

自行注射GONAL-F® Multi-Dose的步骤

弹性的给药方法



信任非常重要

在美国处方中使用最多的r-FSH (促卵生长激素)。

适应症

GONAL-F® Multi-Dose是一种含有促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 的处方药。GONAL-F Multi-Dose用于:

不孕妇女:

- 帮助健康的卵巢发育 (成熟) 并排卵以帮助您怀孕
- 作为辅助生殖科技 (Assisted Reproductive Technology, ART) 计划的一部分, 使卵巢制造多个 (超过1个) 卵子

不育男性:

- 帮助发育和产生成熟的精子

重要风险信息

如果您是以下情况的女性或男性, 请勿使用GONAL-F Multi-Dose:

- 对重组人体FSH或GONAL-F Multi-Dose中的任何成分过敏。关于GONAL-F Multi-Dose成分的完整列表, 请查阅患者信息的最后部分。
- 您的血液中FSH水平很高, 表明您的卵巢 (仅限女性) 或睾丸 (仅限男性) 根本不起作用
- 患有无法控制的甲状腺、肾上腺或脑下垂体问题
- 性器官 (子宫、卵巢或睾丸) 或乳房有肿瘤
- 脑部有肿瘤, 例如脑下垂体或下视丘中的肿瘤

如果您是以下情况的女性, 请勿使用GONAL-F Multi-Dose:

- 不明原因的子宫或阴道异常出血
- 不明原因的卵巢囊肿或卵巢肥大

在您开始使用GONAL-F Multi-Dose之前, 请告知您的医疗保健提供者您的所有身体状况, 包括您是否:

- 目前或曾经有哮喘
- 医疗保健提供者已告知您的血栓 (血栓形成) 风险增加
- 曾经有过血栓 (血栓形成), 或者您家中的任何人曾经有过血栓 (血栓形成)
- 做过胃 (腹部) 手术

对于女性: 在您开始使用GONAL-F Multi-Dose之前, 请告知您的医疗保健提供者您是否:

- 卵巢扭曲 (卵巢扭转)
- 您的卵巢曾经或现在有囊肿
- 患有多囊卵巢疾病
- 怀孕或认为自己可能怀孕。GONAL-F Multi-Dose不适用于孕妇。在您开始使用GONAL-F Multi-Dose之前, 您的医疗保健提供者会给您进行妊娠测试。
- 正在哺乳。目前尚不清楚GONAL-F Multi-Dose是否会进入您的母乳。您和您的医疗保健提供者应在使用GONAL-F Multi-Dose或母乳喂养之间作出决定。您不得两者同时进行。
- 不是成年人。GONAL-F Multi-Dose不适用于儿童。目前尚不清楚GONAL-F Multi-Dose对儿童是否安全或有效。

向您的医疗保健提供者说明您服用的所有药物, 包括处方药, 非处方药, 维生素和草本补品。了解您所用的药物。保留一份药物清单, 以便在您获得新药时向您的医疗保健提供者和药剂师出示该清单。

我应如何使用GONAL-F Multi-Dose?

- 阅读GONAL-F Multi-Dose随附的“使用说明”, 了解关于正确使用GONAL-F Multi-Dose的信息。
- 完全按照您的医疗保健提供者的指示使用GONAL-F Multi-Dose。
- GONAL-F Multi-Dose通过皮下注射给药。您可以在胃 (腹部)、上臂或大腿的皮肤下注射GONAL-F Multi-Dose。
- 在您的医疗保健提供者教您正确的注射方法之前, 请勿在家中注射GONAL-F Multi-Dose。
- 按照您的医疗保健提供者向您展示的方式改变您的注射部位
- 请勿改变您的剂量或您计划使用GONAL-F Multi-Dose的时间, 除非您的医疗保健提供者告诉您
- 如果您错过或忘记使用一次剂量, 请勿在下一次使用双倍剂量。请咨询您的医疗保健提供者
- 当您使用GONAL-F Multi-Dose时, 您的医疗保健提供者将进行血液和尿液激素检测。确保跟进您的医疗保健提供者, 在要求您做血液和尿液检测时进行检测。
- 如果您对剂量或如何使用GONAL-F Multi-Dose有任何疑问, 请致电您的医疗保健提供者。

女性:

