伊美耐高純度第九凝血因子注射劑 600 國際單位　　衛署菌疫輸字第 000774號

IMMUNINE PURIFIED FACTOR IX CONCENTRATE, VIRUS-INACTIVATED, 600 IU

2. 質化與量化組成

主要成份：人類第九凝血因子

本產品為小瓶裝之注射溶液用粉劑，內含 600 國際單位 (IU)人類第九凝血因子。
本產品以 5ml 無菌注射用水配製成溶液後，每毫升溶液約含 120 IU/ml 人類第九凝血因子。

第九凝血因子效價係依據歐洲藥典之單步驟凝血分析法檢定。
IMMUNINE 所含第九凝血因子專一活性 ≥ 50 國際單位 (IU) /毫克蛋白。
產品賦形劑列表請見第 6.1 節。

3. 劑型

注射或輸注溶液用之粉劑與溶劑。
為白色或淡黃色凍晶粉末或易碎固體。

4. 臨床特性

4.1 治療適應症

治療及預防因先天性或後天性第九凝血因子缺乏所引起的出血。
由於相關資料不足，故不建議對 6 歲以下兒童使用 IMMUNINE。

4.2 用法用量與給藥途徑

使用本產品進行治療時，必須在具有治療血友病經驗的醫師監督下進行。

用法用量

必須根據病患的第九凝血因子缺乏情形、出血部位和出血程度、臨床狀況等來決定替代療法的劑量與治療時間。

第九凝血因子的計量單位以國際單位 (International Unit, IU) 表示。國際單位 (IU) 的定義與世界衛生組織 (WHO) 制定的現行第九凝血因子產品標準相關。血漿中第九凝血因子活性是以百分比 (相對於正常血液) 或國際單位 (相對於血漿中第九凝血因子濃度之國際標準) 表示。
一國際單位 (IU) 的第九凝血因子活性相當於 1ml 正常人血漿中第九凝血因子的含量。

所需第九凝血因子劑量的計算方式係根據以下實證數據：投予病患每公斤體重 1 國際單位 (IU) 的第九凝血因子，可使其血漿中第九凝血因子活性增加正常活性的 0.9%。

所需劑量計算方式如下：
所需劑量 = 體重 (kg) × 期望增加的血漿中第九凝血因子活性 (%) (IU/dl) × 1.1

應根據每一個案的臨床療效來決定投予劑量和給藥頻率。第九凝血因子產品極少需要每日給藥一次以上。
發生以下出血事件時，在表列的對應時間之內，第九凝血因子的活性不得低於表列的血漿活性 (正常活性的百分比或國際單位 IU/dl)。

下表可作為出血事件和手術時使用劑量的指引。

出血程度／手術類型	**所需第九凝血因子濃度 (正常活性的百分比或國際單位 IU/dl）**	**給藥頻率 (小時)／治療期間(天數)**
出血事件		
早期關節血腫、肌肉出血或口腔出血	20–40	每 24 小時重覆投藥，至少 1 天，直到作為出血指標的疼痛得到緩解或癒合完成。
較嚴重的關節血腫、肌肉出血或血腫	30–60	每 24 小時重覆輸注投藥，持續 3–4 天或以上，直到疼痛和急性症狀解除。
有生命危險的出血事件	60–100	每 8–24 小時重覆輸注投藥，直到危險狀況解除。
手術		
小型手術 包括拔牙	30–60	每 24 小時重覆投藥，至少 1 天，直到癒合完成。
大型手術	80–100 (手術前和手術後)	每 8–24 小時重覆輸注投藥，直到傷口適度癒合。之後再進行至少 7 天的療程，使第九凝血因子活性維持在 30%–60%。

在治療期間，建議適當測量第九凝血因子濃度，以作為決定投藥劑量和重覆輸注頻率的指引。尤其在進行大型手術時，務必以凝血分析精確監測替代療法 (血漿中第九凝血因子活性)。病患對第九凝血因子的反應通常因人而異，是故體內回復率 (in vivo recovery) 與半衰期也各有不同。

嚴重 B 型血友病病患使用本產品作為長期預防出血措施時，通常第九凝血因子劑量為每公斤體重 20 至 40 IU，每 3 至 4 天投藥一次。
某些狀況下，特別是較年輕的病患，可能需要縮短投藥間隔或使用較高的劑量。

