

GONAL-F[®]多剂量制剂自行注射步骤

灵活的给药方式



信任至关重要

美国医生最常开具的重组人促卵泡激素 (r-hFSH)

适应症

GONAL-F[®] 多剂量制剂是一种处方药，含有促卵泡激素 (FSH)。GONAL-F多剂量制剂用于：

不育女性，旨在：

- 帮助健康的卵巢发育 (成熟) 并释放卵子，以助您怀孕
- 在辅助生殖技术 (ART) 计划过程中，促使您的卵巢产生多个卵子 (超过1个卵子)。

不育男性，旨在：

- 帮助精子发育并使其成熟

重要风险提示

如果女性或男性存在如下情况，请勿使用GONAL-F多剂量制剂：

- 若对重组人促卵泡激素或GONAL-F多剂量制剂中的任一成分过敏，请查看患者信息末尾的GONAL-F多剂量制剂成分完整列表。
- 血液中促卵泡激素水平偏高，意味着您的卵巢 (仅限女性) 或睾丸 (仅限男性) 未发挥功能。
- 甲状腺、肾上腺或脑垂体问题未得到控制
- 生殖器官 (子宫、卵巢或睾丸) 或乳房有肿瘤
- 脑部有肿瘤，例如脑垂体或下丘脑肿瘤

如果您是存在以下情况的女性，请勿使用GONAL-F多剂量制剂：

- 子宫或阴道因不明原因异常出血
- 患有不明原因的卵巢囊肿或卵巢过大

在开始使用GONAL-F多剂量制剂之前，请告知您的医疗保健提供者您的身心状况，包括以下状况：

- 您患有或曾经患有哮喘
- 您曾被医疗保健提供者告知有血栓形成风险增加的情况
- 您曾经有过血栓，或您家中的任何人曾经有过血栓
- 您曾接受过腹部手术

对于女性而言：在开始使用GONAL-F多剂量制剂之前，如果存在以下情况，请把其告知您的医疗保健提供者：

- 您曾经有过卵巢扭转情况
- 您曾经或现在患有卵巢囊肿
- 您患有多囊卵巢综合征
- 您已怀孕或自认为可能怀孕。GONAL-F多剂量制剂不适用于孕妇。在开始使用GONAL-F多剂量制剂前，您的医疗保健提供者会为您进行妊娠检测。
- 您正处于哺乳期，目前还不清楚GONAL-F多剂量制剂是否会进入您的母乳。您和您的医疗保健提供者应共同决定您是服用GONAL-F多剂量制剂还是进行母乳喂养，二者不可兼得。
- 您未成年，GONAL-F多剂量制剂不适用于儿童。目前尚不清楚GONAL-F多剂量制剂在儿童中使用是否安全或有效。

请将您服用的所有药物告知医疗保健提供者，包括处方药、非处方药、维生素和草药补充剂。了解您所服用的药物，列出清单，在获取新药时出示给医疗保健提供者和药剂师。

如何使用GONAL-F多剂量制剂？

- 请阅读随GONAL-F多剂量制剂附带的“使用说明”，获取有关正确使用该制剂的信息。
- 严格按照您的医疗保健提供者告知您的方式使用GONAL-F多剂量制剂。
- GONAL-F多剂量制剂采用皮下注射方式给药，可在腹部、上臂或大腿上部的皮下进行注射。
- 在您的医疗保健提供者教会您正确的注射方法之前，请勿在家中自行注射GONAL-F多剂量制剂。
- 按照您的医疗保健提供者的指示更换注射部位。
- 请勿更改剂量或GONAL-F多剂量制剂的计划使用时间，除非医疗保健提供者另有告知。
- 若您错过或漏服了一剂药物，切勿在下一剂加倍剂量。请咨询您的医疗保健提供者以获得指导。
- 在使用GONAL-F多剂量制剂时，您的医疗保健提供者将为您进行血液和尿液激素检测。请遵循医疗提供者的指导，按时接受血液和尿液检测。
- 若您对GONAL-F多剂量制剂的剂量或使用方法有疑问，请致电您的医疗保健提供者。

对女性而言：

您的医疗服务提供者可能会为您的卵巢进行超声波扫描。请务必与医疗服务提供者保持联系，以完成超声波扫描。

如何使用GONAL-F多剂量制剂

在医疗保健提供者教会您正确的注射方法之前，请勿在家中注射GONAL-F多剂量制剂。该制剂用于腹部、上臂或大腿上部皮下注射。每天选择不同部位以减少刺激。

请仔细阅读以下说明。

准备：

开始之前



用药前约30分钟，将药物从冰箱中取出，使其恢复至室温。



用肥皂和水洗手，以保持您所用物品尽量清洁。



把所需全部物品置于干净平整的物体表面。

1 一瓶GONAL-F多剂量制剂

2 一支专为本产品设计的GONAL-F多剂量定制剂量注射器 (IU FSH)

3 一支预装注射用抑菌水 (USP) 的注射器 (含0.9%苯甲醇)

您还需要：

- 两支酒精棉签
- 一个锐器容器

对男性而言：

在使用GONAL-F多剂量制剂期间，您的医疗服务提供者或许会对您的精液进行检测。请务必与您的医疗服务提供者保持联系，以便提供精液样本进行检测。

使用GONAL-F多剂量制剂可能有哪些副作用？

GONAL-F多剂量制剂或许会给女性与男性带来严重副作用，具体包括：

严重过敏反应：曾用过GONAL-F多剂量的女性或男性，再次使用时可能即刻出现严重过敏反应。该反应或许致命。若出现以下症状，请立即停用GONAL-F多剂量制剂并前往附近医院急诊室：

- 呼吸急促
- 面部肿胀
- 皮肤发痒、发红肿块或皮疹 (荨麻疹)

肺部问题：GONAL-F多剂量制剂可能引发严重肺部问题，如肺积液 (肺不张)、呼吸困难 (急性呼吸窘迫综合征) 及哮喘加重。

血栓：GONAL-F多剂量制剂可能会增加血管中出现血栓的机会。血栓可能导致：

- 血管问题 (血栓性静脉炎)
- 中风
- 失去手臂或腿
- 肺部血栓 (肺栓塞)
- 心脏病发作

GONAL-F多剂量制剂可能给女性带来严重副作用，包括：

卵巢过度刺激综合征 (OHSS)。 OHSS是一种严重且常见的副作用。使用GONAL-F多剂量制剂可能引发OHSS，这是一种严重的医疗状况，当卵巢产生过多卵子 (过度刺激) 时可能发生。OHSS可能导致腹部、胸部和心脏区域突然积液，并可能形成血栓。在极少数情况下，OHSS可能导致死亡。停用GONAL-F多剂量制剂后也可能出现OHSS。如果您出现OHSS的症状，包括下列症状，应立即停止使用GONAL-F多剂量制剂并立即联系您的医疗保健提供者。

- 呼吸困难
- 严重的下腹 (骨盆) 区域疼痛
- 体重增加
- 恶心
- 呕吐
- 腹泻
- 尿量减少

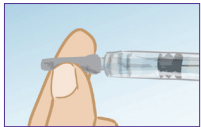
卵巢扭转。 若您存在卵巢过度刺激综合征 (OHSS)、怀孕或曾接受腹部手术等情况，使用GONAL-F多剂量制剂或许会增加卵巢扭转的可能性。卵巢扭转可能引发卵巢血流受阻。

请参见第2页继续的重要风险信息和随附的完整处方信息、患者信息和使用说明 (IFU)。

将粉末和水混合成药物



用拇指取下小瓶的塑料盖，用酒精棉片擦拭小瓶橡胶塞顶部。

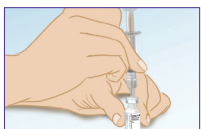


小心地拧开并拉下预装有抑菌水的注射器的保护帽。

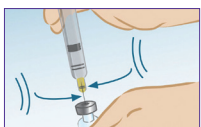
请勿触摸针头，也不要让其接触任何表面。



将小瓶底部朝下置于物体平面上，把针头垂直向下插入，使其穿过小瓶橡胶塞上的中心圆圈。



按压注射器活塞，缓慢将水注入小瓶。



用手指轻轻转动小瓶，直至粉末溶解。勿摇晃。药液全注入后，将手指从注射器柱塞上移开，从小瓶中拔出针头。



立即将针头与注射器丢弃至获得美国食品药品监督管理局批准的锐器容器内。

请勿用此针头或注射器来注射药物。

请查阅常见问题解答，以了解如何安全处理用过的针头、小瓶和注射器。

重要风险提示 (接上页)