您的医疗保健提供者可能会对您的卵巢进行超声波检查。确保跟进您的医疗保健提供者对您进行超声波检查。

如何使用GONAL-F Multi-Dose

在您的医疗保健提供者教您正确的注射方法之前, 请勿在家中注射GONAL-F Multi-Dose。GONAL-F Multi-Dose用于在胃 (腹部) 区域、上臂或大腿的皮肤下注射。每天选择一个不同的注射部位, 尽量减少刺激。

请仔细阅读以下说明。

准备: 在开始之前



使用前大约30分钟从冰箱中取出药物, 使它温热至室温。



使用肥皂和清水洗净双手, 让您使用的物品尽量保持干净。



将所需的任何物品放在干净、平坦的表面上:

- 1 一个GONAL-F Multi-Dose的药瓶
- 2 专为本产品设计的GONAL-F Multi-Dose自订剂量注射器(IU FSH)

- 3 一个预先填充的注射用抑菌水注射器, USP (0.9%苯甲醇)

您还需要:

- 两个酒精棉签
- 一个锐器容器

男性:

当您使用GONAL-F Multi-Dose时, 您的医疗保健提供者可能会检测您的精液。确保跟进您的医疗保健提供者, 以提供精液样本进行检测。

GONAL-F Multi-Dose有哪些可能的副作用?
GONAL-F Multi-Dose可能对女性和男性造成严重副作用, 包括:

严重的过敏反应。过去使用过GONAL-F Multi-Dose的女性或男性在再次使用GONAL-F Multi-Dose时可能会立即产生严重的过敏反应。这种严重的过敏反应可能会导致死亡。如果您有以下任何严重过敏反应症状, 请停止使用GONAL-F Multi-Dose并立即前往最近的医院急诊室:

- 气促
- 脸部肿胀
- 皮肤发痒、红肿或皮疹 (荨麻疹)

肺部问题。GONAL-F Multi-Dose可能会导致严重的肺部问题, 包括肺部积液 (肺不张)、呼吸困难 (急性呼吸窘迫综合征) 和哮喘恶化。

血栓。GONAL-F Multi-Dose可能会增加您的血管中出现血栓的几率。血栓会导致:

- 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 Multi-Dose可能对女性造成严重副作用, 包括:

卵巢过度刺激症候群 (OHSS)。OHSS是一种既严重又常见的副作用。使用GONAL-F Multi-Dose可能会导致OHSS。OHSS是一种严重的病症, 当您的卵巢产生过多的卵子 (过度刺激) 时可能会发生这种情况。OHSS会导致胃部、胸部和心脏区域突然积液, 并可能导致血栓形成。在极少数情况下, OHSS会导致死亡。停止使用GONAL-F Multi-Dose后也可能发生OHSS。如果您有OHSS症状, 请停止使用GONAL-F Multi-Dose并立即致电您的医疗保健提供者, 包括:

- 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

卵巢扭曲 (扭转)。如果您已经有某些状况, 例如OHSS、怀孕和之前的腹部手术, GONAL-F Multi-Dose可能会增加您的卵巢扭曲的几率。

请参阅第2页上的重要风险信息 (续) 以及随附的完整处方信息、患者信息和使用说明 (IFU)。

将药粉与水混合，配制成药液



用拇指掀开药瓶的塑料盖，然后用酒精棉片擦拭小瓶塞子的顶部。



小心扭动并拉开预装抑菌水注射器的保护盖。
请勿触碰针头或是让针头接触到任何表面。



将药瓶竖直，底部放在平坦的表面上，将针头垂直向下插入药瓶橡胶塞上标记的中间圆圈。



按下注射器柱塞，将水缓慢注入药瓶。当所有的水都注入药瓶后，将手指从注射器柱塞上移开，然后从药瓶中取出针头。



用手指轻轻转动药瓶，直到粉末溶解。**切勿摇晃。**当所有的水都注入药瓶后，将手指从注射器柱塞上移开，然后从药瓶中取出针头。



立即将针头和注射器抛弃（处置）到 FDA 批准的锐器容器中。
请勿使用此针头或注射器注射您的剂量。
请参阅常见问题解答 (FAQ)，了解如何处置使用过的针头、药瓶和注射器。

重要风险信息 (续)

