

諾德欣注射液 10 公絲/1.5 公撮

Norditropin SimpleXx®

10 mg/1.5 ml

注射用溶液

本藥限由醫師使用

衛署菌疫輸字第 000677 號

成分

Norditropin SimpleXx® 是一皮下注射溶液。

Norditropin SimpleXx® 的主成分為生成人類生長激素 (somatropin)，其他成分為 mannitol, histidine, poloxamer 188, phenol, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide for pH adjustment

藥理治療分類

生長激素是具有代謝和促進生長效用的內分泌激素。

適應症

對腦下垂體之生長激素分泌不足或功能不全造成的生長遲緩、透納氏症候群。青春期前，因慢性腎病所致之生長遲滯。成人之補充療法。低出生體重兒 small for gestational age(SGA) (出生體重及/或身高 < -2 標準差) 至 2-4 歲或更大時，仍無法追上正常生長狀況。

說明

兒童：

因生長激素不足(GHD, growth hormone deficiency)所造成的生長遲緩。女孩因性腺發育不全造成的生長遲緩(透納氏症候群)。青春期前之兒童因慢性腎病所造成的生長遲緩。低出生體重兒 small for gestational age(SGA) 至 2-4 歲時仍無法追上正常生長狀況。

成人：

Norditropin SimpleXx® [基因重組生長激素 (somatropin, 源自 rDNA) 注射液]，針對患有生長激素分泌不足 (GHD)，且符合下列兩項條件之一的成人，用於補充內源性生長激素：

- 成年期發病 (AO)：患者因腦下垂體疾病、下視丘疾病、手術、放射療法或創傷，導致生長激素分泌不足或伴隨多重激素分泌不足 (腦下垂體功能低下)；或
- 兒童期發病 (CO)：患者因先天性、遺傳性、後天性或自發性成因，導致兒童期生長激素分泌不足。

兒童期接受過 somatropin 治療且骨骺已閉合的患者，若要繼續以較低劑量 somatropin 治療 (對成年生長激素分泌不足患者之建議劑量)，應重新評估。依據現行標準，這兩群成年生長激素分泌不足之確診，均須進行適當的生長激素激發試驗，但下列兩種情況下例外：(1) 患者因為器質性疾病而發生其他多重腦下垂體激素分泌不足；(2) 患者患有先天性/遺傳性生長激素分泌不足。

劑量及投與方法

劑量必須依患者個別需要來調整，應依患者對於治療的臨床及生化反應來調整劑量。通常建議於每天晚上皮下注射。每次注射部位最好改變以避免脂肪萎縮。處方用藥。

注射方式請參考諾德筆 10 (NordiPen® 10) 的使用手冊。在接觸 Norditropin SimpleXx® 之前，應提醒患者用肥皂和水或消毒劑將手洗淨。無論何時，都請不要劇烈的搖晃 Norditropin SimpleXx®。

一般建議劑量如下：

兒童：

生長激素缺乏：

25-35µg/kg/day 或 0.7-1.0 mg/m²/day

患有慢性腎臟疾病或 Turner 症候群之兒童：

50µg/kg/day 或 1.4 mg/m²/day

small for gestational age (SGA) 之兒童：

33-67 µg/kg/day 或 1.0-2.0 mg/m²/day

- 懷孕週數 > 月經結束後 33 週。
- 出生身高 < -2 標準差。
- 母親 > 150 公分且父親 > 165 公分。
- 身高低於同年齡身高平均值下 2.5 個標準差。
- 體重在同年齡體重 2 個標準差以內。
- 過去 12 個月生長速率低於同年齡之平均值。
- 無青春期之臨床表徵。
- 非生長激素缺乏症，即最高生長激素濃度超過 10 ng/ml
- 女孩染色體核型正常

成人

補充療法：

劑量必須依患者個別需要來調整。建議在開始治療時用較低劑量為 0.1-0.3 mg/day，再依據個人的需要量逐月增加劑量。使用血清中的類胰島素生長因子-I(IGF-I)來作為調整劑量的參考。

為達到定義的治療目標，雌激素充足的女性可能比男性需要較高劑量。口服雌激素替代治療中的女性可能需要增加劑量。劑量需求會隨著年齡下降。維持劑量因人而異，可是很少超過 1.0 mg/day(相當於 3 IU/day)。

