

歐密拓“山德士”注射液5毫克/1.5毫升

歐密拓“山德士”注射液10毫克/1.5毫升

Omnitrope® 5mg/1.5ml Solution for Injection

Omnitrope® 10mg/1.5ml Solution for Injection

*** 1. 藥品名稱**

	SANDOZ A Novartis Division
	

	限由醫師使用
	衛署菌疫輸字第000893號
	衛署菌疫輸字第000896號
	
2. 定性與定量組成	
注射液劑搭配卡匣(cartridge)	
每毫升注射液劑包含3.3/6.7 毫克somatropin (相當於每毫升含10/20 國際單位)	
每個卡匣(cartridge)含有1.5毫升，相當於5/10毫克somatropin (15/30國際單位)	
Omnitrope®是利用大腸桿菌經由基因工程技術所製造的一種人類生長激素。	
完整的賦形劑列表，請見 6.1 節。	

3. 劑型

注射液劑
裝於Omnitrope®專用注射筆之玻璃卡匣中。
澄清、無色的液體

4. 臨床詳細資料

4.1 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；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；成人生長激素嚴重缺乏之補充療法。

說明

- 孩童治療(嬰兒、兒童及青少年)
 - 由於生長激素分泌不足(growth hormone deficiency, GHD)造成的生長遲緩。
 - 透納氏症候群有關的生長遲緩。
 - 慢性腎功能不全引起的生長遲緩。
- 低出生體重兒的生長遲緩(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)，胎兒小於妊娠年齡，出生體重或身高低於2個標準差(SD)，在4歲以後也無法追上生長曲線(前一年的身高成長速度低於0個標準差[HVSDS<0])。
- 改善普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi Syndrome; PWS)病人的生長與身體組成。必須有適當的基因篩檢來確定診斷普瑞德威利氏症候群。
- 用於成人期生長激素嚴重缺乏症的補充療法。

可作為有明顯生長激素缺乏症成人之補充治療。

成人發病期：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。

兒童發病期：因先天性、遺傳性、後天性或原發性成因，導致兒童期生長激素缺乏的患者。GHD兒童期發病患者，應在縱向生長結束後，重新評估生長激素分泌能力。持續性GHD較可能發生的患者，亦即，先天性成因或下視丘－腦下垂體受損導致的GHD，於停止生長激素治療後至少4週，如第一型類胰島素生長因子(IGF-I) SDS < -2，則應視為嚴重GHD之充分證據。

其於所有其他患者必須進行 IGF-I檢測及一項生長激素刺激檢驗。

4.2 建議劑量與治療計畫

開始治療之前必須確定診斷。Omnitrope®治療應由有適當資格而且有經驗的醫師開始並加以監測。

兒童族群

應依患者個別情況調整劑量及用藥時程。

孩童因生長激素分泌不足所導致之生長遲緩：

通常建議劑量為每天0.025-0.035 mg/kg體重，或每天0.7-1.0mg/m²體表面積。曾使用更高劑量。

若兒童期發作之GHD持續至青少年期，應繼續治療以達到完整身體生長發展(如，身體組成、骨質量)。監測方式：過渡期之治療目標之一，為達到正常最高骨質量，定義為T分數 > -1 (亦即，依據雙能量X光骨質密度分析測量結果、並考量性別及種族，進行平均成人最高骨質量標準化)。施用劑量準則請參見後文成人章節。

普瑞德威利氏症候群Prader-Willi Syndrome (PWS)，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/m²體表面積。每日劑量不應超過2.7 mg。如果成長速率不足(每年長高小於1公分)或接近骨骺板關閉之時，不應使用Omnitrope®。

透納氏症候群所導致之生長遲緩：

建議劑量為每天0.045-0.050 mg/kg體重或每天1.4 mg/m²體表面積。

慢性腎臟功能不全(CRI)所導致之生長遲緩：

建議劑量為每天1.4 mg/m²體表面積(約每天0.045-0.050 mg/kg體重)。如果生長速度太慢可使用較高的劑量。治療六個月後可能需調整劑量(參見第 4.4 節)。

