金磊®

核准日期：2006 年 09 月 26 日
修订日期：2017 年 07 月 10 日
修订日期：2018 年 08 月 29 日
修订日期：2019 年 12 月 13 日
修订日期：2020 年 08 月 17 日
修订日期：2020 年 12 月 01 日
修订日期：2021 年 08 月 12 日
修订日期：2021 年 12 月 30 日
修订日期：2022 年 02 月 21 日（15IU/5mg/3ml/ 瓶）
修订日期：2022 年 06 月 07 日（30IU/10mg/3ml/ 瓶）
修订日期：2022 年 09 月 09 日
修订日期：2023 年 05 月 29 日

赛增

重组人生长激素注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

- **骨骺已完全闭合后禁用于促生长治疗。**
- **严重全身性感染等危重病人在机体急性休克期内禁用。**
- **禁用于存在活动性恶性肿瘤的患者。**

【药品名称】

- 通用名称：重组人生长激素注射液
- 商品名称：赛增（Jintropin）
- 英文名称：Recombinant Human Growth Hormone Injection
- 汉语拼音：Chongzu Ren Shengzhangjisu Zhusheye

【成　　分】

- 主要组成成分：重组人生长激素注射液及保护剂。
- 分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$，为 191 个氨基酸组成的蛋白质。
- 分子量：22125D
- 活性成分来源：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）。其前体是在一种含有人生长激素基因的大肠埃希菌株（*Escherichia coli*）中合成，经信号肽牵引分泌到壁膜间隙。信号肽被切除，多肽分子正确折叠成有活性的生长激素分子。本品含有 191 个氨基酸残基，分子量为 22125 道尔顿，其氨基酸含量、空间构象及序列与人生长激素完全相同。

【性　　状】

- 本品为无色澄清或微浊液体。

【适 应 症】

- 用于因内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。
- 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。
- 用于因软骨发育不全所引起的儿童身材矮小。
- 用于性腺发育不全（特纳综合征）所致女孩的生长障碍。
- 用于因小于胎龄儿（SGA）所引起的儿童身材矮小（2 岁时未实现追赶生长）。
- 用于因 Prader-Willi 综合征（PWS）所引起的儿童生长障碍。
- 用于特发性身材矮小（ISS）。
- 用于慢性肾脏疾病（CKD）所引起的青春期前的儿童生长障碍。
- 用于接受营养支持的成人短肠综合征。
- 用于已明确的下丘脑 - 垂体疾病所致的生长激素缺乏症和经两种不同的生长激素刺激试验确诊的生长激素显著缺乏。
- 用于重度烧伤治疗。

【规格】

- 15IU/5mg/3ml/ 瓶
- 30IU/10mg/3ml/ 瓶

【用法用量】

- 用于因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 0.1-0.15IU/kg 体重 / 日（0.033-0.050mg/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 Noonan 综合征所引起的儿童身材矮小的治疗，推荐剂量为 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 0.05mg/kg 体重 / 日（0.35mg/kg 体重 / 周），皮下注射。疗程：建议用至骨骺闭合，或遵医嘱。
- 用于因软骨发育不全所引起的儿童身材矮小的治疗，推荐剂量为 0.15IU/kg 体重 / 日（0.05mg/kg 体重 / 日）或 1.05IU/kg 体重 / 周（0.35mg/kg 体重 / 周），皮下注射。疗程：建议用至骨骺闭合，或遵医嘱。
- 用于性腺发育不全（特纳综合征）所致女孩的生长障碍，推荐剂量为 0.14IU/kg 体重 / 日（0.05mg/kg 体重 / 日）或 $1.4mg/m^2/d$（$4.3IU/m^2$/ 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 SGA 所引起的儿童身材矮小的治疗，推荐剂量 0.033-0.066mg/kg 体重 / 日，皮下注射。疗程：建议用至骨骺闭合，或遵医嘱。
- 用于因 Prader-Willi 综合征（PWS）所引起的儿童生长障碍，推荐剂量为 0.035mg/kg 体重 / 日或 $1.0mg/m^2$ 体表面积 / 日，每日一次，皮下注射。疗程：建议用至骨骺闭合，或遵医嘱。
- 用于特发性身材矮小（ISS），推荐剂量 0.15IU/kg 体重 / 日（0.05mg/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。
- 用于慢性肾脏疾病（CKD）所引起的青春期前的儿童生长障碍，推荐剂量为 0.15 IU/kg 体重 / 日（0.05mg/kg 体重 / 日），每日一次，皮下注射。疗程：建议用至骨骺闭合，或直至患者接受肾移植。
- 用于接受营养支持的成人短肠综合征的治疗，推荐剂量为 0.3IU/kg 体重 / 日（0.1mg/kg 体重 / 日），每日一次，皮下注射，每日最大剂量不超过 24IU（8mg）。疗程：建议连续治疗 4 周。治疗期间如出现液体潴留和关节痛 / 腕管综合征，可根据发生程度给予剂量调整：对于中度情况，用镇痛药对症治疗或降低推荐剂量至每日皮下注射一次 0.15IU/kg 体重（0.05mg/kg 体重），每日最大剂量 12IU（4mg）；对于严重情况，停用生长激素最多 5 天，症状消失后，以每日皮下注射一次 0.15IU/kg 体重（0.05mg/kg 体重），每日最大剂量 12IU（4mg）重复治疗，如严重情况再次发生或者在 5 天内未消失，则停用生长激素治疗。
- 用于成人替代疗法的剂量需因人调整。通常推荐从低剂量开始，如 0.5IU/ 日（0.17mg/ 日）或最大 0.02IU/kg 体重 / 日（0.007mg/kg 体重 / 日）；经过一、二个月治疗的结果，可将剂量逐步调整至 0.04IU/kg 体重 / 日（0.013mg/kg 体重 / 日）。血清中胰岛素样生长因子 -I(IGF-I) 的水平可作为剂量参考。随年龄增长剂量降低。
- 用于重度烧伤治疗推荐剂量为 0.2-0.4IU/kg 体重 / 日（0.067-0.133mg/kg 体重 / 日），每日一次，皮下注射。疗程一般 2 周左右。

