜타미딘)을 병용투여 시 일부 환자에서 약물에 의한 신독성 가능성이 증가할 수 있다. 그러나 사이클로스포린 또는 아미노글리코사이드를 병용투여한 환자에서 이 약과 관련된 신독성은 일반적인 암포테리신 B 제제에 비해 유의하게 적었다.

이 약을 신독성 약물과 함께 투여 시 정기적인 신기능 검사가 권고된다.

● 코르티코스테로이드, 부신피질자극호르몬(ACTH) 및 이뇨제 : 코르티코스테로이드, ACTH, 이뇨제(루프 및 티아지드)는 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다.

● 디기탈리스 배당체 : 이 약에 의한 저칼륨혈증은 디기탈리스 독성을 증강시킬 수 있다.

● 근골격계 이완 : 이 약에 의한 저칼륨혈증은 근골격이완제(예. 투보쿠라린)의 쿠라레 유사작용을 강화시킬 수 있다.

● 항진균제 : 플루사이토신과 병용 시 플루사이토신의 세포 내 흡수 및/또는 신배설 부전 증가로 그 독성이 증가할 수 있다.

● 항종양제 : 항종양제와의 병용은 신독성, 기관지 연축, 저혈압 가능성을 증가시킬 수 있다. 항종양제는 주의하여 병용되어야 한다.

● 백혈구 수혈 : 백혈구 수혈 중 또는 직후 암포테리신 B (데옥시콜린산나트륨 조성물로서)를 투여 받은 환자에서 급성 폐독성이 보고된 바 있다. 수혈은 최대한 간격을 두고 하고 폐기능을 모니터링하는 것이 권고된다.

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

3) 지도부딘과 병용투여 시 혈액독성을 증가시킬 수 있다.

4) 이미다졸계 화합물과 암포테리신 B 제제를 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.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 쥐와 토끼에서 기형발생 연구결과 이 약은 두 종에서의 기형발생은 없었다. 이 약에 대한 수태 및 독성시험에 대한 연구는 진행되지 않았다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 임신 중 이 약은 산모와 태아에 대한 이득이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다. 기존의 암포테리신 B 제제로 태아에 미치는 명확한 영향 없이 임부 환자의 전신 진균성 감염이 치료된 사례가 있으나 그 레수는 임부에서의 이 약의 안전성에 대한 결론을 내기에는 충분치 않다.

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

7. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약의 운전 및/또는 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. ‘3. 이상반응’에 언급된 일부 이상반응은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

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

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

9. 과량투여시의 처치

급격한 과량 투여에 대한 이 약의 독성은 정확히 확립되지 않았다. 과량 투여가 발생한 경우에는 투여를 즉시 중단해야 한다. 신장 및 간기능, 혈청전해질, 혈액학적 상태를 포함한 임상상태를 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 혈액투석 또는 복막투석은 이 약의 제거에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 미개봉된 바이알은 1~25 ℃에서 보관한다.

2) 주사용수로 조제한 제품 :

이 약은 정균물질을 함유하지 않은 일회용 무보존제의 무균 동결건조 제품이다. 미생물학적 관점에서 조제된 후에는 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않은 경우 사용 중 보관시간과 사용 전 상태는 사용자의 책임 하에 있으며, 통제되고 검증된 무균상태에서 조제 및 희석되지 않은 이상 이는 보통 2~8 ℃에서 24시간을 넘을 수 없다. 조제된 바이알은 얼려서는 안된다.

통제되고 검증된 무균 상태에서 조제 및 희석을 하는 경우, 다음을 참고해 사용 기간 결정을 할 수 있다.

조제 후의 물리화학적 안정성 :

● 차광하지 않은 25±2 ℃의 조건에서 유리바이알 : 24시간

● 차광하지 않은 2~8 ℃의 조건에서 유리바이알 및 폴리프로필렌 시린지 : 최대 7일간

포도당에 희석 후 물리화학적 안정성 :

● PVC 또는 폴리올레핀 주입백(infusion bag) : 아래 표의 권장사항 참고

<주사용수로 조제 후 포도당 용액에 희석한 제품의 안정성>

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