

核准日期: 2007年1月8日
修改日期: 2015年12月01日

重组人粒细胞刺激因子注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。



【药品名称】

通用名: 重组人粒细胞刺激因子注射液

商品名: 赛格力

英文名: Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating Factor Injection

汉语拼音: Chongzu Ren Lixibao Cijiyinzi Zhushuye

【成份】

主要成份名称: 重组人粒细胞刺激因子, 为利用基因重组技术生产

辅料名称: 甘露醇、聚山梨酯80、冰醋酸、无水醋酸钠

【性状】

本品为无色透明液体。

【适应症】

适用于癌症化疗等原因导致的中性粒细胞减少症。癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别是在强烈的、骨髓剥夺性化疗药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。

【规格】

75µg, 每支1ml, 生物学活性不低于 4.5×10^6 IU/ml

150µg, 每支1ml, 生物学活性不低于 9.0×10^6 IU/ml

300µg, 每支1ml, 生物学活性不低于 1.8×10^7 IU/ml

【用法用量】

化疗药物给药结束后24-48小时起皮下或静脉注射本品, 每日一次。本品的用量和用药时间应根据患者化疗的强度和中性粒细胞下降的程度决定。对化疗强度较大或粒细胞下降较明显的患者以 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日的剂量连续用药7天以上较为适宜。至中性粒细胞恢复至 $5,000/\text{mm}^3$ 停药。如所用化疗药物剂量较低, 估计造成的骨髓抑制不太严重者, 可考虑使用较低剂量预防中性粒细胞减少。以 $1.25 \mu\text{g/kg}$ 体重/日的剂量用药。至中性粒细胞数稳定于安全范围。对化疗后中性粒细胞已明显降低的患者(中性粒细胞数 $<1,000/\text{mm}^3$), 以 $5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日的剂量用药至中性粒细胞恢复至 $5,000/\text{mm}^3$ 以上, 稳定后终止本品治疗并监测病情。

【不良反应】

1. 肌肉骨骼系统: 有时会有肌肉酸痛、背痛、腰痛、胸痛的现象。
2. 消化系统: 有时会出现食欲不振的现象, 或肝脏谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高。
3. 其他: 有人会出现发热、头疼、乏力及皮疹、ALP、LDH升高。
4. 极少数人会出现休克、间质性肺炎、成人呼吸窘迫综合征、幼稚细胞增加。

【禁忌】

1. 对粒细胞刺激因子过敏者以及对大肠杆菌表达的其他制剂过敏者禁用。
2. 严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用。
3. 骨髓中幼稚粒细胞未显著减少的骨髓性白血病患者或外周血中检出幼稚粒细胞的骨髓性白血病患者。

【注意事项】

1. 本品应在化疗药物给药结束后24-28小时开始使用。
 2. 使用本品过程中应定期每周监测血象2次, 特别是中性粒细胞数目变化的情况。
 3. 对髓性细胞系统的恶性增殖(急性粒细胞性白血病等)本品应慎重使用。
 4. 长期使用本品的安全性有效性尚未建立。曾有报导可见脾脏增大。
- 虽然本品临床试验未发生过过敏反应病例, 但国外同类制剂曾发生少数过敏反应(发生率 $<1/4000$), 可表现为皮疹、荨麻疹、颜面浮肿、呼吸困难、心动过速及低血压, 多在使用本品30分钟内发生, 应立即停用, 经抗组织胺、皮质激素、支气管解痉剂和(或)肾上腺素等处理后症状能迅速消失。这些病例不应再次使用致敏药物。
5. 本品仅供在医生指导下使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕期安全性尚未建立。当证明孕妇用药潜在利益大于对胎儿的潜在危险, 应予以使用。哺乳期妇女用药前应停止哺乳。

【儿童用药】

儿童患者慎用, 并给予适当监测; 由于该药对新生儿和婴幼儿的安全性尚未确定, 建议不用该药。每日用药的4月-17岁患者未发现长期毒性效应, 其生长、发育、性征和内分泌均未改变。

【老年用药】

老年患者的生理机能比较低下, 需观察患者的状态, 注意用量及间隔, 慎重给药。其安全性和有效性尚未建立。

【药物相互作用】

尚不完全清楚, 对促进白细胞释放之药物(如锂剂)应慎用。

【药物过量】

当使用本品超过安全剂量时, 会出现尿隐血, 尿蛋白阳性, 血清碱性磷酸酶活性明显提高, 但在五周恢复期后各项指标均可恢复正常。当注射本品剂量严重超过安全剂量时, 会出现食欲减退, 体重偏低, 活动减弱等现象, 出现尿隐血, 尿蛋白阳性, 肝脏出现明显病变。这些变化可以在恢复期后消除或减轻。

[药理毒理]

药理:

本品为利用基因重组技术生产的人粒细胞刺激因子(rhG-CSF),与天然产品相比,生物活性在体内、外基本一致。rhG-CSF是调节骨髓中髓系造血的主要细胞因子之一,选择性作用于粒系造血祖细胞,促进其增殖、分化,并可增加粒系终末分化细胞的功能。

毒理:

急性毒性:小鼠静脉给药rhG-CSF 7500 µg/kg,腹腔给药15000 µg/kg,相当于一临床注射用剂量的1500和3000倍。续观察7天,未观察到中毒反应。