【不良反应】

以下使用生长激素可能出现的不良反应信息来源于国内外同类产品数据，包括在临床试验中发生的和上市后自发性报告中报道的不良反应。

国内外生长激素产品的临床试验中的数据：因临床试验是在不同条件下进行的，所以一种生长激素制剂的不良反应发生率往往不能同另一种生长激素制剂相比较，而且不良反应发生率不能反映在实际临床中使用的情况。

生长激素是蛋白类药物，少数患者使用后会产生抗体。有研究显示，未使用过生长激素治疗的患者，在使用生长激素治疗 6 个月后，有少数患者产生了生长激素特异性抗体，但抗体浓度未超过 2mg/L。长期注射重组人生长激素，如果产生了抗体，但抗体结合力低，无确切临床意义。但如果抗体结合力超过 2mg/L，则可能会影响疗效。任何对生长激素治疗无反应的患者，除了评估其依从性和甲状腺功能，均应进行生长激素抗体检测。

儿童患者

生长激素缺乏症

在儿童生长激素缺乏症的研究中，以下不良反应少见，如注射部位反应，包括注射部位疼痛、红肿、纤维化、结节、皮疹、炎症、色素沉着或出血；脂肪萎缩；头痛；血尿；甲状腺功能减退；一过性轻度高血糖；以及轻度和一过性水肿。

Noonan 综合征

一项 2 年的前瞻性、随机、平行剂量对照试验，纳入 21 例年龄 3-14 岁的 Noonan 综合征患者，分别应用剂量为 0.033 和 0.066mg/kg 体重 / 日的生长激素治疗。在完成 2 年临床试验后，持续应用生长激素治疗至终身高。两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疾病的患儿，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-ISDS 值水平没有超过 +1。平均血清 IGF-I 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值范围。在第 2 年的研究中，生长激素治疗组与未治疗组中，IGF-I 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%）；IGFBP-3 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	25	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[c]	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. 所有事件均为非严重事件。
b. 只要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. 仅计算占男性患者的百分比 (1/12)。

软骨发育不全

一项 46 例受试者安全性评估研究中，25 例（54.3%）发生了包括实验室检查异常在内的不良反应。主要不良反应为 O 型腿恶化（2 例：4.3%）、口服葡萄糖耐量试验（OGTT）异常（10 例：21.7%）、嗜酸性粒细胞增多（6 例：13.0%）、糖化血红蛋白（HbA1）升高（6 例：13.0%）等。在使用性能调查的 103 名受试者的安全性评价中，17 例（6.5%）发生了包括实验室检查异常在内的不良反应，主要不良反应为非典型淋巴细胞增加（3 例：2.9%）、椎管狭窄（3 例：2.9%）、肌酸激酶（CK）升高（2 例：1.9%）等。

特纳综合征

特纳综合征儿童患者接受生长激素治疗期间曾报道过手足生长增快。

在两项开放、随机临床试验中观察到特纳综合征患者接受高剂量生长激素治疗后，出现中耳炎和外耳炎发生率增加的趋势。但是与此项试验中的低剂量组相比，这种耳部感染发生率的增加未导致耳部手术 / 导管置入增加。

小于胎龄儿（SGA）

在国外一项研究中，53 例儿童患者接受 2 个剂量的重组人生长激素治疗（0.033mg/kg/d 或 0.067mg/kg/d），治疗直至终身高，最长治疗时间为 13 年（女孩和男孩的平均治疗持续时间分别为 7.9 年和 9.5 年）。报告最多的不良反应为流感样疾病、上呼吸道感染、支气管炎、胃肠炎、腹痛、中耳炎、咽炎、关节痛、头痛、男性乳房发育、出汗增多。1 例患者在接受 0.067mg/kg/d 治疗 4 年后出现下颌过度生长，另 1 例患者在接受 0.067mg/kg/d 治疗后出现黑色素细胞痣。4 例接受 0.067mg/kg/d 的患儿和 2 例接受 0.033mg/kg/d 治疗的患儿，在治疗 1 年后出现空腹血糖升高。此外，重组人生长激素治疗 1-2 年后空腹血糖和胰岛素的小幅度升高似乎是剂量依赖性的。

