

"愛默"人體免疫球蛋白凍晶靜脈注射液

GAMMAR®- P I. V.

衛署菌疫輸字第 000414 號

人體免疫球蛋白靜脈注射液 GAMMAR® -P I. V.是由血漿中完整的未經處理過的免疫球蛋白，主要為 IgG，加入人體血清白蛋白及蔗糖作安定劑所製成的無菌凍晶製劑。免疫球蛋白 IgG 各種亞型組成幾近於正常人體血漿。GAMMAR® -P I. V.之製造是經由混合血漿以乙醇分餾出免疫球蛋白來，而不引起任何化學的改變或酵素的破壞。

製造此產品之血漿已經核酸擴增試驗（Nucleic Acid Testing: NAT）應用聚合酶鏈結反應（Polymerase Chain Reaction；PCR）檢驗 HBV, HCV, 及 HIV-1 為陰性結果。NAT 之效能已經偵測低含量病毒來研究測試。此陰性結果的意義尚未明瞭，因檢驗的有效性尚未建立。

配置時，將 GAMMAR® -P I. V.凍晶體以適量的滅菌注射用水稀釋後，成為含有 5% IgG、3%血清白蛋白、5%蔗糖及 0.5%氯化鈉之注射液。GAMMAR® -P I. V.以檸檬酸及/或碳酸鈉調整酸鹼度至 6.8 ± 0.4 ，不含任何防腐劑，本品為靜脈注射劑。

在製造人體免疫球蛋白靜脈注射劑 GAMMAR® -P I. V.，所採用之巴斯德滅菌法，乃是將 GAMMAR® -P I. V.於含有安定劑之液體狀態時，隔水加熱 60°C 10 小時，對於 HIV 病毒具有去活性之功能，其確效可經由對 HIV 及其它典型病毒如 Sindbis, Vesicular Stomatitis（VSV），Bovine Viral Diarrhea Virus（BVD），Vaccinia, Pseudorabies，及 Murine Encephalomyocarditis（EMC）（一種非脂膜性病毒）之去活化能力的體外試驗得知。HIV 病毒則經過兩個獨立測試，由先前的巴

斯德滅菌加熱 0.5 小時後，分別由 6.0 log₁₀ 及 5.4 log₁₀ 降至不可測之程度。而以下之病毒也經過兩個分別測試，得到以下之結果：Sindbis 加熱 2 小時由 7.5 log₁₀ 及 7.9 log₁₀ 分別降至不可測之程度，VSV 病毒透過加熱 0.5 小時，分別由 6.8 log₁₀ 及 7.2 log₁₀ 降至不可測之程度。而 BVD（C 型肝炎病毒之模擬病毒）經過 4 小時之加熱，分別由 6.4 log₁₀ 及 6.5 log₁₀ 分別降至不可測之程度。Vaccinia 則經過 2 小時加熱，也由 5.6 log₁₀ 及 5.6 log₁₀ 分別降至不可測之程度。Pseudorabies 則經過 6 小時加熱，分別由 4.9 log₁₀ 及 3.6 log₁₀ 分別降至不可測試程度。EMC 此非脂膜性病毒透過 10 小時之加熱，分別由 4.5 log₁₀ 及 4.8 log₁₀ 降至不可測程度。

在人體免疫球蛋白靜脈注射劑 GAMMAR® -P I. V.之純化製程中若去除熱處理步驟，在 HIV 及 EMC 病毒之體外試驗進行研究中，EMC 由兩個個別試驗證明使用熱處理步驟前及之後的純化步驟，降低 4.9 log₁₀ 及 3.4 log₁₀。HIV 病毒之降活性化，在 GAMMAR® -P I. V.製程中，由混合血漿中經過初步分離成為 Cohn Fraction II 之過程可使活性至少降低 6.7 log₁₀。HIV 病毒及 EMC 病毒在 GAMMAR® -P I. V.製程中，透過巴斯德滅菌法及分餾法之處理，至少可使 HIV 病毒活性降低 ≥ 12.1 log₁₀，EMC 病毒活性至少降低 ≥ 12.8 log₁₀ 之值。