低出生體重兒(SGA)之生長遲緩：

一般建議劑量為每天0.035 mg/kg體重(每天1 mg/m²體表面積)，直至達到最後的身高(參見第 5.1 節)。在接受治療的第一年後，如果成長速率不足(HVSDS < +1)，應該停止治療。如果每年長高小於2公分，及經證實女性骨齡>14歲、男性骨齡>16歲，亦即相當於骨骺板關閉時，就應停止治療。

- 對於幼年期病患的建議劑量

每日劑量	mg/kg 體重	mg/m ² 體表面積
生長激素分泌不足	0.025-0.035	0.7-1.0
Prader-Willi Syndrome	0.035	1.0
透納氏症候群	0.045-0.050	1.4
慢性腎臟功能不全	0.045-0.050	1.4
低出生體重兒(SGA)之生長遲緩	0.035	1.0

成人生長激素缺乏症

兒童期GHD後繼續接受生長激素治療的患者，建議重新開始劑量為每天0.2–0.5毫克。應依據IGF-I濃度，依照患者個別需求決定逐漸增加或減少劑量。

成年GHD發病之成人，應由較低劑量開始治療，每天0.15-0.3毫克。應依據IGF-I濃度，依照患者個別需求決定逐漸增加劑量。

這兩種情況下，治療目標為IGF-I濃度在年齡校正平均值的2 SDS以內。治療開始時，IGF-I 濃度正常的患

者，應給予生長激素至IGF-I濃度位於正常值上限內，但不超過2 SDS。臨床反應及副作用，也可以當作劑量調整的指標。已知有部份GHD患者，雖然IGF-I未達正常濃度，但仍具有良好臨床反應，此類患者不須增加劑量。維持劑量很少超過每天1.0 毫克。女性需要的劑量高於男性，男性對於 IGF-I 之敏感性會隨時間增加。表示相較於男性，女性有治療不足的風險，尤其是使用口服雌激素補充療法的女性；而男性則有過度治療風險。因此應每6個月確認生長激素的劑量是否正確。生理正常分泌的生長激素會隨年齡增長而減少，因此，治療時的劑量需求也會相應減少。

施用方式

皮下注射，注射部位應常更換以免皮下脂肪組織萎縮。

使用說明及處理方式，請參見第6.6節。

4.3 禁忌症

- 對本品的活性成分somatropin或其中任一種賦形劑過敏。
- 有任何證據顯示存在腫瘤活性時，不得使用somatropin。開始使用生長激素(GH)療法前，顱內腫瘤須處於非活躍期且已完成抗腫瘤療法。若出現腫瘤生長之證據，應停用治療。
- Somatropin不得使用於生長板已閉合的患者中作為促進生長之用。
- 於開心手術、腹部手術、多重意外性創傷、急性呼吸衰竭或類似狀況後發生併發症之急性重症患者，不得接受somatropin之治療。關於接受替代療法的病患，請參見第4.4節。

4.4 特殊警語及使用注意事項

不可超過每日最大建議劑量(請見第4.2節)。

進行somatropin治療可能會抑制11βHSD-1並降低腎上腺皮質醇(cortisol)血清濃度。在接受somatropin治療的患者中，可能會發現過去未被診斷出的中央(繼發性)腎上腺機能不全，導致必須接受糖皮質激素補充療法，此外，因過去診斷出腎上腺機能不全而接受糖皮質激素補充療法治療的患者，開始接受somatropin治療後可能需要增加維持或壓力劑量(請見第4.5節)。

配合口服雌激素療法使用

若服用somatropin的女性開始接受口服雌激素療法，可能必須增加somatropin劑量，以將血清IGF-1濃度維持在正常年齡對應範圍內，反之，若服用somatropin的女性停止口服雌激素療法，那麼可能必須降低somatropin劑量，以避免生長激素及/或副作用激增(請見第4.5節)。

胰島素敏感性

Somatropin可能會降低胰島素敏感性。糖尿病患者開始生長激素治療後，可能需要調整胰島素劑量。使用生長激素治療期間，應密切監測患有糖尿病、葡萄糖耐受不良，或有其他糖尿病風險因子的患者。

