

5%免疫球蛋白靜脈注射液

Immune Globulin Intravenous (Human) 5%

Gamimune N 5%

Solvent/Detergent Treated

衛署菌疫輸字第 000215 號

性狀

經溶劑/界面活性劑處理之 5% 免疫球蛋白靜脈注射液-Gamimune N 5% 是一無菌的 4.5-5.5% 人血蛋白質在 9-11% 麥芽糖的溶液；不含防腐劑。每毫升含有大約 50 毫克蛋白質，98% 以上具有丙種球蛋白(gamma globulin)的電泳移動性，90% 以上丙型球蛋白(IgG)是單分子物，另有些許的 IgA 和 IgM 存在。IgG 亞族(subclasses)的分佈與正常人的血清中相似。Gamimune N 5% 的緩衝能力是每公升溶液 16.5 毫當量(約每公克蛋白質 0.33 毫當量)。滲透壓是每公斤溶劑(水) 309 milliosmoles，且每公升溶液的滲透壓是 278 milliosmoles。

本製劑是由大量收集的人血血漿經由冷酒精分餾法製成的。免疫球蛋白經透析過濾和超過濾自 Cohn Effluent III 分離出來。

溶液調整至 0.3% 磷酸三正丁酯(Tri-n-butyl phosphate, TNBP)和 0.2% 膽酸鈉；加入溶劑(TNBP)和界面活性劑(膽酸鈉)後，溶液加熱至 30°C，且維持於該溫度不少於 6 小時；於病毒去活化步驟後，反應物藉沉澱、過濾、與最終藉透析過濾和超過濾去除，製程中蛋白質藉將溶液 pH 調整至 4.0-4.5 而穩定；¹添加麥芽糖而得等張性，然後，本製劑於最終容器(pH 值 4.25)於 20°C 至少培育 21 日。本製劑須由靜脈注射。

Gamimune N 5% 製造過程中套膜與無套膜模型病毒的去活與去活化，已於實驗室研究中得到確效。選用人類免疫缺乏病毒第一型(HIV-1)作為血液製品的相關病毒；選用牛病毒性下痢病毒(BVDV)作為 C 型肝炎病毒模式；選用假性狂犬病病毒(PRV)作為 B 型肝炎和 疹病毒；而選用李歐病毒第三型(Reo)作為無套膜病毒模式，及作為物理和化學去活化抗性模式。於 Fraction II + III W 與 Effluent III 步驟間及 Effluent III 與 Filtrate III 步驟間可見顯著去除模式套膜和無套膜病毒；而於使用 TNBP/膽酸鈉處理 Filtrate III 時及於最終容器內以低 pH 培育時，可達到套膜病毒的顯著去活化。

臨床藥理學

原發性體液性免疫不全

Gamimune N 5% 提供一廣效的具調理和中和作用的 IgG 抗體來預防或減弱多種傳染性疾病。經由靜脈注射 Gamimune N 5% 後，基本上 100% 注入的 IgG 抗體立刻分佈於接受者血液中。² 研究指出使用調整在 pH 6.8 的靜脈注射免疫球蛋白後，因血漿及血管外間隙之 IgG 達平衡，於 24 小時內約 30% 輸注的 IgG 會由循環中消失。²⁻⁵ 預期輸注後第一個星期 IgG 濃度快速下降至注射後最高濃度的 40%。²⁻⁵ Gamimune N 5% 的體內半衰期等於或超過文獻對 IgG 所報導之三星期，但也發現個別病人半衰期之間的差異。因此，此種差異及每次施予免疫球蛋白的量是決定個別病人給藥頻率的關鍵點。本製劑與 Gamimune N 5% 用於 16 位試驗者進行比較試驗，研究證實具生體相等性。

原發性血小板缺乏紫斑症(ITP)

雖然 Gamimune N 5% 對原發性血小板缺乏紫斑症(ITP)的某些病例顯示有效(見適應症和用法)，但作用機轉尚無法完全闡明。

骨髓移植

20 歲以上的患者，於骨髓移植後 100 天內，於下列情形使用 Gamimune N 5% 顯示有效：預防全身性及局部感染，感染性與自發性病源的間質性肺炎，及急性植體對抗宿主疾病(AGVHD)⁶ (見適應症和用法)。相對於控制組的骨髓移植患者，其 IgG 及 IgG 亞型之量低於預期，注射 Gamimune N 5% 者其 IgG 及 IgG 亞型的量明顯增加。Gamimune N 5% 可以降低 AGVHD 發生率的作用機轉目前仍未知。