卵巢过大。 GONAL-F多剂量制剂可能致使您的卵巢异常增大。卵巢过大的症状包括下腹部(盆腔)腹胀或疼痛。

怀孕和多胞胎分娩。 GONAL-F多剂量制剂或许会增加您怀多胞胎的概率。怀多胞胎且同时分娩，会加大您和宝宝的健康风险。您的医疗保健提供者应告知您怀多胞胎的可能性。

出生缺陷。 经过辅助生殖技术 (ART) 周期出生的婴儿，出生缺陷几率可能更高。您生下有出生缺陷婴儿的几率可能会因以下因素而增加：

- 您的年龄
- 某些精子问题
- 您和您伴侣的遗传背景
- 怀有多胞胎。

异位妊娠 (宫外孕)。 GONAL-F多剂量制剂可能增加宫外孕风险，若您有输卵管问题，此风险更高。出现异位妊娠症状 (包括如下所列症状) 时，请立即联系医疗保健提供者。

- 腹部或盆腔疼痛 (尤其是单侧)
- 肩痛
- 颈部疼痛
- 直肠疼痛
- 恶心和呕吐

流产。 若您曾有受孕困难的经历，那么早期妊娠流产的几率或许会有所增加。

卵巢肿瘤。 若您多次使用过如GONAL-F多剂量制剂这类的药物来怀孕，患卵巢肿瘤 (包含癌症) 的风险或许会增加。

GONAL-F多剂量制剂的常见副作用有：

对女性的副作用：

- 卵巢囊肿
- 头痛
- 卵巢过度刺激综合征 (OHSS)
- 腹痛
- 盆腔疼痛
- 恶心

剂量准备和注射部位



请勿使用含颗粒的GONAL-F多剂量制剂溶液。若发现颗粒，应立即告知医生、护士或药剂师。请避免触摸针头，勿让针头接触物体表面。

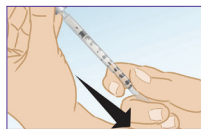
用酒精棉签擦拭小瓶橡胶塞，取下包装材料，小心取下定制剂量注射器针帽。



将小瓶稳稳地放在一个物体平面上，把针头穿过橡胶塞上标记的中心圆圈。



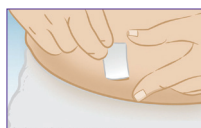
保持针头插入状态，将小瓶倒置，让针头朝向天花板。



缓慢拉回活塞，直至注射器内药液超过处方剂量标记处。



缓缓将柱塞推至规定剂量，直至气泡尽消，针尖现出一滴药液。接着，把注射器针头从小瓶中抽出，重新盖好针帽，置于洁净平面。此时，注射器已备好待用。



选取注射部位，以第二根酒精棉签清洁该处皮肤。

• 腹胀
• 月经期出血
对男性的副作用：

- 皮肤问题
- 乳房增大
- 注射部位疼痛
- 脂溢性皮炎
- 疲劳

若您出现任何不适感或副作用持续不消，请通知您的医疗服务提供者。这些并非GONAL-F多剂量制剂可能引起的全部副作用。如需进一步了解，请咨询您的医疗专业人员或药剂师。

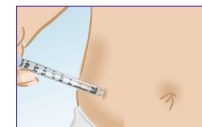
关于副作用的医疗建议，请致电您的医生。您也可以向美国食品药品监督管理局 (FDA) 报告副作用，电话是1-800-FDA-1088。

请查看产品盒中附带的撕页式处方信息、患者信息和GONAL-F多剂量制剂的使用说明书，或访问相关网站获取更多信息。

注射制剂



摘下注射器帽，再用一只手捏住已清洁好的注射部位周围的皮肤。



GONAL-F多剂量制剂经皮下注射给药。将针头整体以90度角插入皮肤，松开捏住的皮肤后缓慢下压柱塞，直至药物全部注入。



从皮肤上拔出针头后，将全部针头、注射器以及药瓶妥善弃置于锐器盒内。切不可重复使用或共用注射器与针头。

关于已使用针头、注射器及药瓶的安全处置方法，请参考常见问题解答。

常见问题解答

如何正确处置给药用品？

所有用过的针头、注射器和小瓶应在使用后立即丢弃在FDA批准的锐器处置容器中。

若您无锐器容器，切勿将散落的针头、注射器及药瓶弃于家用垃圾桶。请使用符合以下条件的容器：

- 由坚固的塑料制成
- 能用紧密贴合且防刺穿的盖子进行密封
- 使用过程中直立稳定
- 防漏
- 正确贴有标签，以警示容器内有危险废物。

有关更多信息，请访问www.fda.gov/safesharpsdisposal。

若我使用了过多的GONAL-F多剂量制剂，我该怎么办？

如果您服用的GONAL-F超过规定量或出现严重腹痛或盆腔疼痛、严重胃部不适、呕吐和体重增加，请联系您的医生。

若我将药置于车内，其历经高温或低温天气后，还能否使用？

GONAL-F多剂量制剂需避光保存。混匀或未混匀的药瓶可在冰箱或室温 (36至77华氏度，即2.2至25摄氏度) 条件下保存。任何混合溶液在28天后必须丢弃。若想了解更多药物储存信息，请致电 Fertility LifeLines™ 生育帮助热线1-866-538-7879 或联系您的医疗保健提供者。



更多帮助

欲观看GONAL-F多剂量制剂 (注射用重组人促卵泡激素) 的注射视频，请扫描二维码。

如需更多帮助资料，请访问 EMDSeronoFertility.com。

处方信息要点

这些要点未涵盖安全有效使用GONAL-F®所需的全部信息。敬请查看GONAL-F®的完整处方信息。

注射用GONAL-F®（促卵泡素 α ），1997年获得美国初步批准可用于皮下注射

适应症和用法

GONAL-F是一种促性腺激素，适用于：

- 对女性而言：
 - 少无排卵性不孕妇女的排卵诱导及怀孕，其不孕原因是功能性的，并非原发性卵巢衰竭。(1.1)
 - 作为辅助生殖技术（ART）周期的一部分，用于发育排卵不孕妇女的多个卵泡。(1.2)
- 对男性而言：
 - 在患有原发性和继发性低促性腺激素性腺功能减退症的不育男性中诱导精子形成，这些男性的不孕原因不是由于原发性睾丸衰竭。(1.3)

剂量和给药

诱导排卵 (2.3)

- 首个周期的起始剂量为每日75国际单位GONAL-F，持续14天，皮下注射。
- 14天后个体化剂量
- 每日的剂量勿超300国际单位

辅助生殖技术（ART）中多卵泡发育 (2.3)

- 首个周期的初始起始剂量-每日150国际单位，皮下注射
- 3至5天后调整剂量，每次调整75至150国际单位
- 每日剂量勿超450国际单位

患有低促性腺激素性腺功能减退症和无精子症的男性 (2.4)

- 与人体绒毛膜促性腺激素（hCG）结合使用。
- 在使用GONAL-F与hCG联合治疗前，每周2至3次单独使用1000至2250 USP单位的hCG进行预处理，以使血清睾酮水平正常，这一过程可能需要3至6个月。
- 血清睾酮正常化后，进行150国际单位GONAL-F皮下注射，每周3次；以及1000 USP单位的hCG（或维持血清睾酮水平在正常范围所需剂量），同样每周3次。

剂型和强度

- 注射用：450国际单位，装在多剂量小瓶中。(3)
- 注射用：1050国际单位，装在多剂量小瓶中。(3)

禁忌

GONAL-F禁用于出现（4）的女性和男性：

- 既往对重组促卵泡激素（FSH）产品或其一种赋形剂过敏
- FSH水平偏高，提示患有原发性性腺衰竭
- 未得到控制的非性腺内分泌病
- 生殖道和辅助器官的性激素依赖性肿瘤
- 垂体或下丘脑肿瘤

