核准日期：2022年02月25日
修订日期：2022年05月07日

金赛增
聚乙二醇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

【药品名称】
通用名称：聚乙二醇重组人生长激素注射液
商品名称：金赛增
英文名称：Polyethylene Glycol Recombinant Human Growth Hormone Injection
汉语拼音：Juyi^erchun Chongzu Ren Shengzhangjisu Zhusheye

【成　　份】
主要成份名称：聚乙二醇重组人生长激素。
活性成份来源：为重组人生长激素（rhGH）与分支型聚乙二醇（PEG）组成的共价偶联物。所使用的 rhGH 通过基因重组大肠杆菌分泌型表达技术生产。
分子式：$(CH_2CH_2O)_xC_{1010}H_{1564}N_{264}O_{305}S_y$（其中 n=811～992）
分子量（M_w）：58000 ～ 66000 道尔顿
辅料：枸橼酸钠、苯酚、泊洛沙姆 188、氯化钠

【性　　状】本品为无色、澄明液体。

【适 应 症】用于内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。

【规　　格】54IU/9.0mg/1.0ml/ 瓶。

【用法用量】
用于促儿童生长的剂量因人而异，推荐剂量为 0.2mg/kg/ 次，每周给药 1 次，皮下注射（上臂、大腿或腹部肪周）。

【用药须知】
本品可以在接受医护人员专业指导后自行注射。如果本品贮藏不当或被冻结时，请不要使用。每次取药后，请将剩余药品及时放回冰箱冷藏。本品开封后，在每周用药 1 次的情况下最多可连续使用 8 周共计 9 次，请严格按照要求注射和保存。
注射前：
请使用与本品匹配的电子笔式注射器（型号：DZ-IC）进行注射。药品的安装、使用及保存，请严格按照电子笔式注射器的说明书进行操作。
注射前请您遵循医护人员指导的消毒程序，对药瓶的胶塞及患者的注射部位进行消毒。
注射：本品应进行皮下注射。
注射部位：
腹部：避开以肚脐为圆心的直径为三厘米的圆选择注射部位，两次注射点应相距 2 厘米以上；
上臂外侧：三角肌下缘；
大腿：大腿外侧中部；
医护人员建议的其它注射部位。
推注药品时要缓慢，注射完毕应将针头在皮下停留不少于6秒，以确保药品完全注射入体内。
注射后：每次注射后，请您小心处置使用过的针头，以免被针头意外刺伤。

【不良反应】
临床试验经验：
在国内的 II、III 期临床试验中，共有291例儿童生长激素缺乏症患者使用了本品。II期临床试验有63例儿童生长激素缺乏症患者使用了本品。在 II 期临床试验中：
•十分常见药物不良反应（≥10%）：
在用药初期，少数患者或许会有一过性外周水肿现象发生，如眶睑、手脚水肿。
在用药过程中，部分患者或许会出现亚临床甲状腺功能低下，表现为单纯性总 T4 降低，有时伴有 TSH 增高。
•常见药物不良反应（1%～10%，含 1%）：关节肿痛。
III 期临床试验有 228 例儿童生长激素缺乏症患者使用了本品。在 III 期临床试验中：
•十分常见药物不良反应（≥10%）：
在用药初期，少数患者或许会有一过性外周水肿现象发生，如眶睑、手脚水肿。在用药过程中，部分患者或许会出现亚临床甲状腺功能低下，表现为单纯性总 T4 降低，有时伴有 TSH 增高。
•偶见药物不良反应（0.1%～1%，含 0.1%）：
极少数患者或许会有注射部位反应、一过性关节肿痛和一过性胰岛素升高。以上在本品 II、III 期临床试验中发生的不良反应，均为一过性发生，不需处理，可自行缓解；建议定期进行甲状腺功能的检查，以便及时发现是否出现亚临床甲状腺功能低下，必要时给予甲状腺素的补充，及时进行亚临床甲状腺功能低下纠正，以避免影响生长激素的疗效。
上市后应用经验：
在上市后开展的聚乙二醇重组人生长激素注射液治疗内源性生长激素缺乏引起的儿童生长缓慢 IV 期临床试验中，2000 多例儿童生长激素缺乏患者使用了本品。除上述 II、III 期临床试验已观察到的不良反应外，IV 期临床试验还观察到如下表所示不良反应。发生频率定义为：十分常见（≥10%）、常 见（≥1%，<10%）、偶 见（≥0.1%，<1%）、罕 见（≥0.01%，<0.1%）、十分罕见（<0.01%）。

