

核准日期：2012年6月29日

修改日期：2020年12月30日



冻干静注 人免疫球蛋白(pH4)说明书 医生静丙®

因原料来自人血，虽然对原料血浆进行了相关病原体的筛查，并在生产工艺中加入了去除和灭活病毒的措施，但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险，临床使用时应权衡利弊。

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：冻干静注人免疫球蛋白(pH4)

商品名称：医生静丙®

英文名称：Human Immunoglobulin (pH4) for

Intravenous Injection, Freeze-dried

汉语拼音：Donggan Jingzhu Ren Mianyiqiudanbai

(pH4)

【成份】

本品系由健康人血浆制备而成，复溶后含蛋白质50g/L，其中人免疫球蛋白(γ球蛋白)含量不低于95%，其余主要为微量的白蛋白和痕量IgA和IgM。IgG分子单体加二聚体含量不低于95%。IgG的四个亚类构成比与正常人血清IgG亚类构成比相近。

本品含麦芽糖100g/L。不含抑菌剂和抗生素。

【性状】

本品为白色或灰白色疏松体，无融化迹象。复溶后为无色或淡黄色澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

1. 治疗原发性免疫球蛋白G缺乏症，如X连锁低免疫球蛋白G血症，常见变异免疫缺陷病，免疫球蛋白A亚类缺陷病等。
2. 治疗继发性免疫球蛋白G缺陷病，如重症感染，新生儿败血症，婴幼儿毛细支气管炎等。
3. 治疗自身免疫性疾病，如原发性血小板减少性紫癜、川崎病等。

【规格】

5% 1.25g (25ml) /瓶；5% 2.5g (50ml) /瓶。

【用法用量】

使用方法：以灭菌注射用水将本品复溶至标示体积后，直接静脉滴注或再以5%葡萄糖溶液稀释1~2倍作静脉滴注。开始滴注速度为0.01~0.02ml/kg体重/分钟(1ml约为20滴)。持续15分钟后若无不良反应，可逐渐加快速度。但滴注速度最快不得超过0.08ml/kg体重/分钟。

每个患者的最佳用药剂量和疗程应根据其具体病情而定。

推荐剂量与疗程：

原发性免疫球蛋白G缺陷病：首次剂量400mg/kg体重；维持剂量200~400mg/kg体重/次。给药间隔时间视病人血清IgG水平和病情而定，一般每月一次。

重症感染：每日200~300mg/kg体重，连续2~3日。

新生儿败血症：200~400mg/kg体重/次，根据病情输注1~2次，每次间隔2~3天。

婴幼儿毛细支气管炎：200~400mg/kg体重/次，根据病情输注1~2次，每次间隔2~3天。

原发性血小板减少性紫癜：每日400mg/kg体重，连续输注5日，维持剂量为每次400mg/kg体重，间隔时间视血小板计数和病情而定，一般每周一次。

川崎病：每日400mg/kg体重，连续5日；或者每日1g/kg体重，连续2日；或2g/kg体重，一次输注。

【不良反应】

1. 我公司产品临床试验

个别病人输注本品时出现一过性头痛、心慌、恶心等不良反应，常常与输注速度过快或个体差异有关。上述反应大多轻微，且常发生在输注开始后一小时内。因此建议在输注的全过程、尤其是开始一小时内注意观察病人的一般情况和生命体征。出现上述反应时可减慢输注速度或暂停输注，一般无需特殊处理即可自行恢复。个别病人可在输注结束后发生上述反应，一般在24小时内均可自行恢复。

我公司的临床试验显示：年龄跨度从出生后1小时至65岁的124例受试者在本品输注过程中，有1例出现一过性头痛；另1例有磺胺及青霉素过敏史者出现一过性风团样皮疹。两者均未因反应终止本品治疗。其余受试者均未出现任何不良反应。

本品对60例患者用药前及用药后半小时的血液渗透压和血气分析进行测定。血液渗透压结果分别为269±86.7mOsmol/kg及268±9.3mOsmol/kg，无明显差异(P>0.5)；血气分析结果分别为pH7.40±0.10及pH7.39±0.04，也无明显差异(P>0.5)。因此使用本品不会影响血液的渗透压和酸碱度。本品对1634名用药者的临床回顾性调查结果显示，用药者中无一例严重不良反应；21例输注时出现轻微一过性反应，占总调查人数的1.29%。其中畏寒、发热2例；皮肤瘙痒、荨麻疹12例；头痛2例。

2. 国外临床试验

同类的国外上市产品在超过5%的临床试验受试者中观察到以下常见不良反应：头痛、寒战、发热、疼痛、乏力、背痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、输液部位反应、皮疹、瘙痒、荨麻疹、高血压、低血压、心动过速等。

