

核准日期：2011年10月21日
修改日期：2011年11月30日
修改日期：2013年10月8日
修改日期：2014年4月30日

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液使用说明书

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：聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液
商品名称：津优力
英文名称：PEGylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Injection
汉语拼音：Juyierchun Hua Chengzu Ren Lixibao Cijiyinzi Zhushey

【成份】

活性成份：聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子。由重组人粒细胞刺激因子与20kD的直链聚乙二醇交联反应并经纯化得到。

分子量：38.8kD

辅料：醋酸-磷酸钠缓冲液，山梨醇及聚山梨酯80

【性状】

澄明液体

【适应症】

非髓性恶性肿瘤患者接受抗肿瘤药物治疗时，在可能发生有临床意义发热性中性粒细胞减少性骨髓抑制时，使用本品以降低发热性中性粒细胞减少引起的感染发生率。

本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。

【规格】

3.0mg (1.0ml) /支

【用法用量】

化疗药物给药结束后48小时内皮下注射本品，推荐的使用剂量皮下注射100 µg/kg，每个化疗周期注射一次，100 µg/kg的剂量不能用于婴儿、儿童和体重低于45 kg的未成年人。注射前，应当检查本品溶液是否有悬浮物质，如果有悬浮物质产生，勿注射于人。

【警告与注意】

据国外文献报道：

1. 脾破裂：
使用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (PEG-rhG-CSF) 后有可能发生脾破裂，包括致命个案。若患者在使用 PEG-rhG-CSF 后左上腹或肩疼痛应评估是否发生了脾肿大或脾破裂。
2. 急性呼吸窘迫综合征
使用 PEG-rhG-CSF 的患者可能发生急性呼吸窘迫综合征。若患者在使用 PEG-rhG-CSF 后出现发热和肺浸润或呼吸窘迫，应评估其是否为急性呼吸窘迫综合征。若患者出现急性呼吸窘迫综合征需停止使用 PEG-rhG-CSF。
3. 严重变态反应
患者使用 PEG-rhG-CSF 后可发生严重变态反应。所报道的事件大多发生在初次给药。变态反应包括过敏反应，可在中止最初抗过敏治疗后的数日内复发。对 PEG-rhG-CSF 发生严重过敏反应的患者应长期停用 PEG-rhG-CSF。对 PEG-rhG-CSF 和重组人粒细胞刺激因子 (rhG-CSF) 有严重过敏反应病史的患者不得给予 PEG-rhG-CSF。
4. 镰状细胞病患者使用：
镰状细胞病患者使用 PEG-rhG-CSF 后可能发生镰状细胞危象。镰状细胞病患者在使用 rhG-CSF (PEG 化重组人粒细胞刺激因子的母体化合物) 后可发生严重的甚至致命的镰状细胞危象。
5. 对肿瘤恶性细胞生长刺激效应的潜在性：
在肿瘤细胞系中发现与 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 发生作用的重组人粒细胞刺激因子受体，PEG-rhG-CSF 作为任何类型肿瘤的生长因子的可能性不能被排除，包括 PEG-rhG-CSF 未被批准应用的髓性恶性肿瘤和骨髓发育不良。

【不良反应】

PEG-rhG-CSF 以下几项严重不良反应见【警告与注意】项：脾破裂；急性呼吸窘迫综合征；严重变态反应；在镰状细胞病患者使用；对肿瘤恶性细胞生长刺激效应的潜在性。

其他不良反应：

1. 肌肉骨骼系统：骨痛、关节痛及肌肉酸痛较为常见，一般持续 1-7 天，严重程度多为轻度。
2. 消化系统：偶有血丙氨酸氨基转氨酶、天门冬氨酸氨基转氨酶升高，发生率低于 10%。
3. 泌尿系统：极少有血肌酐、尿素氮的轻度升高。
4. 其他系统：偶有患者出现乏力、发热、头晕、心悸、失眠、注射部位红肿硬结及注射部位疼痛。
5. 免疫原性：象所有的治疗性蛋白一样，PEG-rhG-CSF 具有潜在的免疫原性。对本品抗体的检测在后续研究中进行。

【禁忌】

对 PEG-rhG-CSF、rhG-CSF 及对大肠埃希菌表达的其它制剂过敏者禁用。严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用。

【注意事项】

1. 本品应在化疗药物给药结束 48 小时后使用。
2. 使用本品过程中应每周监测血常规 2 次，特别是中性粒细胞数目变化的情况。
3. 长期使用本品的安全有效性尚未建立。
4. 若出现过敏反应，可表现为皮疹、荨麻疹，需对症治疗，若重复使用本品，过敏症状仍然出现，提示本品与过敏反应有因果关系，建议不应再次使用本品。
5. 本品不可在间隔 14 天内及细胞毒药物化疗后 24 小时使用，因为这有潜在的可能会降低快速分泌的骨髓瘤细胞对细胞毒药物化疗的敏感性。
6. 本品仅供在医生指导下使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