【臨床藥理學】：

GAMMAR® -P I. V.之半衰期經由一個與 GAMMAR® I. V.做比較之雙盲性試驗來評估。在九位 GAMMAR® -P I. V.之病人中平均半衰

期為 40 天，而七位 GAMMAR® I. V.之病人中平均半衰期為 34 天，兩者並無統計學上之差異，而且 IgG 之半衰期是因人而異的。

GAMMAR® -P I. V.是一種天然的，未經化學加工過，而直接由人體混合血漿所分餾出來之免疫球蛋白 IgG，免疫球蛋白 IgG 各種亞類（IgG1，IgG2，IgG3，IgG4）之分佈與在 Cohn Fraction II 中類似，因為免疫球蛋白 IgG 濃縮物是由至少含有 1000 個以上的供血者之大量血庫所製備而得的，它含有這些供血者之抗體差異。在一個未加熱之 GAMMAR® I. V. 研究中發現，GAMMAR® I. V.含有廣效的抗體，使細菌易受調理素作用，能中和微生物及毒素，對抗細菌及病毒抗原，以預防或減弱疾病的感染。在一個體外試驗中 GAMMAR® -P I. V.也和 GAMMAR® I. V.一樣可提供相同量之抗體。

GAMMAR® -P I. V.之配方中加入血清白蛋白及蔗糖是為了提供 IgG 分子及稀釋液適當的安定性。因為蔗糖採靜脈注射方法時，在尿中以原形態排出，所以對於使用 GAMMAR® -P I. V.之糖尿病患者不須另外作胰島素的補充。（請參照盒裝之警告）

【適應症】：

低或無嗎啡球蛋白血症。

【說明】：

Gammar-P I.V.適用於先天抗體合成缺乏症者，如無咖嗎球蛋白症或低咖嗎球蛋白血症之成人、小孩及青少年等高危險感染者。當需要高度及快速增加免疫球蛋白時，靜脈注射較肌肉注射較好。Gammar-P I.V.使用於新生兒及嬰兒之安全性及有效性資料尚未建立。

【禁忌】

對於免疫球蛋白及人體白蛋白有過敏史之患者或嚴重全身性反應之患者避免使用本品。對於單獨 A 型免疫球蛋白 IgA 缺乏之患者，禁止使用本品。因為此類患者具 IgA 抗體之潛伏性，所以給予含有 IgA 之血液製劑可能造成

過敏性反應。

【警語】

靜脈注射免疫球蛋白產品曾被報導引發腎功能不良、急性腎衰竭、滲透性腎病變及死亡。先前出現過腎功能不全、糖尿病、年齡大於 65 歲、體液枯竭、敗血病、副蛋白血症或病人服用已知會造成腎毒性藥品之病人易罹患急性腎衰竭。此類病人尤其需注意給予靜脈注射免疫球蛋白製劑應該以最低濃度及輸注速率做練習。這些腎功能不良及急性腎衰竭報告出現於使用許多種含有不均勻形狀之蔗糖作為安定性的靜脈注射免疫球蛋白品牌。

見【注意事項】及【用法用量】提供重要消息關於降低急性腎衰竭之危險。

一旦患者產生過敏性或嚴重類過敏性之反應，應立刻停止使用本品，給予 Epinephrine 可以治療任何急性類過敏反應。

無丙種免疫球蛋白血症及低丙種免疫球蛋白血症之患者在八週內未曾以免疫球蛋白治療時，一旦以人體免疫球蛋白輸注時，可能造成發炎反應之危象。這些危象包括體溫升高，畏寒、噁心及嘔吐等。

輸注速率與造成危象有關，必須根據患者臨床之狀態作輸注速率之嚴密偵測。（參考用法及用量）。因為 GAMMAR® -P I. V.是一種人體血液製劑，可能有潛在傳染感染源之危險，例如病毒及狂牛症病毒。

【注意事項】

一般性：確認病人在輸注本產品之前並無放血。

週期性的腎功能檢測及尿輸出量對於病人可能潛在性產生急性腎衰竭是特別重要的。腎功能，包括測量血液尿毒、氮 (Bun/Serum), creatinine 等必須在最初的注射輸入 Gammar®-P I.V.時小心地檢測以及之後適當的間隔時間也是必須要的。如果腎功能衰竭，則考慮中止使用本產品。