在国外另一项研究中，98 例日本儿童患者接受 2 个剂量的重组人生长激素治疗（0.033mg/kg/d 或 0.067mg/kg/d），治疗 1 年或 2 年。不良反应为中耳炎、关节痛及糖耐量降低。0.067mg/kg/d 剂量组报告了关节痛和一过性糖耐量受损。

国内一项重组人生长激素注射液治疗 120 例 SGA 儿童患者（年龄 2-7 岁）的临床试验中，将患者随机分为两组（1:1），接受重组人生长激素注射液低剂量 0.033mg/kg 体重 / 日（n=60）和高剂量 0.066mg/kg 体重 / 日（n=60）皮下注射。0.033mg/kg 体重 / 日组和 0.066mg/kg 体重 / 日组分别有 50 例（84.75%）和 52 例（88.14%）报告不良事件，14 例（23.73%）和 20 例（33.90%）报告不良反应，程度多为轻度，未发生严重不良反应。两组不良事件和不良反应发生率差异无统计学意义（p>0.05）。临床研究中观察到的十分常见（≥1/10）的不良反应为血胰岛素升高，常见（≥1/100，<1/10）的不良反应为血促甲状腺激素升高、血糖升高、注射部位反应、皮疹，偶见（≥1/1000，<1/100）的不良反应为丘疹样皮疹、眼睑水肿、外周肿胀、肢体疼痛、关节痛、乳头疼痛、过敏性皮炎、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、糖化血红蛋白升高。

免疫原性：本试验过程中共有 8 例患者（6.7%）出现抗药物抗体阳性，未检测中和抗体，在试验过程中亦未出现任何与免疫原性相关的不良事件。

Prader-Willi 综合征（PWS）

国外针对 PWS 儿童患者进行的两项随机、开放、对照临床研究中，报告了以下不良反应：外周水肿、攻击性、关节痛、良性颅内高压、脱发、头痛和肌痛。

表 2：针对 PWS 所引起的儿童生长障碍的长期治疗和身体组成改善

系统器官分类	很常见 ≥1/10	常见 ≥1/100 至 <1/10	少见 ≥1/1,000 至 <1/100	罕见 ≥1/10,000 至 <1/1,000	非常罕见 <1/10,000	未知（无法根据现有数据估计）
良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊肿和息肉）						白血病[d]
代谢和营养异常						2 型糖尿病
神经系统异常		感觉错乱[a] 良性颅内高压				
肌肉、结缔组织和骨骼异常		关节痛[a] 肌痛[a]				肌肉骨骼僵硬[a]
全身性及给药部位异常		外周水肿[a]				注射部位反应[b]
检查						血皮质醇降低[c]

a. 一般而言，这些不良反应为轻度至中度，在治疗的第一个月内出现，并自行消退或随剂量减少而消退。这些不良反应发生率与用药剂量、患者年龄有关，且可能与患生长激素缺乏症时的患者年龄负相关。
b. 有儿童患者一过性注射部位反应的报告。
c. 临床意义尚属未知。
d. 见于接受生长激素治疗的生长激素缺乏症儿童中，但发生率与无生长激素缺乏症的儿童相近。

国内一项重组人生长激素注射液（赛增）治疗 35 例 PWS 儿童患者（年龄 3 月龄 -44 月龄）的临床试验中，患儿起始 4 周给予低剂量 $0.5mg/m^2$ 体表面积 / 日，4 周后剂量增加为 $1mg/m^2$ 体表面积 / 日。6 例（17.1%）患儿报告不良反应，程度多为轻度，未发生重度和严重不良反应。观察到的不良反应为血碱性磷酸酶升高（3 例：8.6%）、睡眠呼吸暂停综合征（3 例：8.6%）、腺样体肥大（3 例：8.6%）、血促甲状腺激素升高（1 例：2.9%）、甲状腺功能减退症（1 例：2.9%）。分层分析结果显示不良反应在不同年龄段 PWS 患儿之间相似（见下表 3）。33 例患儿在接受赛增治疗期间抗药抗体检测结果均为阴性。

表 3：不同年龄段 PWS 患儿在临床试验中发生的不良反应

不良反应	入组年龄 3-6 月 n=13 n	 6-9 月 n=7 n	 9-12 月 n=1 n	 1-2 岁 n=5 n	 2-3 岁 n=5 n	 3-6 岁 n=4 n	合计 n=35 n（%）
血碱性磷酸酶升高	-	1	-	1	1	-	3（8.6）
睡眠呼吸暂停综合征	1	-	-	1	-	1[a]	3（8.6）
腺样体肥大	1	-	-	1	-	1	3（8.6）
血促甲状腺激素升高	-	-	-	-	1	-	1（2.9）
甲状腺功能减退症	-	-	-	-	-	1	1（2.9）

a. 严重程度为中度，其余不良反应严重程度均为轻度。

特发性身材矮小（ISS）

本品在用于特发性身材矮小（ISS）临床研究中，发生的不良反应包括血促甲状腺激素升高、脊柱侧凸、血葡萄糖升高、生长痛、皮疹、丙氨酸氨基转移酶升高、糖化血红蛋白升高、关节痛、肢体疼痛、皮肤肿块、荨麻疹、钠潴留、支气管炎、黑色素痣、超敏反应、甲状腺功能减退。研究期间钠潴留与试验药很可能有关，其他不良反应与试验药可能有关。研究期间本品【0.15IU/(kg·d)（n=362）】共发生 23 例（6.4%）不良反应。研究期间发生的不良反应见表 4。