抑制物的產生
應觀察病患體內是否產生第九凝血因子抑制物。若投藥後未能達到預期的第九凝血因子血中濃度，或給予適當劑量後仍未能控制出血狀況，則應檢驗病患體內是否產生第九凝血因子抑制物。若檢驗發現有高濃度的抑制物，則第九凝血因子療法可能無效，而應考慮改用其他治療方法。對於這類型病患的處置，應由具有治療血友病病患經驗的醫師主導執行。

請參考第 4.4 節。

兒科病患

由於相關資料不足，故不建議 6 歲以下兒童使用本產品。因此無法提出相關的用法用量建議。

給藥方式

本產品應經由靜脈給藥。建議給藥速率勿超過每分鐘 2 ml。

有關本產品給藥前的配製程序，請見第 6.6 節。

4.3 禁忌症

- 對本產品的主要成份或任一賦形劑過敏。
- 瀰漫性血管內凝血 (DIC) 及／或纖維蛋白溶解亢進。
- 已知對肝素(Heparin)過敏，或有肝素引發的血小板低下病史。

以上狀況經適當方法控制後，僅可在具生命威脅的出血狀況下時使用 IMMUNINE。

4.4 特殊警語與使用注意事項

過敏反應

如同其他靜脈蛋白注射產品，使用本產品亦可能發生過敏反應。除了第九凝血因子之外，本產品亦含有微量的其他人類蛋白質。應告知病患或其照護者有關過敏反應的早期徵象，包括：蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸悶、喘鳴、低血壓和過敏性反應。發生以上症狀時，應立即停止用藥並與醫師聯繫。

曾有文獻報告指出第九凝血因子抑制物與過敏反應的相關性。因此，應對發生過敏反應的病患進行體內抑制物檢測。請注意，若病患體內已產生抑制物，繼續投予第九凝血因子將可能提高發生過敏性反應的風險。

考量第九凝血因子濃縮製劑可能有引發過敏反應的風險，病患第一次接受第九凝血因子治療時應根據負責治療醫師的判斷，在備有可立即對過敏／過敏性反應採取適當醫療處置的環境下監督進行。

若發生休克，則應遵循現行休克標準處理程序。

病毒安全性

避免因使用人類血液或血漿製劑產品而引發感染的標準防治措施包括：篩選捐血人、對每一份捐輸血液和血漿混合液進行特定感染原檢測、採行有效的病毒去活化／清除製程步驟。即使如此，亦不能完全排除使用人類血液或血漿製劑時傳輸感染原的可能性。感染風險也包括未知病毒、新興病毒或其他病原。

採用的感染防治措施，一般認為可有效防治套膜病毒，如 HIV、HBV 和 HCV，以及屬於非套膜病毒的 HAV。

但對於防治非套膜病毒，如微小病毒 B19 (parvovirus B19) ，效果可能有限。微小病毒 B19 對懷孕婦女 (胎兒感染) 、免疫缺陷者或紅細胞更新快速者 (如：溶血性貧血) 影響較嚴重。

若病患需定期／重覆接受人類血漿來源的第九凝血因子濃縮製劑，則應考慮給予適當的疫苗接種 (A 型肝炎、B 型肝炎)。

抑制物的產生

對於已重覆接受人類第九凝血因子治療的病患，應檢測其體內是否產生中和抗體 (抑制物)，並採用適當的生物測試法以 Bethesda Units (BU) 為單位對抑制物進行量化。
若發現有抑制物生成，應與血友病專門治療中心聯繫諮詢。

血栓栓塞、瀰漫性血管內凝血 (DIC) 、纖維蛋白溶解

由於過去曾有使用第九凝血因子複合物濃縮製劑與發生血栓栓塞併發症之間相關性的記錄，且低純度製劑的風險較高；因此，對於有纖維蛋白溶解現象或瀰漫性血管內凝血 (DIC) 現象的病患而言，使用含第九凝血因子產品可能具有危險性。考量發生血栓併發症的風險，使用本產品於有肝臟疾病、血栓好發症、高凝血狀態、心絞痛、冠狀動脈疾病或急性心肌梗塞病患，手術後病患，早產兒／新生兒，或有血栓形成或瀰漫性血管內凝血 (DIC) 風險的病患時，應採用適當的生物檢測方法以臨床監測血栓和消耗性凝血病變的早期徵象。若有以上任何狀況，應評估使用本產品的利益與可能併發症的風險。
病患若有疑似瀰漫性血管內凝血 (DIC) 的狀況，應立即停止投予 IMMUNINE。