兒童 HIV 感染

感染人體免疫缺乏病毒(HIV)的孩童，可能出現細胞性及體液性的免疫缺陷，⁷⁻¹⁰ 導致一些感染 HIV 的兒童一再遭受嚴重甚至威脅生命的細菌感染。¹¹⁻¹³ 一項回顧性研究顯示：觀察 71 位感染 HIV 的兒童至少 3.5 年，其中 27 位(37%)曾遭受嚴重的細菌感染。¹² HIV 感染病童的細菌或病毒的種類與原發性低伽瑪球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)的兒童相似。¹⁴ 補充具調和及中和作用的 IgG 抗體已顯示可以減輕 HIV 病童的嚴重和輕微的感染。¹⁵⁻¹⁶

1988 年 3 月 7 日至 1991 年 1 月 15 日一項隨機，雙盲、安慰劑-治療組的多中心研究，證實 Gamimune N 5% 可以降低感染 HIV 病童的嚴重及輕度的細菌感染及住院的頻率，並可增長免於嚴重細菌感染的時間(見適應症和用法)。其研究的主要重點：至少產生一種嚴重細菌感染的比例，治療組明顯小於安慰劑組。而所謂嚴重細菌感染的定義則為：實驗室證實及臨床診斷確定之感染(如：放射線圖證實之急性肺炎、竇炎)。1990 年 12 月，由於研究中期的數據分析顯示 Gamimune N 5% 可以使 CD4+ \geq 200/mm³ 的 HIV 感染孩童，免於嚴重細菌感染的時間增長，所以安全性資料監控委員會(DSMB)建議提早結束此研究。

一般性

曾有很多研究人員研究靜脈注射的麥芽糖溶液。¹⁷⁻²¹ 健康人對靜脈輸注耐受性良好，且發現在每小時每公斤體重輸注 0.25 公克的速率下無不良反應。¹⁸ 由美國拜耳藥廠所執行的安全性試驗，輸注 10% 麥芽糖溶液每小時每公斤體重 0.27-0.62 公克於正常人，²¹ 僅產生輕微的副作用(如頭痛)或無不良反應。² 靜脈注射麥芽糖後，周邊血中可測出麥芽糖，在尿中麥芽糖及葡萄糖之排出隨劑量而定，且有輕微的利尿作用。² 這

些變化，耐受性良好且沒有顯著的不良反應。²最高建議輸注速率是每分鐘每公斤體重 0.08 毫升（請參考劑量和用法），相當於每小時每公斤體重 0.48 公克麥芽糖。

Gamimune N 5%的緩衝能力是 16.5 毫當量/公升（約為 0.33 毫當量/公克蛋白質）；因此 1000 毫克/公斤體重相當於 0.33 毫當量/公斤體重的酸負荷。正常人全血的全部緩衝能力是 45~50 毫當量/公升血液，或 3.6 毫當量/公斤體重。²²因此，使用 Gamimune N 5% 劑量 1000 毫克/公斤體重所帶來的酸負荷可單獨由全血的緩衝能力來中和，即使這劑量於瞬間靜脈輸注（通常靜脈輸注持續幾小時）。

在第一階段的人體試驗，靜脈輸注 Gamimune N 5% 劑量 150 毫克/公斤體重之後，不改變動脈血的 pH 值；²接著於 37 位病人給予 Gamimune N 5% 劑量 400 毫克/公斤體重，與使用經化學調整 pH 6.8 的靜脈用免疫球蛋白製劑來比較，於平均靜脈 pH 值或重碳酸鹽值，臨床上沒有重大差異。²對酸鹼補償機轉有限制或轉弱的病人應該考慮注射 Gamimune N 5% 後可能呈現額外酸負荷的效應。

適應症

原發性體液性免疫不全、原發性血小板缺乏紫斑症、骨髓移植、兒童 HIV 感染

說明：

原發性體液性免疫不全

Gamimune N 5% 治療抗體形成能力嚴重損傷的原發性免疫不全狀態顯示有效，如先天性無丙球蛋白血症，一般多變性免疫不全，Wiskott-Aldrich 徵候群，伴隨 IgM 過多的 X-linked 的免疫不全，和嚴重混合型免疫不全。^{5, 23-25} 尤其是需要血中抗體高濃度或快速地升高時，或當肌肉注射列為禁忌時，Gamimune N 5% 特別有效。

原發性血小板缺乏紫斑症 (ITP)

需快速地升高血小板數目來控制出血或容許 ITP 病人進行手術時，應該考慮給予 Gamimune N 5%；達到效果的病人，其血小板通常快速升高（1~5 天內），此為暫時性的情況（大部分通常持續自幾天至幾星期），但不應該視為治癒。雖然血小板數目的增加小孩似乎比大人好，但目前尚無法預測那些 ITP 病人對治療會有效。