GONAL-F也禁用于出现（4）的女性：

- 不明原因的异常子宫出血
- 卵巢囊肿或原因不明的肿大

警告和注意事项

- 超敏反应和过敏反应：若发生，应启动适当治疗，包括支持性措施，并停用Gonal-F（5.1）
- 卵巢过度刺激综合征：若情况严重，应停止使用促性腺激素（包括hCG），并判断女性是否需要住院治疗。治疗以对症治疗为主，如卧床休息、液体和电解质管理以及使用镇痛药。（5.2）
- 肺部和血管并发症：对于存在已知风险因素的女性，需权衡诱导排卵与辅助生殖技术（ART）的利弊。在使用GONAL-F期间或之后，应监测静脉或动脉血栓栓塞事件（5.3%）
- 卵巢扭转：早期诊断及即刻复位可减少因血液供应不足导致的卵巢损伤（5.4）
- 卵巢异常增大：若于GONAL-F治疗的最后一天出现卵巢异常增大情况，请告知女性勿使用hCG，并避免性交（5.5）
- 多胎妊娠和出生：多胎妊娠率取决于移植的胚胎数量。在开始使用GONAL-F治疗之前，需向孕妇及其伴侣说明多胎妊娠及分娩的潜在风险（5.6）
- 对胚胎胎儿毒副作用：告知女性，采用某些辅助生殖技术[（ART）特别是体外受精（IVF）或卵泡浆内单精子注射（ICSI）]后，先天性畸形（出生缺陷）的发生率可能略高于自然受孕。没有证据表明在IVF或ICSI期间使用促性腺激素与先天性畸形风险增加有关（5.7）。
- 异位妊娠：建议接受ART治疗后怀孕且有以下情况的妇女立即就医：腹部/盆腔疼痛（尤其单侧）、肩颈或直肠疼痛，以及恶心呕吐。通过 β -hCG检测和经阴道超声及早确认宫内妊娠（5.8）。
- 自然流产：促性腺激素产品会加大自然流产（流产）风险，不过因果关系尚不明确（5.9）
- 卵巢肿瘤：良性和恶性卵巢肿瘤均见于接受多种药物治疗以控制性卵巢刺激的女性，但因果关系尚未确定（5.10）

不良反应

- 排卵期最常见的不良反应（ $\geq 5\%$ ）
诱导反应有：卵巢囊肿、头痛、腹痛、OHSS、恶心、胀气、疼痛及月经期出血。（6.1）
- ART中多卵泡发展的最常见不良反应（ $\geq 5\%$ ）包括：头痛、恶心、盆腔痛和腹痛。（6.1）
- 参与精子形成诱导的低促性腺激素性腺功能减退男性最常见的不良反应（ $> 5\%$ ）包括：痤疮、注射部位疼痛、疲劳、男性乳房发育症和皮脂溢（6.1）

要报告可疑的不良反应，请联系默克雪兰诺（EMD Serono），电话是1-800-283-8088转5563，或联系美国食品和药物管理局（FDA），电话是1-800-FDA-1088，网站是 www.fda.gov/medwatch。

在特定人群中的使用

- 哺乳期服用：建议不要母乳喂养（8.2）

有关患者咨询信息和FDA批准的患者用药说明，请参见17。

修订日期：2023年11月

完整的处方信息：目录*

- 1 适应症和用法**
 - 1.1 少无排卵性不孕妇女的排卵和妊娠诱导，其不孕原因是功能性的，而非由于原发性卵巢衰竭
 - 1.2 作为辅助生殖技术（ART）周期的一部分，发育排卵不孕妇女的多个卵泡
 - 1.3 在患有原发性和继发性低促性腺激素性腺功能减退症的不育男性中诱导精子形成，这些男性的不孕原因不是由于原发性睾丸衰竭
- 2 剂量和给药**
 - 2.1 重要的剂量和给药信息
 - 2.2 Gonol-F的准备和注射部位的选择
 - 2.3 诱导排卵的剂量
 - 2.4 2辅助生殖技术（ART）周期中促进多卵泡发育的用药剂量
 - 2.5 针对无精子症和原发性或继发性低促性腺激素性腺功能减退症男性，诱导精子发生的剂量
 - 2.6 漏服剂量
- 3 剂型和强度**
- 4 禁忌**
- 5 警告和注意事项**
 - 5.1 超敏反应和过敏反应
 - 5.2 卵巢过度刺激综合征（OHSS）
 - 5.3 肺部和血管并发症
 - 5.4 卵巢扭转
 - 5.5 卵巢异常增大
 - 5.6 多胎妊娠和分娩
 - 5.7 对胚胎胎儿毒副作用
 - 5.8 异位妊娠
 - 5.9 自然流产
 - 5.10 卵巢肿瘤
 - 5.11 实验室检查
- 6 不良反应**
 - 6.1 药物临床试验经历
 - 6.2 药物上市后经历
- 8 在特定人群中的使用**
 - 8.1 怀孕
 - 8.2 哺乳
 - 8.3 具有生殖潜力的女性和男性
 - 8.4 儿童使用
 - 8.5 老年使用
- 10 过量**
- 11 描述**
- 12 临床药理学**
 - 12.1 作用机制
 - 12.2 药效学
 - 12.3 药物代谢动力学
- 13 非临床毒理学**
 - 13.1 致癌作用、诱变作用、生育能力损害
- 14 临床研究**
 - 14.1 诱导排卵
 - 14.2 作为辅助生殖技术（ART）周期的一部分发育多个卵泡
 - 14.3 诱导男性精子形成
- 16 供应方式/储存和处理**
 - 16.1 供应方式
 - 16.2 储存和处理
- 17 患者咨询信息**

*完整处方信息中省略的部分或小节未列出

完整的处方信息

1 适应症和用法

Gonal-F适用于：

- 1.1 少无排卵性不孕妇女的排卵诱导和怀孕，其不孕原因是功能性的，而非由于原发性卵巢衰竭。
- 1.2 作为辅助生殖技术（ART）周期的一部分，发育排卵不孕妇女的多卵泡。
- 1.3 在患有原发性和继发性低促性腺激素性腺功能减退症的不育男性中诱导精子形成，这些男性的不孕原因不是由于原发性睾丸衰竭。

2 剂量和给药

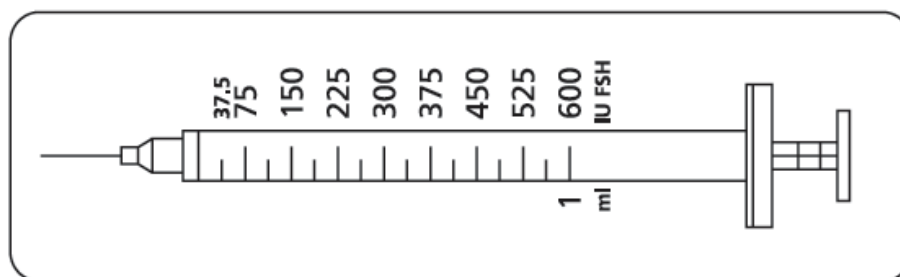
2.1 重要剂量和给药信息

只有具备不孕症治疗经验的医生，才能使用GONAL-F对女性进行治疗。GONAL-F属于促性腺激素产品，可引发女性卵巢过度刺激综合征（OHSS），该综合征可能伴有或不伴有肺部、血管并发症 [见警告和注意事项5.2、5.3] 以及多胞胎情况（见警告和注意事项5.6）。进行促性腺激素治疗时，需配备适当的监测设施 [见警告和注意事项5.11]。应采用GONAL-F的最低有效剂量进行治疗。

请细心注意不孕症的诊断以及GONAL-F治疗候选者的选择 [见剂量和给药（2.3,2.4）]。

2.2 GONAL-F的准备和注射部位的选择

- 装有冻干的多剂量药物的小瓶要冷藏或在室温（2-25摄氏度/36-77华氏度）下保存，并避光。
- 给药前，若溶液和容器条件允许，应目视检查注射药物产品有无颗粒物及变色情况。
- 指导女性和男性使用随附的注射器，在国际单位促卵泡激素（FSH）中校准给药。尺寸为27号的注射器（见下图）单位剂量标记从37.5国际单位到600国际单位FSH，用于GONAL-F多剂量给药。向女性和男性展示如何找到与处方剂量对应的注射器标记。