甲狀腺功能

生長激素會增加甲狀腺外的甲狀腺素T4至T3轉換，可能導致血清T4濃度減少，及血清T3濃度增加。雖然健康受試者的周邊甲狀腺素濃度均維持在正常範圍內，但患有亞臨床甲狀腺功能不足的受試者，理論上可能會發生甲狀腺功能不足。因此所有患者均應監測甲狀腺功能。腦下垂體功能低下且接受標準補充療法的患者，必須密切監測生長激素治療對於甲狀腺功能的作用。

生長激素缺乏患者，治療可能誘發惡性腫瘤，建議注意惡性腫瘤復發的徵候。兒童癌症存活者在原發性腫瘤後接受生長激素治療，曾發現其繼發性腫瘤的風險增高。接受輻射治療頭部原發性腫瘤的患者中，以顱內腫瘤，尤其是腦膜瘤(meningiomas)，最常發生前述的繼發性腫瘤。

患有內分泌疾病的患者，包含生長激素缺乏，發生髖骨骨折脫臼的機率可能高於一般族群。使用生長激素治療期間，患者如發生跛行，應進行臨床檢查。

良性顱內高壓

發生嚴重或反覆頭痛、視力問題、噁心或嘔吐時，建議進行眼底鏡檢查，評估是否有視神經乳頭水腫。若確認發生視神經乳頭水腫，應考慮是否符合良性顱內高壓之診斷，且應視情況停止生長激素治療。

已排除顱內高壓患者，是否應繼續生長激素治療，目前尚無充分的相關證據。若重新開始生長激素治療，必須審慎監測顱內高壓的症狀。

白血病

少數生長激素缺乏患者曾發生白血病，其中部份接受過生長激素治療。然而，無白血病傾向因子並接受生長激素治療的患者，並無白血病發生率提高的證據。

抗體

少部份患者可能會對Omnitrope®產生抗體。約有1%的患者會對Omnitrope®形成抗體。這些抗體的結合率低，且不會影響生長速率。任何缺乏療效反應且原因不明的患者，應檢驗是否出現抗生長激素抗體。

老年患者

用於80歲以上患者的資料有限。老年患者對於Omnitrope®的作用可能較敏感，因此可能更容易發生不良反應。

急性重症

在兩項安慰劑對照試驗中，探討過生長激素對於復原的作用，試驗納入522名開心手術、腹部手術、多重意外創傷，或急性呼吸衰竭後，出現併發症之成年重症患者。接受每天5.3或8毫克生長激素治療的患者，死亡率高於接受安慰劑的患者，分別為42%和19%。因此，此類患者不應接受生長激素治療。急性重症患者接受生長激素置換療法，目前尚無相關的安全性資訊，因此應衡量持續治療的效益和可能的風險。

發生其他或類似急性重症的患者，必須衡量生長激素治療之可能效益與可能風險。

兒童族群

胰臟炎

使用生長激素治療的兒童，發生胰臟炎的風險，高於使用生長激素的成人。雖然罕見，但使用生長激素治療的兒童若發生腹痛，應考慮是否為胰臟炎。

普瑞德威利氏症候群

普瑞德威利氏症患者治療時，一定要與限制熱量飲食雙管齊下。

在普瑞德威利氏症候群兒童患者，且帶有下列一項以上風險因子，使用生長激素治療後，曾經發生死亡病例：嚴重過胖(體重身高比超過200%)、曾有呼吸障礙或睡眠呼吸中止症、不明呼吸道感染病史。帶有上述一項以上風險因子的普瑞德威利氏症患者，死亡風險可能較高。

普瑞德威利氏症患者開始使用生長激素治療前，應評估上呼吸道阻塞、睡眠呼吸中止、呼吸道感染。

評估上呼吸道阻塞期間，如發現病變結果，應先轉介至耳鼻喉(ENT)專科醫師治療，待呼吸道疾病消除之後，再開始生長激素治療。

疑似患有睡眠呼吸中止症時，開始生長激素治療前，應以獲得公認的方法評估睡眠呼吸中止症，例如多頻道睡眠記錄儀(polysomnography)或整夜血氧測量，並進行監測。