表 4：本品在特发性身材矮小患者中的随机、阴性对照试验中主要的不良反应

不良反应	对照组 n=119 n（%）	试验组 n=362 n（%）
血促甲状腺激素升高	0（0）	4（1.1）
脊柱侧凸[a]	2（1.7）	3（0.8）
血葡萄糖升高	0（0）	2（0.6）
生长痛	0（0）	2（0.6）
皮疹	0（0）	2（0.6）
丙氨酸氨基转移酶升高	0（0）	1（0.3）
糖化血红蛋白升高	0（0）	1（0.3）
关节痛	0（0）	1（0.3）
肢体疼痛	0（0）	1（0.3）
皮肤肿块	0（0）	1（0.3）
荨麻疹[a]	1（0.8）	1（0.3）
钠潴留	0（0）	1（0.3）
支气管炎[a]	12（10.1）	1（0.3）
黑色素痣	0（0）	1（0.3）
超敏反应	0（0）	1（0.3）
甲状腺功能减退[a]	2（1.7）	1（0.3）

a. 阴性对照组只观察未用药。

表 5 中列举了国外一项生长激素用于特发性身材矮小患者的随机、安慰剂对照研究中发生的不良反应，研究治疗直至获得成年人身高（平均治疗时间 3.7 年，安慰剂平均治疗时间 3.3 年）。治疗结束时，生长激素治疗组的平均空腹血清胰岛素浓度相对于基线增加了 10%，但仍在正常参考范围内。在该品种的另一项研究中（239 例患者接受了 2 年的治疗），生长激素组的平均空腹血糖，平均糖基化血红蛋白和空腹血糖浓度升高的发生率相似。一例患者出现葡萄糖耐受不良和高糖化血红蛋白。

表 5 在一项随机安慰剂对照研究中优猛茁治疗 ISS 患者发生的不良反应

	安慰剂对照组 (n=31)	生长激素 (n=37)
脊柱侧弯	13%	19%
中耳炎	7%	16%
高脂血症	3%	8%
男性乳房发育	3%	5%
臀部疼痛	0	3%
关节痛	3%	11%
关节病	7%	11%
肌痛	13%	24%
高血压	0	3%

慢性肾脏疾病（CKD）所引起的青春期前的儿童生长障碍

本品在用于慢性肾脏疾病（CKD）所引起的青春期前儿童生长障碍患者的临床研究中，发生的不良反应包括血胰岛素升高、脊柱侧凸、尿糖，肌肉骨骼不适、高胰岛素血症、肝功能异常。研究期间本品【0.15IU/(kg·d)（n=34）】共发生 7 例（20.6%）不良反应。研究期间发生的不良反应见表 6。

表 6：本品在慢性肾脏疾病所引起的青春期前儿童生长障碍患者中的随机、阴性对照试验中主要的不良反应

不良反应	阴性对照组 n=34 n（%）	试验组 n=34 n（%）
血胰岛素升高	0（0）	2（5.9）
尿糖[a]	1（2.9）	1（2.9）
脊柱侧凸	0（0）	2（5.9）
肌肉骨骼不适	0（0）	1（2.9）
高胰岛素血症	0（0）	1（2.9）
肝功能异常[a]	2（5.9）	1（2.9）

a. 阴性对照组只观察，未使用本品。

国外针对慢性肾功能不全儿童患者的临床试验，报告了以下不良反应：外周水肿、肌肉骨骼僵硬、肌痛、关节痛、注射部位反应（见表 7）。

表 7：针对慢性肾功能不全所致生长障碍儿童患者的长期治疗

系统器官分类	很常见 ≥1/10	常见 ≥1/100 至 <1/10	少见 ≥1/1,000 至 <1/100	罕见 ≥1/10,000 至 <1/1,000	非常罕见 <1/10,000	未知（无法根据现有数据估计）
良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊肿和息肉）						白血病[d]
代谢和营养异常						2 型糖尿病
神经系统异常						感觉错乱[a] 良性颅高压
肌肉、结缔组织和骨骼异常						关节痛[a] 肌痛[a] 肌肉骨骼僵硬[a]
全身性及给药部位异常		注射部位反应[b]				外周水肿[a]
检查						血皮质醇降低[c]

a. 一般而言，这些不良反应为轻度至中度，在治疗的第一个月内出现，并自行消退或随剂量减少而消退。这些不良反应发生率与用药剂量、患者年龄有关，且可能与患生长激素缺乏症时的患者年龄负相关。
b. 有儿童患者一过性注射部位反应的报告。
c. 临床意义尚属未知。
d. 见于接受生长激素治疗的生长激素缺乏症儿童中，但发生率与无生长激素缺乏症的儿童相近。