未在孕妇妇女中进行良好对照的临床试验，孕期使用的安全性尚未建立。目前尚不清楚本品是否从母乳分泌，哺乳期妇女应慎用。

【儿童用药】

儿童使用的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】

未观察到老年患者与年轻患者的安全有效性存在差异。

【药物相互作用】

目前还没有进行本品和其他药物之间相互作用的正式研究。但是金属离子可能对中性粒细胞的释放有一定的促进作用，接受化疗和本品治疗的病人需要更为频繁地检测中性粒细胞的数量。

生长因子治疗可使骨髓造血功能增加，从而导致骨髓象发生一过性改变，当解释骨髓象原因时可考虑以上结果。

【药物过量】

单次或多次安全给药的剂量尚未确定。4 位患有非小细胞肺癌的病人单次使用本品 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射，没有严重的不良反应发生，出现中性粒细胞平均最大值为 $18.92 \times 10^9/\text{L}$ ，相应的白细胞平均最大值为 $22.04 \times 10^9/\text{L}$ 。中性粒细胞最大值为 $38.51 \times 10^9/\text{L}$ ，相应的外周血细胞最大值为 $42.3 \times 10^9/\text{L}$ 。

【药理毒理】

本品的作用机制是粒细胞刺激因子与造血细胞的表面受体结合从而刺激增生和阻止功能活化细胞增生，受体结合机制及中性粒细胞功能的研究表明：PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 具有相同的作用机制。与 rhG-CSF 相比，PEG-rhG-CSF 能降低血浆清除率，延长半衰期。

以最大允许容量，20 只小鼠一次性尾静脉注射 PEG-rhG-CSF 3750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，相当于临床成人用量的 3 倍，PEG-rhG-CSF 经大鼠尾静脉给药其最大耐受量为 2250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，相当于临床成人用量的 4 倍，结果表明耐受性良好。动物长期（重复给药）毒性研究在 Wistar 大鼠和 Beagle 犬上进行。给药时间均为连续用药 56 天，另加 21 天恢复性观察期。试验设计了 3 个 PEG-rhG-CSF 剂量组和一个对照组。Wistar 大鼠长期毒性试验的三个剂量分别为 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 和 790 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ，分别相当于人临床使用剂量的 0.13 倍、0.8 倍和 1.3 倍。Beagle 犬长期毒性试验中给予 PEG-rhG-CSF 的三个剂量分别为 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 和 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ，分别为人临床使用剂量的 0.17 倍、0.6 倍和 1.52 倍。结果显示：在 Wistar 大鼠和 Beagle 犬两种动物 56 天试验期和 21 天恢复性观察期间，各项检查指标和组织病理学均未见由于药物引起的异常改变，且均未发现延迟性毒性反应。主要的发现为中性粒细胞增多症及髓外造血活性的组织病理改变，尤其在中剂量和高剂量明显，且绝大多数指标在停药后恢复，而无延迟性毒性反应。遗传毒性研究如 Ames 试验、仓鼠肺成纤维细胞（CHL）染色体畸变分析及小鼠骨髓微核试验和生殖毒性研究以及免疫毒性和/或免疫原性研究均无明显阳性发现。未见其它更高剂量用药的动物安全性数据。

【药代动力学】

人体皮下注射本品，按 30、60、100 和 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单次给药，平均峰浓度（ C_{max} ）（实测值）分别为 54.0 ± 10.8 、 129.0 ± 20.9 、 344.9 ± 73.4 和 828.9 ± 245.6 ng/ml ；平均消除半衰期（ $t_{1/2\alpha}$ ）分别为 47.8 ± 7.3 、 49.8 ± 6.9 、 45.7 ± 9.6 和 44.6 ± 6.3 h；平均清除率（CL）分别为 5.44 ± 0.86 、 5.06 ± 0.69 、 3.36 ± 0.35 和 3.31 ± 1.20 $\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ ，随剂量增加 CL 有下降的趋势；平均药时曲线下面积 $\text{AUC}_{(0-42\text{h})}$ （统计矩法）分别为 5714 ± 786 、 12781 ± 1745 、 32714 ± 6486 和 85142 ± 26186 $\text{h} \cdot \text{ng}/\text{ml}$ 。

【贮藏】于 2-8°C 避光处保存和运输。勿冻结，禁振荡。

【包装】

药用氯化丁基橡胶塞、中性硼硅玻璃管制注射剂瓶。包装规格：3.0mg/支，每支 1ml。

【有效期】36 个月

【执行标准】YBS01282011

【批准文号】国药准字 S20110014

【生产企业】

企业名称：石药集团百克（山东）生物制药有限公司
生产地址：烟台市牟平区沁水韩国工业园金埠大街 212 号
邮政编码：264100
电话号码：0535-3396868
传真号码：0535-3396868