由臨床研究 Gamimune N 5% 兩種不同劑量給藥法：一種是每天 400 毫克/公斤體重連續五天，高劑量治療法是每天 1000 毫克/公斤給予一天或連續二天。

Gamimune N 5% 臨床研究，六個兒童中有五個 (83.3%) 和 16 位成人中有 12 位 (75%) 患有急性或慢性 ITP，以 400 毫克/公斤體重連續輸注五天，臨床上血小板明顯增加超過基準 $\geq 30,000/\text{mm}^3$ 。患 ITP 小孩的平均血小板數目自基準 $27,900/\text{mm}^3$ 升至 $297,000/\text{mm}^3$ （範圍 $50,000 - 455,000/\text{mm}^3$ ）且 ITP 成人的平均血小板數目自基準 $27,900/\text{mm}^3$ 至 $124,900/\text{mm}^3$ （範圍 $11,000 - 341,000/\text{mm}^3$ ）。急性 ITP 兒童三人中有二人很快地完全回復正常。

患有急性或慢性 ITP 的 14 位兒童中有 13 位 (92.9%) 和 29 位成人中有 26 位 (89.7%) 給予 Gamimune N 5% 1000 毫克/公斤體重一天或連續二天，對治療有效，其臨床上血小板超過基準顯著增加 $30,000/\text{mm}^3$ 。這包括三位 ITP 病人中有三位人體免疫不全病毒 (HIV) 抗體呈陽性和二位 ITP 病人中有二位是懷孕。以 Gamimune N 5% 1000 毫克/公斤體重輸注一天或連續二天，ITP 兒童其平均血小板數目自基準 $44,400/\text{mm}^3$ 升至 $285,600/\text{mm}^3$ （範圍 $89,000 - 473,000/\text{mm}^3$ ）且患 ITP 成人的平均血小板數目自基準 $23,400/\text{mm}^3$ 升至 $173,100/\text{mm}^3$ （範圍 $28,000 - 709,000/\text{mm}^3$ ）。其中二位病人，一位急性大人 ITP，另一位是慢性兒童 ITP，治療後完全回復正常。

29 位 ITP 成人中有六位，在脾臟切除前給予 Gamimune N 5% 1000 毫克/公斤一天或連續二天以增加血小板數目。於手術前，平均血小板數目自基準 $14,500/\text{mm}^3$ 提升至 $129,300/\text{mm}^3$ （範圍 $51,000 - 242,000/\text{mm}^3$ ）。使用任一 Gamimune N 5% 劑量來治療 ITP，血小板升高持續的期間是不定的，範圍自數天至 12 個月或更長。有些 ITP 病人對間隔性輸注維持劑量 Gamimune N 5% 400-1000 毫克/公斤體重，其間隔的長久按血小板數目來調整，顯示出持續效果。

骨髓移植 (BMT)

Gamimune N 5% 應使用於 ≥ 20 歲的骨髓移植患者，以減少移植後 100 天內，產生敗血症或其他感染症，自發性或感染性的間質性肺炎及移植後之急性移植宿主疾病 (AGVHD)。Gamimune N 5% 不適用在小於 20 歲的骨髓移植病人。在一控制研究中，369 位可評估的骨髓移植患者分成二組，一組為控制組有 185 位，沒有接受 Gamimune N 5% 的治療，另一組則為治療組有 184 位，分別於移植前第 7 和第 2 天注射 Gamimune N 5% 500 毫克/公斤體重，之後在移植後 90 天內，每週一次，然後評估研究中 ≥ 20 歲及 < 20 歲患者其移植後的併發症。在 ≥ 20 歲的患者（控制組 128 人，治療組 119 人），移植後 100 天內，產生間質性肺炎，控制組為 21%，治療組 9% ($P=0.0032$)，統計上明顯降低其機率，也明顯降低以下併發症，如所有敗血症患者，控制組 128 人中有 53 人，治療組 119 人中有 26 人得到感染（相對危險，控制組比治療組 [RR] 2.36, $P=0.0025$ ）。對 G(-) 引起的敗血症：控制組 128 位中有 24 位，治療組 119 位中有 9 位 (RR 2.53, $P=0.015$)；G(+) 所引起的敗血症：控制組 128 位中有 16 位，治療組 119 位中有 8 位 (RR 2.73, $P=0.046$)。而產生第二級到第四級 AGVHD 的機率，控制組 110 位中有 58 位，治療組 108 位中有 38 位 ($P=0.0051$)。上述 P 值並無考慮多重端點 (multiple endpoints) 及子集分析 (subset analyses)，因此某些 P 值可能因機率 (chance) 產生。這研究中死亡率並沒有明顯改善。 < 20 歲的患者以 Gamimune N 5% 治療，於降低感染或 AGVHD 的發生率上效果不佳。