若生長激素治療期間，患者出現上呼吸道阻塞徵候(包含開始打鼾或打鼾增加)，應暫停治療，並重新進行耳鼻喉評估。

所有普瑞德威利氏症患者若疑似患有睡眠呼吸中止症時，應評估睡眠呼吸中止症並進行監測。應監測患者之呼吸道感染徵候，儘早診斷並積極治療。

所有普瑞德威利氏症患者開始生長激素治療後，於治療期間應採用有效的體重控制方法。

脊椎側彎在普瑞德威利氏症患者中很常見。任何一個兒童在快速生長期間，都有可能發生脊椎側彎惡化。治療期間應監測脊椎側彎徵候。

成人及普瑞德威利氏症患者之長期治療資料有限。

出生體重不足

出生體重不足之矮小兒童 / 青少年，開始治療前，應先排除其他造成生長障礙的醫療理由。

出生體重不足之兒童 / 青少年，建議在開始治療前先測量空腹胰島素及血糖，之後每年測量一次。糖尿病風險較高的患者(如，糖尿病家族病史、肥胖、嚴重胰島素抗性、黑色棘皮症)，應進行口服葡萄糖耐受測試(OGTT)。若發生明顯的糖尿病，則不應給予生長激素。

出生體重不足之兒童 / 青少年，建議在開始治療前先測量IGF-I濃度，之後每年測量兩次。若重複測量之IGF-I濃度較同年齡及青春期末態參考值超出+2 SD，應將IGF-I / IGFBP-3比例納入調整劑量的考量。

低出生體重兒，在接近青春期末開始前才開始治療的資料有限。因此不建議在接近青春期末開始前，才開始治療。用於羅素－西弗氏症候群(Silver-Russell syndrome)患者的資料有限。

以生長激素治療出生體重不足之矮小兒童 / 青少年，若在達到最終身高前停止治療，可能會喪失部份已獲得的身高增長效益。

慢性腎功能不全

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。為確定有生長障礙，在開始治療前，應觀察其生長狀況一年。此這段觀察期間內，應建立腎功能不全之保守治療(包括控制酸血症、副甲狀腺亢進、營養狀態)應達到穩定，並在生長激素治療期間應維持此保守治療。

腎臟移植時，應停止治療。

至今尚無慢性腎功能不全患者，接受Omnitrope®治療之最終身高資料。

由於藥物中含苯甲醇，因此不得用於早產兒或新生兒。用於嬰兒及3歲以下兒童，可能會導致毒性反應和全身性過敏反應。

4.5 藥物交互作用以及其他交互作用型態

與糖皮質激素併用會抑制Omnitrope促進生長的作用，ACTH缺乏患者應小心調整糖皮質激素補充療法，避免對生長造成任何抑制作用。

生長激素會降低皮質素(cortisone)轉換為腎上腺皮質醇之效率，因此可能會發現過去未被診斷出之中央腎上腺機能不全，或導致低劑量糖皮質激素補充療法劑量無效(請見第4.4節)。

接受口服雌激素補充療法的女性可能需要較高劑量之生長激素，以達到治療目標(請見第4.4節)。

針對生長激素缺乏之成年患者所進行的一項交互作用研究，其數據顯示somatropin的施用可針對已知由細胞色素P450同功酶所代謝之化合物，造成其清除率上升，由細胞色素P450 3A4代謝之化合物(如性類固醇、皮質類固醇、抗癆藥藥物及環孢素[ciclosporin])，其清除率可能特別上升，造成這些化合物的血漿濃度下降。此現象之臨床重要性目前未知。

針對糖尿病與甲狀腺異常之相關聲明，請參見第4.4節；針對口服雌激素補充療法之相關聲明，請參見第4.2節。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

懷孕

懷孕女性的生長激素使用，目前並無相關資料或僅有限資料。動物試驗之生殖毒性資料不足(參見第 5.3 節)。懷孕期間，及有生育能力但未避孕女性，不建議使用Omnitrope®。

哺乳

未進行過含生長激素藥品用於哺乳女性之臨床試驗。目前尚不清楚生長激素是否會分泌到母乳，但嬰兒由胃腸道吸收完整蛋白質的可能性極低。哺乳中的女性應小心使用 Omnitrope®。

生育能力

未曾進行過Omnitrope®之生育能力研究。

4.7 對駕車與機械操作能力的影響

Omnitrope®不會影響開車或操作機器的能力，或影響極輕微。

4.8 不良作用

安全性特性摘要

生長激素缺乏患者，特徵為細胞外體液缺乏。開始生長激素治療後，可快速矯正缺乏的情況。成人患者之不良反應與體液滯留相關，例如周邊水腫、肌肉骨骼僵硬、關節痛、肌肉疼痛、感覺異常，都是常見現象。一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或隨劑量降低而減少。

