

암비솜주사

(주사용리포솜화한암포테리신 B)

원료약품 및 분량

1 바이알 중

주성분 : 암포테리신 B (EP)..... 50 mg (역가)

첨가제(안정제) : 알파토코페롤 0.64 mg, 백당 900 mg

그외 첨가제 : 수소화대두포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜글리세롤, 콜레스테롤, 호박산이나트륨육수화물, 염산, 수산화나트륨

성상

노란색의 리포솜화한 동결건조 덩어리 또는 가루가 충전된 바이알

효능·효과

● 유효균종

이 약은 실험실적 시험(in vitro)에서 다음의 진균에 대하여 항진균작용을 나타낸다.
 히스토플라스마 캡슐라툼, 콕시디오이데스 임미티스, 칸디다, 블라스토마이시즈, 데르마티티디스, 로도토룰라, 크립토콕쿠스 네오포르만스, 스포로트릭스 스킨키, 무코르 무세도, 아스페르길루스 푸미가투스, 대부분의 균주에 대해서는 실험실적으로 0.03 ~ 1.0 µg/mL 농도에서 억제된다.

● 적응증

- 이 약에 감수성이 있는 다음의 전신성 진균감염 : 크립토콕쿠스증, 북아메리카 분아균증, 산재성 칸디다증, 콕시디오이데스진균증, 아스페르길루스증, 모균증 및 일부 아메리카 점막피부 리슈마니아증
- 호중구 감소 환자의 불명열(Fever of unknown origin : 항생물질을 투여한 지 96 시간 후에도 호전되지 않는 원인불명의 지속성 열병)
- 면역기능이 있는 성인 및 소아의 내장 리슈마니아증의 1 차 치료
- 면역결핍환자(HIV 양성환자 등)에서 내장 리슈마니아증의 1 차 치료

용법·용량

시험 투여량(1 mg)은 10 분 동안 천천히 주입하여야 하며 30 분간 주의 깊게 환자의 상태를 살펴보아야 한다.

● 성인 및 소아

이 약은 30 ~ 60 분 동안에 걸쳐 점적 정맥주사로 투여하여야 한다. 투여용량이 5 mg/kg/day 를 초과하는 경우에는 2 시간 이상의 점적 정맥주사가 권장된다 (사용상의 주의사항 3. 이상반응 항 참조). 점적 정맥주사 시 이 약의 권장 투약농도는 암포테리신 B 로서 0.2 ~ 2.0 mg(역가)/mL 이다.

이 약으로 투여하는 암포테리신 B 의 용량은 개별 환자의 상태에 따라 조정되어야 한다. 소아에 대한 용량은 성인에서와 동일한 체중 kg 당 용량을 적용해 계산한다.

1. 전신성 진균 감염

일반적으로 체중 Kg 당 1 일 투여용량으로서 1.0 mg(역가)을 투여하지만 필요한 경우 점차적으로 증량하여 체중 Kg 당 5.0 mg(역가)까지 증량할 수 있다. 소아환자의 전신성 진균 감염은 심각한 이상반응을 나타내지 않으면서 이 약으로 성공적으로 치료되어 왔다.

2. 호중구 감소 환자의 불명열

초기용량으로 1 일 체중 Kg 당 1 mg(역가)을 투여하고 증상에 따라 1 일 체중 Kg 당 3 mg(역가)까지 증량할 수 있다.

3. 내장리슈마니아증

21 일간 1 일 체중 Kg 당 1.0 mg ~ 1.5 mg(역가) 또는 10 일간 1 일 체중 Kg 당 3.0 mg(역가)을 투여한다. 면역결핍환자(HIV 양성자 등)에 대해서는 21 일간 1 일 체중 Kg 당 1.0 ~ 1.5 mg(역가)을 투여할 수 있다.

재발의 위험성이 있기 때문에 필요에 따라 유지요법이나 감응치료를 실시한다.

● 고령환자에 대한 투여

별도 정해진 용법·용량이나 주의사항은 없다.

<이 약의 조제법>

주사액 조제 전 다음 사항을 주의한다.

이 약은 생리식염주사액이 아닌 주사용수로 조제하여야 한다. 암포테리신 B 50 mg 을 함유하는 이 약의 바이알은 다음의 절차에 따라 조제하여야 한다.

- 1) 이 약 바이알에 주사용수를 12 mL 를 넣어 암포테리신 B 로서 4 mg/mL 가 되게 한다.
- 2) 주사용수를 가한 다음 즉시 바이알을 30 초 동안 세게 흔들어 이 약을 완전히 분산시킨다. 육안으로 바이알 내 입자 상태를 검사하면서 분산이 완전히 이루어질 때까지 계속해서 흔들다.
- 3) 1 차 조제된 액(4 mg/mL)의 추가희석을 위하여 투약 시 필요한 량을 산출한다(아래 표 참조).
- 4) 점적주사용액은 5%, 10% 또는 20% 포도당 주사액으로 1~19 배의 비율로 희석하면 암포테리신 B 의 농도는 0.2 ~ 2.0 mg(역가)/mL 가 된다(아래 표 참조).

