

核准日期: 2006年10月16日

修改日期: 2010年10月01日 / 2012年10月01日 / 2015年01月07日 / 2015年12月01日 / 2016年03月28日 / 2019年07月03日 / 2019年10月23日 / 2020年02月11日 / 2020年04月21日

珍怡 Genheal

注射用重组人生长激素说明书

Recombinant Human Growth Hormone for Injection Prescribing Information

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: 注射用重组人生长激素
- * 商品名称: 珍怡 Genheal
- * 英文名称: Recombinant Human Growth Hormone for Injection
- * 汉语拼音: Zhushuyong Chongzu Ren Shengzhangisui

【成份】

* 主要成份: 重组人生长激素 (rhGH), 为 191 个氨基酸残基组成的蛋白质。本品采用基因重组技术, 在含人生长激素基因的大肠杆菌 (E. Coli) 中合成, 其氨基酸序列和人体分泌的内源性人生长激素完全一致。

- * 分子式: $C_{990}H_{1520}N_{245}O_{300}S_2$
- * 分子量: 22,125D
- * 辅料名称: 甘氨酸, 甘露醇

【性状】

本品为白色冻干粉。

【适应症】

- * 用于内源性生长激素缺乏所造成的儿童生长缓慢。
- * 用于因 Noonan 综合征所引起的儿童身材矮小。
- * 用于因 SHOX 基因缺陷所引起的儿童身材矮小或生长障碍。

【规格】

- 1.2mg (3IU)
- 2.0mg (5IU)
- 4.0mg (10IU)

【用法用量】

- * 本品供皮下注射。
- * 配制: 用 1ml 注射用水溶解, 注意应使注射用水缓慢地注入药品, 以减少溶解过程中泡沫的产生, 并用手轻轻的旋转小瓶以确定内容物完全溶解为止。在此期间切忌剧烈振荡。复溶后的溶液应澄清且无颗粒物。若配制后的溶液含颗粒物, 则绝不可注射。

* 用法: 使用一次性无菌注射器, 于晚上睡前注射。注射前后应以酒精棉球轻拭胶塞帽以避免重复插入注射针时可能造成的污染。注射部位应常变动以防脂肪萎缩。

【用量】

- * 用于内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢的治疗, 剂量因人而异, 推荐剂量为 0.1IU/kg 体重 / 日 (0.033mg/kg 体重 / 日), 每日一次, 皮下注射。疗程: 建议用至骨骺闭合, 或遵医嘱。
- * 用于 Noonan 综合征所引起的儿童身材矮小的治疗, 推荐剂量为 0.1-0.2IU/kg 体重 / 日 (0.033-0.066mg/kg 体重 / 日), 每日一次, 皮下注射。疗程: 建议用至骨骺闭合, 或遵医嘱。
- * 用于因 SHOX 基因缺陷所引起的儿童身材矮小或生长障碍的治疗, 推荐剂量为 0.15 IU/kg 体重 / 日 (0.045 mg/kg 体重 / 日) 或 1.05 IU/kg 体重 / 周 (0.35 mg/kg 体重 / 周), 皮下注射。疗程: 建议用至骨骺闭合, 或遵医嘱。

【不良反应】

- * 注射用重组人生长激素 (珍怡 Genheal) 临床试验中发生的不良反应和上市后自发性报告中报道的不良事件: 生长激素可引起一过性高血糖现象, 通常随用药时间延长或停药后恢复正常。临床试验中约有 1% 的身材矮小儿童有副作用, 常见注射部位皮肤过敏反应 (疼痛, 发红, 红肿等) 和体液滞留 (水肿, 外周水肿或肌痛)。这些副作用发生较早, 但发生率随用药时间延长而降低, 罕见影响日常生活。基因缺陷人生长激素在少数病人中引起抗体生成, 抗体结合力弱, 无临床意义, 但如果预期的生长效果没有达到, 则可能阻碍生长, 抗体结合力超过 2mg/L, 可能会影响疗效。

* 以下使用生长激素可能出现的不良反应信息均来源于国内外同类药品文献数据, 包括在临床试验中发生的不良反应和上市后自发性报告中报道的不良事件。

【国外生长激素产品的临床试验中的数据】

而在生长激素产品的上市前数据: 上市后的自发报告中报道的不良事件来自于不确定样本量的人群, 不能可靠评估不良事件的发生率或与药物暴露的相关性。因此, 以下不良事件的发生情况在患者实际应用生长激素治疗中可能会有所不同。严重过敏: 十分罕见, 有国外文献报道, 应用生长激素治疗出现严重的全身过敏反应, 包括过敏反应和血管神经性水肿。神经系统: 头痛 (儿童常见)。皮肤: 皮肤痣的大小和数量增加, 尤其是 SHOX 基因缺陷的病人。内分泌: 男子女性型乳房。胃肠道: 胰腺炎。当患者出现腹痛, 应考虑是否为胰腺炎。代谢: 有患者新发 2 型糖尿病。肿瘤: 白血病患者报道于少数接受过生长激素治疗的儿童患者。但不确定是否与生长激素的治疗、生长激素缺乏疾病本身的病理学或其他相关治疗 (如放疗) 有关。目前, 尚不能确定生长激素的治疗与白血病患病有关。