不良反應的發生率與使用劑量與患者年齡有關，並和患者發生生長激素缺乏的年齡成反比。此類不良反應在兒童中較少見。

約有1%的患者會對Omnitrope®形成抗體。這些抗體的結合率低，且形成抗體並未伴隨臨床變化，請參見第 4.4 節。

不良反應表

表1至6根據系統器官類別項目，依發生率列出不不良反應；發生率依照以下常用定義分類各病症：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至 <1/10)；不常見(≥1/1,000 至 <1/100)；罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見(<1/10,000)；未知(無法由現有資料推估)。

表 1						
長期治療因生長激素分泌不足導致生長障礙的兒童						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
良性、惡性及未定義之腫瘤(包含囊腫與息肉)			白血病 [†]			
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病						感覺異常* 良性顱內高壓
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病			關節痛*			肌肉疼痛* 肌肉骨骼僵硬*
一般疾病及給藥部位狀況	注射部位反應 [§]					周邊水腫*
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [†]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

[†] 曾有生長激素缺乏兒童接受生長激素治療後發生這些不良反應，但其發生率看來與未缺乏生長激素的兒童相似。

兒童透納氏症候群(Turner syndrome)臨床試驗						
表 2						
長期治療因透納氏症候群導致生長障礙的兒童						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
良性、惡性及未定義之腫瘤(包含囊腫與息肉)						白血病 [†]
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病						感覺異常* 良性顱內高壓
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病	關節痛*					肌肉疼痛* 肌肉骨骼僵硬*
一般疾病及給藥部位狀況						周邊水腫* 注射部位反應 [§]
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [†]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

[†] 曾有生長激素缺乏兒童接受生長激素治療後發生這些不良反應，但其發生率看來與未缺乏生長激素的兒童相似。

兒童慢性腎功能不全臨床試驗						
表 3 長期治療因慢性腎功能不全導致生長障礙的兒童						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
良性、惡性及未定義之腫瘤(包含囊腫與息肉)						白血病 [†]
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病						感覺異常* 良性顱內高壓
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病						關節痛* 肌肉疼痛* 肌肉骨骼僵硬*
一般疾病及給藥部位狀況		注射部位反應 [§]				周邊水腫*
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [‡]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

[‡] 曾有生長激素缺乏兒童接受生長激素治療後發生這些不良反應，但其發生率看來與未缺乏生長激素的兒童相似。

低出生體重(SGA)兒童臨床試驗

表 4 長期治療因出生體重過低導致生長障礙的兒童						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
良性、惡性及未定義之腫瘤(包含囊腫與息肉)						白血病 [†]
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病						感覺異常* 良性顱內高壓
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病			關節痛*			肌肉疼痛* 肌肉骨骼僵硬*
一般疾病及給藥部位狀況		注射部位反應 [§]				周邊水腫*
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [‡]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

[‡] 曾有生長激素缺乏兒童接受生長激素治療後發生這些不良反應，但其發生率看來與未缺乏生長激素的兒童相似。

兒童普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi Syndrome)臨床試驗

表 5 長期治療因普瑞德威利氏症候群導致生長障礙的兒童並改善其身體組成						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
良性、惡性及未定義之腫瘤(包含囊腫與息肉)						白血病 [†]
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病		感覺異常* 良性顱內高壓				
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病		關節痛* 肌肉疼痛*				肌肉骨骼僵硬*
一般疾病及給藥部位狀況		周邊水腫*				注射部位反應 [§]
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [‡]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

[‡] 曾有生長激素缺乏兒童接受生長激素治療後發生這些不良反應，但其發生率看來與未缺乏生長激素的兒童相似。

成人生長激素缺乏(GHD)臨床試驗

表 6 成人生長激素缺乏之補充療法						
系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 至<1/10	不常見 ≥ 1/1,000 至<1/100	罕見 ≥ 1/10,000 至<1/1,000	極罕見 <1/10,000	未知 (無法由現有資料推估)
代謝及營養疾病						第2型糖尿病
神經系統疾病		感覺異常* 腕隧道症候群				良性顱內高壓
肌肉骨骼、結締組織及骨疾病	關節痛*	肌肉疼痛* 肌肉骨骼僵硬*				
一般疾病及給藥部位狀況	周邊水腫*					注射部位反應 [§]
實驗室檢查						血液皮質醇濃度降低 [‡]

