

核准日期： 2007 年 3 月 26 日

修订日期： 2010 年 10 月 1 日

2015 年 12 月 1 日

2018 年 7 月 10 日

2020 年 4 月 30 日

## 注射用重组人生长激素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

运动员慎用

### 【药品名称】

- 通用名称：注射用重组人生长激素
- 商品名称：安苏萌
- 英文名称：Recombinant Human Growth Hormone for Injection
- 汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren Shengzhang Jisu

### 【成份】

重组人生长激素，来源于安徽安科生物工程（集团）股份有限公司。由 191 个氨基酸组成，分子式  $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ ，分子量 22KD。

### 【性状】

白色冻干粉剂。

### 【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。
- 用于接受营养支持的成人短肠综合症。

- 用于重度烧伤治疗。

### 【规格】

2IU/0.67mg/支、4IU/1.33mg/支、4.5IU/1.5mg/支、6IU/2mg/支、10IU/3.33mg/支、16IU/5.33mg/支。

### 【用法用量】

使用前将 1ml 注射用水沿瓶壁缓慢加入冻干的 rhGH，轻微摇转使之全部溶解，切勿剧烈震荡。

- 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 0.1-0.2IU/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（0.05mg/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。
- 用于因软骨发育不全所引起的儿童身材矮小，推荐剂量为 0.15 IU/kg 体重/日（0.05mg/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。
- 用于接受营养支持的成人短肠综合症，推荐剂量为 0.3 IU/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 24 IU（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（0.05mg/kg），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（0.05mg/kg），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。
- 用于重度烧伤治疗推荐剂量为 0.2-0.4 IU/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均来源于国外同类产品文献数据，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-1 SDS 值水平没有超过+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-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%); 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<sup>a, b</sup>

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*	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。

\*. 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%) 发生临床检查异常变化的副作用。主要不良反应为 O 型腿恶化 (2 例: 4.3%)、OGTT 异常 (10 例: 21.7%)，嗜酸性粒细胞增多 (6 例: 13.0%)、HbA1 增加 (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 (16.5%) 发生临床检查异常变化的副作用，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%)、CK (CPK) 增加 (2 例: 1.9%) 等。

### **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 名患者接受生长激素 (0.1 mg/kg/天)+支持性饮食；16 名患者皮下给予生长激素 (0.1 mg/kg/天)+支持性饮食+口服谷氨酰胺 (30 g/天)；9 名患者接受安慰剂+支持性饮食+口服谷氨酰胺 (30 g/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，包括外周性水肿、面部水肿、关节痛、注射部位疼痛、

胃肠胀气和腹痛（见下表 2）。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 2：生长激素在短肠综合症成人患者中的随机、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 (%)
周围水肿	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)

- 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用于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者有关。

### 【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。

### 【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、特纳综合征或有糖尿病家族史，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：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。
- 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。
- 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受益大于椎管狭窄/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，在观察到椎管狭窄恶化时，应及时停止给药。
- 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，则停用生长激素治疗。
- 重度烧伤患者治疗期间，可能会使血糖一过性升高，但随用药时间延长或加用胰岛素治疗即可恢复正常，如加用胰岛素治疗时血糖仍 $>11.1\text{mmol/L}$ ，且持续三天以上者，应停止本品。
- 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生率。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。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。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。
- 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。
- 实验室检查：血清中磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素和 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】**

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 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 1 型 (11 $\beta$ -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 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 1 型(11 $\beta$ -HSD1)作用。内源性和外源性生长激素会抑制 11 $\beta$ -HSD1，因此，未治疗的生长激素缺乏患者 11 $\beta$ -HSD1 及血中皮质醇会相对增加。采用生长激素治疗可抑制 11 $\beta$ -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 $\beta$ -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<sup>2</sup> 体表面积。

- 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-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】

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。基因重组人生长激素（rhGH）通过高效表达 hGH 基因的大肠杆菌分泌型表达技术生产，其氨基酸含量、空间构象及序列与人生长激素完全相同。本品具有与人体内源生长激素同等的作用，刺激骨骺端软骨细胞分化、增殖，刺激软骨基质细胞增长，刺激成骨细胞分化、增殖，引起线形生长加速及骨骼变宽；促进全身蛋白质合成，纠正手术等创后的负氮平衡状态，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，刺激淋巴样组织，巨噬细胞和淋巴细胞的增殖，增强抗感染能力；刺激烧伤创面及手术切口胶原细胞合成纤维细胞，巨噬细胞分裂增殖，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】

- 据文献报道，皮下或肌肉注射两种方式给药的效果相同，皮下注射通常比肌肉注射能带来更高的血清 GH 浓度，但所产生的胰岛素样生长因子-1（IGF-1）的浓度却是一致的。GH 吸收通常较慢，血浆 GH 浓度通常在给药 3-5 小时后达到高峰；清除半衰期一般为 2-3 小时，GH 通过肝脏、肾脏清除，且成人快于儿童；从尿中直接排除的未经代谢的 GH 极其微量。
- 在血液循环中几乎所有 GH 都与高亲和力的 GH 结合蛋白（hGHBP）结合在一起，这种复合物使 GH 在血清中的半衰期得以延长，在一天中选择注射的时间不同不会影响血清中 GH 的浓度。

## 【贮藏】

2~8℃避光保存，溶解后的药液可置于 2~8℃冰箱冷藏 48 小时。

## 【包装】

管制瓶，1 支/盒。

## 【有效期】

24 个月。

## 【执行标准】

《中国药典》2015 年版二部、YBS00032020.

### 【批准文号】

国药准字 S19990022 (2IU/0.67mg/支)

国药准字 S19990021 (4IU/1.33mg/支)

国药准字 S20063010 (4.5IU/1.5mg/支)

国药准字 S20093035 (6IU/2mg/支)

国药准字 S20093034 (10IU/3.33mg/支)

国药准字 S20093033 (16IU/5.33mg/支)

### 【生产企业】

上市许可持有人：安徽安科生物工程（集团）股份有限公司

地址：合肥市长江西路 669 号高新区海关路 K-1。

生产企业名称：安徽安科生物工程（集团）股份有限公司。

生产企业地址：合肥市长江西路 669 号高新区海关路 K-1。

邮政编码：230088

国内咨询电话：400-889-9131

电话号码：0551—65301673 65319890

传真号码：0551—65319892 65319895

电子信箱：info@ankebio.com

网址：www.ankebio.com