卵巢扭曲可能会导致流向卵巢的血流中断。

卵巢肥大。 GONAL-F Multi-Dose可能会导致您的卵巢异常肥大。卵巢肥大的症状包括下腹部（骨盆）区域的腹胀或疼痛。

多胎妊娠和多胎分娩。 GONAL-F Multi-Dose可能会增加您怀孕1个以上胎儿的几率。怀孕并一次生育超过1个婴儿会增加您和婴儿的健康风险。您的医疗保健提供者应告诉您多胞胎的几率。

先天缺陷。 ART周期后出生的婴儿出现出生缺陷的机会可能会增加。您生下先天缺陷婴儿的几率可能会增加，具体取决于：

- 您的年龄
- 某些精子问题
- 您和您伴侣的遗传背景
- 多胎妊娠

异位妊娠（宫外孕）。 GONAL-F Multi-Dose可能会增加您的子宫外异常怀孕的几率。如果您还有输卵管问题，宫外孕的几率则会增加。如果您有异位妊娠的症状，请立即致电您的医疗保健提供者，包括：

- 胃痛或骨盆痛，尤其是一侧疼痛

- 肩痛
- 颈痛
- 直肠疼痛
- 恶心和呕吐

流产。 如果您怀孕有困难，您失去早孕的几率可能会增加。

卵巢肿瘤。 如果您在怀孕前多次使用GONAL-F Multi-Dose等药物，则可能会增加患有卵巢肿瘤（包括癌症）的几率。

GONAL-F Multi-Dose的常见副作用包括：

女性：

- 卵巢囊肿
- 头痛
- OHSS
- 胃痛
- 骨盆疼痛
- 恶心
- 肠气
- 月经之间出血

准备剂量和注射部位



如果GONAL-F Multi-Dose液体溶液含有任何颗粒，则请勿使用。请立即向您的医生、护士或药剂师报告。**请勿触碰针头或是让针头接触到任何表面。**用酒精棉签擦拭药瓶的橡胶塞子。取下包装纸并小心地将针帽从定制剂量注射器上取下。



将药瓶稳固地放在平坦的表面上，并将针头插入橡胶塞子标记的中间圆圈。



在不取下针头的情况下，将药瓶倒置，以将针头指向天花板。



慢慢拉回柱塞，直到注射器内的填充量略超过您规定剂量的标记。



慢慢将柱塞推至您的规定剂量，直到所有气泡消失并且针尖上出现一滴液体。然后，从药瓶中取出注射器针头，重新盖上针头并放在干净、平坦的表面上。现在已准备好注射器进行给药。



选择一个注射部位。使用第二个酒精棉签清洁所选部位的皮肤。

男性：

- 皮肤问题
- 乳房增大
- 注射部位疼痛
- 皮脂溢出
- 疲倦

如果您有任何困扰您或不会消失的副作用，请告诉您的医疗保健提供者。上述并非GONAL-F Multi-Dose所有可能的副作用。如需更多信息，请咨询您的医疗保健提供者或药剂师。

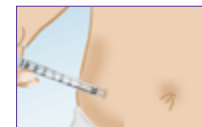
请致电您的医生，以咨询关于副作用的医疗建议。您可以致电**1-800-FDA-1088**向FDA报告副作用。