兒童 HIV 感染

每 28 天注射 Gamimune N 5% 400 毫克/公斤體重，可以明顯降低嚴重及輕微的細菌感染（實驗室證明或臨床診斷）與住院頻率，並可增長無嚴重細菌感染的時間。Gamimune N 5% 於預防嚴重細菌感染效果顯著，尤其是原發性菌血症（包括 *Streptococcus pneumoniae* bacteremia）及急性肺炎。

一項隨機、雙盲，以安慰劑對照，由多所醫學中心同時執行的研究，隨機挑選 394 位，非血友病小於 13

歲的HIV感染兒童，其中 369 人次列入效果分析，376 位列入安全性分析。研究的族群為：(1) 平均年齡 40 個月 (2.4-136.8 個月)。(2) 經由垂直感染而得HIV (91%)者。(3) CDC class P-2 者 (87%) (有徵候的) (4) CD4+值中數為 937 cells / mm³ (0 - 6660 cells/mm³)。研究開始時，有 14% (52/369) 接受*Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP)預防治療。於研究期間，有 51% (189/369)接受PCP預防治療，及 44% (164/369)接受 zidovudine (ZDV)治療。另在一開始時根據CD4+的值 (<200 cells/mm³ vs ≥ 200 cells/mm³)，及兒童HIV 疾病的CDC分類 (機會感染的病史[P-2-D-1]及嚴重細菌感染的再發[P-2-D-2] vs 其它) 作分組，將HIV-1 感染兒童分成二組，一組每 28 天接受Gamimune N 5% (400mg/kg=8ml/kg) (n=185)，另一組則接受相當量的安慰劑 (0.1% Albumin (Human)) (n=184)。接受Gamimune N 5%者平均後續觀察 17.9 個月，安慰劑者則 17.8 個月。

至少發生一次嚴重細菌感染者，安慰劑組有 47% (86/184)，使用Gamimune N 5%組為 30% (55/185) (P=0.0009)。所有P值為雙尾檢定(two-sided)。接受Gamimune N 5%治療組與安慰劑組比較，至少一個由檢驗證實的感染 (36/184 比 18/185, P=0.0081)或至少一個由臨床診斷出的感染 (71/184 比 45/185, P=0.0036)，前者皆明顯較低，CD4+值<200/mm³的患者，其效果無法證實，可能是這類受試者數目太少所致。

DSMB 根據研究中期的資料分析，其考慮不相等的治療追蹤期，及個人的再感染，計算分析每百病人/年的嚴重細菌感染率，而決定縮短某些患者原先計劃兩年的治療期。接受 Gamimune N 5%治療的兒童，於檢驗證明的嚴重細菌感染較安慰劑組少 50.5% (每百人感染/年，9.1 比 18.2, P=0.031)，於臨床診斷的嚴重感染頻率少 36.0% (每百人感染/年，24.0 比 37.5, P=0.0130)，於全部的嚴重感染 (檢驗證明及臨床診斷) 少 40.6% (每百人感染/年，33.1 比 55.7, P=0.003)，得原發性菌血症的機率低 60% (每百人感染/年，5.8 比 14.5, P=0.009)，得 *Streptococcus pneumoniae* 菌血症的機率低 75.6% (每百人菌血症/年，1.1 比 4.5, P=0.026)，得臨床診斷的肺炎機率低 54.3% (每百人感染，12.7 比 27.8, P=0.001)，於輕度細菌感染的機率低 22.5% (包括中耳炎、皮膚，軟組織感染及上呼吸道感染) (每百人感染/年，123.6 比 159.5, P=0.033)。除了減少感染的機率，接受 Gamimune N 5%的兒童與安慰劑組比較，於住院的人數每百人/年減少 36.8% (72 比 114, 每百人/年, P=0.002)，及較少的住院天數 (6.9 比 10.5, 每病人/年, P=0.030)。24 個月中使用 Gamimune N 5%組較安慰劑組有較高免於檢驗證明的細菌感染機率(P=0.0093)和同時併有檢驗證明及臨床診斷之免於細菌感染率(P=0.0015)。於 24 個月中，維持無檢驗證明的細菌感染，Gamimune N 5%與安慰劑，分別為 87.8%與 76.1%，同時合併檢驗證明及臨床診斷之免於感染率分別為 63.5%與 44.5%。二組的死亡率均很低(17%)，Gamimune N 5%的治療並不影響研究期間的死亡率或病毒的感染率。