- 每个GONAL-F多剂量小瓶分别提供450国际单位或1050国际单位的促卵泡素 α
 - **多剂量450国际单位小瓶：**
 - 用1毫升注射用水（0.9%苯甲醇）溶解一个多剂量小瓶（450国际单位）的内容物，USP标准。所得浓度为600国际单位/毫升。
按照指示复溶后，产品将提供相当于6剂75国际单位的剂量。
 - **多剂量1050国际单位小瓶：**
 - 用2毫升注射用水（0.9%苯甲醇）溶解一个多剂量小瓶（1050国际单位）的内容物，USP标准。所得浓度为600国际单位/毫升。按照指示复溶后，产品将提供相当于14剂75国际单位剂量的剂量。
- 28天后丢弃未使用的复溶溶液。
- 按照患者信息和使用说明中所述，在腹部、上臂或大腿进行GONAL-F皮下注射。

2.3 诱导排卵的剂量

在开始使用GONAL-F治疗之前：

- 进行完整的妇科和内分泌评估
- 排除原发性卵巢衰竭
- 排除怀孕的可能性
- 显示输卵管通畅
- 评估男性伴侣的生育状况

给药方案涉及逐步给药，并且针对每位女性进行个体化定制 [见临床研究 (14.1)]。

- 在第一个使用周期中，每日皮下注射75国际单位的GONAL-F起始剂量，持续14天。
- 在随后的治疗周期中，根据女性卵巢对GONAL-F的反应史确定GONAL-F的起始剂量（和剂量调整）。
- 如果在最初的14天后出现卵巢反应，则逐渐调整剂量，最高可达37.5国际单位。
- 如果出现卵巢反应，每7天对剂量进行额外的增量调整，最多37.5国际单位。
- 继续治疗，直到卵泡生长和/或血清雌二醇水平提示足够的卵巢反应。
- 在规划女性的个体化剂量时，请考虑以下几点：
 - 在达到预期的良好效果前提下，使用最低剂量的Gonal-F。
 - 运用合适的GONAL-F剂量调整策略，避免多发卵泡生长及周期取消的情况。
 - GONAL-F的最大个体化剂量为每日300国际单位。
 - 一般来说，治疗时间勿超35天，除非雌二醇升高表明卵泡即将发育。

- 当满足排卵前条件时，施用人绒毛膜促性腺激素（hCG）以促使卵母细胞最终成熟并排卵。人绒毛膜促性腺激素（hCG）（5000 USP单位）应在最后一次GONAL-F给药后的第1天使用。
- 鼓励女性及其伴侣每日性交，从hCG给药前一天开始，直到排卵变得明显。
- 如果卵巢监测显示，在GONAL-F治疗的最后一天，卵巢过度刺激综合征（OHSS）风险增加（如雌二醇大于2000皮克/毫升），则应暂停使用人绒毛膜促性腺激素(hCG) [见警告和注意事项（5.2、5.3、5.5、5.11）]
 - 当OHSS风险增加时，应避免性交 [见警告和注意事项（5.2、5.5）]。
- 安排黄体期的随访。
- 根据女性在前一个周期中的反应，个体化定制在后续周期中给药的初始剂量。
- 与初始周期一样，每日服用的剂量勿超300国际单位的FSH。在最后一次GONAL-F给药后1天施用5000 USP单位的hCG，以完成卵泡发育并诱导排卵。
- 遵循上述建议以尽量减少OHSS的发展机率。

2.4 辅助生殖技术（ART）周期中促进多卵泡发育的用药剂量

在开始使用GONAL-F治疗之前：

- 开展完整的妇科与内分泌评估，明确不孕不育缘由
- 排除身孕的可能性
- 评估男性伴侣的生育状况

给药方案遵循逐步给药方法，并针对每位女性进行个体化定制。

- 从周期第2天或第3天起，每日在皮下注射150国际单位的GONAL-F起始剂量，直至卵泡发育充分，通过超声及血清雌二醇水平的检测来确认。通常，治疗周期不应超过10天。
- 在内源性促性腺激素水平受到抑制的女性中，以每日225国际单位的剂量开始GONAL-F给药。
- 根据女性的卵巢反应调整5天后的剂量，借助超声及血清雌二醇水平测量来确定卵泡生长情况。
- 额外剂量调整的频次不得超过每3-5天一次，或每次调整剂量不得超过75-150国际单位。
- 持续治疗直到卵泡充分发育，随后给予hCG（5000至10000 USP单位）以诱导卵泡最终成熟，为取卵做准备。
- 如果卵巢监测表明GONAL-F治疗最后一天OHSS风险增加，则应停止hCG给药 [见警告和注意事项（5.2、5.3、5.4、5.11）]。
- 每日使用的剂量勿超450国际单位。

2.5 无精子症和原发性或继发性低促性腺激素性性腺功能减退症男性诱导精子发生的剂量：

在开始使用GONAL-F治疗之前：

- 确认无精子症
- 进行全面的医学和内分泌学评估，以排除其它可治的无精子症病因
- 确认低促性腺激素性性腺功能减退症
- 排除原发性睾丸衰竭
- 使血清睾酮水平正常

给药方案遵循逐步给药的方法，并针对每个人进行个体化定制。

- GONAL-F必须与hCG联合使用。
- 在同时使用GONAL-F和hCG治疗之前，需要单独使用hCG进行预处理（每周2至3次，每次1000至2250 USP单位），以使血清睾酮水平正常。
- 单独使用hCG治疗需持续至血清睾酮水平达正常范围，此过程可能需3到6个月。在此期间，或许还要增加hCG剂量，以使血清睾酮水平恢复正常。
- 血清睾酮水平恢复正常后，每周3次皮下注射GONAL-F 150国际单位，每周3次使用1000 USP单位hCG（或将血清睾酮水平维持在正常范围内所需的剂量）。应使用能诱导精子形成的最低剂量的GONAL-F。
- 若无精子症持续存在，则将GONAL-F的剂量增加至最大剂量300国际单位，每周3次给予GONAL-F，时长可达18个月，以形成足够的精子。

2.6 漏用剂量

若女性或男性错过或忘记使用GONAL-F剂量，切勿将下一次剂量加倍。

3 剂型和强度

- 注射用：450国际单位白色冻干粉，装在多剂量小瓶中
- 注射用：1050国际单位白色冻干粉，装在多剂量小瓶中

4 禁忌

GONAL-F禁用于出现以下情况的女性和男性：

- 既往对重组促卵泡激素（FSH）产品或其赋形剂之一过敏。反应包括过敏反应
[见警告和注意事项（5.1）]
- FSH水平偏高，提示存在原发性性腺衰竭
- 存在未得到控制的非性腺内分泌病（例如甲状腺、肾上腺或垂体疾病）
- 生殖道和辅助器官存在性激素依赖性肿瘤
- 有垂体或下丘脑肿瘤

GONAL-F也禁用于出现以下情况的女性：

- 不明原因的异常子宫出血
- 卵巢囊肿或原因不明的肿大

5 警告和注意事项

5.1 超敏反应和过敏反应

据报道，使用上市后的GONAL-F和GONAL-F RFF时，会出现过敏性休克在内的严重全身性超敏反应，症状有呼吸困难、面部水肿、瘙痒和荨麻疹。若发生过敏性休克或其它严重过敏反应，且出现心血管不稳定和/或呼吸窘迫，应启动适当治疗，包括采取支持性措施，并停止进一步使用上述药物。

5.2 卵巢过度刺激综合征（OHSS）

卵巢过度刺激综合征（OHSS）是一种不同于单纯性卵巢增大的医学实体，可能迅速发展为严重的医学事件。OHSS的特征是血管通透性急剧增加，导致液体在腹膜腔、胸部甚至心包中快速积聚。其早期预警信号包括严重盆腔疼痛、恶心、呕吐和体重增加。OHSS的症状有腹痛、腹胀、胃肠道症状（如恶心、呕吐和腹泻）、严重卵巢增大、*[见警告和注意事项（5.6）]*、体重增加、呼吸困难和少尿。临床评估可能显示低血容量、血液浓缩、电解质失衡、腹水、腹血、胸腔积液、胸水、急性肺窘迫和血栓栓塞反应。*[见警告和注意事项（5.4）]*。据报道，肝活检提示肝功能障碍的一过性肝功能检查异常或不伴形态学改变，与OHSS有关。