【禁忌】

- * 骨骺完全闭合后禁用生长激素治疗。
- * 严重全身性感染等危重病人在机体急性性体克期禁用。
- * 已知对生长激素或其保护剂过敏者禁用。
- * 禁用于存在活动性恶性肿瘤的患者。任何既存的恶性肿瘤应是非活动性的, 并在生长激素治疗之前完成肿瘤的治疗。如果证据表明有肿瘤复发风险应停止生长激素治疗。由于生长激素缺乏可能是垂体瘤 (或其他罕见的脑肿瘤) 存在早期征象, 因此在治疗前应排除存在此类肿瘤。生长激素不应应用于任何存在潜在颅内肿瘤进展或复发的患者。
- * 以下急性危重疾病患者发生并发症时禁用: 心脏直视手术、腹部手术或多重意外创伤。
- * 发生急性呼吸衰竭时禁用。
- * 增生性或严重非增生性糖尿病视网膜病变患者禁用。

【注意事项】

- * 在医生指导下用于明确诊断的病人。
- * 糖耐量受损和糖尿病: 定期监测所有使用生长激素治疗的患者的血糖水平, 尤其那些具有糖尿病危险因素的患者, 如肥胖或有糖尿病家族史, 并应密切监测已患有 1 型或 2 型糖尿病或糖耐量受损患者在生长激素治疗期间的血糖水平。这些患者应用抗高血糖药物的治疗剂量 (如胰岛素或口服注射药物) 需要调整。
- * 肾上腺功能减退: 既往诊断为肾上腺功能减退且应用糖皮质激素替代治疗的患者, 需要增加生长激素治疗的起始剂量或维持剂量。
- * 甲状腺功能减退: 少数病人在生长激素治疗过程中可能发生甲状腺功能低下, 应及时纠正, 以避免影响生长激素的治疗, 因此病人应定期进行甲状腺功能的检查, 必要时给予甲状腺素的补充或调整生长激素剂量。

个剂量组的不良事件没有差别。先天性心脏病是 Noonan 综合征伴随的先天性疾病, 在研究过程中没有证据显示生长激素会诱导心室肥大或加剧已存在的心室肥大 (根据 B 超判定)。该研究在开始前已排除患有严重心脏病的患儿, 因此对患有 Noonan 综合征伴严重心脏病的儿童使用生长激素治疗的安全性尚不可知。在接受剂量为 0.033mg/kg 体重 / 日治疗的儿童中, 有 1 例出现脊柱侧凸; 在接受剂量为 0.066mg/kg 体重 / 日治疗的儿童中, 有 4 例出现脊柱侧凸。在生长激素的治疗中, 平均血清 IGF-1 SDS 值没有超过 +1。平均血清 IGF-1 水平在基线时是低的, 在治疗过程中逐渐正常化。

SHOX 基因缺陷: 一项 2 年的随机、开放研究中, 与生长激素治疗相关并且具有临床意义的不良反应见表 1。生长激素治疗组患者在第 1 年后平均空腹血糖浓度与基线相近并且在正常范围内, 无患者患有糖尿病或空腹血糖浓度高于正常范围。在第 2 年的研究中, 生长激素治疗组与未治疗组中, IGF-1 浓度至少有一次超过同年龄和性别均值 +2SD 的患者比例分别为 10/27 (37.0%) 和 0/24 (0%); IGF-1 浓度至少有一次超过同年龄和性别均值 +2SD 的患者比例分别为 16/27 (59.3%) 和 7/24 (29.2%)。

表 1 SHOX 基因缺陷患者在临床试验中发生的主要不良反应^{a,b}

不良反应	未治疗组	生长激素治疗组
患者总数	27	27
至少发生一个事件的患者数	2	5
关节痛	2 (8.0%)	3 (11.1%)
男子女性型乳房	0 (0.0)	1 (8.3%)
皮肤痣过多	0 (0.0)	2 (7.4%)
脊柱侧凸	0 (0.0)	1 (3.7%)