禁忌

急重症

因開心手術、腹部手術或多重意外創傷後之併發症而發生急重症，或發生急性呼吸衰竭的患者，禁用藥理劑量之 somatropin。兩項安慰劑對照臨床試驗，對象為加護病房內，患有上述疾病之非生長激素分泌不足的成年患者 (n=522)，顯示接受 somatropin 治療患者 (劑量 5.3-8 mg/day)，相對於接受安慰劑患者，死亡率顯著增加 (41.9% vs. 19.3%) (見警語及使用時之特別注意事項)。

兒童普瑞德威利氏症候群 (Prader-Willi Syndrome)

Somatropin 禁用於嚴重肥胖、有上呼吸道阻塞或睡眠呼吸中止症病史、或患有嚴重呼吸功能不全之普瑞德威利氏症候群患者 (見警語及使用時之特別注意事項)。曾有此類患者使用 somatropin 後猝死的報告 (見警語及使用時之特別注意事項)。Norditropin 不得用於因為確診之遺傳性普瑞德威利氏症候群而導致生長障礙的兒童患者。

活性惡性腫瘤

一般而言，somatropin 禁用於患有活性惡性腫瘤的患者。任何之前存在之惡性腫瘤應為非活性，且在開始 somatropin 治療前已完成惡性腫瘤治療。若有復發活性之證據，應停用 somatropin。由於生長激素分泌不足可能為腦下垂體腫瘤 (或罕見情況下，其他腦部腫瘤) 的早期表徵，開始治療前應排除此類腫瘤。Somatropin 不應用於有任何證據顯示潛藏顱內腫瘤惡化或復發的患者。

糖尿病視網膜病變

Somatropin 禁用於患有活性增生性，或嚴重非增生性糖尿病視網膜病變的患者。

生長板已閉合

Somatropin 不應在生長板已閉合之兒童患者用於促進生長。

過敏

Norditropin SimpleXx® 禁用於已知對 somatropin 或其任何賦形劑過敏的患者。局部反應為最常見的過敏反應。

警語及使用時之特別注意事項

急重症

因開心手術、腹部手術或多重意外創傷後之併發症而發生急重

症，或發生急性呼吸衰竭的患者，使用藥劑量之 somatropin 治療後，曾有死亡率增加的報告（見禁忌）。核准適應症接受補充劑量 somatropin 之患者，伴隨發生上述疾病而繼續使用 somatropin 治療之安全性尚未確立。因此，應衡量急重症患者繼續 somatropin 治療之可能效益和可能風險。

兒童普瑞德威利氏症候群 (Prader-Willi Syndrome)

具有下列一或多項風險因子的兒童普瑞德威利氏症候群患者，開始 somatropin 治療後，曾有死亡報告：嚴重肥胖、有上呼吸道阻塞或睡眠呼吸中止症病史、或原因不明之呼吸道感染。帶有一或多項上述因子的男性患者，風險可能高於女性。普瑞德威利氏症候群患者開始 somatropin 治療前，應評估上呼吸道阻塞和睡眠呼吸中止症的表徵。若使用 somatropin 治療期間，患者出現上呼吸道阻塞（包括出現打鼾或打鼾頻率增加）和/或新發病之睡眠呼吸中止症，應中斷治療。所有接受 somatropin 治療的普瑞德威利氏症候群患者，也應進行有效體重控制，並監測呼吸道感染之表徵，呼吸道感染應儘早診斷並積極治療（見禁忌）。Norditropin 不得用於因為確診之遺傳性普瑞德威利氏症候群，而導致生長障礙的兒童患者。

腫瘤

之前存在腫瘤或因顱內病灶而患有次發性生長激素分泌不足的患者，應定期監測潛藏病程是否惡化或復發。臨床文獻未發現兒童患者的 somatropin 補充療法，和中樞神經系統 (CNS) 腫瘤復發或新的顱外腫瘤之間有任何關係。然而，在兒童期癌症存活患者中，曾有首次腫瘤後接受 somatropin 治療的患者，續發腫瘤風險增加的報告。使用放射線治療首次腫瘤的患者中，顱內腫瘤，尤其腦脊髓膜瘤，是最常見的續發性腫瘤。目前尚不清楚成人患者的 somatropin 補充療法，和中樞神經系統腫瘤復發之間，是否存在任何關係。