被診斷有可能產生腎功能不良者，則必須謹

慎的減低其使用量（及蔗糖安定劑），其輸入 Gammar®-P I.V.的每單位時間為低於 3.0mg IG/kg/min（0.06ml/kg/min）。

Epinephrine 可用為急性過敏反應之治療。（請參考用法及用量之藥品相容性部份）

給病人的訊息：病人必須被囑咐如發生以下症狀，需能馬上通報給他們的醫生：尿液排出量減低、突發性體重增加、液體滯留/水腫和/或呼吸急促（其情況可能暗示腎臟損毀）

藥物相互作用：有報告指出免疫球蛋白製劑中之抗體會對孩童常用之活菌疫苗。例如：麻疹、腮腺炎及德國麻疹活菌疫苗，產生干擾作用。醫生應告知最近有接受免疫球蛋白製劑之病患留意此情形。

孕婦使用安全類別為 C 級：本品未作動物生殖之研究，故孕婦使用後對胎兒是否造成傷害及或者是否影響生育力不得而知，故在確實必要時，才給予孕婦使用。

孩童使用：對於孩童及初生兒患者之原發性有缺陷的抗體合成，其安全性及有效性尚未確定。

無菌性腦膜炎症狀：有報導指出無菌性腦膜炎偶爾會出現在免疫球蛋白製劑靜脈注射之療程中。此症狀通常發生在投與免疫球蛋白製劑後數小時到兩天內，它的特徵包括嚴重頭痛、頸強直、嗜睡、發燒、畏光、眼動疼痛及噁心嘔吐。腦脊髓液之檢驗呈陽性反應，腦脊髓液細胞增多到每立方公釐含數千個細胞，尤其是顆粒細胞群。蛋白質指數提高到每 100 毫升中有數百個毫克。當病患出現此症狀應接受完整之神經學檢查：包括腦脊髓液之檢驗，來排除其它產生腦炎之原因。無菌性腦膜炎也常發生在高劑量（2g/kg）之免疫球蛋白製劑靜脈注射之療程中，只要停掉免疫球蛋白製劑靜脈注射之療程幾天後即可減緩無菌性腦膜炎症狀而不留下任何後遺症。

急性腎衰竭：最近有很多文獻報告指出病人在接受免疫球蛋白製劑之治療後，產生急性

腎衰竭之情形，尤其是原來腎功能就不全之病人。

本品係由人類血漿製得，自人類血漿所製得之產品，可能存在著某些感染源，例如致病性之病毒。藉由篩檢血漿之捐血者，檢驗某些現有病毒感染源，再經由去活化及/或去除某些病毒，即可降低此產品傳染感染源之危險性。惟縱然採取上述措施。此類產品仍有可能存在某些未知的感染源。因此，所有感染病人均應直接向診療醫師及製造廠或代理商報告。請與你的醫師討論使用此產品之風險及利益。

【副作用】

在輸注人體免疫球蛋白後 1~2 天觀察到體內 creatinine 及 blood urea nitrogen（BUN）增加，進而發展成無尿症或少尿症，均需洗腎。也有些病人在停藥後，症狀就有所改善。IGIV 治療都會有腎臟疾病的副作用，包括：急性腎衰竭、急性管狀腎病變、腎小管病變、滲透壓腎病變。

可能因輸注之速率而產生不適反應包括噁心、嘔吐、腹部絞痛、胸部鬱悶、心悸、心跳過速、血壓改變、水腫、急性腎衰竭、發疹、紅斑、搔癢發紺、頭昏眼花、焦慮、氣喘、背痛、肌肉痛、發燒畏寒及熱潮紅。通常在注射開始一小時內產生副作用。