< 주사용 5% 포도당 용액으로 3 mg/kg/day 용량의 암비숨 점적정맥 주사액을 조제하는 방법의 예시 >

환자 체중 (kg)	해당 용량 조제 위한 바이알수*	환자당 암비숨 필요량 (추가희석 위해 취하는양) (mg)	추가희석 위해 취하는 암비숨 부피 (ml)**	0.2 mg/mL 농도로 조제 (1:20 희석)		2.0 mg/mL 농도로 조제 (1:2 희석)	
				5%포도당 소요 부피 (ml)	총부피 (ml, 암비숨 + 5%포도당)	5%포도당 소요 부피 (ml)	총부피 (ml, 암비숨 + 5%포도당)
10	1	30	7.5	142.5	150	7.5	15
25	2	75	18.75	356.25	375	18.75	37.5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41.25	783.75	825	41.25	82.5
70	5	210	52.5	997.5	1050	52.5	105
85	6	255	63.75	1211.25	1275	63.75	127.5

* 바이알 전체를 사용하는 것은 아닐 수 있음.

** 각 암비숨 바이알(50mg)은 주사용수 12 ml에 희석하여 4 mg/ml 농도로 한다.

- 5) 계산된 양(투여하고자 하는 양)만큼의 조제액을 멸균 주사기로 취한다. 제공된 5 마이크론 필터를 사용하면서 5%, 10%, 20% 포도당 주사액이 들어있는 멸균용기에 이 조제액을 주입한다.

<조제 시 주의사항>

- 1) 이 약의 조제 시에는 반드시 주사용 수용액만을 사용하여야 한다. 이 약은 물리적으로 식염수의 사용이 적합하지 않으므로 다른 약물이나 전해질과 혼합하여 사용해서는 안 된다. 이 약은 조제 시 생리식염주사액을 사용하거나 조제용액에 생리식염주사액을 가하거나 다른 약물과 혼합하여서는 안 된다.
- 2) 추천된 용액 이외의 다른 용액을 사용하거나 용액 중에 방부제(예 : 벤질알코올) 등이 존재하면 이 약의 침전을 초래하게 된다. 만약 침전이 생기거나 이물질이 있는 경우는 사용하지 말아야 한다. 이 약은 방부제나 정균제가 들어 있지 않으므로 모든 무균조작 과정, 조제액이나 희석액에 사용되는 물질은 엄격하게 관리하여야 한다.
- 3) 점적주사를 위한 희석조제용수로는 5%, 10%, 20% 포도당 용액을 사용하여야 한다.
- 4) 이 약 주사용 점적정주 시 멤브란 내재필터(In-line Membrane filter)를 사용할 수 있다. 그러나 Filter 의 평균 일자반경은 1.0 micron 보다 작아서는 안 된다.
- 5) 이 약 주사 전 기존의 정맥주사라인(line)은 반드시 5%, 10%, 20% 포도당 용액으로 씻어내야 한다. 만약 이것이 불가능하다면, 별도의 주사용 라인을 통하여 이 약을 투여하여야 한다.
- 6) 일부 사용 후 남은 바이알을 다른 환자용으로 보관해서는 안된다. 일단 조제된 바이알은 얼려서는 안된다.

사용상의 주의사항

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) 1000 명 이상의 환자 대상으로 이 약과 기존의 암포테리신 B 제제를 비교하여 무작위, 대조 임상시험의 결과 기존의 암포테리신 B 로 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, 흉조, 빠른맥(빈맥), 저혈압, 근골격계 통증(관절통, 요통 또는 뼈의 통증으로 표현됨). 투여가 끝나면 이러한 증상은 빠르게 해소되었다. 이러한 증상은 이후에 투여할 때마다 또는 점적주사 속도를 더 늦추는(2 시간 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 688 명에 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, 흉조/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 B 제제나 암포테리신 B 지질복합제에 대해 보고된 신독성 발생율의 약 1/2 정도였다

(혈청 크레아티닌 수치가 기준치의 2 배 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.

- 2) 이 약은 기존의 암포테리신 B 제제와 이상반응의 유형은 비슷할 수 있으나, 기존의 암포테리신 B 제제보다 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) 암포테리신 B 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 LX20 을 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.

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 point 에 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 1 개월부터 16 세의 소아환자에서 전신성 진균감염 또는 내장리슈마니아증은 이 약에 의해 성공적으로 치료되어져 왔다.
- 2) 생후 1 개월 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, 혈청 전해질, 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 °C에서 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 °C에서 24 시간을 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 °C의 조건에서 유리바이알 : 24 시간
- 차광하지 않은 2~8 °C의 조건에서 유리바이알 및 폴리프로필렌 시린지 : 최대 7 일간

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 B 의 농도 (mg/mL)	2-8 °C에서 보관 가능기간	25±2 °C에서 보관 가능기간
5 % 포도당 용액	1:2	2.0	7 일	48 시간
	1:8	0.5	7 일	48 시간
	1:20	0.2	4 일	24 시간
10 % 포도당 용액	1:2	2.0	48 시간	72 시간
20 %	1:2	2.0	48 시간	72 시간

포도당 용액				
--------	--	--	--	--

저장방법

밀봉용기, 실온(1-25°C) 보관

포장단위

1 바이알 / 10 바이알

사용기한

외부포장에 표기

※ 멤브란 내재필터 포장의 제조번호/사용기한 표시 방법은 예와 같습니다. 예) "21886 2011-11"인 경우 → 제조번호 21886, 사용기한 2011.11.30

만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 정부의 "소비자분쟁해결기준"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다. 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지(www.gilead.co.kr) 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조의뢰자] Gilead Sciences International Ltd (Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, 영국)

[제조자]

- Gilead Sciences Inc. (650 Cliffside Drive San Dimas, California 91773, 미국)
- Gilead Sciences Inc. (1800 Wheeler Ave., La Verne, California 91750, 미국)

[수입자] 길리어드사이언스코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층
(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172 (수신자부담))

[판매자] (주)유한양행

[문안작성년월일] 2020. 01. 31