请参阅随附于本易撕纸垫和产品纸盒中的**GONAL-F Multi-Dose完整处方信息、患者信息和IFU，或者在线访问。**

注射您的剂量



取下针头的盖子，然后用一只手捏起注射部位周围之前清洁过的皮肤。



GONAL-F Multi-Dose通过皮下注射给药。将整根针头以90°角插入皮肤，然后松开捏住的皮肤。慢慢地将活塞向下压，直到所有药物注射完毕为止。



将针头从皮肤上取下，并将所有针头、注射器和药瓶妥善弃置于锐器容器。请勿重复使用或共用注射器或针头。

请参阅常见问题解答 (FAQ)，了解如何处置使用过的针头、注射器和药瓶。

常见问题解答

我要如何适当地处置医疗产品？

所有使用过的针头、注射器和药瓶应在使用后立即弃置于FDA批准的锐器处置容器中。

如果您没有锐器容器，**请勿将松脱的针头、注射器和药瓶丢弃在家用垃圾桶中。**相反，请使用符合下列条件的容器：

- 使用耐用塑料制成
- 可通过贴合、耐穿刺盖子盖紧
- 使用期间可保持直立和稳定
- 防止渗漏
- 适当标示，警告容器内含危险废弃物

了解更多信息，请访问：www.fda.gov/safesharpsdisposal。

如果我使用了过多的GONAL-F Multi-Dose，该怎么办？

如果您使用超过规定量的GONAL-F或在胃或骨盆区域出现剧烈疼痛或胀气、严重胃部不适、呕吐和体重增加，请联系您的医生。

如果在炎热或寒冷的天气期间，我把药物放在车中，这样还能使用药物吗？

GONAL-F Multi-Dose必须避光保存。药瓶（混合或未混合）可以存放在冰箱中，也可存放在36°F和77°F之间的室温下。28天后，请安全丢弃任何混合溶液。关于存放药物的更多信息，请致电1-866-538-7879联系Fertility LifeLines™支持服务，或联系您的医疗保健提供者。



更多支持

扫描QR码以观看GONAL-F Multi-Dose（注射用卵泡激素）的注射影片

更多支持材料，请访问
EMDSeronoFertility.com。

处方信息要点

以下要点并未包含安全有效地使用 GONAL-F®所需的全部信息。

参见完整的 Gonol-F®处方信息

GONAL-F® (促卵泡素 α 注射液)，用于皮下注射 首次在美国批准时间：1997 年

近期重大变更

用量与用法	2020 年 12 月
禁忌 (4)	2020 年 12 月
警告与注意事项	
超敏反应与过敏反应 (5.1)	2020 年 12 月
卵巢过度刺激综合症 (OHSS)(5.2)	2020 年 12 月
肺部和血管并发症 (5.3)	2020 年 12 月
卵巢扭转 (5.4)	2020 年 12 月
卵巢异常增大 (5.5)	2020 年 12 月
胚胎与胎儿毒性 (5.7)	2020 年 12 月
异位妊娠 (5.8)	2020 年 12 月
自然流产 (5.9)	2020 年 12 月
卵巢肿瘤 (5.10)	2020 年 12 月

适应症与用途

GONAL-F 是针对以下人群的一种促性腺激素：

- 女性受治疗者：
 - 对于因功能性而非原发性卵巢功能衰竭所致的少/无排卵不孕女性受治疗者，可诱导排卵并达到妊娠目的。(1.1)
 - 对于有排卵不育女性受治疗者，可作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分以刺激多个卵泡发育。(1.2)
- 男性受治疗者：
 - 在不育原因并非原发性睾丸衰竭的原发性和继发性低促性腺素性功能减退症不育男性受治疗者中诱导精子生成。(1.3)

用量与用法

诱导排卵 (2.3)

- 第一个周期的初始起始剂量 - 每天给予 75 国际单位 GONAL-F 皮下给药，持续 14 天
- 14 天后根据个体调整剂量
- 每天使用剂量不得超过 300 国际单位

辅助生殖技术 (ART) 刺激多卵泡发育 (2.3)

- 第一个周期的初始起始剂量 - 每天皮下给药 150 国际单位
- 3 至 5 天后调整剂量，每次调整 75 至 150 国际单位
- 每天使用剂量不得超过 450 国际单位

低促性腺素性功能减退症和无精症男性受治疗者 (2.4)

- 与 hCG 结合给药。
- 在进行 GONAL-F 和 hCG 联合治疗之前，单独进行 hCG (1,000 至 2,250 USP 单位，每周两至三次) 预处理，以达到正常的血清睾酮水平，这可能需要 3 - 6 个月。
- 血清睾酮恢复正常后，给予 150 国际单位的 GONAL-F 皮下注射以及 1,000 USP 单位的 hCG (或将血清睾酮水平维持在正常范围所需剂量)，每周 3 次。

剂型与规格

- 注射：每 mL 600 国际单位，450 国际单位多剂量瓶支装。(3)
- 注射：每 mL 600 国际单位，1050 国际单位多剂量瓶支装。(3)

禁忌

存在以下情况的男性和女性受治疗者禁止使用 GONAL-F (4)：

- 对重组 FSH 产品或其任何辅料有既往过敏史
- FSH 水平高，提示存在原发性性腺衰竭
- 未得到控制的非性腺内分泌疾病
- 生殖道和附属器官的性激素依赖性肿瘤
- 脑垂体或下丘脑肿瘤