系统器官分类（SOC）	偶见反应	罕见反应
免疫系统疾病	超敏反应 *	
代谢及营养类疾病	空腹血糖受损	
各类神经系统疾病	头晕、头痛	良性颅内压升高
眼器官疾病	眼睑浮肿、眼眶周围水肿	
胃肠道系统疾病	呕吐	恶心
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹（包括荨麻疹、斑丘疹、丘疹、湿疹）、过敏性皮炎、瘙痒症	过敏性紫癜、血管性水肿、皮肤红斑
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛、生长痛	骨痛
肾脏及泌尿系统疾病	血尿症	
全身性疾病及给药部位各种反应	水肿、面部水肿、疼痛、注射部位水肿	注射部位肿胀、注射部位出血、无力
各类检查		血葡萄糖升高、葡萄糖耐量试验异常、糖化血红蛋白升高

备注：*超敏反应观察到1例严重不良反应。

【禁　　忌】
•在心脏直视手术、腹部手术、多发性意外创伤、急性呼吸衰竭或类似情况下的急性危重病患者不应接受本品治疗。
•禁用于存在活动性恶性肿瘤的患者。任何已有的肿瘤疾病应为非活动状态，且相应的治疗应在开始生长激素治疗前完成。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。
•对聚乙二醇重组人生长激素或本品辅料过敏者禁用。
•禁用于急性增生性或严重的非增生性糖尿病视网膜病变。
•骨骺已完全闭合后禁用于促生长治疗。