亚急性毒性:对SD系大鼠,4周内皮下注射rhG-CSF1 µg/kg、10 µg/kg、100 µg/kg,给药期间,未见动物的死亡。在一般状态、体重、摄食量、尿检查及眼科学检查等方面亦未见与对照组之间的差别及与给药有关的变化。血液学检查,在100 µg/kg组可见雌性和雄性动物白细胞数和分叶核细胞比率的增加以及淋巴细胞比率的减少;骨髓像检查,在1 µg/kg以上组可见雌性和雄性动物嗜中性细胞比率的增加,红系细胞比率或淋巴细胞的比率的减少;血液生化学的检查,在10 µg/kg以上组可见雌性和雄性动物碱性磷酸酶值升高;脏器重量,在10 µg/kg以上组可见雌性和雄性动物脾脏的绝对和相对重量的增加。此外,病理组织学检查,在10 µg/kg或100 µg/kg组,其骨髓和脾脏可见颗粒细胞造血的亢进;在100 µg/kg组可见后肢骨的骨内膜部位的骨吸收和骨新生。对猴给药4周、13周(静脉注射)的无作用剂量分别为10 µg/kg/日、1 µg/kg/日,用1000 µg/kg/日的剂量给药4周后发生急剧的白细胞增加(为给药前的15-28倍),被认为是发生脑出血死亡的原因,而用100 µg/kg/日的剂量给药13周未出现死亡。另外,在各个有效剂量内可见骨髓中的原红细胞减少,脾脏肿大等现象。13周给药试验在停药以后,上述现象恢复正常。

慢性毒性:rhG-CSF 50 µg/kg给大鼠连续腹腔注射90天,除血液学变化和造血组织增生活跃外,未见明显毒性反应。rhG-CSF 100 µg/kg给大鼠连续腹腔注射90天,可以产生轻微毒性反应,主要表现在有三分之一的动物尿蛋白阳性。药后30天和60天碱性磷酸酶升高,肝肾有轻度的病理变化。但这些变化还没有引起动物整体功能的明显改变。rhG-CSF 200 µg/kg给大鼠连续腹腔注射90天,能产生明显的毒性。主要表现在血红蛋白下降,尿液隐血和蛋白阳性率分别为29.1%和41.7%,碱性磷酸酶,肌肝和胆红素总量升高,肝、肾有明显的病理变化。这些变化已经引起动物整体功能的改变,如食欲减退、体重增长受抑制。这些变化在停药30天后可以恢复。rhG-CSF 135 µg/kg给Beagle狗连续静脉注射30天可产生明显的毒性反应,其主要毒性主要表现为动物间歇性体温升高、食欲减退、部分动物注射部位肢体末端皮肤红肿或体表皮肤出现丘疹样小泡,骨髓有核细胞减少,以及肝、肾组织的病理改变。但是上述病理变化在停药30天后基本恢复正常。rhG-CSF 45 µg/kg剂量给狗长期连续用药时,可产生轻微的毒性反应。其主要的毒性表现为部分动物发热,以及对肝脏和肾脏产生比135 µg/kg剂量较轻的可逆性病理损伤。10 µg/kg剂量长期给药,在试验中未见对狗产生明显的毒性反应。

生殖毒性:小鼠妊娠后6-15天,连续10天由尾静脉注射临床使用剂量的6、36和216倍,即30 µg/kg、180 µg/kg和1080 µg/kg的rhG-CSF后,未见孕鼠有阴道出血,早期或晚期流产以及因药物毒性而致死的现象,对孕鼠体重的正常增长无明显影响。除可见少数胚胎体表有小出血点或小出血斑,以及1080 µg/kg剂量给药后部分仔体发生囟门矢状缝闭合延迟外,未见胎鼠有外观畸形,以及致使骨化和器官形成明显异常。

抗原性:对豚鼠隔日腹腔注射rhG-CSF三次,每次剂量25 µg/kg,然后分成两组,分别在第一次注射后14及21天再从颈静脉注射50 µg/kg,结果未见豚鼠有任何过敏反应,无动物死亡。另外,在临床试验中,未发现针对本药的抗体产生及来源于大肠杆菌的异种蛋白的抗体效价的升高。

其他:全身过敏反应试验、致突变试验、局部刺激性试验及致热试验均未见异常。

[药代动力学]

本品经静脉或皮下注射后主要分布在肾脏、骨髓和血浆中,以氨基酸代谢途径被降解,并主要由尿排泄,经皮下注射时,半衰期为3.5小时,清除率为0.5-0.7ml/min/kg。

[贮藏]

于2-8℃避光处保存和运输,禁止冻结。

[包装]

本品采用2ml中硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞,并用抗生素用铝塑组合盖密封。包装规格,每支1ml;每纸盒10支,每纸箱50支。

[有效期]

24个月

[执行标准]

《中国药典》2015年版三部

[批准文号]

75 µg 国药准字S19980035 ✓

150 µg 国药准字S19980036

300 µg 国药准字S19980037

[生产企业]

企业名称:上海三维生物技术有限公司

地址:上海市浦东新区桂桥路1150号

邮政编码:201206

电话:021-50310270

传真:021-58999488

网址: <http://www.sunwaybio.com.cn>