應謹慎監測患者的皮膚病灶是否可能發生惡性轉型，亦即，之前存在的痣是否加速生長。

葡萄糖耐受不良及糖尿病

使用 somatropin 治療可能會降低胰島素敏感性，尤其是在易受影響的患者使用較高劑量的情況下。因此，somatropin 治療期間，可能會顯現出之前未診斷出來的葡萄糖耐受不良，及明顯的糖尿病。患者曾有發生新發病之第 2 型糖尿病的報告。因此，所有使用 somatropin 治療的患者，應定期監測血糖濃度，尤其是具有糖尿病風險因子的患者，例如肥胖、透納氏症候群、或糖尿病家族病史。已經罹患第 1 型或第 2 型糖尿病、或葡萄糖耐受不良的患者，使用 somatropin 治療期間，應密切監測。這些患者開始 somatropin 治療時，可能需要調整降血糖藥物的劑量（亦即，胰島素或口服注射藥物）。

顱內高壓

接受 somatropin 藥物治療的少數患者，曾有顱內高壓 (IH) 伴隨視神經乳頭水腫、視力改變、頭痛、噁心和/或嘔吐之報告。症狀通常在開始 somatropin 治療後的頭 8 週內發生。在所有報告案例中，停止治療或減少 somatropin 劑量後，顱內高壓導致的表徵及症狀可迅速排除。

開始 somatropin 治療前，應進行例行的眼底鏡檢查，以確認之前未發生視神經乳頭水腫，且在 somatropin 治療期間應定期檢查。somatropin 治療期間，眼底鏡檢查若發現視神經乳頭水腫，應停止治療。若診斷為 somatropin 誘發之顱內高壓，可在顱內高壓導致的表徵及症狀排除後，以較低劑量重新開始 somatropin 治療。透納氏症候群患者，發生顱內高壓的風險可能較高。

體液滯留

成人接受 somatropin 補充療法期間，可能會頻繁發生體液滯留。體液滯留之臨床表現通常為暫時性，且和劑量有關。

甲狀腺功能低下

未診斷/未治療的甲狀腺功能低下，可能會導致無法達到最佳 somatropin 治療反應，尤其是兒童的生長反應。透納氏症候群

患者，先天發生自體免疫甲狀腺疾病和原發性甲狀腺功能低下的風險較高。生長激素分泌不足的患者，中樞性（次發性）甲狀腺功能低下可能會在 somatropin 治療期間首次出現或惡化。因此，接受 somatropin 治療患者，應定期進行甲狀腺功能檢查，且應在出現表徵時，開始或適當調整甲狀腺激素補充療法。腦下垂體功能低下（多重激素分泌不足）的患者，施用 somatropin 治療時，應密切監測標準激素補充療法。

兒童患者股骨生長板滑脫症

患有內分泌疾病（包括生長激素分泌不足及透納氏症候群）患者，或快速生長中的患者，股骨生長板滑脫症的發生頻率較高。任何兒童患者接受 somatropin 治療期間，若發生跛行，或自訴髖關節或膝蓋疼痛，應仔細進行評估。

兒童患者先前存在之脊椎側彎惡化

快速生長的患者，可能會發生脊椎側彎惡化。由於 somatropin 會增加生長速率，有脊椎側彎病史且接受 somatropin 治療的患者，應密切監測是否發生脊椎側彎惡化。然而，尚未證實 somatropin 會增加脊椎側彎的發生率。包括脊椎側彎在內的骨骼異常，常見於未接受治療的透納氏症候群和努南氏症候群 (Noonan syndrome) 患者。脊椎側彎也常見於未接受治療的普瑞德威利氏症候群 (Prader-Willi syndrome) 患者。醫師應對 somatropin 治療期間可能出現的這些異常保持警覺。

透納氏症候群之中耳炎和心血管疾病

應仔細評估透納氏症候群患者的中耳炎和其他耳疾，因為這些患者發生耳朵和聽力疾病的風險較高。somatropin 治療可能會增加透納氏症候群患者的中耳炎發生率。此外，應密切監測透納氏症候群患者，是否發生心血管疾病（如，中風、主動脈瘤/剝離、高血壓），因為這些患者亦有發生這些疾病的風險。