成人患者

短肠综合征

在一项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验中，32 名患者接受生长激素治疗 4 周。在参加试验的 41 名患者中：16 名患者皮下给予生长激素（0.1mg/kg/ 天）+ 支持性饮食；16 名患者皮下给予生长激素（0.1mg/kg/ 天）+ 支持性饮食 + 口服谷氨酰胺（30g/ 天）；9 名患者接受安慰剂 + 支持性饮食 + 口服谷氨酰胺（30g/ 天）。20% 以上单独使用生长激素治疗的患者中，最常见不良反应发生率高于对照组，包括外周水肿、面部水肿、关节痛、注射部位疼痛、胃肠胀气和腹痛（见下表 8）。生长激素治疗 4 周后，患者出院，继续接受口服补充谷氨酰胺或谷氨酰胺安慰剂的支持性饮食，12 周后至门诊接受再评估。随访期间未发现新的药物不良反应。

表 8：生长激素在短肠综合征成人患者中的随机、安慰剂对照试验中的不良反应

不良反应	治疗组 生长激素 n=16 n（%）	 生长激素 + 谷氨酰胺 n=16 n（%）	 对照组（安慰剂 + 谷氨酰胺） n=9 n（%）
外周水肿	11（69）	13（81）	1（11）
面部水肿	8（50）	7（44）	0（0）
关节痛	7（44）	5（31）	0（0）
注射部位疼痛	5（31）	0（0）	0（0）
肠胃胀气	4（25）	4（25）	2（22）
腹痛	4（25）	2（13）	1（11）
注射部位反应	3（19）	4（25）	1（11）
呕吐	3（19）	3（19）	1（11）
疼痛	3（19）	1（6）	1（11）
恶心	2（13）	5（31）	0（0）

生长激素缺乏症

成人期起病的生长激素缺乏症，主要的不良反应为全身水肿，外周水肿，关节痛，四肢疼痛和僵硬，肌痛，感觉减退和感觉迟钝。这些反应一般出现在治疗初期，呈一过性和 / 或随剂量降低而消失。当患者维持治疗剂量高于 0.00625mg/kg 体重 / 日时，可能会出现腕管综合征，减少剂量后症状减轻。

儿童期起病的生长激素缺乏症，主要的不良反应为天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高，头痛，水肿，疼痛，无力，肌痛，呼吸障碍。儿童期起病的生长激素缺乏症患者，应用生长激素治疗的不良反应发生率低于成人期起病的生长激素缺乏症患者。

- 国外生长激素产品的上市后数据：上市后的自发报告中报道的不良反应来自于不确定样本量的人群，不能可靠评估不良反应的发生率或与药物暴露的相关性。因此，以下不良反应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，成人偶发）。

  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，尤其是儿童，应考虑是否为胰腺炎。

  代谢：有患者新发 2 型糖尿病。

  肿瘤：白血病被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】

- 骨骺已完全闭合后禁用于促生长治疗。
- 严重全身性感染等危重病人在机体急性休克期内禁用。
- 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）存在的早期征象，因此在治疗前应排除存在此类肿瘤。生长激素不应该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。
- 禁用于严重肥胖、有上呼吸道阻塞或睡眠呼吸暂停病史或严重呼吸功能受损的 Prader-Willi 综合征儿童患者，因为有猝死风险（见【注意事项】）。
- 患有慢性肾脏疾病的儿童在肾移植时应停止使用本品治疗。

