



# 增若托平® 注射劑5.3公絲 Genotropin® 5.3 mg

產品名  
Genotropin  
衛署菌疫輸字第000683號

定性與定量組成  
Somatropin (INN), 從大腸桿菌製造之基因重組DNA衍生人類生長激素。

劑型  
乾粉附注射用水。雙室藥筒的前室裝有白色粉末，後室裝有澄清溶液。

臨床特性  
適應症  
腦下垂體之生長激素分泌不足所導致之生長干擾；Turner's syndrome所導致之生長干擾；Prader-Willi syndrome所導致之生長干擾；成人生長激素嚴重缺乏之補充療法；慢性腎臟功能不足所導致之生長干擾；低出生體重兒Small for Gestational Age (SGA)逾四歲者之生長障礙。

說明  
兒童  
生長激素分泌不足所導致之生長障礙，透納氏症候群(Turner's syndrome)或慢性腎功能不足所導致之生長障礙。  
低出生體重兒(small for gestational age, SGA)之生長障礙(目前的身高標準差評分[SDS] < -2.5而且父母親的校正身高SDS < -1)，照妊娠週數來看，他們生來個子就很小(體重或身長低於-2 SD)，到4歲或更大時生長仍未趕上同齡兒童(最近一年內HV SDS < 0)。  
普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi syndrome, PWS)，改善生長和身體組成。PWS的診斷應經由適當的遺傳試驗證實。

成人  
有顯著生長激素缺乏症成人之補充治療。嚴重成年期生長激素缺乏症病人的定義是有已知下視丘-腦下垂體的病狀，而且至少缺乏一種腦下垂體荷爾蒙(泌乳激素除外的)病人。這些病人應該接受單次動態性檢查，以診斷或排除生長激素缺乏症。兒童期發病的獨立生長激素缺乏症病人(無下視丘-腦下垂體疾病或曾接受過頭體放射線照射治療之狀況)應建議做兩種動態性檢查，但低IGF-1濃度(< 2 SD)的病人可考慮只做一種檢查。動態檢查的最大值必須妥善界定。

用法用量  
劑量與給藥時程因人而異。  
皮下注射，注射部位應常更換以免皮下脂肪組織萎縮。  
兒童因生長激素分泌不足所導致之生長障礙：通常建議劑量為每天0.025-0.035 mg/kg 體重，或每天0.7-1.0 mg/m<sup>2</sup>體表面積。

普瑞德威利氏症候群，改善兒童的生長及身體組成：通常建議劑量為每天0.035 mg/kg體重，或1.0 mg/m<sup>2</sup>體表面積。一天的劑量不應該超過2.7 mg。生長速率小於每年一公分或骨齡接近閉合的兒童不應該使用治療。

透納氏症候群所導致之生長障礙：建議劑量為每天0.045-0.050 mg/kg體重，或每天1.4 mg/m<sup>2</sup>體表面積。  
慢性腎功能不足所導致之生長障礙：建議劑量為每天1.4 mg/m<sup>2</sup>體表面積(約每天0.045-0.050 mg/kg體重)。如果生長速率太慢可使用較高的劑量。治療六個月之後可能需要調整劑量。

低出生體重兒(SGA)之生長障礙：一般建議劑量為每天0.035 mg/kg體重(每天1 mg/m<sup>2</sup>體表面積)直到達到最後的身高(參閱藥效學性質)。治療第一年後如果身高增加速率SDS低於+1就應停止治療。如果身高增加速率小於每年二公分及經證實女孩骨齡> 14歲，男孩骨齡>16歲，亦即相當於骨齡生長板閉合時，就應停止治療。

小兒科病人的建議劑量

適應症	每日劑量 mg/kg體重	每日劑量 mg/m <sup>2</sup> 體表面積
兒童生長激素缺乏症	0.025-0.035	0.7-1.0
兒童普瑞德威利氏症候群	0.035	1.0
透納氏症候群	0.045-0.050	1.4
慢性腎功能不足	0.045-0.050	1.4
低出生體重兒(SGA)之生長障礙	0.035	1.0