一個比較 GAMMAR® -P I. V.和 GAMMAR® I. V.做替代療法之雙盲試驗。使用在 19 位先天抗體合成有缺陷之病人，例如一般易變的或 X-性聯之低丙球蛋白血症。此療法相關之副作用報告，在頻率及性質上幾乎相同。其中 10 位使用 GAMMAR® -P I. V.之病人所發生之副作用通常是輕微及短暫的，包括下述常見之反應：寒顫 8.9%，頭痛 5.4%，及背頸部疼痛 3.6%。整個與 GAMMAR® -P I. V.相關之副作用發生率為 16%，而 GAMMAR® I. V.為 25%。真正的過敏性反應可能發生在對免疫球蛋白有藥劑過敏史之患者，很少發生在無過敏史之患者身上。前面提過對特定抗原（大部份為

IgA) 有過敏反應之患者，可能造成立即性之過敏反應。任何急性過敏反應均可以 Epinephrine 來治療。(參考禁忌及警語) 須嚴密偵測患者之輸注速率及臨床反應，一旦產生副作用，必須減慢輸注之速率或停止輸注直至症狀消除為止。(參考用法用量)

【用法及用量】：

對於先天免疫系統缺陷者，其中包括成人、青少年及小孩子，其人體免疫球蛋白靜脈注射劑是用於注射後能夠將人體體內 IgG 的濃度維持於幾乎正常的程度，一般常用量為建議對於小孩子及青少年每 3 至 4 星期給予每公斤 200 毫克之"愛默"人體免疫球蛋白；於大人稍高劑量為每 3 至 4 星期則需每公斤 200 毫克到 400 毫克。

其本產品在臨床上對大人、小孩及青少年的治療必須依患者個別對 IgG 之代謝率作調整。

【產品相容性】：

GAMMAR® -P I. V. 是以單獨輸注法投與，而不與其它藥劑混合使用。然而，在相容性的研究上，GAMMAR® -P I. V. 可以注入 0.9% NaCl 或 5% dextrose 注射或輸注使用，不可混合任何不同處方之人體免疫球蛋白製劑。

若須調配混合多重劑量，須在無菌狀態下調配。在調配此凍晶體的同時，不可振搖過劇產生泡沫，而是以溫和搖法混合。可採用過濾製劑之方法，但非絕對必須，過濾篩孔大於或等於 15microns。

【配製注射劑之方法】：

必須依正確之指示方法配製。請在配置之前將以下的說明小心謹慎閱讀。

步驟：

1. 將"愛默"人體免疫球蛋白注射液凍晶體之製劑小瓶 GAMMAR® -P I. V. 及稀釋液在配製前先放置於室溫。
2. 檢查其產品瓶頸上沒有其產品粉末及片屑。如果有，請輕輕敲打其瓶子將產品移出。
3. 分別取下兩小瓶之塑膠蓋。

4. 以殺菌劑擦拭橡皮塞並等它風乾。

注意：包裝中附有雙頭針（如圖所示），其包裝包含白色（稀釋液）的一端，是尖銳的別針附有雙孔用於插入稀釋劑的小瓶中，一端是塑膠針頭附有單孔，用於插入凍晶體"愛默"人體免疫球蛋白之製劑小瓶中，這針頭附有綠色蓋子，另一端這支針頭附有透明的蓋子。不正確的使用轉移針頭會造成失去真空，及其稀釋液的傳輸受到限制使稀釋的過程無法進行。

傳輸的針頭是經過消毒的，因此避免在拔除蓋子後觸碰已經暴露在外的針頭。

5. 移去白色那一端的塑膠尖針上之透明蓋（稀釋液白色一端），將白色那一端的轉移尖針朝栓子中心朝上之稀釋劑小瓶中。
 6. 移去綠色一端塑膠尖針之透明蓋。將有連接的轉移針頭的稀釋液瓶子倒立，同時使用最小的力量將其綠色的針頭朝上插入栓子的中心。
 7. 製劑小瓶中之真空狀態會將稀釋劑吸入該製劑小瓶中。
 8. 在稀釋轉移過程中，輕輕傾斜瓶身使凍晶粉末濕潤。不要使空氣濾膜朝下。小心不要失去真空狀態，以免延長產品配置之時間。
 9. 一旦所有稀釋劑被移入製劑小瓶後，尖針會自動將空氣過濾入製劑小瓶中，當所有稀釋劑被移入製劑小瓶後，其額外的排氣是不需要的。當所有稀釋劑被移入製劑小瓶後。拔起尖針並小心丟棄之。
 10. 在加入稀釋液後讓製劑小瓶在五分鐘內沒有受干擾。此時不要觸碰或是攪拌。
 11. 五分鐘過後，小心將瓶子緩緩旋轉混合，避免氣泡形成。不要振搖製劑小瓶。
- 注意：在調配後如有一層相似糖漿停留於瓶底，請輕輕旋轉直到澄清的液體呈現。
12. 確定溶解完全後，溶液必須透明澄清，在 20 分鐘以內配製完成。