* 一般而言，這些不良反應為輕度至中度，在治療後的前幾個月內發生，並會自行緩解，或在調降劑量後緩解。這些不良反應的發生率和使用劑量、患者年齡有關，並可能和患者出現生長激素缺乏的年齡呈相反的關係。

[§] 曾有兒童發生短暫的注射部位反應。

[†] 臨床意義未知。

特定不良反應之說明

血清皮質醇濃度降低

曾有生長激素導致血清皮質醇濃度降低的報告，可能來自載體蛋白受影響，或肝臟廓清率增加所致。這些結果的臨床重要性可能有限。然而，開始治療前，應先調整皮質類固醇補充療法。

普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi Syndrome)

上市後使用經驗中，曾有普瑞德威利氏症候群(Prader-Willi syndrome)患者使用生長激素後，發生猝死的罕見個案，但並未證明因果關係。

白血病

* 接受Omnitrope®治療的生長激素缺乏兒童，曾發生白血病個案，(罕見或極罕見)，這些個案已收錄至上市後使用經驗。然而，無白血病誘因(例如腦部或頭部照射輻射)的患者，並無白血病的風險增高的證據。股骨生長板滑脫(Slipped capital femoral epiphysis)及小兒股骨頭壞死(Legg-Calvé-Perthes disease)

接受生長激素治療的兒童曾有股骨生長板滑脫及小兒股骨頭壞死的報告。患有內分泌疾病的個案發生股骨生長板滑脫的頻率較高；身材矮小的個案發生小兒股骨頭壞死的頻率較高；但這一種病理症狀是否較常於服用somatropin時發生，仍然未知。如果兒童出現髌骨或膝蓋不適，應考量上述診斷。

其他不良反應

其他藥物不良反應可能與生長激素的同類效應(class effects)有關，例如：可能由胰島素敏感性降低導致的低血糖症、游離甲狀腺素濃度降低及良性顱內高壓。

疑似不良反應通報

藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要。如此方可持續監測藥品的效益 / 風險比。醫護專業人員發現任何疑似不良反應，必須向國家通報系統提出通報。

4.9 過量

症狀：

急性用藥過量初期可能導致低血糖，而後轉變為高血糖。

長期用藥過量可能導致與人類生長激素過剩已知效應一致的徵象及症狀。

5. 藥理性質

5.1 藥效學

藥物治療所屬群組：腦下垂體前葉激素及其延伸物。

ATC code: H01AC01

Omnitrope®為生物相似性藥品。

作用機轉

生長激素為一種對於脂質、醣類及蛋白質代謝極有效力且重要的代謝型激素。在不正常內生性生長激素分泌的兒童，生長激素會刺激線性的生長並增加生長速度。在成人及兒童，生長激素藉由增加氮的保留、刺激骨骼肌生長及運用體內脂肪來維持正常的身體組成。內臟的脂肪組織亦會對生長激素反應。除了增加脂肪的分解，生長激素也會減少對於三酸甘油脂的吸收轉為體脂肪儲存的過程。血清中IGF-1以及IGFBP-3的濃度會生長激素而升高。此外，亦有以下現象產生：

藥效學作用

脂肪代謝

生長激素會減少肝臟LDL膽固醇受器並影響血清中的脂質及脂蛋白的數值。一般來說，注射生長激素給予生長激素缺乏症的病人會降低其血清中LDL及apolipoprotein B的值。並減少血清中的總膽固醇的量。