^a 不良事件均为严重事件
^b 数据是生长激素治疗组的发生人数多于非治疗组的不良事件均包括在内。
^c 0/24 例为男性患者的百分比 (1/12)

【国外生长激素产品的上市前数据】

上市后的自发报告中报道的不良事件来自于不确定样本量的人群, 不能可靠评估不良事件的发生率或与药物暴露的相关性。因此, 以下不良事件的发生情况在患者实际应用生长激素治疗中可能会有所不同。严重过敏: 十分罕见, 有国外文献报道, 应用生长激素治疗出现严重的全身过敏反应, 包括过敏反应和血管神经性水肿。神经系统: 头痛 (儿童常见)。皮肤: 皮肤痣的大小和数量增加, 尤其是 SHOX 基因缺陷的病人。内分泌: 男子女性型乳房。胃肠道: 胰腺炎。当患者出现腹痛, 应考虑是否为胰腺炎。代谢: 有患者新发 2 型糖尿病。肿瘤: 白血病患者报道于少数接受过生长激素治疗的儿童患者。但不确定是否与生长激素的治疗、生长激素缺乏疾病本身的病理学或其他相关治疗 (如放疗) 有关。目前, 尚不能确定生长激素的治疗与白血病患病有关。

【禁忌】

- * 骨骺完全闭合后禁用生长激素治疗。
- * 严重全身性感染等危重病人在机体急性性体克期禁用。
- * 已知对生长激素或其保护剂过敏者禁用。
- * 禁用于存在活动性恶性肿瘤的患者。任何既存的恶性肿瘤应是非活动性的, 并在生长激素治疗之前完成肿瘤的治疗。如果证据表明有肿瘤复发风险应停止生长激素治疗。由于生长激素缺乏可能是垂体瘤 (或其他罕见的脑肿瘤) 存在早期征象, 因此在治疗前应排除存在此类肿瘤。生长激素不应应用于任何存在潜在颅内肿瘤进展或复发的患者。
- * 以下急性危重疾病患者发生并发症时禁用: 心脏直视手术、腹部手术或多重意外创伤。
- * 发生急性呼吸衰竭时禁用。
- * 增生性或严重非增生性糖尿病视网膜病变患者禁用。

【注意事项】

- * 在医生指导下用于明确诊断的病人。
- * 糖耐量受损和糖尿病: 定期监测所有使用生长激素治疗的患者的血糖水平, 尤其那些具有糖尿病危险因素的患者, 如肥胖或有糖尿病家族史, 并应密切监测已患有 1 型或 2 型糖尿病或糖耐量受损患者在生长激素治疗期间的血糖水平。这些患者应用抗高血糖药物的治疗剂量 (如胰岛素或口服注射药物) 需要调整。
- * 肾上腺功能减退: 既往诊断为肾上腺功能减退且应用糖皮质激素替代治疗的患者, 需要增加生长激素治疗的起始剂量或维持剂量。
- * 甲状腺功能减退: 少数病人在生长激素治疗过程中可能发生甲状腺功能低下, 应及时纠正, 以避免影响生长激素的治疗, 因此病人应定期进行甲状腺功能的检查, 必要时给予甲状腺素的补充或调整生长激素剂量。

在生长激素的治疗期若出现跛行现象、髋关节或膝关节疼痛，应注意评估是否有股骨头骺板滑脱。

注射部位应常变动以防脂肪萎缩。

脊柱侧凸的进展可发生于生长迅速的患者。因为生长激素治疗可增加生长速率，有脊柱侧凸史的患者应用生长激素治疗时需监测脊柱侧凸的进展。而生长激素治疗并未显示出增加脊柱侧凸的发病率。Noonan 综合征疾病本身常伴有脊柱侧凸等骨骼异常。SHOX 基因缺陷应用生长激素治疗的临床研究中，生长激素治疗组发生脊柱侧凸的人数多于未治疗组（来自国外已批准上市同类产品说明书临床试验信息）。应警惕这些在生长激素治疗过程中可能出现的异常情况。

先天性心脏病是 Noonan 综合征主要表现。没有证据显示生长激素会诱导心室肥大或加剧已存在的心室肥大。患有 Noonan 综合征和严重心脏病的儿童在使用生长激素治疗前应充分评估心脏病严重程度是否会对生长有重大影响。