確認兒童期發病之成人生長激素分泌不足

生長板閉合且在兒童期接受 somatropin 補充療法的患者，應依據「適應症說明 成人」內的條件重新評估，方可繼續以較低劑量使用 somatropin 治療（對成年生長激素分泌不足患者之建議劑量）。

局部及全身性反應

在相同部位重複以皮下注射方式施用 somatropin 時，可能會導致組織萎縮。輪換注射部位可避免這種情況（見劑量及投與方法）。

如同任何蛋白質，可能會發生局部或全身性過敏反應。應告知家長/患者可能發生此類反應，並在發生過敏反應時立即就醫。

實驗室檢查

Somatropin 治療後，血中的無機磷、鹼性磷酸酶、副甲狀腺激素 (PTH) 及 IGF-I 濃度可能會增加。

胰臟炎

接受 somatropin 治療的兒童和成人，曾報告發生罕見的胰臟炎案例，有部份證據顯示，兒童的風險高於成人。已發表的文獻顯示，患有透納氏症候群的女童，風險可能高於其他接受 somatropin 治療的兒童。任何接受 somatropin 治療的患者，均應考量發生胰臟炎的可能性，尤其是發生持續嚴重腹痛的兒童。

交互作用

和糖皮質固醇 glucocorticoid 併用會抑制 somatropin 的生長促進作用。缺乏 ACTH 的患者應謹慎地調整其 glucocorticoid 替代治療之劑量，以避免對 somatropin 的抑制作用。

一項在成人生長激素缺乏患者之交互作用試驗資料顯示，投與 somatropin 會增加化合物被 cytochrome P450 isoenzymes 代謝清除率。化合物如 sex steroids, corticosteroids, anticonvulsants 及 cyclosporine 因 cytochrome P450 3A4 代謝清除率增加，導致這些化合物在血漿中濃度降低。未知此現象之臨床意義。

在開始使用 somatropin 治療後，接受胰島素治療患者的胰島素劑量也許有需要調整。

懷孕及授乳

目前並無足夠經驗於懷孕期間使用 somatropin 治療。懷孕婦女僅可在明確需要時，才給予 somatropin。在授乳期間，somatropin 亦可能會透過乳汁分泌。

對駕駛和使用機械能力之影響

對於駕駛和使用機械之能力並無影響。

不良反應

最嚴重及最常見不良反應

此列表為使用 somatropin 治療期間，最嚴重^b及最常見^a的不良反應：

- ^b具有風險因子之普瑞德威利氏症候群兒童患者猝死，風險因子包括嚴重肥胖、有上呼吸道阻塞或睡眠呼吸中止症病史、及原因不明之呼吸道感染（見**禁忌與警語及使用時之特別注意事項**）。
- ^b兒童期使用放射線治療首次發生之頭部腫瘤並且接受 somatropin 治療的青少年，發生顱內腫瘤，尤其是腦脊髓膜瘤（見**禁忌與警語及使用時之特別注意事項**）
- ^{a,b}無法耐受葡萄糖，包括葡萄糖耐受不良/空腹血糖異常，以及明顯的糖尿病（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^b顱內高壓（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^b顯著糖尿病視網膜病變（見**禁忌**）
 - ^b兒童患者股骨生長板滑脫症（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^b兒童患者先前存在之脊椎側彎惡化（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^a體液滯留，表現為水腫、關節痛、肌肉痛、神經壓迫症候群，包括腕隧道症候群/感覺異常（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^a潛在的中樞性甲狀腺功能不足浮現（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - ^a注射部位反應/皮疹和脂肪萎縮（以及罕見的全身性過敏反應）（見**警語及使用時之特別注意事項**）
 - 胰臟炎（見**警語及使用時之特別注意事項**）

臨床試驗使用經驗

由於臨床試驗在不同條件下進行，針對一種 somatropin 配方進行的臨床試驗期間，觀察到的不良事件發生率，無法和針對第二種 somatropin 配方進行的臨床試驗期間，觀察到的發生率直接比較，而且可能無法反應臨床實務中的不良反應發生率。