醣類代謝

生長激素會刺激胰島素的分泌但並不會改變飢餓時的血糖值。腦垂體機能失調的兒童則可能會在飢餓時血糖值過低，而此狀況會在給予生長激素後而改變。

水及礦物質的代謝

生長激素缺乏可能造成血漿及細胞外體積減少的現象。兩者皆會在給予生長激素處理後快速增加。生長激素會增加鈉、鉀及磷的滯留。

骨代謝

生長激素能刺激骨骼的代謝率。長時間給予生長激率在生長激素缺乏且骨質疏鬆的病患，在負重部位的骨頭其礦物質的含量及密度都有增加的現象。

生理能力

肌肉力量及生理運動的能力會因長期給予生長激素而提升。生長激素也會提升心輸出量，不過此機制尚未被詳細說明。周邊血管阻力下降可能是造成此一現象的原因。

臨床療效及安全性

在臨床試驗中，每天給予0.033和0.067 mg/kg的生長激素，曾用以治療患有SGA的孩童或成人，直到病患達到最終身高(final height)。在56位持續給予治療並且達到(或接近)最終身高的病人中，平均身高的改變在開始治療時增加1.90 SDS (每天給予0.033 mg/kg)和增加2.19 SDS (每天給予0.067 mg/kg)。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。長時間的安全性資料仍不足。

5.2 藥物動力學

吸收

經由皮下注射的生長激素無論在健康受試者或是生長激素缺乏的病人中，其生體可利用率皆可接近80%。在健康的成人給予皮下注射5mg的Omnitrope® 10 mg/1.5 ml溶液其血漿中C_{max}及t_{max}分別為74±22 µg/l及3.9±1.2小時。

排泄

在生長激素缺乏的成人給予靜脈注射後，生長激素的平均半衰期測得大約是0.4小時。然而在給予皮下注射Omnitrope® 10 mg/1.5 ml溶液後，其半衰期則在三小時後達到。這兩者之間的差異可能是源自於在皮下注射後，注射部位緩慢吸收所致。

特殊族群

生長激素經由皮下注射的絕對生體可用率，男性與女性相似。對於老年人及兒童給予生長激素後的藥物動力學的資訊，以及在不同人種及腎臟、肝臟或心臟功能不全的病人其資訊仍不足或不完整。

5.3 臨床前安全性的資料

Omnitrope®臨床前試驗中未觀察到亞毒性和局部耐受性之相關反應。在其他somatropin的試驗中未發現一般毒性、局部耐受性和生殖毒性等臨床相關反應。在somatropin的體外及體內基因毒性研究中，均無發現基因突變誘發染色體畸形的情形。在一個體外淋巴球試驗中，長期使用somatropin治療，併用放射線藥物bleomycin治療的病人，其淋巴球染色體易碎度增加。但在其他somatropin試驗針對長期治療病人的淋巴球進行分析，並未發現染色體畸形的現象。

臨床試驗

- 兒童生長激素缺乏症(Pediatric Growth Hormone Deficiecy, Pediatric GHD)

比較Omnitrope®與另一個被核准用於生長激素缺乏症(GHD)的somatropin兩者對兒童病人的療效與安全性。在一項包含89位生長激素缺乏症(GHD)兒童的連續性臨床試驗中，44位病人接受Omnitrope® (粉劑，每小瓶含5.8毫克)，45位病人接受對照組somatropin治療，療程9個月。經9個月的治療後，對照組somatropin的病人改用Omnitrope®液劑(5毫克/1.5毫升)；經過15個月的治療後，所有病人都改用Omnitrope®液劑，藉以了解Omnitrope®的長期療效和安全性數據。

兩組病人somatropin的給藥方式皆為每日皮下注射0.03 mg/kg一次。在最初9個月的治療，可以觀察到Omnitrope®粉末劑型及somatropin對照組對成長的效果類似。經過9個月(Omnitrope®粉末劑型相較於somatropin對照組)及15個月(Omnitrope®液劑)的治療，其療效結果摘要於表格1。