OHSS发生在促性腺激素治疗停止后，它可以迅速发展，在治疗后约7到10天达到最严重程度。通常随月经来潮而自行缓解。若有迹象显示hCG给药前可能出现OHSS *[参见剂量与用法2.2、2.3]*，应停用hCG。妊娠时OHSS发病更频繁、严重且持久，故hCG给药后至少两周内需评估女性是否患OHSS。

若发生严重的OHSS，应停用促性腺激素，包括GONAL-F和hCG，并考虑该女性是否需住院治疗。治疗以对症为主，总体涵盖卧床休息、液体与电解质管理及必要时的镇痛药。因使用利尿剂会加剧血管内容量减少，故应避免使用，除非在消退晚期（如下所述）。OHSS的管理分以下三个阶段：

- **急性期：**

治疗目的在于防止因血管内容量流失至第三间隙而引发血液浓缩，最大程度降低血栓栓塞及肾脏损伤风险。依据临床需求、液体出入量、体重、血细胞比容、血清与尿电解质、尿比重、尿素氮与肌酐、总蛋白与白蛋白球蛋白比值、

凝血功能检测、心电图监测高钾血症和腹围等情况开展治疗。治疗手段包括有限静脉输液、补充电解质和人血清白蛋白，以实现电解质正常化，并维持可接受且略减的血管内容量。完全纠正血管内容量不足会致使第三间隙积液量增多，因此是不可取的。

- **慢性期:**
如上所述成功管理急性期后，应通过限制钾、钠和液体的摄入来限制第三间隙的过度积液。
- **消退期:**
当第三间隙液回流至血管内腔时，在摄入未增的情况下，可见血细胞容积下降及尿量增多。若肾脏排泄第三间隙液不及其被动员之速，可能引发外周及/或肺水肿。消退期如有必要，可施用利尿剂以缓解肺水肿。

不要清除腹水、胸腔积液和心包液，除非有必要缓解肺窘迫或心包填塞等症状。

OHSS会增加卵巢受伤的风险。避免盆腔检查或性交，以防卵巢囊肿破裂致腹腔积血。以防卵巢囊肿破裂致腹腔积血。

若发生出血且需手术干预，请控制出血并尽量保留卵巢组织。应咨询在治疗该综合征或管理体液与电解质失衡方面有经历的医生。

5.3 肺部和血管并发症

据报道，接受促性腺激素治疗（包括GONAL-F）的女性会出现严重的肺部疾病（如肺不张、急性呼吸窘迫综合征和哮喘加重。）此外，在接受促性腺激素治疗（包括GONAL-F）治疗的女性中，已报道与OHSS相关和独立于OHSS的血栓栓塞事件。血管内血栓形成和栓塞可能起源于静脉或动脉血管，可导致流向关键器官或四肢的血流减少。具有普遍公认的血栓形成危险因素（如个人史、家族史、严重肥胖或易栓症）的女性，在使用促性腺激素治疗期间或之后，发生静脉或动脉血栓栓塞事件的风险可能会增加。这类反应的后遗症包括静脉血栓性静脉炎、肺栓塞、脑梗死、脑血管闭塞（中风）和动脉闭塞导致肢体丧失，心肌梗死很少见。在极少数情况下，肺部并发症和/或血栓栓塞反应会导致死亡。对于有已知危险因素的女性，需要权衡诱导排卵和辅助生殖技术（ART）的好处与风险。值得注意的是，怀孕也会增加血栓形成的风险。

5.4 卵巢扭转

据报道，使用促性腺激素（包括GONAL-F）治疗后会出现卵巢扭转。这或许与卵巢过度刺激综合征（OHSS）、怀孕、既往腹部手术史、过往卵巢扭转病史、既往或现存的卵巢囊肿以及多囊卵巢存在有关。早期诊断并及时进行解旋操作，能够限制因血液供应减少所致的卵巢损伤。

5.5 卵巢异常增大

为了尽量减少GONAL-F治疗可能引起的卵巢异常增大的危害，应采取个体化治疗方案并使用最低有效剂量 [详见剂量和给药 (2.2, 2.3)]。为了降低卵巢过度刺激的风险，重要的是通过超声监测卵巢反应及/或检测血清雌二醇水平 [参见警告和注意事项 (5.12)]。

若在GONAL-F治疗的最后一天出现卵巢异常增大的情况，请勿施用hCG，目的是降低患卵巢过度刺激综合征（OHSS）的风险 [见警告和注意事项 (5.2)]。禁止对排卵后卵巢明显增大的妇女用药，因为卵巢囊肿破裂有造成腹腔积血的危险 [见警告和注意事项 (5.2)]。

5.6 多胎妊娠和分娩

据报道，所有促性腺激素治疗（包括GONAL-F治疗）均可能导致多胎妊娠和分娩。

在GONAL-F的临床试验阶段，接受排卵诱导治疗的女性所产下的活产婴儿中，有20%为多胎分娩；而接受ART治疗的女性，其活产婴儿里多胎分娩的比例达35.1%。在启用GONAL-F治疗前，需向孕妇及其伴侣说明多胎妊娠与分娩可能存在的潜在风险。

5.7 对胚胎胎儿毒副作用

经某些ART治疗（尤指体外受精IVF或卵胞浆内单精子注射ICSI），先天性畸形发生率或略高于自然受孕情形。此略高发病率被认为与父母特征差异（如母体年龄、母体及父系遗传背景、精子特征）以及IVF或ICSI后多胎妊娠发生率较高有关。并无迹象表明在IVF或ICSI期间使用促性腺激素与先天性畸形风险增加存在关联。

5.8 异位妊娠

接受辅助生殖技术（ART）的不孕女性常存在输卵管异常，故通过ART怀孕的女性宫外孕几率或许增加。建议ART后怀孕女性，若出现腹部/盆腔疼痛（尤单侧）、肩颈或直肠痛、恶心呕吐等症状，应即刻就医。借 β -hCG检测与经阴道超声检查，尽早确认是否宫内妊娠。

5.9 自然流产

促性腺激素产品（含GONAL-F）会提高自然流产风险，但因果关系尚未确定。此风险上升可能是潜在不孕因素之一。

5.10 卵巢肿瘤

在接受多种药物治疗进行受控性卵巢刺激的女性中，良性和恶性卵巢肿瘤的报道很少，但因果关系尚未明确。

5.11 实验室检查

在大多数情况下，对女性进行GONAL-F治疗仅促使卵泡增长与发育。在无内源性黄体生成素（LH）激增时，当监测显示卵泡发育成熟，便给予hCG以触发排卵。这可通过单纯超声检查或结合血清雌二醇水平测定来评估。超声与血清雌二醇测量相结合，利于监测卵泡生长、成熟、排卵触发时机，检测卵巢增大，并最大限度降低OHSS及多胎妊娠风险。

排卵的临床确认依据孕酮产生的直接或间接指标，以及排卵的超声证据来获得。

孕酮产生的直接或间接指标：

- 尿液或血清黄体生成素（LH）升高
- 基础体温升高
- 血清孕酮增加
- 基础体温变化后的月经

排卵的超声证据：

- 卵泡塌陷
- 囊尾液
- 与黄体素形成一致的特征
- 分泌性子宫内膜

6 不良反应

以下严重不良反应会在用药说明中的其它部分进行讨论：

- 超敏反应和过敏反应 [见警告和注意事项 (5.1)]
- 卵巢过度刺激综合征 [见警告和注意事项 (5.2)]
- 肺部和血管并发症 [见警告和注意事项 (5.3)]
- 卵巢扭转 [见警告和注意事项 (5.4)]
- 卵巢异常增大 [见警告和注意事项 (5.5)]
- 多胎妊娠和分娩 [见警告和注意事项 (5.6)]
- 对胚胎胎儿的毒副作用 [见警告和注意事项 (5.7)]
- 异位妊娠 [见警告和注意事项 (5.8)]
- 自然流产 [见警告和注意事项 (5.9)]
- 卵巢肿瘤 [见警告和注意事项 (5.10)]

6.1 临床研究经历

鉴于临床试验在广泛变化的条件下开展，故一种药物临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中的不良反应率做比较，且可能无法反映实践中的不良反应率。