13. 本品不含防腐劑，以稀釋劑配製後應在 3 個小時內使用。如果沒有在這期間內使用，本品必須被正確的丟棄及不被使用。
14. 稀釋後的產品無須被過濾，如果有使用其過濾器，則至少需要 15microns 或大些的過濾器。
15. 如果多劑量免疫球蛋白靜脈輸注是必需的（人類），Gammar®-P I.V. 必需要經過無菌混合使用，避免在混合的容器中有泡沫產生，且輕輕旋轉溶解。不要振動其容器。

【用法】：

注意：當以靜脈注射針頭插入本產品的栓子，必須在輸注過程中小心注意傳輸的針頭。

本品為靜脈注射劑，輸注速率最初為由每分鐘每公斤體重 0.01 毫升，15 分鐘至 30 分鐘後漸漸增加至每分鐘每公斤體重 0.02 毫升，大部分患者可以逐漸增加至每分鐘每公斤體重 0.03-0.06 毫升，以平均 70 公斤體重之患者為例，平均每分鐘 2-4 毫升。一旦有副作用產生，通常只須減慢輸注速率，以消除副作用。未用

完之本品應丟棄之，不可再用。

被診斷有可能產生腎功能不良者，則必須謹慎的減低其使用量（及蔗糖安定劑），其輸入 Gammar®-P I.V. 的每單位時間為低於 3.0mg IG/kg/min（0.06ml/kg/min）。

目前為止，沒有正確的數據可以辨識其最高的安全劑量，濃度，輸注率以便決定提高腎臟衰竭的危險因子。在沒有預測性的文獻、數據時，建議的劑量不能超過，濃度及輸注率必須在使用的最低範圍。在可能患有急性腎臟衰竭的病人當中，減低劑量，濃度或是輸注率已經被提及於文獻資料以便降低急性腎臟衰竭的風險。

注射用藥物在使用前應注意外觀是否澄明，是否含異物及顏色之變化。

【包裝】：

單一包裝："愛默"人體免疫球蛋白凍晶靜脈注射液 GAMMAR® -P I. V. 一瓶，另含滅菌注射用水一小瓶及稀釋配製液用雙頭尖針一組。10.0g 包裝並附有注射針組。

	免疫蛋白產品	稀釋液
NDC 0053-7486-01	1 克免疫球蛋白	20 ml
NDC 0053-7486-01	2.5 克免疫球蛋白	50 ml
NDC 0053-7486-01	5.0 克免疫球蛋白	100 ml
NDC 0053-7486-01	10.0 克免疫球蛋白	200 ml

【大包裝】：

5 克免疫球蛋白一小瓶，搭配 100ml 滅菌注射用水一瓶為一組。

6 組一盒。每單一劑量瓶必須重新以 100ml 的注射用水（美國藥典，未附）配製。

【貯存】：

在 25°C（77°F）以下存放，可確保 GAMMAR® -P I. V.，在外盒所標示之有效期限內安定，避免冷凍保存，以免造成玻璃小瓶之破裂。

製造廠：Aventis Behring L.L.C.

地 址：(P) Kankakee, Illinois 60901 U.S.A.

(O) 1020 First Avenue King of Prussia, PA 19406-0901 U.S.A

藥 商：吉發企業股份有限公司

地 址：台北市愛國西路九號二樓之九

電 話：(02)2361-3040, 0800-231956

最後更新日期：2000 年 8 月