表格1.生長特徵的基礎值及使用Omnitrope®治療9個月及15個月後的結果

治療期間	治療組	治療組
0-9個月	Omnitrope®粉劑 (N=44)	Somatropin (N=45)
9-15個月	Omnitrope®粉劑 (N=42)	Omnitrope®粉劑 (N=44)
治療參數	平均值(標準差)	平均值(標準差)
生長速度(公分/年)		
治療前	3.8 (1.2)	4.0 (0.8)
第9個月	10.7 (2.6)	10.7 (2.9)
第15個月	8.5 (1.8)	8.6 (2.0)
生長速度標準差評分 (Height velocity standard deviation score)		
治療前	-2.4 (1.3)	-2.3 (1.1)
第9個月	6.1 (3.7)	5.4 (3.2)
第15個月	3.4 (2.6)	3.2 (2.9)
身高標準偏差評分 (Height standard deviation score)		
治療前	-3.0 (0.7)	-3.1 (0.9)
第9個月	-2.3 (0.7)	-2.5 (0.7)
第15個月	-2.0 (0.7)	-2.2 (0.7)
類胰島素生長因子第一型 ^a (IGF-1)		
治療前	159 (92)	158 (43)
第9個月	291 (174)	302 (183)
第15個月	300 (225)	323 (189)
類胰島素生長因子結合蛋白第三型 ^a (IGFBP-3)		
治療前	3.5 (1.3)	3.5 (1.0)
第9個月	4.6 (3.0)	4.0 (1.5)
第15個月	4.6 (1.3)	4.9 (1.4)

a) 只計算測量值高於偵測界限者

6. 藥品詳細資料

6.1 賦形劑列表

- Omnitrope 5 mg/1.5 ml
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate、Sodium dihydrogen phosphate dehydrate、Mannitol、Poloxamer 188、Benzyl alcohol、Phosphoric acid、Sodium hydroxide、Water for injections

- Omnitrope 10 mg/1.5 ml
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate、Sodium dihydrogen phosphate dihydrate、Glycine、Poloxamer 188、Phenol、Phosphoric acid、Sodium hydroxide、Water for injections

6.2 配伍禁忌

根據相容性試驗，此藥品一定不可以和其他藥品混合。

6.3 儲存期限及條件

衛署衛投輸字第000893號 **歐密拓™山德士**注射液5毫克/1.5毫升 24個月

衛署衛投輸字第000896號 **歐密拓™山德士**注射液10毫克/1.5毫升 18個月

首次使用後之保存期限

第一次使用的玻璃卡匣需放回注射筆內並儲存於冰箱2-8℃，可冷藏28天，不可冰凍，需避光儲存。

6.4 特殊儲存注意事項

未開封之卡匣儲存於冰箱2~8℃，不可冰凍，儲存於原包裝內以避光。

使用中藥品之儲存條件，請參見第 6.3 節。

6.5 包裝

1支、5支、10支玻璃卡匣裝，附注射筆。

6.6 操作的注意事項

Omnitrope® 5, 10 mg/1.5 ml溶液為無菌充填於玻璃卡匣可直接皮下注射之藥品，此設計可多次使用。

施打時應以Omnitrope® Pen 5, 10 (一種特別為施打Omnitrope® 5, 10 mg/1.5 ml而設計的注射器)施打，且必須為無菌丟棄式的筆型針頭。

施打時應以Omnitrope® SurePal™ 5, 10 (一種特別為施打Omnitrope® 5, 10 mg/1.5 ml而設計的注射器)施打，且必須為無菌丟棄式的筆型針頭。

您的醫師或其他適當合格的醫療人員會向您示範如何注射Omnitrope®。除非您確信您已了解注射的步驟與需求，請勿嘗試注射。

以下是對於自行注射Omnitrope®所描述的注意事項，請仔細閱讀並逐步遵照指示。

- 在進行注射前，請先洗淨雙手。
- 注射前請仔細檢視溶液，若溶液混濁或有懸浮微粒則不可使用，唯有澄清無色時才能使用。
- 使用有清潔效能的棉花消毒並與溶劑藥品匣的橡膠表面消毒。
- 請遵照操作手冊，將卡匣(cartridge)插入Omnitrope® Pen 5, 10 或SurePal™ 5, 10 。
- 注射前，請用酒精棉清潔注射部位之皮膚。
- 用無菌之筆型針頭給予適當劑量的皮下注射，注射後請依循當地法規處理用後的針頭。

Bulk Manufacturer：Sandoz GmbH, Kundl Plant
Site Address：Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl, Austria
Drug Product Manufacturer, Packager and Final Releaser：Sandoz GmbH, Schaffenau Plant
Site Address：Biochemiestrasse 10, A6336 Langkampfen, Austria
藥商：台灣諾華股份有限公司
地址：台北市仁愛路2段99號11樓
電話：02-2341-6580

TWI-140818 (CDS Version 07. Date: 15-February 2018)