【注意事项】

- 在医生指导下用于明确诊断的病人。
- 成人短肠综合征的治疗应在有诊断和管理成人短肠综合征患者经验的医生的定期指导下进行。
- 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、特纳综合征（对于特纳综合征儿童患者，建议在开始治疗之前测量儿童患者的空腹胰岛素和血糖以及开始治疗之后每年进行测量）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（如胰岛素或口服或注射药物）需要调整。
- 肾上腺功能减退：垂体激素缺乏或有相关风险的患者接受生长激素治疗后，可能存在血清皮质醇水平降低和 / 或暴露出中枢性（继发性）肾上腺功能减退的风险。此外，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，开始应用生长激素后，可能需要增加糖皮质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疗效。特纳综合征患者患有与抗甲状腺抗体相关的原发性甲状腺功能减退症的风险升高。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。内分泌疾病（包括生长激素缺乏症和特纳综合征）的患者或快速生长的患者，可能更容易发生股骨头骺板滑脱。
- 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生率。特纳综合征和 Noonan 综合征疾病本身常伴有脊柱侧凸等骨骼异常。脊柱侧凸也常见于 Prader-Willi 综合征患者。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。
- 在生长激素治疗软骨发育不全并伴有 O 型腿的患者时，O 型腿可能会恶化。这类患者用药时，需密切观察，如发现异常，应停止给药并采取适当措施。
- 在生长激素治疗软骨发育不全并伴有枕骨大孔狭窄或椎管狭窄的患者时，因本类药物可能会促使症状恶化，因此只有在判断药物对于改善身材矮小的获益大于枕骨大孔狭窄或椎管狭窄恶化的风险时方能考虑给药。应充分进行 MRI 等的定期监测，在观察到枕骨大孔狭窄或椎管狭窄恶化时，应及时停止给药。
- 特纳综合征：建议对接受生长激素治疗的特纳综合征患者的手和足的生长进行监测，如果观察到手足生长增快，应考虑将剂量降低至治疗范围内较低的水平。一般患有特纳综合征的女孩发生中耳炎的风险增加，因此建议对其进行密切的耳科评价。此外，应密切监测特纳综合征患者的心血管疾病（例如，卒中、主动脉瘤 / 夹层、高血压），因为这些患者存在发生这些疾病的风险。
- Prader-Willi 综合征：有报道显示，具有以下一项或多项危险因素的 PWS 患儿在开始生长激素治疗后可能发生猝死：严重肥胖、上呼吸道阻塞、睡眠呼吸暂停或未发现的呼吸道感染。具有上述一项或多项危险因素的男性患儿比女性患儿的风险更大。因此，PWS 患儿在开始生长激素治疗前，应评价是否存在上述危险因素，并在整个治疗期间关注上述危险因素。在生长激素治疗前和整个治疗期间：（1）所有 PWS 患儿应进行有效的体重控制，如采取饮食热量控制等。（2）如果患儿存在上呼吸道阻塞，应接受耳鼻喉专科医生的治疗，在呼吸道疾病治愈后才能开始生长激素治疗。如果在生长激素治疗期间，患儿出现了上呼吸道阻塞的表现（包括新发生的打鼾或打鼾加重），生长激素治疗应中断，同时重新评价耳鼻喉情况。（3）如果怀疑存在睡眠呼吸暂停，在开始生长激素治疗前应使用公认的检测方法如多导睡眠监测或夜间血氧定量法进行评价。在生长激素治疗期间，所有怀疑存在睡眠呼吸暂停的 PWS 患儿均应接受监测。（4）应密切监测患儿呼吸道感染的情况，做到尽可能早期诊断，积极治疗。
- 慢性肾脏疾病（CKD）：患慢性肾脏疾病的儿童，经对症治疗达一年以上，根据其生长发育状况确认存在生长障碍后，方可使用本品进行治疗。尿毒症患者使用本品治疗期间应继续使用一般药物对尿毒症进行保守治疗，必要时，应继续进行透析治疗。在进行肾移植时本品治疗应终止。

  慢性肾脏疾病患者肾功能下降是其自然病程的一部分。然而，作为在使用本品治疗期间的预防措施，应监测肾功能是否有大幅下降或肾小球滤过率的急剧增加。
- 重度烧伤患者如治疗期间血糖高于 10mmol/L，则需胰岛素治疗。如需用 150IU/ 日以上胰岛素仍不能有效控制血糖，应停用本品。
- 注射部位应常变动以防脂肪萎缩。
- 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。两项安慰剂 - 对照临床试验结果显示，在重症监护病房 (ICU) 有以上疾病的非生长激素缺乏的成人患者（n=522），与安慰剂组相比，生长激素治疗（5.3-8mg/ 日）的死亡率显著增加（42%vs.19%）。患有这些疾病的患者持续应用批准剂量的生长激素的安全性尚未建立。因此，对于急性危重疾病患者持续应用生长激素治疗的潜在获益和风险需要评估。
- 肿瘤：有报道显示，采取颅脑放射治疗第一个肿瘤的儿童期癌症幸存者，继发出现生长激素缺乏症并使用生长激素治疗，发生第二肿瘤的风险增加。颅内肿瘤，特别是脑膜瘤，是最常见的第二肿瘤。在成人，生长激素替代治疗和中枢神经系统肿瘤复发之间的关系未知（见【禁忌】）。所有继发于颅内肿瘤的生长激素缺乏症的患者，在生长激素治疗时，需常规监测肿瘤的进展或复发。
- 因罕见基因变异导致身材矮小的儿童发生肿瘤的风险增加，医生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，其中一些患者接受过生长激素的治疗。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检查。如果在生长激素治疗期间通过眼底镜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。特纳综合征、慢性肾脏疾病（CKD）和 PWS 患者发生颅内压增高的风险可能增加。
- 严重过敏：应告知患者和看护人有出现过敏反应的可能性，如发生过敏反应，应及时就医。
- 体液潴留：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。
- 在生长激素治疗成人短肠综合征时，可能会出现因液体潴留增加而导致组织膨胀（尤其是手和脚肿胀）、关节痛导致的肌肉骨骼不适（疼痛，肿胀和 / 或僵硬）、腕管综合征。液体潴留和关节痛症状一般可能会自行缓解，或根据发生程度进行镇痛治疗或剂量调整后缓解；腕管综合征如减少剂量仍无法缓解，则应停用生长激素治疗。
- 实验室检查：血清中磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素和 IGF-I 水平在生长激素治疗期间可能升高。
- IGF-I：对于特纳综合征儿童患者，建议在开始治疗之前测定 IGF-I 水平以及开始治疗后每年测定两次。与年龄和青春期状态的参考范围相比，如果 IGF-I 水平的重复测量结果超过 +2SD，则应当降低给药剂量使 IGF-I 水平处于正常范围之内。
- 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。已发表文献表明，患有特纳综合征的女孩可能比其他生长激素治疗儿童的风险更高。
- 运动员慎用。
- 四环素过敏史者不得使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 不宜使用。