女性：

GONAL-F的安全性在4项临床试验中进行了考查，这些试验招募了691名女性 [两项诱导排卵试验（454名女性）和两项ART试验（237名女性）]。

诱导排卵

在美国进行的一项针对少无排卵不孕妇女的随机、开放标签、多中心、活性对照试验中，共有118名少无排卵不育妇女被随机分配到GONAL-F接受GONAL-F诱导排卵和尿泡促卵素对照组。

如表5.0中所列，至少1%接受GONAL-F的女性有不良反应。

表 1：在美国一项促排卵试验中，常见不良反应发生率≥5%

系统器官分类/不良反应	GONAL-F N=118 ^a (288个治疗周期 ^b) n ^c (%)
全身 – 通常情况	
疼痛	6 (5.1%)
中枢和周围神经系统	
头痛	12 (10.2%)
肠胃系统	
腹痛	9 (7.6%)
恶心	7 (5.9%)
胀气	7 (5.9%)

女性生殖系统	
月经间期出血	6 (5.1)
卵巢过度刺激	8 (6.8%)
卵巢囊肿	17 (14.4%)

^a接受GONAL-F治疗的女性总数

^b每位女性进行最多3个治疗周期的治疗

^c出现不良反应的女性人数

在辅助生殖技术 (ART) 周期过程中发育多个卵泡

在美国开展的一项随机、开放标签、活性对照试验里，56名正常排卵的不孕妇女被随机分组，接受GONAL-F与促卵泡素对照，此试验是ART（体外受精（IVF）或卵胞浆内单精子注射（ICSI）周期）的一部分。所有女性在刺激前均接受促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂进行垂体降调节。至少2%的女性出现不良反应，详见表5.0。

表 2：在美国ART试验中，常见不良反应发生率≥5%

系统器官分类/不良反应	GONAL-F (n=56 ^a) N ^b (%)
中枢和周围神经系统	
头痛	7 (12.5%)
肠胃系统	
腹痛	3 (5.4%)
恶心	4 (7.1%)
女性生殖系统	

盆腔疼痛	4 (7.1)
------	---------

^a接受GONAL-F治疗的女性总数

^b出现不良反应的女性人数

精子发生的诱导:

在3项开放标签、非随机、多中心、多国、递增剂量临床试验（试验1、2和3）中，开展了GONAL-F诱导原发性或继发性低促性腺激素性腺功能减退症男性精子形成的安全性试验。这些试验涉及76名成年男性（年龄16至48岁），他们患有原发性或继发性低促性腺激素性腺功能减退症（定义为血清睾酮<100纳克/毫升，FSH和LH较低或正常）以及无精子症（精子浓度<0.1x10⁶/毫升）。在入组的76名男性中，有63名接受了GONAL-F治疗。

在这些试验中，一名50岁的男性患者接受了9个月的Gonal-F治疗，出现了男子女性型乳房的不良反应，需要手术切除乳房组织。病理报告显示男子女性型乳房，无异型性。

没有因不良反应而停药。

在试验1、2和3中， ≥ 2 患者在使用Gonal-F治疗期间出现不良反应。见表3。

表3. 无精子症和原发性或继发性促性腺功能低下的男性，在试验1、2和3中接受Gonal-F诱导生精中出现的常见不良反应

	N = 63
	n (%)
粉刺	17 (27)
注射部位疼痛	7 (11)
男性乳房发育症	4 (6)
皮脂溢	3 (5)
疲劳	6 (10)
性欲下降	2 (3)

6.2 上市后经历

除临床试验报告的不良事件外，GONAL-F上市后使用期间还报告了以下不良反应。因这些反应是不确定规模人群中自愿报告的，所以无法可靠确定其频率及与GONAL-F的因果关系。

全身 – 通常情况： 超敏反应，含过敏反应

呼吸系统： 哮喘加重

血管疾病： 血栓栓塞

8 在特定人群中的使用

8.1 怀孕

风险总结

GONAL-F不适用于孕妇。

某些辅助生殖技术，尤其是体外受精（IVF）或卵胞浆内单精子注射（ICSI），其先天性畸形发生率或许稍高于自然受孕。这种略高的发病率被认为与父母特征差异有关（如母亲年龄、父母遗传背景、精子特征），且IVF或ICSI后多胎妊娠发生率更高。没有人类数据表明单独使用促性腺激素（包括GONAL-F）或作为IVF或ICSI周期的一部分使用会增加先天性畸形风险。

使用促性腺激素产品（包含GONAL-F）的女性，其自然流产风险有所增加。

动物研究中，妊娠时持续使用重组人促卵泡素会减少活胎数，并导致分娩困难和时间延长。未发现致畸作用。

据估算，在美国普通民众里，妊娠时出现严重出生缺陷与流产的自然发生率分别为2%-4%和15%-20%，此数据在临床上获得广泛认可。

数据

人类数据

关于暴露妊娠，有限数量的数据表明，促性腺激素对控制性卵巢刺激后的妊娠、胚胎或胎儿发育、分娩或产后发育无不良作用。

动物数据

在利用大鼠进行重组人促卵泡素（FSH）胚胎发育研究中，给药时间处于器官形成期时，母鼠分娩困难且时间延长呈剂量依赖性增加。当剂量达基于体表面积算出的最低临床剂量（75国际单位）的5倍和41倍时，都出现吸收（胚胎早期死亡后被母体吸收）、植入前及植入后早期死亡和死胎数量的剂量依赖性增加。在利用大鼠进行重组人促卵泡素（FSH）产前/产后发育研究中，给药从妊娠中期至哺乳期，接受41倍最低临床剂量（基于体表面积计算）的母鼠均出现分娩困难且时间延长现象，同时伴有母鼠死亡和与该现象相关的死胎。而在5倍最低临床剂量下给药的母鼠和子代未观察到此毒性。

8.2 哺乳

无数据显示母乳中存在GONAL-F，亦无数据显示GONAL-F对母乳喂养婴儿或产奶量有影响。鉴于哺乳期分泌的催乳素会抑制卵巢对刺激治疗的反应性，故建议女性在接受GONAL-F治疗期间不要进行母乳喂养。

8.3 具有生殖潜力的女性和男性

因为GONAL-F不适用于孕妇，所以在给女性施用GONAL-F之前，请确认妊娠试验阴性 [*见剂量和给药 (2.3, 2.4)*]。

8.4 儿科使用

儿科患者的安全性和有效性尚未确定。

8.5 老年使用

GONAL-F在绝经后妇女中的安全性和有效性尚未确定，在该人群中不适用。

10 过量

在使用GONAL-F过量的女性中观察到卵巢过度刺激综合征（OHSS）和多胎妊娠 [见警告和注意事项（5.2、5.6）]。

11 描述

促卵泡素 α （Follitropin alfa）是一种促性腺激素 [人促卵泡素（hFSH）]，是由中国仓鼠卵巢（CHO）细胞系通过重组DNA技术合成的一种糖蛋白激素。它具有双聚体结构，包含两个糖蛋白亚基（ α 和 β ）。 α 和 β 亚基分别含有92和111个氨基酸残基，它们的一级结构和三级结构与人促卵泡素的结构无明显差异。其分子量约为31千道尔顿（ α 亚基约为14千道尔顿， β 亚基约为17千道尔顿）。

注射用GONAL-F（促卵泡素 α ）是一种无菌冻干粉，用于复溶后进行皮下注射。

每瓶多剂量GONAL-F含有450国际单位（33微克）或1050国际单位（77微克）促卵泡素 α 和非活性成分磷酸氢钠（0.89毫克）、磷酸二氢钠（0.39毫克）和蔗糖（30毫克）。可在冻干前用磷酸和/或氢氧化钠调节pH值。用提供的1毫升注射用抑菌水（0.9%苯甲醇，USP标准）复溶后，所得浓度为600国际单位/毫升，pH值约为6.5至7.5。

在目前的储存条件下，GONAL-F可能含有高达10%的氧化促卵泡素 α 。

12 临床药理学

12.1 作用机制

GONAL-F可刺激未出现原发性卵巢衰竭的女性卵巢中卵泡生长。若要在无内源性促黄体生成素（LH）高峰时促使卵泡最终成熟并引发排卵，需在使用GONAL-F后，依据对患者的监测结果，当卵泡发育达到足够程度时，给予人绒毛膜促性腺激素（hCG）。