由於抗生素預防療法被認為能降低嚴重細菌感染的機率，因此進一步分析評估 PCP 預防療法於 Gamimune N 5%效果中的角色。PCP 預防療法主要包含(96%)一週連續 3 天給予 trimethoprim/sulfamethoxazole，這種抗生素能對抗這類病人常見的細菌。在研究開始時接受 PCP 預防療法又接受 Gamimune N 5%，發生感染有 44.0 每百人感染/年，安慰劑組則有 64.7 每百人/年(P=0.047)。於研究開始時病人沒有接受 PCP 預防療法，再接受 Gamimune N 5%，產生感染為 22.1 每百人/年，而接受安慰劑，每百人/年為 44.9 (P=0.024)。因此，研究開始時不管受試者是否接受 PCP 預防療法，Gamimune N 5%都有利於減少嚴重的細菌感染率。然而研究中，PCP 預防療法並非隨機分配，且其特定的使用原則尚未確認。

禁忌

5%免疫球蛋白靜脈注射液-Gamimune N 5%禁用於對免疫球蛋白 (人類) 確知有過敏反應或嚴重全身性反應之病人。已知有抗IgA抗體的選擇性IgA缺乏的人不應該使用Gamimune N 5%，因為這些病人也許對可能含有的IgA產生嚴重反應。²³

警語

本製劑由人類血漿製成，凡是由人類血漿製成的產品可能含有如病毒等感染物質而致病。可藉由下列方式減低此類製劑傳染感染物質的危險，如篩選血漿提供者之前是否曾暴露於某些特定病毒、檢測是否有被已知的特定病毒感染、及去活化和/或移除特定病毒。雖然如此方式檢測，此類製劑仍有傳染病毒的潛在可能，因目前仍有未知的感染物質可能存在血漿製劑。有些輸血或使用血漿製劑的個案，可能會產生一些病毒感染的訊息和/或症狀，特別是C型肝炎。所有醫師認為可能由本製劑所傳染造成的感染，醫師或其他醫護人員都必須回報至台灣拜耳股份有限公司西藥處 (電話：25039123)

醫師須在處方或使用本製劑前先與病患討論使用本製劑的風險與益處。

因為肌肉和皮下注射尚未作評估，Gamimune N 5%僅能做靜脈注射。

即使病人不知對免疫球蛋白製劑敏感，很罕見情況下，Gamimune N 5%可能造成血壓急速降低和過敏性反應的臨床症狀。這些反應可能與輸注速率有關。因此，應小心遵照 (劑量和用法) 中提到的輸注速率，至少醫師對病人有足夠的了解前要特別注意。於整個輸注過程中應該持續地監視病人，且仔細觀察任何徵候。應預備腎上腺素來治療急性過敏性反應。

注意事項

一般事項

本製劑於開封後應立即使用，未用完之小瓶應予丟棄，藥液混濁或曾經結凍則不可使用。曾有報告指出少數接受人血免疫球蛋白治療的人會產生無菌性腦膜炎徵候群(AMS)，此種徵候群通常發生於使用人血免疫球蛋白後的數小時至二天內發生。其症狀包括嚴重的頭痛、頸背僵硬、嗜睡、發燒、畏光、眼睛運動疼痛、噁心及嘔吐。腦脊髓液研究呈陽性反應，腦脊髓液內細胞增多至每mm³數千個細胞，顆粒性細胞系顯著增多，及蛋白質的量亦上升至每dL數百毫克。產生這種徵候及症狀的病人，應該接受完整的神經學檢驗，包括CSF檢驗以排除其他腦膜炎的原因。接受高劑量(2g/kg)人血免疫球蛋白治療的病人發生AMS的頻率較高，停止人血免疫球蛋白的治療幾天內可以減輕AMS，且無後遺症。²⁶⁻²⁹