【注意事项】
•在医生指导下用于明确诊断的病人。
根据国外文献报道：
•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、多发性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，在重症加强护理病房（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：尚没有证据表明，接受生长激素治疗的儿童或成人中新发恶性肿瘤的风险增加。在肿瘤或恶性疾病已完全治愈的患者中，生长激素治疗与复发率增加无关。
据报道，在因原发性肿瘤接受过脑部 / 头部放射治疗，且随后出现生长激素缺乏症并接受生长激素治疗的童年癌症幸存者中，罹患继发性肿瘤的风险增加。颅内肿瘤，特别是脑膜瘤为最常见的继发性肿瘤。在成人，生长激素替代治疗与中枢神经系统肿瘤复发之间的关系未知。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。
对接受生长激素治疗的患者先前存在的癌，应密切监测其生长情况或潜在的恶性变化。
•血糖和胰岛素敏感性：生长激素治疗可能降低胰岛素敏感性，尤其是使用高剂量时，胰岛素分泌不足的患者可能会发生高血糖。此前未被诊断的糖耐量受损及糖尿病可能会在本品治疗期间出现。患者在生长激素治疗期间，应定期监测患者的血糖水平，尤其那些具有糖尿病风险因素的患者（如肥胖、有糖尿病家族史等），并密切监测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。此类患者接受本品治疗时，可能需要调整抗糖尿病药物的剂量。
•治疗期间血糖高于10mmol/L，则需要胰岛素治疗。如果用 150IU/ 日以上胰岛素仍不能有效控制血糖，应停用本品。
•良性颅内高压 治疗中若出现严重或复发性头痛，视力损害、恶心或呕吐，建议做眼底检查，判断有无视神经乳头水肿，若确认有视神经乳头水肿，应考虑诊断为良性颅内高压，同时终止生长激素治疗。目前尚无足够证据可用于指导临床上对已消除颅内高压的病人做进一步处理。如果重新开始生长激素治疗，必须谨慎监控颅内高压的症状。
•超敏反应：严重过敏反应为本品罕见不良反应，甚处理不当，可能引发严重后果。患者如果发生过敏反应，应立即就医。提醒医护人员及患者，尤其是有既往过敏史的患者，首次使用本品应该在医院 / 门诊进行，且密切观察 1 小时后离开。
•体液潴留：体液潴留的临床表现（如水肿、关节痛、肌痛、包括腕管综合征 / 异常感觉在内的神经压迫症状）通常呈一过性和剂量依赖性。
•肾上腺皮质功能减退：接受生长激素治疗且同时促肾上腺皮质激素缺乏的患者，可能存在血清皮质醇水平降低和 / 或中枢性（继发性）肾上腺功能减退的风险。此外，接受糖皮质激素替代治疗肾上腺功能减退的患者，在开始使用生长激素治疗后，可能需要增加维持剂量或应激剂量。
•甲状腺功能减退症：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，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。
•股骨头骨骺滑脱：患内分泌疾患（包括生长激素缺乏症）的病人可能发生股骨头骨骺滑脱，在生长激素治疗期若出现跛行现象、髋关节或膝关节疼痛，应注意评估。
•脊柱侧凸：快速生长可以导致脊柱侧凸加重，因为生长激素可增加生长速率，生长激素治疗可能会加重脊柱侧凸患者的侧凸进展程度。生长激素治疗未显示增加脊柱侧凸的发生率。
•注射部位轮换：长期在同一部位进行皮下注射，可导致此处脂肪营养不良，需要经常变换注射部位以避免这一现象的发生。
•实验室检查：接受生长激素治疗期间，血清无机磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素水平和 IGF-I 水平可能升高。
•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，相对于成人，儿童有较高的风险。任何使用生长激素治疗的患者，尤其是持续重度腹痛的儿童，应考虑发生胰腺炎的可能。
•抗体：与所有生长激素产品一样，有很小比例的患者可能产生抗生长激素抗体。这些抗体的结合活性较低，且对生长速率没有影响。对治疗无反应的所有患者均应进行抗生长激素抗体检测。
•运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
本品在动物体内进行的生殖毒性研究表明无生殖毒性，但目前没有进行过对孕妇及哺乳期妇女用药的临床研究，故不宜在此类人群中使用。

【儿童用药】
儿童应用聚乙二醇重组人生长激素注射液请遵医嘱。

【老年用药】
目前尚缺乏本品老年患者用药的安全性及有效性研究资料。

【药物相互作用】
•糖皮质激素会抑制本品的促生长作用，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剂量，以免抑制本品的治疗效果。
•非雄激素类固醇：同时使用非雄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，会增加经肝脏细胞色素 P450（CYP450）介导的安替比林清除率。生长激素治疗可能会改变 CYP450 所代谢的化合物的清除率。因此，当生长激素与经肝脏 CYP450 所代谢的药物并用时，须密切监测。
•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患者，可能需要较高的生长激素治疗剂量。

【药物过量】
尚无急性用药过量的病例报道。但超过推荐剂量可产生副作用。用药过量时，起初会导致低血糖，继而发生高血糖。长期用药过量可能会导致脂肪肥大症的症状和体征及其它与生长激素过量有关的反应。

【临床试验】
本品 II 期、III 期多中心临床试验（共 440 例）由华中科技大学同济医学院附属同济医院为组长单位的协作组共同完成。
II 期临床试验：
采用多中心、随机、阳性药对照的设计方法，在 97 例儿童生长激素缺乏症患者中比较“重组人生长激素注射液（阳性对照药组）”和“聚乙二醇重组人生长激素注射液”的“试验药低剂量组”、“试验药高剂量组”之间的量效关系和安全性的差异。阳性对照药组，给药剂量为 0.25mg/（kg·w），分 7 次注射，每天皮下注射一次；试验药低剂量组，给药剂量为 0.1 mg/(kg·w)，每周皮下注射一次；试验药高剂量组，给药剂量为 0.2 mg/(kg·w)，每周皮下注射一次；以上各组治疗时间均为 25 周。
有效性评价：有效性依据年生长速率和身高标准差（HT SDS）治疗前后的变化评价。共观察了儿童生长激素缺乏症患者 97 例，分别是阳性对照药组 34 例，试验药低剂量组 32 例，试验药高剂量组 31 例；可评价病例为 95 例。结果见表 1。