【儿童用药】

- 儿童对于生长激素在药理毒理、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】

- 老年人使用尚无系统临床研究。

【药物相互作用】

- 11 β - 羟类固醇脱氢酶 1 型（11 β -HSD1）：在脂肪和肝脏组织中，肾上腺皮质酮转换成活性代谢物皮质醇需要微粒体酶 11 β - 羟类固醇脱氢酶 1 型 (11 β -HSD1) 作用。内源性和外源性生长激素会抑制 11 β -HSD1，因此，未治疗的生长激素缺乏患者 11 β -HSD1 及血中皮质醇会相对增加。采用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激剂量；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 $/m^2$ 体表面积。
- 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。这些数据显示生长激素治疗可能会改变那些已知经由肝脏 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会经由肝脏 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-I 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性，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剩一样，导致出现巨人症或肢端肥大症的体征和症状。

【药理毒理】

药理作用

生长激素的主要作用为刺激骨骼和躯体生长，并对机体的新陈代谢过程发挥重要影响。

当生长激素缺乏被治疗后，机体组分趋于正常化，导致去脂体重增加，脂肪组织减少。

生长激素通过胰岛素样生长因子 I（IGF-I）发挥绝大部分的作用，IGF-I 在身体的各个组织中都有产生，但主要由肝脏生成。

90% 以上的 IGF-I 与结合蛋白（IGFBPs）结合，其中以 IGFBP-3 最为重要。应激状态时，生长激素的脂肪分解和减少蛋白质消耗作用非常重要。

生长激素也能增加骨转换，这一点由血浆中骨代谢生化标志物水平的增高所提示。成人在应用生长激素治疗的开始几个月，由于骨吸收的增加，骨量轻微下降，但随着治疗的持续，骨量增加。

毒理研究

生长激素可剂量依赖性降低尿量及钠离子、氯离子的滞留时间。

生殖毒性

大鼠每天 1 次皮下注射重组人生长激素 0.1、0.3、1.1mg/kg，≥0.3mg/kg（按体表面积计算，约为成人临床最大剂量 0.016mg/kg 的 3 倍）剂量下可见交配时间延迟，黄体数和着床数增加；1.1mg/kg（按体表面积计算，约为成人临床最大剂量 0.016mg/kg 的 10 倍）剂量下可见受孕率降低，未对雄性生育力参数进行评价。

大鼠于器官发生期或围产期皮下注射重组人生长激素，在约为人最大临床剂量 0.016mg/kg 的 10 倍的剂量（按体表面积计算）下，未见明显胎仔或幼仔毒性。

未开展遗传毒性及致癌性研究。

【临床试验】

- 小于胎龄儿（SGA）引起的儿童身材矮小（2 岁时未实现追赶生长）

  为了评估重组人生长激素注射液治疗 SGA 矮小儿童的有效性和安全性，进行的一项多中心、随机、单盲、剂量对照的临床研究。本研究纳入 120 例非 GHD 并且出生后 2 年内未实现追赶生长的青春期前 SGA 患儿（追赶生长定义为身高达到同年龄同性别儿童身高的第 3 百分位以上）。本研究入选标准主要包括出生体重低于同胎龄儿平均体重的第 10 百分位以下；入组时身高低于同年龄同性别正常儿童的 -2SDS。排除标准包括患有糖尿病、严重心肺、血液系统、恶性肿瘤等疾病，或全身感染，免疫功能低下患者及精神病患者；其他类型的生长发育异常，如 Turner 综合征、体质性青春期发育延迟、Laron 综合征、生长激素受体缺乏等。研究中将患者随机分为两组（1:1），分别接受重组人生长激素注射液低剂量 0.033mg/kg 体重 / 日（n=60）和高剂量 0.066mg/kg 体重 / 日（n=60）皮下注射，疗程为 104 周。

  主要有效性指标为患者治疗结束时实际年龄的身高标准差积分（HT SDS）。表 9 总结了接受重组人生长激素注射液治疗的关键有效性结果，两组受试者在治疗 104 周后身高标准差积分相较基线均升高（p<0.0001）。0.066mg/kg 体重 / 日组疗效显著优于 0.033mg/kg 体重 / 日组，受试者 HT SDS 与正常儿童之间的差距随着治疗时间的延长逐渐缩小。

表 9：各剂量组实际年龄身高标准差积分（HT SDS）历时性变化情况（FAS）

随访时间	HT SDS 0.033mg/kg 体重 / 日	 0.066mg/kg 体重 / 日	△ HT SDS 0.033mg/kg 体重 / 日	 0.066mg/kg 体重 / 日	P（组间）	P（组内）
基线	-2.77±1.14	-2.89±1.11	-	-	p>0.05	-
26 周	-2.38±1.12	-2.24±1.17	0.39±0.39	0.64±0.40	0.0006	p<0.0001
52 周	-2.16±1.14	-1.82±1.21	0.61±0.46	1.07±0.50	p<0.0001	p<0.0001
104 周	-1.86±1.18	-1.37±1.24	0.91±0.53	1.52±0.64	p<0.0001	p<0.0001