使用注意事項

鈉含量

IMMUNINE 600 IU 每瓶含鈉 20mg。進行低鈉飲食的病患應將本產品的鈉含量納入考量。

強烈建議每次投予 IMMUNINE 時記錄產品名稱與批號，以建立病患與所使用產品批次的連結。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

未執行 IMMUNINE 交互作用研究。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

未執行第九凝血因子對動物生育能力影響的研究。由於女性 B 型血友病病患人數極少，目前缺乏有關懷孕或哺乳婦女使用第九凝血因子產品的經驗。是故，僅能在有明確指示時才可對懷孕或哺乳婦女使用第九凝血因子產品。

請參考第 4.4 節。有關微小病毒 B19 的感染風險，請參考第 4.4 節”病毒安全性”一段中的警語說明。

4.7 對駕駛與機械操作能力的影響

未發現對駕駛與機械操作能力產生影響。

4.8 非期望反應

安全性摘要

少數接受含第九凝血因子產品治療的病患曾發生包括血管性水腫、注射部位灼熱與刺痛、寒顫、潮紅、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血壓、嗜睡、噁心、躁動、心搏過速、胸悶、刺痛感、嘔吐、喘鳴等的過敏或過敏反應。
某些案例曾發展成全身過敏性反應 (anaphylaxis)；其發生與第九凝血因子抑制物的生成有密切的時間相關性 (請見第 4.4 節)。

對於體內有第九凝血因子抑制物且有過敏反應病史的 B 型血友病病患進行免疫耐受性誘導治療時，曾有引發腎病症候群的報告。

過去曾有極少數的發燒案例報告。

B 型血友病病患可能產生第九凝血因子的中和抗體 (抑制物) (請見第 4.4 節) 。發生這種情形時，應與血友病專門治療中心聯繫諮詢。抑制物產生時會出現臨床療效不足的現象。

使用第九凝血因子產品可能有引發血栓栓塞事件的風險；且低純度製劑的風險較高。使用低純度的第九凝血因子產品與心肌梗塞、瀰漫性血管內凝血 (DIC)、靜脈血栓及肺栓塞的發生有關。高純度的第九凝血因子產品極少發生上述副作用。

病毒安全性相關資訊請見第 4.4 節。

不良反應列表

下表所列的非期望反應係根據對 148 位受試者輸注共 2807 次 IMMUNINE 的臨床試驗報告以及上市後藥物安全監視結果而來。

不良反應發生頻率定義為：極常見 (≥ 1/10) ；常見 (≥1/100; <1/10)；不常見 (≥1/1,000; <1/100)；罕見 (≥1/10,000; <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)；未知 (現有資料無法推估者)。

以下不良反應係先根據 MedDRA 器官系統分類 (SOC) 再依據慣用術語 (Preferred Term) 與嚴重性 (若適用) 依序排列。

MedDRA 資料庫器官系統分類	非期望反應	頻率(依輸注次數)
血液及淋巴系統異常	產生抑制物	未知
	瀰漫性血管內凝血	未知
免疫系統異常	過敏反應	未知
	過敏性反應	未知
	血管性水腫	未知
	蕁麻疹	未知
	與抑制物併發	
	血清疾病	未知
	過敏反應	未知
神經系統異常	頭痛	未知
	躁動	未知
	刺痛感	未知
心臟方面異常	心肌梗塞	未知
	心搏過速	未知
血管異常	低血壓	未知
	血栓栓塞事件	未知
	肺栓塞	未知
	靜脈血栓	未知
	潮紅	未知
呼吸道、胸部與縱膈異常	喉嚨不適	不常見
	口咽疼痛	罕見
	乾咳	罕見
	喘鳴	未知
	呼吸困難	未知
胃腸消化道異常	噁心	未知
	嘔吐	未知
皮膚和皮下組織異常	紅疹	不常見
	皮膚搔癢	罕見
	蕁麻疹	未知
腎臟和泌尿系統異常	腎病症候群	未知
全身性異常與投藥部位狀況	發熱	罕見
	寒顫	未知
	注射部位有灼熱和刺痛感	未知
	嗜睡	未知
	胸悶	未知