存在以下情况的女性受治疗者也忌用 GONAL-F (4)：

- 不明原因的子宫异常出血
- 不明原因的卵巢囊肿或增大

警告与注意事项

- 超敏反应与过敏反应：一旦出现反应，开始相应治疗，包括支持性措施，并停用 Gonol-F (5.1)
- 卵巢过度刺激综合症：如果情况严重，停用促性腺激素 (包括 hCG)，并确定该女性受治疗者是否需要住院。主要给予对症治疗，包括卧床休息、体液和电解质管理以及使用镇痛剂 (5.2)
- 肺部和血管并发症：对于存在公认风险因素的女性受治疗者，需要在排卵诱导和 ART 的益处与存在风险之间进行权衡。使用 GONAL-F 期间或之后，监测静脉或动脉血栓栓塞事件 (5.3)
- 卵巢扭转：如能提早诊断发现并进行扭转矫正，就能限制由于供血量减少而导致的卵巢损伤 (5.4)
- 卵巢异常增大：如果 GONAL-F 治疗的最后一天卵巢异常增大，应告知女性受治疗者切勿使用 hCG，并避免行房 (5.5)
- 多胎妊娠期与分娩：多胎分娩率取决于移植胚胎的数量。在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前应告知女性受治疗者及其伴侣存在多胎妊娠期与生育的潜在风险 (5.6)
- 胚胎与胎儿毒性：告知女性受治疗者，使用某些辅助生殖技术 [(ART) 尤其是体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗后发生先天性畸形 (出生缺陷) 的几率可能会略高于自然受孕的相应几率。无证据表明在 IVF 或 ICSI 治疗期间使用促性腺激素会增加先天性畸形的风险 (5.7)
- 异位妊娠：建议 ART 后怀孕女性受治疗者，若出现腹部/骨盆疼痛 (特别是一侧疼痛)；肩、颈或直肠疼痛；恶心和呕吐等症状，立即就医。尽早通过 β-hCG 检测和经阴道超声确认是否存在宫内妊娠 (5.8)
- 自然流产：使用促性腺激素产品时发生自然流产 (小产) 的风险会增加，但因果关系尚未确定 (5.9)
- 卵巢肿瘤：先前接受过多种药物治疗控制卵巢刺激的女性受治疗者中，均报告有良性和恶性卵巢肿瘤，但因果关系尚未确定 (5.10)

不良反应

- 排卵诱导最常见不良反应 (≥5%) 包括：卵巢囊肿、头痛、腹痛、OHSS、恶心、肠胃气胀、疼痛和经间出血。(6.1)
- ART 刺激多卵泡发育最常见的不良反应 (≥5%) 包括：头痛、恶心、骨盆痛和腹痛。(6.1)
- 参与精子生成诱导的低促性腺素性功能减退男性受治疗者最常见的不良反应 (>5%) 包括：痤疮、注射部位疼痛、疲劳、男性乳腺增生和皮脂溢 (6.1)

如需报告可疑不良反应，请拨打 **1-800-283-8088** 分机号 **5563** 与 **EMD Serono** 联系，或通过 **1-800-FDA-1088** 或者 www.fda.gov/medwatch 与 **FDA** 联系。

参见 **17** 患者咨询信息与经 **FDA** 批准的患者标签

修订日期：**2020** 年 **12** 月

—————特殊人群用药—————

- 哺乳期女性受治疗者：不建议母乳喂养 (8.2)