当与hCG联合给药时，GONAL-F可刺激低促性腺激素性腺功能减退症男性的精子形成。

12.2 药效学

在健康志愿者接受GONAL-F治疗期间，血清抑制素、雌二醇和总卵泡体积随时间变化呈现一定规律性，但不同女性间差异显著。药物药效滞后于血清中促卵泡素（FSH）浓度变化，其中血清抑制素水平变化延迟最短，停用GONAL-F后其水平迅速下降；卵泡生长延迟最为明显，即便停用GONAL-F且血清中促卵泡素（FSH）水平下降后，卵泡体仍持续生长。卵泡最大体积与抑制素和雌二醇峰值水平的相关性优于与促卵泡素（FSH）浓度的相关性，抑制素水平升高是卵泡发育的早期指标。

在以固定剂量（在前5天内保持不变）以及随后以调整剂量使用GONAL-F的情况下，促卵泡素（FSH）血清水平被发现不能很好地预测卵泡生长速率。治疗前血清中的高FSH水平可能预示着较低的卵泡生长速率。

尽管男性间的差异较大且健康男性志愿者在接受GONAL-F给药时没有降调节，但在整个给药期间，抑制素水平达到了一个稳定值后又恢复到了基线水平。

12.3 药代动力学

对健康且垂体已降调节的女性志愿者、健康成年男性志愿者以及接受体外受精和胚胎移植（IVF/ET）且垂体已降调节的女性，予以GONAL-F皮下注射后，测定单剂量与稳态浓度下促卵泡素 α 的药代动力学特性。在皮下注射GONAL-F后促卵泡素 α 的药代动力学参数见表4。

表 4：促卵泡素 α 的药代动力学参数（平均 \pm 标准差）

受试者	女性			男性	
	健康女性志愿者		接受IVF/ET的女性	健康男性志愿者	
剂量（IU）	单剂量 （150 IU）	多剂量 （7 x 150 IU）	多剂量 （5 x 225 IU）	单剂量 （225 IU）	多剂量 （7 x 225 IU）
一般信息					
AUC（IU*hr/L）	176 \pm 87	187 \pm 61 ^a	---	220 \pm 109	186 \pm 23 ^a
C _{max} （IU/L）	3 \pm 1	9 \pm 3	---	2.5 \pm 0.8	8.3 \pm 0.9
吸收					
绝对生物利用度（%）	66 \pm 39	---	---	---	---
T _{max} （hr）	16 \pm 10	8 \pm 6	---	20 \pm 14	10.7 \pm 6.7
分布					
表观分布容积（L）	-----	---	10 \pm 3	---	---
消除情况^b					
终末消除半衰期（t _{1/2} ）（hr） ^c	24 \pm 11	24 \pm 8	32	41 \pm 14	32 \pm 4
CL/F（L/hr） ^d	-----	---	0.7 \pm 0.2	0.86 \pm 0.48	0.90 \pm 0.12

AUC=浓度-时间曲线下面积；CL/F=表观清除率；C_{max}=血清浓度峰值；T_{max}=C_{max}的时间；t_{1/2}=半衰期；V_d=分布容积

^a 稳态AUC_{144小时-168小时}（每日第7次皮下注射后）

^b 促卵泡素 α 代谢尚未在人类中进行研究。

^c 皮下注射后促卵泡素 α 的消除率取决于吸收率。

^d 表观清除率与健康志愿者的消除率相当。

特定人群

体重

卵泡促卵泡素 α 的吸收率随着体重指数（BMI）的增加而降低。

药物相互作用研究

尚未开展评估促卵泡素 α 的药物相互作用潜力的研究。

13 非临床毒理学

13.1 致癌作用、诱变作用、生育能力损害

关于GONAL-F的致癌性潜力，尚未对动物开展长期研究。不过，促卵泡素 α 在一系列用于评估其潜在遗传毒性的测试中，均未呈现出致突变活性，这些测试涵盖细菌和哺乳动物细胞突变试验、染色体畸变试验以及微核试验。

有报道称，在长期暴露于药物剂量范围（大于或等于40国际单位/千克/天，大于或等于5倍最低临床剂量75国际单位）内的促卵泡素 α 的大鼠中，生育能力受损，具体表现为生育能力下降。

14 临床研究

14.1 诱导排卵

在美国开展的一项随机、开放标签、多中心、活性对照试验中，评估了GONAL-F的安全性与有效性，针对少无排卵性不孕症患者展开。受试者随机接受GONAL-F（皮下注射）或对照尿促性素产品（肌肉注射）。

主要疗效指标为排卵率。共232名女性参与，其中118名使用GONAL-F，114名使用尿促性素，治疗周期最长可达三个。

表5总结了至少接受一个周期GONAL-F治疗女性的排卵结果。

表 5：诱导排卵试验中的累积排卵率和临床妊娠率

周期	Gonal-F (n=118)	
	累积 ^a 排卵百分比	累积 ^d 临床妊娠率
第1周期	58% ^b	13% ^c

第2周期	72% ^c	25% ^c
第3周期	81% ^c	37% ^c

^a 确定每位女性在第1、2和3周期的累积比率

^b 与基于双侧 95%置信区间、意向性治疗分析的对照重组人促卵泡素相比，具有不劣效性。

^c 次要疗效指标。该试验无法证明这些指标存在差异。

^d 临床妊娠定义为：在注射人绒毛膜促性腺激素（hCG）后第34至36天，经超声检查发现胎儿囊（不论有无胎心搏动）的情况。

在GONAL-F组中，44名女性成功实现临床妊娠，其中22.7%的女性未足月妊娠，63.6%的女性产下单胎婴儿，13.7%的女性产下双胞胎或多胞胎。

另一项随机、开放标签、多国、多中心、活性对照试验在经充分克罗米芬柠檬酸盐治疗却未排卵或受孕的少无排卵性不孕女性中展开。第1周期累积排卵百分比这一主要疗效结果，与表5中美国排卵诱导试验的结果相近。

14.2 采用辅助生殖技术（ART）周期中的多卵泡发育：

在美国开展的一项随机、开放标签、多中心、活性对照试验，对GONAL-F在ART中的疗效予以评估。此试验针对接受多卵泡刺激以进行体外受精（IVF）和胚胎移植（ET）的排卵、不孕妇女展开。所有女性于随机分组前接受促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂以实现垂体降调节，随后分别给予GONAL-F（n = 56）或对照尿促卵泡素产品（n = 58）。主要疗效终点为hCG给药当日成熟排卵前卵泡的数量。该试验未能证实次要结局存在差异。

表6总结了单次IVF周期使用GONAL-F进行控制性刺激的治疗结果。

表 6： GONAL-F在排卵妇女体外受精试验中的治疗结果

	Gonal-F (n=56)
在注射人绒毛膜促性腺激素（hCGa）当天，直径≥14毫米的卵泡平均数量（n = 50）	7.2
每位患者所获卵母细胞的平均数量 ^b （n=49）	9.3
施用hCGb当天的平均血清E2（pg/mL）（n=46）	1221
平均治疗持续时间（天）（范围） ^b （n=56）	10.1（5-15）
每次尝试的临床妊娠率 ^b （n=56）	20%
每次胚胎移植 ^b 的临床妊娠率 ^c （n=47）	23%

^a 主要疗效结局

^b 次要疗效结局。该试验无法证明这些结局的差异。

^c 临床妊娠定义为在hCG给药后第34-36天经超声检查发现胎儿囊（不论有无胎心搏动）的情况。

在GONAL-F组中，11名女性成功实现临床妊娠，其中36.3%未足月分娩，36.3%产下单胎，27.3%产下多胞胎。

在非美国地区开展了一项针对排卵不孕女性的随机、开放标签、多国、多中心研究。在用GnRH激动剂进行垂体降调节后，女性被随机分配接受皮下注射GONAL-F（60名女性）或接受肌肉注射尿促卵泡素（63名女性）。主要疗效参数是hCG给药当天成熟排卵前卵泡的数量。在hCG给药当天成熟排卵前卵泡的主要疗效结果中，单个IVF周期中的情况与表6所示美国ART试验的主要疗效结果相似。