投予免疫球蛋白靜脈注射液 (人類) 治療後, 曾有零星報告出現短暫性與可逆性腎功能不全, ^{30,31} 相關機轉尚未確定。

藥物交互作用

本製劑中之抗體可能會干擾麻疹, 腮腺炎或德國麻疹等活病毒疫苗之反應。因此上述疫苗應於使用本製劑大約六個月後再接種。請參閱 (劑量與用法) 中之其他藥物交互作用。

懷孕類別C

尚未進行動物生殖研究, 也未知本品投予孕婦時是否傷害胎兒或是否影響生育能力, 僅於有明確需求時方可投予孕婦。

不良反應

原發性體液免疫不全

一研究中 37 位有免疫不全徵候的病人, 每月使用 Gamimune N 5% 400 毫克/公斤體重, 5.2% 的輸注有反應, 徵候包括身體不適、昏厥感、發燒、發冷、頭痛、噁心、嘔吐、胸部緊悶、呼吸困難和胸、背或臀部疼痛, 除此之外, 有些病例報導在輸注 Gamimune N 5% 後, 在輸注部位有輕微的紅腫。

對 16 位患有原發性免疫缺乏徵候群的成年與青春病人進行安全性研究, 比較 Gamimune N 5% 與經溶劑/界面活性劑處理的 Gamimune N 5% 的副作用與生體相等性, 結果, 本製劑的副作用發生率、性質、和嚴重程度與 Gamimune N 5% 並無差異。

原發性血小板缺乏紫斑症 (ITP)

投予 Gamimune N 5% 400 毫克/公斤體重來治療成人和小孩 ITP 的研究中, 154 次輸注只有 4 次 (2.6%) 有全身性反應, 除一位外, 皆發生在輸注速率每分鐘大於 0.04 毫升/公斤體重。徵候包括胸部緊悶, 心搏過速感 (脈搏 84 次/分鐘) 和頭部有灼熱感; 這些徵候皆輕微且暫時性的。投予 Gamimune N 5% 1000 毫克/公斤體重, 一天一次單一劑量或分二次投予連續二天來治療成人和兒童 ITP, 251 次輸注中只有 25 次 (10%) 有全身性反應。徵候包括頭痛、噁心、發燒、發冷、背痛、胸部緊悶和呼吸短促。兒童對高劑量於最高速率輸注的耐受性良好。然而, 成人對輸注速率超過每分鐘 0.06 毫升/公斤體重, 發生不良反應的頻率有增加趨勢。一般而言, 這些研究中報導輸注 Gamimune N 5% 的不良反應為輕微或中度, 且降低輸注速率後就會緩解。

骨髓移植

一項研究顯示, 185 位骨髓移植患者, 於移植前第 7, 第 2 天及移植後 90 天內每週一次輸注 Gamimune N 5% 500 毫克/公斤體重 (10ml/kg), 185 位病人中有 12 位 (6.5%) 及 2176 次輸注中有 14 次 (0.6%) 產生不良反應。這些不良反應都是輕微且與輸注速率有關。最長常見的徵候是發冷, 發生於九位患者, 其他徵候包括頭痛、發紅、發燒、搔癢及背部輕微不適。所有的不良反應都可滿意的緩解, 且大多不需治療或降低輸注速率。

兒童 HIV 感染

有 376 位患者, 187 位接受 Gamimune N 5% 治療, 189 位接受安慰劑 (0.1%, Albumin (Human)), 列入安全性分析。輸注 Gamimune N 5%, 3451 次中有 50 次 (1.4%) 於 24 小時內或輸注中, 產生不良反應, 而輸注安慰劑 3447 次中有 62 次 (1.8%)。發燒是最常見的不良反應, 安慰劑組 105 位中有 30 位 (28.6%), 治療組 78 位中有 19 位 (24.4%) 發生。刺激性是報告中第二常見的不良反應, 安慰劑組 105 位中有 10 位 (9.5%) 發生, 治療組 78 位中有 9 位 (11.5%)。二組中尚有其它不良反應, 但一般而言, 兩組不良事件的次數相當。有三個嚴重的不良反應發生, 一位患者產生過敏反應, 並停止使用 Gamimune N 5% 治療。第二位因產生心搏過速而送進加護病房處理, 但之後仍繼續使用 Gamimune N 5%, 第三位於輸注時皮膚浸潤, 使手背產生厚的瘡痂, 而需要皮膚移植。

一般性

至目前進行的試驗中, 尚無報導 Gamimune N 5% 其它類型的反應。然而, Gamimune N 5% 的不良作用可能會與使用靜脈輸注用和肌肉注射的免疫球蛋白以前的報導相似。因此, 可能的反應包括焦慮、潮紅、哮喘、腹痛痙攣、肌痛、關節痛和眩暈, 唯皮疹在罕見情形下有報導過。靜脈輸注免疫球蛋白的反應傾向被歸因於與輸注速率有關。