使用人類第九凝血因子濃縮製劑可能發生的非期望反應：感覺異常。

4.9 用藥過量

目前未接獲有關人類第九凝血因子用藥過量的症狀報告。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥理治療分類：抗出血劑：血液第九凝血因子。
ATC 碼： B02BD04

第九凝血因子為一分子量約為 68,000 道爾頓的單鏈醣蛋白，是一種在肝臟合成的維生素 K 依賴性凝血因子。第九凝血因子之活化是由凝血因子 XIa 經內因性凝血途徑，與第七凝血因子/組織因子複合物經外因性途徑完成。活化後的第九凝血因子與活化後的第八凝血因子共同活化第十凝血因子。活化後的第十凝血因子可將凝血酶原轉化成凝血酶。凝血酶會將纖維蛋白原轉化成纖維蛋白，於是形成凝塊。B 型血友病是一種與性別相關的遺傳性凝血障礙；由於第九凝血因子活性含量不足導致關節、肌肉或內部器官因自發性、意外或手術創傷而大量出血。補充療法可提升血漿中第九凝血因子濃度，藉以暫時修正第九凝血因子不足的缺陷，並矯正出血傾向。

兒科病患
由於相關資料不足，故不建議對 6 歲以下兒童使用 IMMUNINE。

5.2 藥物動力學特性

每公斤體重給予 1 國際單位的第九凝血因子，所產生的體內回復率為 0.92 ±0.06 IU/dl (約 40%) 。半衰期約為 17 小時。經由靜脈輸注投藥後，在 10 至 30 分鐘後可達最高血中濃度。

一項對 26 位病患進行的藥物動力學試驗所得結果如下：

參數	人數	平均值	標準差	95%信賴區間
廓清率 (ml/h/kg)	26	8.39	0.41	7.53-9.25
平均滯留時間 (小時)	26	23.66	1.25	21.07-26.25

5.3 臨床前安全性資料

IMMUNINE 為一高純度第九凝血因子濃縮製劑，僅含微量第二、第七與第十凝血因子。
對實驗室動物投予單劑量本產品並未發現有毒性或血栓形成危險。
由於實驗室動物和人體蛋白具有異種性質，因此執行重複劑量的非臨床試驗並不具意義。
第九凝血因子是一種人類來源的蛋白質，因此在生理條件之下，其在血液內循環並無產生生育能力毒性、致突變性或致癌性之虞。

6. 藥品特性

6.1 賦形劑

粉劑： 氯化鈉 (Sodium Chloride)
含水檸檬酸三鈉 (Sodium Citrate Dihydrate)
溶劑： 無菌注射用水

6.2 不相容性

由於缺乏相容性試驗資料，故除了第 6.6 節提及之藥物外，本產品不得與其他藥物混合使用。

考量第九凝血因子可能會吸附在其他注射／輸注器內部表面而導致治療失敗，請僅使用本產品提供的注射／輸注器給藥。

6.3 保存期限

二年。

配製後的 IMMUNINE 其使用時的化學和物理安定性可在 25℃下維持 3 小時。由微生物學的觀點來看，配製後的藥品應立即使用，除非配製方法已預先排除微生物污染的風險 (經確效的無菌環境)。若不立即使用，則使用者應對藥品使用狀態與儲存條件負責。配製好的產品不得放回冷藏。

6.4 儲存特別注意事項

請儲存在冷藏環境 (2℃-8℃)，切勿冷凍。

請存放在原包裝盒內以避免光照。

在標示的保存期限內，IMMUNINE 可在室溫 (不超過 25℃) 存放 3 個月。請在包裝盒上記載存放室溫時間。超過室溫存放期限後，不得將本產品再度冷藏，而應立即使用或丟棄。