成人生長激素缺乏症：治療應以每天0.1-0.3 mg之低劑量開始。劑量應依個別病人的需求而逐漸增加，而需求量係藉第一型類胰島素生長因子(IGF-1)的濃度決定。治療目標應該是使IGF-1濃度達到年齡校正平均值的2 SDS之內。IGF-1濃度正常的病人，治療開始時應給予生長激素直到IGF-1水平達到正常範圍的上層(但不超過+2 SDS)。臨床反應(療效和副作用)也可作為劑量調整的指標。每日維持劑量很少需要超過每天1.0 mg/kg。女性需要的劑量可能比男性高，尤其是接受口服動情激素補充療法的女性。因為對IGF-1的敏感度日漸增加，所以可能需要降低劑量。應該每六個月核對一次生長激素的劑量。因為正常的生理性生長激素製造通常隨著年齡的增加而減少，所以可能需要降低劑量。應以最低有效劑量為目標。

**禁忌**  
Genotropin禁用於有任何腫瘤跡象時，而且開始治療之前必須已經完成抗腫瘤治療。  
Genotropin禁用於促進骨骺板已閉合兒童之生長。  
Genotropin禁用於開心手術、腹部手術、多重意外創傷、急性呼吸衰竭或類似狀況後發生併發症的急性重症病人。(關於接受置換療法的病人，參閱**特殊警語及注意事項**)。  
對主成分或任何賦形劑過敏者。  
**特殊警語及注意事項**  
開始治療之前必須確定診斷。Genotropin治療應由有適當資格而且有經驗的醫師開始並加以監測。  
肌炎是一種稀少發生的副作用，其發生的原因可能與防腐劑m-cresol有關。若發生肌痛或在注射部位產生不相稱的疼痛時，應懷疑是肌炎，如經證實，應使用不含m-cresol之Genotropin。  
Somatropin會引起胰島素抗性，有些病人會發生高血糖。因此應觀察病人是否有葡萄糖不耐症的跡象。在極少的案例中，somatropin治療可能引起第二型糖尿病的症狀，但發生這種情況的案例大多原本就有危險因子，例如肥胖(包括肥胖的PWS

病人)、家族史、類固醇治療或原先已存在的葡萄糖耐受性不良等。病人若患有糖尿病且開始使用somatropin治療時，可能需要調整其抗糖尿病治療。  
以somatropin治療時，會促使T4轉換成T3，造成T4的血清濃度降低，而T3的血清濃度增高。一般而言，健康受試者的血清甲狀腺荷爾蒙濃度都可維持在一般正常的參考值範圍內。Somatropin對甲狀腺荷爾蒙濃度的影響，在患有中樞性無臨床症狀(subclinical)甲狀腺機能低下的病人中可能有臨床相關性。反之，同時接受甲狀腺素補充治療的病人，可能會發生輕微的甲狀腺機能亢進。因此開始以somatropin治療和調整劑量後，檢驗甲狀腺功能特別重要。  
因為治療癌症所導致的生長激素缺乏症，建議應注意癌症復發的跡象。  
患有內分泌疾病的病人，包括生長激素缺乏症的病人，可能比一般人更容易發生腕部骨折脫位。病童若在somatropin治療期間發生跛行現象，應就醫檢查。  
若發生嚴重或復發性頭痛、視覺問題、噁心或嘔吐，建議應以眼底鏡檢查是否有視乳頭水腫。視乳頭水腫可能是良性顱內壓升高造成的。這種情況應停止生長激素治療。對於顱內壓升高復原的病人，並未有足夠的證據建議重新開始使用生長激素治療，然而，臨床經驗顯示重新開始治療，一般可能不會使顱內壓過高之問題復發。如果重新使用生長激素治療，便需要小心監測顱內壓升高的症狀。  
用於60歲以上的生長激素缺乏症病人的經驗很有限。  
對於普瑞德威利氏症候群患者(PWS)患者，治療一定要與限制熱量飲食營養齊下。在具有一個或多個下列危險因子的PWS兒童患者中，曾有使用生長激素致死的案例報導：  
嚴重肥胖(體重/身高超過200%的患者)、曾有呼吸功能不全或睡眠呼吸中止症之病史、或不明之呼吸道感染。有一個或多個上述危險因子的患者風險可能比較高。在開始用somatropin治療普瑞德威利氏症候群患者之前，應評估有無上呼吸道阻塞、睡眠呼吸中止症、或呼吸道感染的徵候。  
在進行上呼吸道阻塞之評估時，若觀察到病理變化，應將病童轉介耳鼻喉科醫師治療，俟呼吸障礙消除後，再開始使用生長激素治療。  
開始生長激素治療之前，先利用被認可的方法例如睡眠多項生理檢查(polysomnography)或整夜監測血氧濃度來評估有無睡眠呼吸中止症，若懷疑有睡眠呼吸中止症，則須加以監測。  
使用somatropin治療期間，倘若患者出現上呼吸道阻塞的徵候(包括開始打鼾或打鼾增加)，應中止治療並做新的耳鼻喉科評估。  
對於所有普瑞德威利氏症候群患者接受治療時，若懷疑有睡眠呼吸中止症，都應加以監測。  
應監測患者有無呼吸道感染的徵候。呼吸道感染應盡早診斷，積極治療。  
所有普瑞德威利氏症候群患者在開始生長激素治療之前及治療期間，也都需要進行有效的體重控制。  
脊柱側彎在PWS病人中很常見。任何一個兒童在快速生長期間都可能會發生脊柱側彎。醫師在治療期間應監測脊柱側彎的徵候。未曾發現生長激素治療有增加脊柱側彎的發生率或嚴重度之狀況。  
成人與PWS病人接受長期治療的經驗有限。  
對於低出生體重兒之生長障礙，開始治療前必須先排除其他可能造成生長障礙的原因或治療。  
對於SGA病童，建議開始生長激素治療前應測量空腹胰島素及血糖，此後每年檢查一次。糖尿病風險高的病人(例如有糖尿病家族史、肥胖、嚴重胰島素抗性、黑色棘皮病[acanthosis nigricans])應該做口服葡萄糖耐受性試驗(OGTT)。若發生明顯的糖尿病，就不可給予生長激素。對於SGA病童，建議開始治療前應測量IGF-1之數值，此後每年檢查二次。如果IGF-1的重複測量值超過該年齡與青春狀態的參考值+2 SD之範圍，則可斟酌IGF-1/IGFBP3比率來考量劑量之調整。