治疗期间需监测皮肤痣的大小和数量、男性乳房发育症、关节痛，尤其是 SHOX 基因缺陷的病人。应警惕这些在生长激素治疗过程中可能出现的异常情况。

急性危重疾病：有报道显示，因以下几种原因，如心脏直视手术、腹部手术、多重意外创伤而发生并发症的患者，或急性呼吸衰竭的患者，经生长激素治疗后死亡率增加。

肿瘤：有报道显示，采取颅脑放射治疗第一个肿瘤的儿童肿瘤症幸存者，继发生长激素缺乏症并使用生长激素治疗，应充分权衡这些患者应用生长激素治疗的风险和受益。如果已开始生长激素治疗，应注意监测肿瘤的发生发展。

白血病：发生于少数生长激素缺乏症患者，其中一些患者接受生长激素的治疗。但没有证据表明，生长激素的治疗会增加无易感因素患者的白血病发病率。

颅内压增高：在开始生长激素治疗前应常规进行眼底镜检查，以排除先前存在的视神经乳头水肿，并在生长激素治疗过程中定期复查。如果在生长激素治疗期间通过眼底镜检查观察到视神经乳头水肿，应停止治疗。如果确定是生长激素诱发的颅内压增高，在颅内压增高相关体征和症状缓解后再以较低剂量重新进行生长激素治疗。

严重过敏：应告知患者和看护人有过过敏反应的可能性，如发生过过敏反应，应及时就医。

体液滞留：其临床表现（如水肿，术后肌痛综合征，神经压迫综合征如腕管综合征/触觉异常）呈短暂性和剂量依赖性特点。

实验室检查：血清中磷、碱性磷酸酶、甲状腺素和 IGF-1 水平在生长激素治疗期间可能升高。

胰腺炎：使用生长激素治疗的儿童极少有发生胰腺炎的报告，有些证据显示，相较于成人，儿童有较高的风险。任何使用生长激素治疗的患者，尤其是出现腹痛症状的儿童，应考虑发生胰腺炎的可能。

运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
本品为儿童用药，孕妇及哺乳期妇女不宜使用。

【儿童用药】
儿童对于生长激素在药理学、药代动力学方面与成人无明显差异，可根据体重安全使用。

【老年用药】
本品为儿童用药，老年患者不宜使用。

【药物相互作用】
11 β -羟类固醇脱氢酶 1 型 (11 β -HSD1) 在脂肪和肝脏广泛表达，肾上腺皮质激素经其活性代谢物皮质醇需要经 11 β -HSD1 的活性代谢物皮质酮 (11 β -HSD1) 作用。由腺性垂体腺分泌的生长激素会抑制 11 β -HSD1，因此，未治疗的生长激素缺乏症患者 11 β -HSD1 及血中皮质醇会相应增加。生长激素治疗可抑制 11 β -HSD1 并降低血中皮质醇浓度。因此，先前未诊断出的中枢性（继发性）肾上腺功能减退的患者可在使用生长激素治疗时显现并被诊断，这类患者可能需要接受糖皮质激素的替代治疗。另外，已诊断肾上腺功能减退并正在接受糖皮质激素替代治疗的患者，在开始使用生长激素治疗后，可能须增加维持剂量或应调整剂量；特别是接受醋酸可的松和强的松治疗的患者，因为这些激素须依赖 11 β -HSD1 的活性转换成它们的生物活性代谢物。

药理剂量的糖皮质激素治疗与超生理剂量的糖皮质激素治疗药理剂量的糖皮质激素治疗与超生理剂量的糖皮质激素治疗，可能会减弱生长激素对于患儿的生长促进作用。因此，同时接受生长激素和糖皮质激素治疗的患儿，应仔细调整替代治疗的糖皮质激素的剂量，以避免造成肾上腺功能减退及对生长的抑制作用。在生长激素治疗中糖皮质激素用量通常不得超过相当 10-15mg 氢化可的松 /m² 体表面积。

非雌激素类固醇
同时使用非雌激素类固醇可进一步增进生长速度。

细胞色素 P450 (CYP450) 代谢的药物
有限发表的数据显示，使用生长激素治疗，会增加人体 CYP450 介导的对安替比林清除率。这些数据表明生长激素治疗可能会改变那些已知经肝脏 CYP450 所代谢的化合物的清除率（如糖皮质激素、性激素、抗惊厥药、环孢菌素）。因此，当生长激素与那些已知经肝脏 CYP450 所代谢的药物并用时，须密切监测。然而，正式的药物相互作用的试验尚未开展。

口服雌激素
口服雌激素可能降低血中 IGF-1 对生长激素治疗的反应，因此，接受口服雌激素替代疗法的女童，可能需要使用较高剂量的生长激素。

胰岛素和 / 或其他降血糖药物
糖尿病患者同时接受生长激素治疗时，可能需要调整胰岛素和 / 或其他降血糖药物的剂量。

【药物过量】
短期过量：急性药物过量最初可能会导致低血糖，随后演变成高血糖。
长期过量：长期药物过量可能会与内源性生长激素过刺一样，导致出现巨人症或肢端肥大症的体征和症状。