3. 国内上市监测

本品及同类的国内上市产品监测到如下不良反应/事件，由于这些不良反应/事件是在无法确定总数的人群中自发报告的，因此不能准确估算其发生率：

- (1) 全身性损害：畏寒、高热、胸痛、不适、苍白、乏力、眶周水肿、水肿、全身酸痛等。
- (2) 皮肤及其附件损害：斑丘疹、红斑性皮疹、局限性皮肤反应、表皮松懈、多发性红斑、皮炎(如大疱性皮炎)、出汗增加等。
- (3) 免疫功能紊乱和感染：过敏反应、过激反应、输液反应、过敏性休克等。
- (4) 心血管系统损害：紫绀、心悸、高血压、心律失常等。
- (5) 神经系统损害：头晕、昏迷、意识丧失、震颤、肌肉不自主收缩、感觉减退等。
- (6) 呼吸系统损害：呼吸困难、呼吸急促、呼吸暂停、喘息、喉头水肿、呼吸功能不全、输血相关性肺损伤、低氧血症等。
- (7) 血管损害和出血障碍：潮红、静脉炎等。
- (8) 精神障碍：激越、精神障碍、嗜睡等。
- (9) 代谢和营养障碍：高血糖。
- (10) 血液系统损害：白细胞减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏等。

4. 国外上市后监测

同类的国外上市产品还监测到如下不良反应/事件，由于这些不良反应/事件是在无法确定总数的人群中自发报告的，因此不能准确估算其发生率：

- (1) 皮肤及其附件损害：史蒂文斯-约翰逊综合征等。
- (2) 神经系统损害：癫痫发作、无菌性脑膜炎等。
- (3) 呼吸系统损害：急性呼吸窘迫综合征、肺水肿、支气管痉挛等。
- (4) 血管损害和出血障碍：血栓形成等。
- (5) 血液系统损害：血浆黏度增加、溶血反应等。
- (6) 泌尿系统损害：肾功能损害等。

【禁忌】

1. 对人免疫球蛋白过敏或有其他严重过敏史者。
2. 有抗IgA抗体的选择性IgA缺乏者。

【注意事项】

1. 本品只能静脉输注。
2. 本品瓶子有裂纹、瓶盖松动、或超过有效期时不得使用。
3. 本品复溶后呈现浑浊、异物、絮状物或沉淀时不得使用。
4. 本品一旦开启应立即一次性用完，未用完部分应废弃，不得留作下次使用或分给他人使用。
5. 本品虽然呈酸性(pH4)，但其缓冲能力极弱。有试验证明按1000mg/kg接受本品所承受的酸负载还不到一个正常人酸碱缓冲能力的1%。因此，一般情况下无须考虑本品的酸负载。但有严重酸碱代谢紊乱的病人需大剂量输注本品时应慎用。
6. 本品所含麦芽糖对受者的血糖测定可能产生干扰，因此使用本品的患者用血糖测定结果指导治疗时应考虑这一因素。
7. 患者被动接受本品中各种抗体可能干扰某些血清学试验，导致假阳性结果，如库姆斯氏试验，CMV血清学试验等。
8. 监测急性肾功能衰竭患者的肾功能，包括血尿素氮、血肌酐和尿量。对于肾功能不全或衰竭的患者，要以最小的速度输注。易感患者使用本品可能引起肾功能异常。使用含蔗糖的本品患者，更易引起肾功能异常和急性肾功能衰竭。
9. 可能发生血栓性事件。监测有血栓形成事件已知危险因素的患者；对有高粘血症风险患者的血液粘度进行基线评估。对于有血栓形成风险的患者，要在最小剂量下缓慢输注。
10. 可能发生无菌性脑膜炎综合征，特别是在高剂量或快速输注时。
11. 可能发生溶血性贫血。监测溶血和溶血性贫血患者的临床体征和症状。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在孕妇及哺乳期妇女用药安全性方面本品尚无临床研究资料，因此使用时须谨慎。但本品的临床用药经验尚未发现对妊娠过程、胎儿和新生儿有任何伤害作用。

【儿童用药】

本品尚无专门对儿童用药的临床研究资料。但本品的长期临床用药经验尚未发现对儿童有任何伤害作用。

【老年用药】

未进行该项试验研究，且无系统可靠的参考文献。在65岁以上的患者中，一般情况下，不超过推荐剂量，缓慢输注。

【药物相互作用】

本品尚无与其它药物相互作用的临床研究资料。因此，本品须严格单独输注，不得与其他任何药物混合使用。

为了避免被动接受本品中特异性抗体的干扰，输注本品3个月后才能接种某些减毒活疫苗，如脊髓灰质炎、麻疹、风疹、腮腺炎以及水痘病毒疫苗等。基于同样的考虑，在非紧急状态下，已经接种了这类疫苗的患者至少在接种后3~4周才能输注本品；如果在接种后3~4周内使用了本品，则应在最后一次输注本品后3个月重新接种。