处方完整信息：目录*

1	适应症与用途	5.10	卵巢肿瘤
1.1	对于因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的少/无排卵不孕女性受治疗者，可诱导排卵和妊娠。	5.11	实验室检测
1.2	对于有排卵不孕女性受治疗者，多个卵泡发育作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分。	6	不良反应
1.3	在不育原因并非原发性睾丸衰竭的原发性和继发性低促性腺素性功能减退症的男性受治疗者中诱导精子生成。	6.1	临床研究经验
2	用量与用法	6.2	上市后经验
2.1	用量与用法重要信息	8	特殊人群用药
2.2	GONAL-F 制备及注射部位的选择	8.1	妊娠
2.3	排卵诱导的建议剂量	8.2	哺乳期
2.4	作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多卵泡发育的剂量	8.3	具有生殖潜能的女性受治疗者和男性男性受治疗者
2.5	无精症和原发性或继发性低促性腺素性功能减退男性受治疗者诱导精子生成的剂量：	8.4	儿科用药
2.6	错过注射	8.5	老年用药
3	剂型与规格	10	药物过量
4	禁忌	11	描述
5	警告与注意事项	12	临床药理
5.1	超敏反应与过敏性反应	12.1	作用机制
5.2	卵巢过度刺激综合症 (OHSS)	12.2	药效学
5.3	肺部和血管并发症	12.3	药代动力学
5.4	卵巢扭转	13	非临床毒理学
5.5	卵巢异常增大	13.1	致癌作用、诱变作用、生育力损害
5.6	多胎妊娠期与生育	14	临床研究
5.7	胚胎与胎儿毒性	14.1	诱导排卵
5.8	异位妊娠	14.2	作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多卵泡发育：
5.9	自然流产	14.3	男性生精诱导
		16	供应规格/储存与搬运
		16.1	供应规格
		16.2	储存与搬运
		17	患者建议信息

*未在此列出处方完整信息中略去的章节

处方完整信息

1 适应症与用途

GONAL-F 适用症：

- 1.1 对于因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的少/无排卵不孕女性受治疗者，可诱导排卵和妊娠。
- 1.2 对于有排卵不孕女性受治疗者，多个卵泡发育作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分。
- 1.3 在不育原因并非原发性睾丸衰竭的原发性和继发性低促性腺素性功能减退症的男性受治疗者受治疗者中诱导精子生成。

2 用量与用法

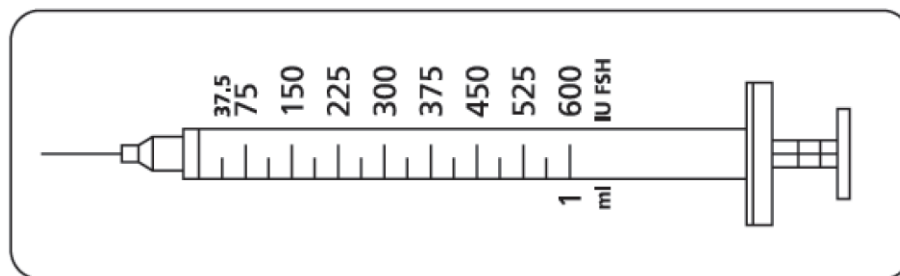
2.1 用量与用法重要信息

只能由不孕症治疗经验丰富的医生用 GONAL-F 对女性受治疗者进行治疗。GONAL-F 是一种促性腺激素产物，可导致伴有或不伴有肺部或血管并发症[请参阅“警告与注意事项”(5.2, 5.3)]以及多胎[请参阅“警告与注意事项”(5.6)]女性受治疗者出现卵巢过度刺激综合症 (OHSS)。使用促性腺激素进行治疗需要合适的监测设施[请参阅“警告与注意事项”(5.11)]。应使用最低有效剂量的 GONAL-F。

慎重对待不孕症的诊断和 GONAL-F 治疗候选药物的选择[请参阅用量与用法 (2.3, 2.4)]。

2.2 GONAL-F 制备及注射部位的选择

- [1 于冷藏或室温条件下 (2°-25°C / 36°-77°F) 存放并避光保存冻干的多剂量小瓶。(2°- 25°C /36°-77°F)并避光存放冻干多剂量瓶装。
- 只要溶液和容器条件允许，在给药前应目视检查肠外用药是否存在颗粒物质和变色。
- 应指导男性受治疗者与女性受治疗者使用以 FSH 国际单位校准的配套注射器进行给药。27 号注射器 (见下图) 的单位计量标记为从 37.5 国际单位至 600 国际单位 FSH，用于 GONAL-F Multi-Dose 注射。应指导男性和女性受治疗者取特定剂量的 GONAL-F Multi-Dose。向男性和女性受治疗者说明如何找到与规定剂量相对应的注射器标记。