用於治療即將進入青春之SGA病人的經驗有限。因此不建議在即將進入青春時開始治療。用於Silver-Russell症候群病人的經驗有限。  
治療低出生體重兒之生長障礙時，若在最後身高達到前停止治療，一些已增加的高度會喪失。  
對於慢性腎功能不足的病人，開始治療前腎功能必須在正常值的百分之五十以下。為了確定生長障礙，在開始治療前應觀察其生長為期一年左右。在這段觀察期間內應建立腎功能不足的保守治療(包括控制酸血症、副甲狀腺機能亢進及營養狀態)，並在生長激素治療期間並應維持此保守治療。  
腎臟移植時應停止生長激素治療。  
迄今還沒有使用Genotropin治療慢性腎功能不足病人之最後身高的資料。  
曾有兩個安慰劑對照試驗研究Genotropin對於復原的影響，其中包含522名在開心手術、腹部手術、多重意外創傷或急性呼吸衰竭後發生併發症的重症成年病人。每天接受5.3或8 mg Genotropin治療的病人，其死亡率比接受安慰劑的病人高(42%比19%)。根據這個資料，此類病人不該使用Genotropin。由於缺乏生長激素補充治療用於急性重症病人的安全性資料，因此對於接受Genotropin治療的病人，以及發生其他或類似急性重症的病人，繼續以Genotropin治療的益處必須大於可能引起的危險。  
**藥物交互作用與其他交互作用**  
從對生長激素缺乏的成人所做的交互研究資料顯示，給予somatropin會增加由細胞色素P450 3A4同功酶所代謝的化合物(例如類固醇、皮質類固醇、抗癩劑及cyclosporin)的清除率，導致這些化合物的血漿濃度降低。其臨床意義未知。關於患有糖尿病和甲狀腺障礙的病人請參閱特殊警語及注意事項，關於接受口服動情激素補充治療的病人請參閱用法用量。  
**懷孕與授乳**  
沒有使用於孕婦的臨床經驗，動物實驗的資料並不完整。如果懷孕了，應中止Genotropin治療。  
在正常懷孕時，腦下垂體生長激素之數值在妊娠二十週後會急速下降，在三十週以前幾乎完全被胎盤生長激素取代。從而觀之，生長激素缺乏的婦女在妊娠第三期應該不需要繼續其生長激素補充療法。  
目前不知道somatropin是否會分泌至乳汁，但兒童的胃腸道幾乎不可能吸收完整的蛋白質。  
**對駕駛與操縱機械的影響**  
生長激素不會影響駕駛與操縱機械的能力。  
**副作用**  
生長激素缺乏症病人的特點是細胞外體積不足。開始用somatropin治療時，細胞外體積不足會迅速被矯正。對成年病人來說，副作用主要與體液滯留有關，例如周邊水腫、四肢僵硬、關節痛、肌痛、感覺異常(paraesthesia)等很常見。這些副作用通常是輕度至中度，在治療頭幾個月內出現，會自動緩解或隨著劑量的降低而消失。  
這些副作用的發生率與使用劑量、病人的年齡有關：和病人發生生長激素缺乏症的年齡成反比。這些副作用在兒童並不常見。  
注射部位短暫的局部反應在兒童很常見。  
極少數案例發生第二型糖尿病，也有極少數案例發生良性顱內壓升高。  
腕隧道症候群在成人並不常見。  
大約1%病人會對somatropin產生抗體。這些抗體的結合能力很低，未伴隨臨床上的變化。  
**腫瘤，良性與惡性**  
極罕見(<1/10,000)：白血病