【药理毒理】
人生长激素 (hGH) 是由脑垂体前叶，含有嗜酸性颗粒的生长激素 (GH) 分泌细胞所分泌，为 191 个氨基酸构成的肽类激素。本品是通过基因重组大肠埃希菌分泌型表达技术生产的重组人生长激素 (rhGH)，其氨基酸含量及序列与人生长激素完全相同。本品是在大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 中合成的。合成是通过前激素 (Prehormone) 进行的。该前激素是由自然存在于细菌中的，与信号肽连接的天然生长激素组成。前激素在细菌的细胞内壁上分裂，释放与天然生长激素完全相同的终产品进入壁膜间隙，然后仅破坏细胞外壁来收集，而细胞内壁保持完好，以保证绝无细菌蛋白污染终产品。

分泌型基因重组人生长激素 (rhGH) 具有与体内生长激素同等的作用，刺激骨骺端软骨细胞分化、增殖，刺激骨基质细胞增殖，刺激成骨细胞分化、增殖，引起线性生长加速及骨量增加；促进全身蛋白质合成，纠正手术等创伤后的负氮平衡状态；纠正重度感染及肝硬化等所致的低蛋白血症；刺激免疫球蛋白合成，刺激淋巴细胞增殖，刺激细胞和淋巴细胞的增殖，增强抗感染能力；纠正烧伤创面及手术切口胶原原细胞合成纤维细胞增殖，促进细胞分裂增殖，加速伤口愈合；促进心肌蛋白合成，增加心肌收缩力，降低心肌耗氧量，调节脂肪代谢，降低血清胆固醇、低密度脂蛋白的水平；补充生长激素不足或缺乏，调节成人的脂肪代谢、骨代谢、心肾功能。

【药代动力学】
据国外文献报道：
吸收：对健康成人志愿者皮下注射生长激素进行研究，结果表明：皮下注射生长激素的绝对生物利用率为 75%。
分布：皮下注射给药后，生长激素的表现分布容积约为 0.96L/kg。见下表。

健康成人志愿者生长激素药代动力学参数总结*

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Cl _{CR} (L/kg·hr)	V β (L/kg)
0.1mg (0.27 IU [†])/kg, sc Mean (SD)	63.3 (18.2)	3.81 (1.40)	585 (90)	0.179 (0.028)	0.957 (0.301)

*缩写：C_{max}：最大浓度；t_{1/2}：半衰期；AUC_{0-∞}：曲线下面积；Cl_{CR}：系统清除率；V β ：分布体积；SD：标准偏差；sc：皮下注射
†：根据以前国际标准，即：2.7 IU=1mg

代谢：目前尚未对代谢方面进行广泛研究。生长激素的代谢途径包括典型的蛋白质在肝、肾内的分解代谢。在肾细胞内，至少有一部分生长激素代谢产物回归体循环。生长激素在健康志愿者的平均清除率为 0.18L/hr/kg。皮下注射生长激素的平均半衰期为 3.8 小时。皮下注射给药后半衰期较长是因为注射部位的药物吸收延缓。

排泄：未检测尿液中原型生长激素。在接受过替代治疗的儿童患者的尿液中，曾测出少量的生长激素。

儿童患者—儿童患者对生长激素的药代动力学与成人类似。

性别—尚未进行性别特异的生长激素药代动力学研究。现有文献表明生长激素在男性和女性的药代动力学类似。

种族—尚无数据。

种族、肾功能不全患者—尚未对此进行研究。

【贮藏】
2~8℃避光保存。溶解后的药液可置于 2~8℃冰箱冷藏 72 小时。

【包装】
中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖。

1支 / 盒。
【有效期】
24 个月。

【执行标准】
企业注册标准

【批准文号】
国药准字 S20030064-1.2mg(3IU)
国药准字 S20040059-2.0mg(5IU)
国药准字 S20020088-4.0mg(10IU)

【上市许可持有人】
名称：上海联合赛尔生物工程有限公司
注册地址：中国（上海）自由贸易试验区桂桥路 1150 号
【生产企业】
企业名称：上海联合赛尔生物工程有限公司
生产地址：中国（上海）自由贸易试验区桂桥路 1150 号
邮政编码：201206
免费热线：固话拨打 800-820-8389
手机拨打 400-820-8389
电话号码：021-50318800
传真号码：021-58340157
网 址：www.unitedbiotech.com.cn