本產品配製後的存放條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器性質與內裝

IMMUNINE 粉劑為單劑量小瓶包裝，玻璃瓶材質為乙級水解中性玻璃 (hydrolytic type II)。溶劑亦為單劑量小瓶包裝，玻璃瓶材質為甲級水解中性玻璃 (hydrolytic type I)。本產品瓶塞材質為氯化丁基橡膠 (chlorobutyl rubber)；溶劑瓶塞材質為溴化丁基橡膠 (bromobutyl rubber)。

6.6 產品丟棄與其他處置之特殊注意事項

請僅使用本產品提供的注射／輸注套組。

請在投藥前一刻才配製 IMMUNINE。配製後產品應立即使用 (本製劑不含任何防腐劑)。配製後溶液為透明或呈淡乳白色。若溶液混濁或有沉澱物，請勿使用。給藥前應以目測檢查配製後的藥品是否有顆粒存在或有變色情形。

建議在投予 IMMUNINE 前後均以等張食鹽水沖洗共用的靜脈導管。

粉劑配製成注射液：

請遵循無菌作業程序！

1. 將未開封的溶劑 (無菌注射用水) 回復至室溫 (最高溫度 +37℃)。
2. 取下粉劑瓶和溶劑瓶的保護蓋 (圖 A)，並分別消毒橡膠瓶塞。
3. 扭轉後拉掉產品所附的雙頭針其中一端保護套。將曝露的針頭刺入溶劑瓶的橡膠瓶塞 (圖 B 和圖 C)。

4. 取下雙頭針另一端的保護套，小心不要碰觸曝露的針頭。
5. 反轉溶劑瓶身，置於粉劑瓶上方，將曝露的雙頭針針頭刺入粉劑瓶的橡膠瓶塞 (圖 D) 。真空作用會將溶劑吸入粉劑瓶中。
6. 將針頭拔離粉劑瓶，使二個瓶身分開 (圖 E) 。輕輕搖晃或轉動粉劑瓶以加快溶解速度。
7. 粉劑配製完成之後，插入所附的曝氣針 (圖 F) 使所有泡末崩解。取出曝氣針。

注射／輸注

請遵循無菌作業程序！

1. 扭轉後拉掉產品所附過濾針的保護套，將針頭安裝至所附無菌可拋棄式針筒。 抽吸溶液至針筒 (圖 G)。
2. 將過濾針與針筒分離，並用所附的蝴蝶針輸注套組 (或所附的可拋棄式針頭) 慢慢地將溶液以靜脈注射方式投藥 (最高注射速率為每分鐘 2ml)。

若採輸注方式投藥，應使用有適當過濾器的可拋棄式輸注套組。

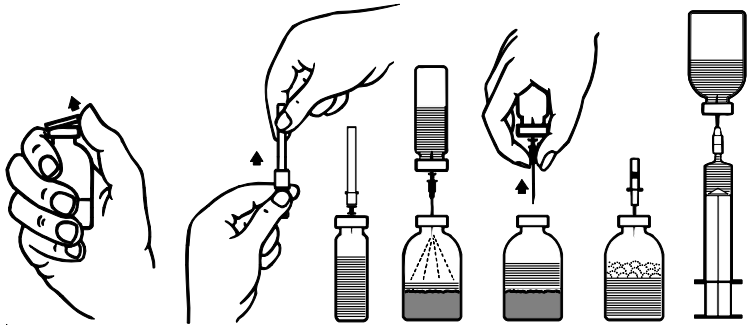


圖 A　圖 B　圖 C　圖 D　圖 E　圖 F　圖 G

任何未用完的產品或廢棄物應根據當地法規妥善丟棄。

製造廠名：Baxter AG
製造廠址：Lange Allee 24, 1221, Wien, Austria
藥商名稱：百昇特生技醫藥股份有限公司
藥商地址：台北市敦化南路二段 216 號 15 樓
經銷藥商名稱：泛泰醫療產品股份有限公司
經銷藥商地址：台北市南京東路三段 338 巷 3 號 6 樓
電　　話：02-27310211
委託貼標廠名稱：泛泰醫療產品股份有限公司
委託貼標廠地址：桃園市蘆竹區海湖里海山東街 482 號

最後修訂日期: 2012/03/12
版號：20120312CNP02