患有透納氏症候群兒童之臨床試驗

在兩項治療透納氏症候群兒童達到最終身高的臨床試驗中，最常通報的不良事件為一般兒童疾病，包括類流感疾病、中耳炎、上呼吸道感染、外耳炎、胃腸炎和濕疹。試驗 1 中，中耳炎是最高劑量組最常見的不良事件（0.045-0.067-0.089 mg/kg/day 劑量組為 86.4%，相對於 0.045-0.067 mg/kg/day 組的 78.3%，相對於 0.045 mg/kg/day 組的 69.6%），顯示可能有劑量相關性。值得注意的是，這些中耳炎不良事件中，約 40-50% 為「嚴重」（見**警語及使用時之特別注意事項**）。兩項試驗中，均無患者發生明確的明顯的糖尿病；然而在試驗 1，0.045-0.067 mg/kg/day 組在第 48 個月的空腹血糖異常發生率（n=4/18），高於 0.045 mg/kg/day 組（n=1/20）。兩項試驗中，空腹血糖暫時介於 100 和 126 mg/dL、有時超過 126 mg/dL 之發生率，較高劑量的 Norditropin 組也較高（見**警語及使用時之特別注意事項與不良反應**）。試驗 1 的 2 個高劑量組中，有 3 名患者因為手腳過度生長之相關疑慮而退出。此外在試驗 1 中，0.045 mg/kg/day 組有 2 名患者發生先前存在的脊椎側彎惡化之嚴重不良反應（見**警語及使用時之特別注意事項**）。

低出生體重兒 (SGA) 至 2-4 歲仍無法追上正常生長狀況之臨床試驗

試驗 1 (長期)

在一項多中心，隨機分配，雙盲試驗中，53 名非生長激素分泌不足造成的體型矮小且出生體重時體重不足，生長遲緩的兒童，使用 2 種劑量的 Norditropin® (0.033 或 0.067 mg/kg/day) 治療最多 13 年，直到達到最終身高為止（女童和男童平均治療持續時間，分別為 7.9 年和 9.5 年）。最常通報的不良事件為一般兒童疾病，包括類流感疾病、上呼吸道感染、支氣管炎、腸胃炎、腹痛、中耳炎、咽炎、關節痛和頭痛。可能和 Norditropin® 有關的不良事件為中耳炎、關節痛、頭痛（無確診為良性顱內高壓案例）、男性女乳症及盜汗增加。一名接受 0.067 mg/kg/day 治療 4 年的兒童，通報發生下顎生長不成比例，另一名接受 0.067 mg/kg/day 治療的兒童，發生黑色素細胞痣（見**警語及使用時之特別注意事項**）。並無原先脊椎側彎或股骨生長板滑脫症惡化之明顯報告。治療組之間無明顯差異。此外，兩個治療組中，男童和女童均在適當年紀進入青春期的。因此結論為，長期試驗 1 中，並無和 Norditropin® 治療可能有關係的新不良事件產生。

試驗 2 (短期)

在一項多中心，隨機分配、雙盲、平行分組試驗中，98 名非生長激素分泌不足造成的體型矮小且出生時體重不足，生長遲緩的日本兒童，接受 2 種劑量的 Norditropin® (0.033 或 0.067 mg/kg/day) 治療 2 年，或 1 年未治療。最常通報的不良事件為一般兒童疾病，幾乎與上述試驗 1 通報的不良事件相同。可能和 Norditropin® 有關的不良事件為中耳炎、關節痛和葡萄糖耐受不良。治療組之間無明顯差異。然而，關節痛和暫時性葡萄糖耐受不良，僅發生在 0.067 mg/kg/day 治療組。因此結論為，短期試驗 2 中，並無和基因重組人類生長激素 (rhGH) 治療可能有關係的新不良事件。

如同所有蛋白質藥物，一些患者可能會對蛋白質產生抗體。接受 Norditropin® 治療的 76 名兒童中，18 名 (~24%) 發生抗基因重組人類生長激素抗體。然而，這些抗體似乎不具中和性；依據治療組區分，抗體陽性和抗體陰性兒童，相較於基準點其第 2 年之身高 SDS 變化類似。