14.3 诱导男性精子形成

GONAL-F与人绒毛膜促性腺激素（hCG）联合给药对诱导低促性腺激素性腺功能减退症男性精子发生的疗效，在三项开放标签、非对照、非随机、多中心、多国、剂量递增的临床试验（试验1、2和3）中得到确定。这些试验针对78名原发性或继发性低促性腺激素性腺功能减退症（定义为血清睾酮<100纳克/毫升且FSH和LH低或正常）及无精子症（精子浓度<0.1x10⁶/毫升）患者展开。入组男性在研究开始时需具备正常血清皮质醇和催乳素水平以及正常甲状腺功能；21岁以下男性须确诊嗅觉丧失或记录骨龄>15岁方可参与。入组男性先接受3至6个月hCG注射预处理使血清睾酮水平正常，再接受18个月GONAL-F和hCG治疗。

在参加试验的78名男性中，63名男性接受了GONAL-F和hCG治疗。

受试人群的特征如表7所示。

表 7. 试验1、2和3中的受试人群特征

	试验1 N=32	试验2 N=10	试验3 N=36
中位年龄（范围） （岁）	26（16-48）	37（26-48）	30（20-44）
种族 n（%）			
白人	31（97）	7（70）	31（86）
亚裔	1（3）	3（30）	3（8）
非裔美国人	0	0	0
其他	0	0	2（6）
既往接受过促性腺素（FSH）或GnRH* 激动剂**（%）	0	5（50）	4（11）
平均（标准差）睾丸体积（毫升）***	2（1）	5（3）	4（1）
嗅觉缺失患者（即确诊为卡伦曼综合征者）的比例N（%）	12（37）	2（20）	13（36）

*促性腺激素释放激素（GnRH）

**在试验1中禁止使用。

***在试验1中，睾丸平均体积需小于4毫升，在试验3中则需小于6毫升。试验2中并未把睾丸大小作为入组的依据。

所有试验的主要疗效指标是使用Gonal-F治疗期间男性达到精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的比例，而男性伴侣的妊娠（临床和化学）情况为次要终点指标。接受至少一剂Gonal-F治疗且至少进行一次随访评估的男性的疗效结果见表8和表9。

表 8：接受Gonal-F治疗且精子密度达到 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的男性比例

	试验1 (n=26)	试验2 (n=8)	试验3 (n=29)
精子浓度是否 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{毫升}$			
是	12 (46.2%)	5 (62.5%)	20 (80%)
否	14 (53.8%)	3 (37.5%)	5 (20%)
遗漏数据			4
95%置信区间	(26.6% - 66.6%)	(24.5% - 91.5%)	(40.7% - 82.8%)

表 9：渴望生育的男性伴侣的妊娠结局

	试验1 (n=7) *	试验2 (n=10) *	试验3 (n=26) **
怀孕	6 (86%)	3 (30%)	5 (19%)
怀孕未足月	1 (14%)	1 (10%)	2 (8%)
单胎足月活产	5 (71%)	2 (20%)	3 (11%)

*N反映了在入组时有伴侣且希望怀孕的男性伴侣数量，因为并非所有入组男性都寻求生育帮助。

达到精子密度 $\geq 10^6 \times 10^6/\text{毫升}$ 所需时间总结在表10中。

表 10：接受Gonal-F治疗的男性达到精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{毫升}$ 所需时间

	试验1 (n=26)	试验2 (n=8)	试验3 (n=29)
达到精子浓度男性的数量 (%) n	12 (46)	5 (62)	22 (76)
精子浓度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{毫升}$ 所需时间 (月) 中位数	12.4	9.1	9
范围	(2.7 - 18.1)	(8.8 - 11.7)	(2.8 - 18.2)

16. 提供方式/储存和处理

16.1 提供方式

注射用GONAL-F（促卵泡素 α ）以无菌白色冻干粉形式提供，采用多剂量小瓶包装，每瓶含量为450国际单位或1050国际单位。

提供以下包装演示：

NDC 44087-9030-1 - 一瓶含450国际单位促性腺激素释放激素的多剂量小瓶，一支预装有1毫升稀释用注射用水（注射用抑菌水）的注射器（符合USP标准，含0.9%苄醇），以及6个以促卵泡素单位（IU FSH）校准的给药注射器，配备固定27号x0.5英寸针头。

NDC 44087-9070-1 - 一瓶含1050国际单位促性腺激素释放激素的多剂量小瓶，一支预装有2毫升稀释用注射用水（注射用抑菌水）的注射器（符合USP标准，含0.9%苄醇），以及10个以促卵泡素单位（IU FSH）校准的给药注射器，配备固定27号x0.5英寸针头。

16.2 储存和处理

将小瓶冷藏于2至8摄氏度（36至46华氏度）之间，或储存于20至25摄氏度（68至77华氏度）之间的室温下。

将复溶液冷藏于2至8摄氏度（36至46华氏度）之间，或置于20至25摄氏度（68至77华氏度）之间的室温下，且需在28天后丢弃未使用部分。避光 [见剂量和给药 (2.2)]。

17 患者咨询信息

建议男性和女性患者阅读美国食品药品监督管理局（FDA）批准的患者用药说明（患者须知及使用指南）

超敏反应和过敏反应

若出现超敏反应的任何体征或症状，建议女性和男性患者停用GONAL-F，并立即就医 [见警告和注意事项 (5.1)]。

卵巢过度刺激综合征

告知女性患者在使用GONAL-F时，存在OHSS风险 [见警告和注意事项 (5.2) 及OHSS相关疾病]，包括肺部与血管并发症 [见警告和注意事项 (5.3)]、卵巢扭转 [见警告和注意事项 (5.4)]。若出现此类情况，建议女性及时就医。

卵巢异常增大

告知女性GONAL-F治疗可能引发与异常卵巢增大相关的危害。若在GONAL-F治疗最后一天出现卵巢异常增大情况，请告知女性不要使用hCG，并避免性交 [见警告和注意事项 (5.5)]。

多胎妊娠和分娩

在开始使用GONAL-F治疗之前，告知女性及其伴侣多胎妊娠和分娩的潜在风险 [见警告和注意事项 (5.6)]。

对胚胎胎儿毒副作用

告知女性，采用某些辅助生殖技术 [(ART) 特别是体外受精 (IVF) 或卵胞浆内单精子注射 (ICSI)] 后，先天性畸形 (出生缺陷) 的发生率可能略高于自然受孕后的发生率 [见警告和注意事项 (5.7)]。

异位妊娠

告知接受辅助生殖技术 (ART) 治疗的女性，这些治疗可能会使异位妊娠的发生率升高，尤其是输卵管存在异常的女性。告知怀孕后出现以下症状的女性需立即就医：腹部/盆腔疼痛 (特别是单侧疼痛)、肩部、颈部或直肠疼痛，以及恶心和呕吐 [见警告和注意事项 (5.8)]。

自然流产

告知女性，促性腺激素产品 (含GONAL-F) 会加大自然流产风险。不过，因果关系尚不明确，风险上升或许是潜在不孕症的诱因之一 [见警告和注意事项 (5.9)]。

哺乳

建议女性不要哺乳，因为哺乳期间催乳素的分泌可能会导致对Gonal-F卵巢刺激的反应不足 [参见特定人群用药 (8.2)]。

GONAL-F多剂量的剂量和使用

指导女性与男性按正确用法和用量服用GONAL-F [参见剂量与给药2.3、2.4、2.5]。告诫勿擅自更改剂量或给药时间表，除非经医疗保健提供者指示。

接受GONAL-F治疗的患者的持续时间和必要监测

在开始使用GONAL-F治疗前，请告知女性和男性治疗所需的时间投入及监测程序 [见剂量和给药 (2.3、2.4、2.5) 和警告与注意事项 (5.11)]。

关于漏服的说明

告知女性与男性，若错过或忘记服用一剂GONAL-F，不应将下一剂加倍，且需致电医疗保健提供者获取进一步剂量说明。

制造商：

EMD Serono, Inc.,

Rockland, MA 02370 U.S.A.

(美国马萨诸塞州罗克兰市

默克雪兰诺公司，邮编

0237)

美国许可证号1773

修订日期：2023年11月

2023年11月修订