表1 II期临床试验有效性结果（全分析集）

随访时点	试验药低剂量组 (n=32)	试验药高剂量组 (n=31)	阳性对照药组 (n=34)
年生长速率（cm/y）			
基线	2.58±0.87	2.86±0.80	2.70±0.92
治疗后 25 周	11.63±3.29	12.65±2.88	14.06±3.98
HT SDS			
基线	-4.84±1.59	-4.50±2.20	-4.48±1.48
治疗后 25 周	-3.94±1.52	-3.49±2.12	-3.28±1.60

试验结果表明：在 II 期临床试验中，97 名儿童生长激素缺乏症患者接受两个剂量的聚乙二醇重组人生长激素注射液和重组人生长激素注射液治疗 25 周时，聚乙二醇重组人生长激素注射液 0.2 mg/(kg·w) 剂量与重组人生长激素注射液 0.25 mg/(kg·w) 剂量疗效相当。

III 期临床试验：
采用多中心、随机、阳性对照试验的设计方法，在 343 例儿童生长激素缺乏症患者中比较“重组人生长激素注射液（阳性对照药组）”和“聚乙二醇重组人生长激素注射液（试验药组）”的有效性差异。阳性对照药组给药剂量为 0.25 mg/(kg·w)，分 7 次注射，每天皮下注射一次；试验药组给药剂量为 0.2 mg/(kg·w)，每周皮下注射一次。两组治疗时间均为 25 周。
有效性评价：有效性依据年生长速率和身高标准差（HT SDS）治疗前后的变化评价。共观察了儿童生长激素缺乏症患者 343 例，分别是阳性对照药组 115 例，试验药组 228 例；可评价病例 331 例，结果见表 2。

表2 III期临床试验有效性结果（全分析集）

随访时点	试验药组 (n=228)	阳性对照药组 (n=115)
年生长速率（cm/y）		
基线	2.26 ±0.87	2.25 ±0.82
治疗后 25 周	13.41±3.72	12.55±2.99
HT SDS		
基线	-4.52 ±2.02	-4.46±1.89
治疗后 25 周	-3.46 ±1.93	-3.48 ±1.85

试验结果表明：在 III 期临床试验中，343 名儿童生长激素缺乏症患者接受聚乙二醇重组人生长激素注射液和重组人生长激素注射液治疗 25 周时，聚乙二醇重组人生长激素注射液 0.2mg/(kg·w) 剂量与重组人生长激素注射液 0.25 mg/(kg·w) 剂量疗效相当。

【药理毒理】
•药理作用：聚乙二醇重组人生长激素具有与人体内源生长激素同等的作用，刺激患有生长激素缺乏症儿童身高的生长，并加快儿童的生长速度；通过增进正氮平衡、刺激骨骼肌的生长和对脂肪的动员保持成人和儿童的身体组成。生长激素可以使血清中胰岛素样生长因子 1（IGF-1）和胰岛素样生长因子结合蛋白 3（IGFBP3）的浓度增加，另外还可以观察到以下作用：
•脂质代谢：生长激素可以诱导肝脏低密度脂蛋白（LDL）受体，影响血清脂质和脂蛋白的浓度。一般说来，生长激素缺乏的患者应用生长激素，可以诱导血清 LDL 和载脂蛋白 B 水平降低。此外，还可以观察到血清总胆固醇水平降低。
•碳水化合物代谢：生长激素能升高胰岛素水平，但两餐之间的血糖水平一般保持不变。患垂体功能低下的儿童在两餐之间可能会发生低血糖症，生长激素能改善这种症状。
•水和矿物质代谢：生长激素缺乏常伴有血浆和细胞外容积的降低。在经生长激素治疗后两者可快速增加。生长激素可增加钠、钾和磷的潴留。
•骨骼代谢：生长激素可刺激骨骼代谢。患有生长激素缺乏症伴有骨质减少的患者经长期生长激素治疗，可促进骨骼中矿物质的沉积和承重部分的密度增加。
•常见毒性（一般药理、急性毒性研究、长期毒性研究）、局部耐受性和生殖毒性研究中未发现与临床相关的毒性作用。
•体内和体外的致突变研究未见基因突变和染色体畸变。
•免疫原性试验：食蟹猴连续 6 个月皮下注射（每周给药一次），在给药 6 个月及恢复期 1 个月血清中均未检测到抗 PEG-rhGH 的抗体。