Gamimune N 5% 的過敏反應可能發生在有病歷記載對肌肉注射免疫球蛋白有嚴重過敏反應的病人身上, 但有些人可能因謹慎輸注靜脈免疫球蛋白, 耐受性好, 而無不良反應。^{2,32} 以肌肉或靜脈注射免疫球蛋白沒有嚴重過敏反應病史的病人, 可能發生過敏反應是非常罕見的。²

劑量與用法

一般

特定適應症的用量請見下列各項, 但一般用法建議 Gamimune N 5% 以每分鐘 0.01-0.02ml/公斤體重的速率輸注 30 分鐘, 如果耐受性良好, 速率可以逐漸增加至最大每分鐘 0.08ml/公斤體重。調查顯示 Gamimune N 5%, 依上述速率輸注, 具良好耐受性, 很少有副作用產生。若副作用產生, 可降低速率或暫停輸注直到徵候消失。然後再以病人感到舒適的速率輸注。腸外投藥 (注射) 之產品, 在溶液或容器許可的情況下, 注射前, 必須目視檢查有無顆粒或變色的情形。若病人需要同時接受其他靜脈注射藥物時, 建議分開輸注, 勿與 Gamimune N 5% 混合。Gamimune N 5% 亦勿與其他製造廠的免疫球蛋白靜脈注射液混用。Gamimune N 5% 與食鹽水有配伍禁忌, 若需要稀釋, 可用 5% 葡萄糖水 (D5/W)。至目前尚無評估其他的藥物交互作用。

原發性體液免疫不全

Gamimune N 5% 預防原發性免疫不全徵候的一般劑量大約每個月靜脈輸注一次 100-200 毫克/公斤體重 (2-4 毫升/公斤體重)。假如臨床反應不適當, 或感覺在血液中達到的 IgG 量不足, 可增加輸注次數或增加劑量至 400 毫克/公斤 (8 毫升/公斤) 體重。預防所需的 IgG 最低量尚未確立。

原發性血小板缺乏紫斑症 (ITP)

誘導：對急性或慢性 ITP 的兒童或某些成人，每天給予 Gamimune N 5% 400 毫克/公斤體重連續五天，或者每天 1000 毫克/公斤體重輸注一天或連續二天，會使血小板數目增加。後者的治療給藥法，假如在 24 小時觀察到血小板數目適度增加，第二個劑量 1000 毫克/公斤體重，可保留不給予。高劑量給藥法（1000 毫克/公斤×1~2 天）不建議給體液量擴張或對體液量有顧慮的病人。兩種治療給藥法，效果通常在幾天內出現且持續時間不定。一般來說，成人的效果不及小孩。

維持：ITP 成人和兒童病患，假如在誘導治療後血小板數目降至小於 30,000/mm³且/或病人出現臨床上顯著的出血，可單次輸注 Gamimune N 5% 400 毫克/公斤體重。假如沒有達到適當效果，可將劑量增至一次給予 800-1000 毫克/公斤體重。維持輸注量，按臨床狀況，可間隔性地給予以維持血小板數目在 30,000/mm³以上。

骨髓移植

Gamimune N 5% 的劑量應於移植前第 7 及第 2 天（或移植開始時的調理治療(conditioning therapy)）及移植後 90 天內，每週輸注一次 500 毫克/公斤體重(10ml/kg)，Gamimune N 5% 可以透過中央靜脈系導管(Hickman Line)及週邊靜脈輸注。（其他藥物交互作用請參考劑量與用法）

兒童 HIV 感染

降低罹患 HIV-1 兒童的細菌感染，Gamimune N 5% 的劑量為每 28 天一次 400 毫克/公斤體重(8mL/Kg)。

包裝

250 公撮以下小瓶裝。

<說明>Gamimune N 5% 以下列包裝供應：

包裝容量	蛋白質 (公克)
10 ml	0.5
50 ml	2.5
100 ml	5.0
200 ml	10.0
250 ml	12.5

貯存

貯存於 2°C-8°C (35°F-46°F)。不可冷凍。超過有效期限的產品不可使用。

類別

本藥限由醫師使用。

有限責任擔保

非本公司能掌控之許多因素，可能因此導致產品的效果降低、甚至在使用後有不良影響，此等因素包括在出貨後的產品被不當貯存或處理、診斷、劑量、用法、病人的個別差異。因此，本產品必須適當貯存，使用時也請遵照指示。