【药物过量】

本品尚无超过推荐剂量的临床研究资料。本品过量可能导致受者循环血容量超载和血液粘度增高而增加心脏的负荷，此结果更常见于老年病人和肾功能损伤病人。



【临床试验】

1. 原发性免疫球蛋白G缺陷病

免疫球蛋白G亚类缺陷病/常见变异免疫缺陷病 (CVID)

本品对19例免疫球蛋白G亚类缺陷病患者(其中IgG₁缺陷9例; IgG₂缺陷4例; IgG₃缺陷3例; IgG₄缺陷、IgG_{1,2,3,4}缺陷及IgG_{1,2,3}缺陷各1例)和1例常见变异免疫缺陷病(CVID)患者的治疗效果做过临床试验。患者的年龄在2~12岁。静脉输注剂量为200~400mg/kg体重/次, 每月一次, 连续四次。结果显示患者的总IgG及其IgG_{1,2,3,4}水平输注后升至基础值的2.81倍, IgG₂为1.84倍。用药后临床症状和使用抗生药的情况得到明显改善; 病人因病缺课和家长缺勤天数均明显少于治疗前。结果证明治疗确实提高了病人抵抗感染的能力。

2. 继发性免疫球蛋白G缺陷病

新生儿败血症

本品对120例患者的治疗效果做过临床随机分组对照试验。静脉输注剂量为200~400mg/kg体重/次, 根据病情输注1~2次, 每次间隔2~3天(1次用药者19例、2次用药者41例)。60例使用本品的患者治愈率为95%(57/60)明显优于对照组(68%)(P<0.01)。本品试验组患者体温稳定所需要的时间、10天内血培养阴转率、体重增长率、并发症发生率均明显优于对照组(P<0.05或P<0.01)。

婴幼儿毛细支气管炎

本品对40例年龄在2岁以下患者的治疗效果做过临床随机分组对照试验。用药方法同新生儿败血症。使用本品的患者明显有效率为80%, 优于对照组55%(P<0.05)。发热、呼吸困难和哮喘持续时间的改善也明显优于对照组(P<0.01)。多数病例使用本品次日症状即明显缓解。而且用药后患者的血清呼吸道合胞病毒特异性IgG抗体(RSV-SIgG)也明显高于对照组(P<0.01)。

3. 自身免疫性疾病

原发性血小板减少性紫癜(ITP)

本品对20例年龄在1~9岁患者的治疗效果做过临床随机分组对照试验。静脉输注剂量为400mg/kg体重/每天, 连续5天。使用本品的10例患者(男6例、女4例)治疗第五天血小板计数较治疗前明显升高(P<0.001)。6例患者在7~10天血小板计数>150×10⁹/L, 血小板计数升高时间明显短于对照组(3周)(P<0.01)。临床上出血症状如鼻衄、便血等均在治疗后4~5天得到控制。

【药理毒理】

本品的主要成分IgG含有针对各种正常人群易感病原微生物的调理性和中和性抗体。经静脉输注可即刻100%的进入受者的血液循环。其药理作用一方面是迅速提高受者体内IgG水平, 直接中和毒素、协同杀灭细菌、病毒和其它病原体, 起到防治各种细菌、病毒性感染的作用; 另一方面是输入具有正常独特型和独特型抗体的IgG, 对各种自身免疫性疾病患者恢复自我免疫识别、激活和抑制的动态平衡起到免疫调节作用。

本品的唯一添加剂麦芽糖在复溶体积时保持本品的渗透压与人血浆渗透压相当。

本品目前尚无诱变性、致癌性和生殖毒性方面的临床研究资料。但本品的临床应用经验未显示其基因突变、致畸、致癌作用。

【药代动力学】

本品目前尚无体内半衰期的临床研究资料。但在其治疗60例新生儿败血症的临床试验中观察到, 输注本品后20天IgG水平监测结果仍高于输注前基础水平40~50%。此结果与其它同类产品报道的3周半衰期相近似。

【贮藏】

2~8℃避光保存和运输。

【包装】

中硼硅玻璃模制注射剂瓶及注射用卤化丁基橡胶塞包装, 1瓶/盒。

【有效期】

60个月

【执行标准】

《中国药典》2020年版三部

【批准文号】

5% 1.25g (25ml)/瓶 国药准字S10950016

5% 2.5g (50ml)/瓶 国药准字S10950015

【药品上市许可持有人】

名称:成都蓉生药业有限责任公司

注册地址:成都高新区起步园科园南路7号

【生产企业】

企业名称:成都蓉生药业有限责任公司

生产地址:四川省成都市高新区起步园科园南路7号

邮政编码:610041

联系方式:(028)85281200,85281299

网址: <http://www.ronsen.com>