【药代动力学】
•I 期临床单次给药药代动力学试验研究显示：在 30 例健康成人中单剂量皮下注射聚乙二醇重组人生长激素注射液，在 0.1-0.4mg·kg^{-1} 范围内基本符合线性动力学特征。0.2 mg·kg^{-1} 的 T_{max} 为 29.40±10.75h；C_{max}为379.09±109.61ng·mL^{-1}；$t_{1/2}$ 为 32.19±4.58h；$AUC_{(0-\infty)}$ 为 25279.58±9407.63 ng·h·mL^{-1}。与单次皮下注射重组人生长激素相比，健康受试者单次皮下注射聚乙二醇重组人生长激素注射液后能明显推迟出峰时间，延缓药物在体内的半衰期，减慢清除率，呈现明显的长效特征。
•儿童生长激素缺乏症（GHD）患者多次给药药代动力学试验研究：12 例儿童 GHD 患者皮下注射聚乙二醇重组人生长激素注射液，7 天一次，连续 6 次。同时与患儿皮下注射重组人生长激素注射液(rhGH)每天一次，连续 7 次进行药代参数比较。GHD 儿童第 1 次与第 6 次皮下注射 0.2 mg/kg PEG-rhGH 后 消 除 相 半 衰 期 $t_{1/2}$ 分 别 为 33.0±5.7h 和 34.0±8.1h（P=0.7933），$AUC_{(0-\infty)}$ 分 别 为 34837±8235 和 37229±7911ng·h·mL^{-1}（P=0.5954）；$AUC_{(0-\infty)}$ 第 6 次 /$AUC_{(0-\infty)}$ 第 1 次为 1.03，无蓄积作用。同时一周给予1次 PEG-rhGH 与每天给予 1 次 rhGH，连用 7 天的药效生物标志物 IGF-1、IGFBP-3 升高水平相当。PEG-rhGH 第一次给药后和 rhGH 每天给药一次、连用 7 天，其 IGF-1 的 AUC 无统计学差异，两者对 IGF-1 的升高影响相当。PEG-rhGH 第6次给药后其 IGF-1 的增加 AUC 与 rhGH 每天给药一次、连用7天的增加AUC无统计学差异，说明 PEG-rhGH 对 IGF-1 变化的影响与 rhGH 是相当的。PEG-rhGH 的药代动力学数据和药效的生物标志物 IGF-1 的变化数据支持其每周给药一次的给药间隔。
•未在特殊人群，包括老人、孕妇和肝、肾功能不全的患者中进行药代动力学试验。

【贮　　藏】
本品于 2~8℃避光、密闭保存和运输，谨防冻结。
建议贮藏时不要将本品放置在冰箱门架内，以避免开启冰箱门时导致药品受到振荡；也不要将本品放置在贴近冰箱内壁或接近冰箱冷冻室的地方，以避免冻结。
本品需在规定的有效期内使用，首次开启后，可在 2~8℃保存 8 周，或在 25℃及以下保存 7 天。

【包　　装】
笔式注射器用硼硅玻璃套筒（卡式瓶），1 瓶 / 盒。

【有 效 期】
24 个月。

【执行标准】
YBS00342022

【批准文号】
国药准字 S20140001

【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超达路1718 号
邮政编码：130012
免费热线：咨询电话：4008-826-826；手机拨入：400-826-826
网　址：http://www.goldsci-china.com

长春金赛药业有限责任公司
2201952314990