<b>免疫系統障礙</b>
常見( <i>&gt;1/100</i> ， <i>&lt;1/10</i> )：形成抗體
<b>內分泌障礙</b>
罕見( <i>&gt;1/10,000</i> ， <i>&lt;1/1000</i> )：第二型糖尿病
<b>神經系統障礙</b>
常見( <i>&gt;1/100</i> ， <i>&lt;1/10</i> )：成人：感覺異常
不常見( <i>&gt;1/1000</i> ， <i>&lt;1/100</i> )：成人：腕隧道症候群，兒童：感覺異常
罕見( <i>&gt;1/10,000</i> ， <i>&lt;1/1000</i> )：良性顱內壓升高
<b>皮膚與皮下組織障礙</b>
常見( <i>&gt;1/100</i> ， <i>&lt;1/10</i> )：兒童：短暫的局部皮膚反應
<b>肌肉骨骼、結締組織及骨骼障礙</b>
常見( <i>&gt;1/100</i> ， <i>&lt;1/10</i> )：成人：四肢僵硬、關節痛、肌痛
不常見( <i>&gt;1/1000</i> ， <i>&lt;1/100</i> )：兒童：四肢僵硬、關節痛、肌痛
<b>全身障礙與給藥部位障礙</b>
常見( <i>&gt;1/100</i> ， <i>&lt;1/10</i> )：成人：周邊水腫
不常見( <i>&gt;1/1000</i> ， <i>&lt;1/100</i> )：兒童：周邊水腫
曾有報告指出，somatropin可能經由影響載體蛋白質或經由增加肝臟清除率，進而降低血清中的cortisol濃度。這些發現的臨床相關性似乎很有限。雖然如此，在開始Genotropin治療之前，應該使皮質類固醇補充治療達到最佳狀況。使用somatropin治療生長激素缺乏症的兒童，曾經發生極少數案例的白血病，但是其發生率似乎和沒有生長激素缺乏症的兒童相同。在產品上市後的經驗，極少數接受somatropin治療的普瑞德威利氏症候群患者曾發生猝死案例，但無法證實其間的相關性。
<b>過量</b>
無過量或中毒之報告。急性過量可能會導致低血糖，接著會變成高血糖。長期過量導致的症狀和人類生長激素過量已知的作用一致。

**藥理特性**

**藥效學性質**

藥理治療學分類：腦下垂體前葉荷爾蒙及其類似物，ATC碼：H01A C01。

Somatropin是一強效代謝荷爾蒙，對脂肪、碳水化合物和蛋白質的代謝很重要。

對於內因性生長激素缺乏的兒童，somatropin可刺激其線性生長並促進生長速率。

對於成人及兒童，somatropin可藉增加氮滯留及刺激骨骼肌生長，並藉代謝身體脂肪來維持正常的身體組成。內臟脂肪組織對somatropin特別敏感。

Somatropin除了促進脂肪分解之外，也會減少三酸甘油酯攝入體脂肪儲存。IGF-1(第一型胰島素生長因子)及IGFBP3(第三型態胰島素生長因子結合蛋白)的血清濃度會因somatropin增加。此外，下列作用已被證實：

- 脂肪代謝：Somatropin誘發肝臟LDL膽固醇受體，影響血清中的脂肪與脂蛋白概況。一般而言，將somatropin給予生長激素缺乏的病人會使血清中的LDL及B型載脂蛋白(apolipoprotein B)減少，也觀察到血清總膽固醇減少。