在試驗 1 和試驗 2 這兩項試驗中，並無明確的糖尿病新發病案例，沒有任何兒童接受降血糖治療，且並無患者因葡萄糖耐受異常不良事件而退出試驗。試驗 2 中，使用任一劑量的 Norditropin® 治療 2 年，並無兒童連續空腹血糖值介於 100 至 126 mg/dL，或空腹血糖值 > 126 mg/dL。還有，試驗 1 的長期治療期間，平均醴化血色素值有降低的傾向，而在試驗 2 中維持正常。不過在試驗 1 中，4 名接受 0.067 mg/kg/day 的 Norditropin® 治療之兒童，和 2 名接受 0.033 mg/kg/day 的 Norditropin® 治療之兒童，在治療 1 年後，空腹血糖值由基準點的正常，轉為上升（100 至 126 mg/dL 或 > 126 mg/dL）。還有，使用 Norditropin® 治療 1 年和 2 年後，平均空腹血糖和胰島素值的小幅增加（在正常參考範圍內），似乎和劑量有關（見**警語及使用時之特別注意事項與不良反應**）。

在試驗 1 和試驗 2 這兩項試驗中，骨骼並未加速成熟。使用 Norditropin® 長期（試驗 1）和短期（試驗 2）治療後，均發現平均血清 IGF-I SDS 濃度在參考範圍內，隨劑量增加（但包含大量的血清 IGF-I SDS > +2 的兒童）。

成人生長激素分泌不足患者之臨床試驗

在六項最大規模的成人生長激素分泌不足患者的 Norditropin® 試驗中，6 個月安慰劑對照部份，成年期發病之生長激素分泌不足患者中，發生率 ≥5% 的不良事件，列於表 1。接受 Norditropin® 治療患者經常發生周邊水腫、其他類型水腫、關節痛、肌肉痛和感覺異常，且頻率高於安慰劑組。這些類型的不良事件，被認定與 somatropin 的體液蓄積作用有關。一般而言，這些不良事件為輕度及暫時性。在本試驗的安慰劑對照部份，約 5% 之前無糖尿病且接受 Norditropin® 治療的患者，診斷患有明顯的第 2 型糖尿病，安慰劑組並無任何患者罹患糖尿病（見**警語及使用時之特別注意事項與不良反應**）。未偵測到抗生長激素抗體。

值得注意的是，本試驗（在 1990 年代中期完成）中使用的 Norditropin® 劑量，顯著高於目前生長激素研究學會建議的劑量，且極可能導致高於預期的體液滯留和葡萄糖耐受不良相關之不良事件發生率。其他三項安慰劑對照，成年期發病之生長激素分泌不足試驗，以及兩項安慰劑對照，兒童期發病之生長激素分泌不足試驗中，皆觀察到發生率和模式類似的不良事件。

表 1 — 在六個月安慰劑對照臨床試驗中，使用 Norditropin® 治療的成年期發病之生長激素分泌不足患者，整體發生率 ≥5% 之不良事件

不良反應	Norditropin (N=53)		安慰劑 (N=52)	
	n	%	n	%
周邊水腫	22	42	4	8
水腫	13	25	0	0
關節痛	10	19	8	15
腿部水腫	8	15	2	4
肌肉痛	8	15	4	8
感染 (非病毒性)	7	13	4	8
感覺異常	6	11	3	6
骨骼疼痛	6	11	1	2
頭痛	5	9	3	6
支氣管炎	5	9	0	0
類流感症狀	4	8	2	4
高血壓	4	8	1	2
腸胃炎	4	8	4	8
其他無法分類疾病 (不含意外傷害)	4	8	3	6
盜汗增加	4	8	1	2
葡萄糖耐受異常	3	6	1	2
喉炎	3	6	3	6

試驗開放標記階段觀察到的不良事件模式，與上述結果類似。

如同所有治療性蛋白質，有可能產生免疫原性。抗體形成的偵測高度仰賴檢測的靈敏性和專一性。還有，檢測中偵測到的陽性抗體（包括中和抗體）發生率，可能受到數項因素的影響，包括檢測方法、檢體處理、檢體收集時間、併用藥物和潛藏的疾病。基於這些原因，比較 Norditropin® 抗體之發生率，和其他藥物的抗體發生率，可能有誤導之嫌。就生長激素而言，結合能力低於 2 mg/mL 的抗體未曾導致生長減緩。在極少數接受 somatropin 治療的患者中，結合能力高於 2 mg/mL 時，可觀察到生長反應受干擾。