- Prader-Willi 综合征（PWS）引起的儿童生长障碍

  在 35 例基因检查确诊为 PWS 的儿童患者中开展了一项单臂、治疗前后自身对照、多中心临床研究，评估重组人生长激素注射液治疗 PWS 患儿的有效性和安全性。在给予患儿规范的营养管理和生活方式建议的基础上，给予皮下注射重组人生长激素注射液治疗，起始 4 周给予低剂量 $0.5mg/m^2$ 体表面积 / 日，4 周后剂量增加为 $1mg/m^2$ 体表面积 / 日，每晚睡前用药 1 次，疗程为 52 周。

  主要有效性指标为治疗前后根据 Peabody 运动发育量表计算的总运动发育商（TMQ）的变化。治疗 52 周后，患儿 TMQ 较基线下降，未观察到运动发育较基线改善，结果见表 10。

表 10：治疗前后根据 Peabody 运动发育量表计算的总运动发育商（TMQ）（平均值 ±SD）

TMQ	重组人生长激素注射液（赛增）(n=35)
基线	73.6±8.64
治疗 52 周后	68.4±6.87
治疗 52 周后与基线相比的变化值	-5.2±6.88 p<0.001[a]

a. 配对 t 检验

PWS 患儿的身高改善是国外重组人生长激素（rhGH）注册临床研究的主要疗效终点。本研究身高标准差积分为次要终点，研究结果显示身高标准差积分（Ht SDS）在患儿治疗 52 周后较基线显著增加，患儿 Ht SDS 与正常儿童之间差距随治疗时间的延长逐渐缩小。本品改善 PWS 患儿身高与国外同类药物注册临床研究结果类似。结果见表 11。

表 11：治疗前后按实际年龄的身高标准差积分（Ht SDS）（平均值 ±SD）

Ht SDS	重组人生长激素注射液（赛增）(n=35)
基线	-1.228±1.0159
治疗 52 周后	0.242±0.9907
治疗 52 周后与基线相比的变化值	1.497±0.7096 p<0.001[a]

a. 配对 t 检验

此外，治疗 52 周后患儿根据 Griffiths 精神发育量表计算的总发育商（GQ）较基线显著增加。结果见表 12。

表 12：治疗前后根据 Griffiths 精神发育量表计算的总发育商（GQ）（平均值 ±SD）

GQ	重组人生长激素注射液（赛增）(n=35)
基线	49.7±17.93
治疗 52 周后	64.9±10.06
治疗 52 周后与基线相比的变化值	14.1±16.80 p<0.001[a]

a.Wilcoxon 符号秩检验

- 特发性身材矮小（ISS）

  在一项评价本品用于特发性身材矮小有效性和安全性的随机、开放、阴性对照、多中心临床试验中，481 例 ISS 患儿经筛选合格后随机分配至试验组【给药剂量 0.05mg/kg 体重 / 日，每日一次】和对照组（不治疗仅随访），疗程 52 周，其中试验组 362 例，对照组 119 例。用药 52 周后试验组、对照组实际年龄的身高标准差积分的变化（△ Ht SDS）分别为 1.04±0.31、0.20±0.33。各组最终的疗效结果见表 13。

表 13：本品用于特发性身材矮小的疗效结果

	阴性对照组 (n=112) Mean±SD	生长激素 (n=360) Mean±SD	生长激素 vs. 阴性对照组 LSMEANS(95% CI)
用药 52 周后实际年龄的身高标准差积分的变化（△ Ht SDS)	0.20±0.33	1.04±0.31	0.85(0.78,0.91) p<0.001
用药 52 周后身高的变化 (△ Ht)(cm)	5.85±1.80	10.19±1.47	4.27(3.95,4.59) p<0.001
用药 52 周后年生长速率的变化 (△ GV) (cm/y)	0.75±4.34	5.17±3.70	4.42(4.10,4.75) p<0.001
用药 52 周后骨成熟情况（骨龄 / 实际年龄变化：△ BA/CA）	0.00±0.10	0.04±0.09	0.03(0.02,0.05) p<0.001
用药 52 周后 IGF-I SDS 的变化（△ IGF-I SDS）	0.22±0.98	2.31±1.20	2.17(1.92,2.41) p<0.001

【贮　　藏】

- **2-8℃避光、密闭保存及运输，谨防冻结。**

【包　　装】

- 笔式注射器用硼硅玻璃套筒（卡式瓶）；1 瓶 / 盒

【有 效 期】

- 18 个月

【执行标准】

- 注册标准：YBS10042020

【批准文号】

- 国药准字 S20050024（15IU/5mg/3ml/ 瓶）
- 国药准字 S20050025（30IU/10mg/3ml/ 瓶）

【药品上市许可持有人】

- 名　　称：长春金赛药业有限责任公司
- 注册地址：长春高新开发区天河街 72 号

【生产企业】

- 企业名称：长春金赛药业有限责任公司
- 生产地址：长春市高新技术产业开发区越达路 1718 号
- 邮政编码：130012
- 免费热线：固话拨打 800-820-0469，手机拨打 400-820-0469
- 网　　址：www.gensci-china.com