- 碳水化合物代謝：Somatropin增加胰島素，但空腹血糖值通常不變。腦下垂體機能低下症童可能經歷到空腹低血糖症，這種狀況會被somatropin改善。

- 水與礦物質代謝：生長激素缺乏症會伴隨血漿及細胞外體積減少，這兩者在開始somatropin治療後迅速增加。Somatropin會誘發鈉、鉀、磷的滯留。

- 骨骼代謝：Somatropin刺激骨骼更新。對罹患骨質稀少的生長激素缺乏症病人長期投予somatropin可使負重部位骨骼的礦物質含量及密度增加。

- 體能：長期以somatropin治療後，肌肉強度與運動能力得到改善。Somatropin也會增加心輸出量，但其機制尚未釐清。周邊血管阻力減低可能是促成這個效果之機制。

低出生體重兒(SGA)之生長障礙的臨床試驗給予每天0.033及0.067 mg/kg體重的劑量治療，直到達到最後的身高。56名繼續接受治療且已達到最後身高的病人，和開始治療時相比，平均變化為+1.90 SDS(每天0.033 mg/kg體重)及+2.19 SDS(每天0.067 mg/kg體重)。文獻資料顯示，早期未自動跟上生長速率且未接受治療的SGA病童，其晚期生長為0.5 SDS。長期的安全性資料仍很有限。

**藥動學性質**

*吸收*

皮下注射somatropin的生體可用率，健康受試者及生長激素缺乏的病人都是80%左右。Somatropin 0.035 mg/kg之皮下注射劑量得到的最高血漿濃度(Cmax)是13-35 ng/mL，tmax是3-6小時。

*排泄*

生長激素缺乏的成人靜脈注射後，somatropin的平均末端半衰期約為0.4小時。

然而皮下注射後，半衰期可達2-3小時。觀察到的差異可能是皮下注射之後，藥物從注射部位的緩慢吸收所致。

*次群體之觀察*

皮下注射後，somatropin的絕對生體可用率男女似乎一樣。

關於somatropin在老年人和兒童群體，不同種族以及肝、腎或心臟功能不全病人中的藥動學沒有資料，或是資料不完整。

**臨床前安全性資料**

在有關一般毒性、局部耐受性與生殖毒性的研究中，並未觀察到在臨床上相關的作用。

關於基因突變及染色體畸變的體外及活體內遺傳毒性研究結果也呈陰性。

一項體外研究從長期接受somatropin治療的病人取得淋巴細胞，接著添加擬放射線藥物bleomycin，結果觀察到染色體易破壞性(fragility)增加。這個發現的臨床重要性不明。

另一項研究發現長期接受somatropin治療的病人淋巴細胞的染色體異常並未有增加之現象。

**藥劑學特性**

**賦形劑**

Genotropin含有甘胺酸、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、及甘露醇。稀釋劑含有注射用水、間-甲酚(m-cresol)、及甘露醇。

**配伍禁忌**

Genotropin不可與其他藥物混合，只能用本品提供的溶劑配製。

**保存期限**

36個月

配製後之架儲期：已證實物理及化學使用安定性在2-8°C可以維持4週。

從微生物學的觀點看來，本品經配製後可在2-8°C保存4週。其他使用保存時間與條件由使用者負責。

**儲存注意事項**

配製前：2-8°C(冰箱內)儲存。可保存在最高25°C長達一個月。保存在原始包裝外盒內。

配製後：2-8°C(冰箱內)儲存。不可冷凍，保存在原始包裝外盒內，以避免光線照射。

**容器材質與容量**

雙內腔玻璃卡匣，置於重配裝置GENOTROPIN注射筆使用，包含溴化丁基(bromobutyl)橡膠柱塞及一含溴化丁基橡膠盤之鉛蓋。

包裝規格：單支裝、5支裝

**使用、操作及處理說明**

Genotropin雙室藥筒乃置於注射器(Genotropin注射筆)內使用，Genotropin注射筆插入雙室藥筒後，旋緊Genotropin注射筆，生長激素就會與溶劑於雙室藥筒內混合，輕輕轉動使凍晶粉末溶解。配製期間不可用力振搖溶液，如此可能使主成分變性。配製後的溶液呈無色或淡乳白色，使用前必須加以檢查，唯有不含顆粒的澄清透明溶液方可使用。

在使用筆型注射器前，須先將針頭鎖上，再將雙室藥筒插入。

本藥限由醫師使用

修訂日期：Belgium LPD 200703

**製造廠**：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

**廠 址**：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

**包裝廠**：Pfizer Manufacturing Belgium N.V.

**廠 址**：Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

**藥 商**：輝瑞大藥廠股份有限公司

**地 址**：台北縣淡水鎮中正東路二段177號