在臨床試驗中，接受 Norditropin® 治療長達 12 個月的生長激素分泌不足兒童患者，接受抗體誘導測試，在 358 名患者中，沒有任何一位產生結合能力高於 2 mg/L 之抗體。這些患者中，有 165 名之前接受過其他 somatropin 配方治療，而 193 名之前未接受過治療。

上市後使用經驗

由於這些不良事件是在規模不明的族群中自發性通報，無法可靠地估計其頻率，或確立和藥物暴露之間的因果關係。上市後調查期間通報的不良事件，與前節臨床試驗使用經驗及最嚴重及最常見不良反應所列的兒童及成人不良事件並無差異。

少數接受 somatropin、somatrem (methionylated rhGH) 和來自腦下垂體之生長激素治療的生長激素分泌不足兒童，曾有發生白血病之報告。不確定這些白血病案例，是否和生長激素治療、生長激素分泌不足本身之病理學、或其他相關治療如放射療法有關。依據現有證據，專家尚無法斷言生長激素治療本身是否會導致這些白血病案例。仍須確立患有生長激素分泌不足兒童之風險(若有)(見禁忌與警語及使用時之特別注意事項與不良反應)

適當使用 somatropin 期間，曾發生下列額外不良事件：頭痛(兒童和成人)、男性女乳症(兒童)和胰臟炎(兒童和成人(見警語及使用時之特別注意事項與不良反應))。曾有發生新發病之第 2 型糖尿病的報告。

過量

短期過量最初會導致低血糖症，隨後則引起高血糖症。此外，somatropin 過量可能引起體液滯留。長期過量可能會造成已知生長激素過剩的巨人症(gigantism)及/或肢端肥大症(acromegaly)之症狀及病症。

藥效學性質

Norditropin SimpleXx® 之主要作用為刺激骨骼和身體的生長，並對身體的代謝過程有重要的影響。

當治療生長激素缺乏症時，會使身體組成正常化。結果使肌肉量增加和脂肪減少。

生長激素大部份的作用是經由類胰島素生長因子-I (IGF-I)而來。IGF-I 可由全身的組織製造，主要來自肝臟。

超過 90% 的 IGF-I 會與結合蛋白(IGFBPs)結合，其中以 IGFBP-3 最為重要。

在壓力期間荷爾蒙的脂質分解和蛋白質保留作用變得特別重要。

由 bone markers 在血中生化值的上升可知生長激素亦會使骨質更新(bone turnover)增加。成人的骨質在開始使用生長激素前幾個月期間會輕微降低，主要是因為明顯的骨質溶蝕作用，然而隨著治療的持續，骨質會增加。

藥物動力學性質

9 位生長激素缺乏之患者在靜脈輸注 Norditropin® (33 ng/kg/min，3 小時)後，發現以下結果：血清半衰期為 21.1 ± 1.7 min，代謝清除率為 2.33 ± 0.58 ml/kg/min，分佈體積為 67.6 ± 14.6 ml/kg。

外觀

Norditropin SimpleXx® 裝在可立即使用的無色玻璃卡式管中(1.5 ml)。Norditropin SimpleXx® 10 mg (藍色)應裝入顏色相配的諾德筆 10 (NordiPen® 10)(藍色)中使用。

貯存之注意事項

置於包裝盒中或使用中已裝入顏色相配之 NordiPen® 的 Norditropin SimpleXx® 必須貯存在 2°C - 8°C 下(存放於冰箱中)。勿冷凍。

已開始使用的 Norditropin SimpleXx® 10 mg/1.5 ml 可在 2°C - 8°C (存放於冰箱中)貯存達 28 天。或者貯存於 25°C 以下達 21 天。請勿使用冰凍過或暴露於極高溫的 Norditropin SimpleXx® 產品。

勿使用超過包裝上所印保存期限的 Norditropin SimpleXx®。

Norditropin[®], SimpleXx[®] 和 NordiPen[®] 是 Novo Nordisk Health Care AG, Switzerland 所擁有的商標

© 2015

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark
Hagedornsvej 1, DK-2820 Gentofte,
Denmark (製劑)
Kirke Vaerloesevej 30, DK-3500 Vaerloese,
Denmark (包裝)



台灣諾和諾德藥品股份有限公司
台北市敦化南路二段 216 號 7F-1
電話 02-2377-2566
傳真 02-2377-0111
網址 www.novonordisk.com.tw