對本產品不做明確或暗示的保證；包括任何商業的或適用的保證。除非有總公司的書面通知，否則本公司人員無權更改標籤、仿單的名稱和內容。醫師及使用者必須接受此點。

參考文獻

1. Tenold RA, inventor; Cutter Laboratories, assignee. Ontravenously injectable immune serum globulin. U.S. Patent 4,396,608, August 2, 1983.
2. Data on file at Bayer Corporation.
3. Pirofsky B, Campbell SM, Montanaro A: Individual patient variations in the kinetics of intravenous immune globulin administration. *J Clin Immunol* 2 (2):7S-14S, 1982.
4. Pirofsky B: Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 76 (3A):53-60, 1984.
5. Pirofsky B, Anderson CJ, Bardana EJ Jr: Therapeutic and detrimental effects of intravenous immunoglobulin therapy. In: Alving BM (ed.): *Immunoglobulins: characteristics and uses of intravenous preparations*. Washington, D.C., U.S. government Printing Office, (1980), pp 15-22.
6. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 323(11):705-12, 1990.
7. Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgwood RJ, et al: Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *J Pediatr* 107(3):352-7, 1985.
8. Borkowsky W, Steele CJ, Grubman S, et al: Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 110(4):563-6, 1987.
9. Blanche S, Le Deist F, Fischer A, et al: Longitudinal study of 18 children with perinatal LAV/HTLV III infection: attempt at prognostic evaluation. *J Pediatr* 109(6):965-70, 1986.
10. Pahwa S, Fikrig S, Menez R, et al: Pediatric acquired immunodeficiency syndrome demonstration of B-lymphocyte defects in vitro. *Diagn Immunol* 4(1):24-30, 1986.
11. Bernstein LJ, Krieger BZ, Novick B, et al: Bacterial infections in the acquired immunodeficiency syndrome of children. *Pediatr Infect Dis* 4(5):472-5, 1985.
12. Krasinski K, Borkowsky W, Bonk S, et al: Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 4(5):323-8, 1988.
13. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, et al: Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 310(2):76-81, 1984.

14. Mofenson LM, Willoughby A. Passive immunization. In: Pizzo PA, Wilfert CM, (eds.) *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins (1991) pp 633-50.
15. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 325(2):73-80, 1991.
16. Mofenson LM, Moya J Jr, Bethel J, et al: Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of $0.20 \times 10^9/L$ or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. *JAMA* 268(4):483-88, 1992.
17. Berg G, Matzkies F: Wirkung von Maltose nach intravenöser Dauerinfusion auf den Stoffwechsel. *Z Ernährungswiss* 15:255-62, 1976.
18. Forster H, Hoos I, Boecker S: Versuche mit Probanden zur parenteralen Verwertung von Maltose. *Z Ernährungswiss* 15(3):284-93, 1976.
19. Finke C, Reinauer H: Utilization of maltose and oligosaccharides after intravenous infusion in man. *Nutr Metab* 21(Suppl 1):115-7, 1977.
20. Young EA, Drummond A, Cioletti L, et al: Metabolism of continuously infused intravenous maltose. [abstract] *Clin Res* 25(3):543A, 1977.
21. Soroff HS, Hansen LM, Sasvary D, et al: Clinical pharmacology and metabolism of maltose in normal human volunteers. [abstract] *Clin Res* 26(3):286A, 1978.
22. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1976, pp 499-500.
23. Buckley RH: Immunoglobulin replacement therapy: indications and contraindications for use and variable IgG levels achieved. In: Alving BM (ed.): *Immunoglobulins: characteristics and uses of intravenous preparations*. Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, (1980), pp 3-8.
24. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 36:237-43, 1979.
25. Ochs HD: Intravenous immunoglobulin therapy of patients with primary immunodeficiency syndromes: efficacy and safety of a new modified immune globulin preparation. In: Alving BM (ed.): *Immunoglobulins: characteristics and uses of intravenous preparations*. Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, (1980), pp 9-14.
26. Sekul E, Cupler E, Dalakas M: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Int Med* 121:259-262, 1994.
27. Kato E, Shindo S, Eto Y, et al: Administration of Immune Globulin Associated with Aseptic Meningitis. *JAMA* 259(22):3269-3270, 1988.
28. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hunnink K, et al: Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 323(9):614-615, 1990.
29. Scribner C, Kapit R, Phillips E, et al: Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 121(4):305-306, 1994.
30. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F: Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 78(6:Suppl 2):35-40, 1993.
31. Pasatiempo AM, Kroser JA, Rudnick M, et al: Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 21(2):347-9, 1994.
32. Peerless AG, Stiehm ER: Intravenous gammaglobulin for reaction to intramuscular preparation. [letter] *Lancet* 2(8347):461, 1983.

製造廠：Bayer Corporation
 廠址：8368 U.S. 70 West, Clayton, NC 27520, U.S.A.
 藥商：台灣拜耳股份有限公司
 地址：104台北市松江路237號9樓
 電話：(02)25039123