- 每支 GONAL-F Multi-Dose 瓶分别输送 450 国际单位或 1050 国际单位促卵泡素 α
 - **Multi-Dose 450 国际单位瓶装药：**
 - 用 1 mL 注射用抑菌水（0.9% 苯甲醇）(USP) 溶解一瓶（450 国际单位）Multi-Dose 内容物。所得浓度会是 600 国际单位/mL。按指示重配后，产品将输送相当于六个 75 国际单位的剂量。
 - **Multi-Dose 1050 国际单位瓶装药：**
 - 用 2 mL 注射用抑菌水（0.9% 苯甲醇）(USP) 溶解一瓶（1050 国际单位）Multi-Dose 内容物。所得浓度会是 600 国际单位/mL。按指示重配后，产品将输送相当于十四个 75 国际单位的剂量。
- 28 天后请丢弃未使用的重配溶液。
- 按照患者信息和使用说明的规定，在腹部、上臂或大腿上皮下注射 GONAL-F。

2.3 排卵诱导的建议剂量

在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前：

- 进行全面的妇科以及内分泌评估
- 排除原发性卵巢衰竭
- 排除妊娠的可能
- 确认输卵管通畅性
- 评估男性伴侣的生育能力情况

该剂量方案有若干步，并且依每位女性受治疗者的个人情况有所不同[请参阅“临床研究”(14.1)]。

- 在第一个用药周期中应采用每天皮下给药 75 国际单位 GONAL-F 的开始剂量，持续 14 天。
- 后续治疗周期中 GONAL-F 的起始剂量（以及剂量调整）应根据女性卵巢对 GONAL-F 的反应史。
- 在最初的 14 天后可根据卵巢反应增调剂量，最多增加 37.5 国际单位。
- 之后每隔 7 天根据卵巢反应增调剂量，最多增加 37.5 国际单位。
- 治疗应一直持续到卵泡生长情况以及/或者血清雌二醇水平表明卵巢反应充分。
- 在视个人情况为女性受治疗者安排剂量时应考虑以下几点：
 - 使用符合预期良好效果最低剂量的 Gonal-F。
 - 调整 GONAL-F 剂量时要适量，防止多卵泡生长和取消周期。
 - 最大个体化 GONAL-F 剂量为每日 300 国际单位。
 - 治疗一般不应超过 35 天，除非雌二醇升高表明即将完成卵泡发育。
- 达到排卵期前的条件后，应进行人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 给药以诱导卵母细胞最后成熟以及排卵。在用完最后一剂 GONAL-F 后的第一天给予人绒毛膜促性腺激素 (hCG, 5,000 USP 单位)。
- 从 hCG 给药的前一天到出现明显排卵迹象的整个期间，应鼓励女性受治疗者与其伴侣每天行房。
- 如果卵巢监测发现在 GONAL-F 治疗的最后一天出现卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 风险增加（例如雌二醇高于 2,000 pg/mL），则不予 hCG[请参阅“警告与注意事项”(5.2, 5.3, 5.5, 5.11)]。
 - 若发生 OHSS 的风险增加，则应避免行房[请参阅“警告与注意事项”(5.2, 5.5)]。

- 在黄体期安排随访。
- 根据女性受治疗者在前一周期的反应，在随后周期中视个体化情况调整初始剂量。
- 和在初始治疗周期一样，每日剂量不得大于 300 国际单位 FSH。在最后一剂 GONAL-F 之后的第 1 天给药 5,000 USP 单位的 hCG，以完成卵泡发育并诱导排卵。
- 请遵照以上建议，在最大程度上减少发生 OHSS 的几率。

2.4 作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多卵泡发育的剂量

在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前：

- 进行全面的妇科以及内分泌评估，并就不孕原因进行诊断
- 排除妊娠的可能
- 评估男性伴侣的生育能力情况

该剂量方案逐步实现，并且依每位女性受治疗者的个人情况有所不同。

- 从治疗周期的第 2 或第 3 日开始，每日给予 150 国际单位 GONAL-F 皮下给药作为起始剂量，直到通过超声波以及血清雌二醇水平测定确定卵泡已充分发育。在大多数情况下，治疗时间不应超过十天。
- 对于内源性促性腺激素水平受到抑制的女性受治疗者，应采用每日 225 国际单位作为 GONAL-F 的初始给药剂量。
- 5 天后适当调整剂量，基于女性受治疗者的卵巢反应，通过超声波评定卵泡生长情况并测定血清雌二醇水平进行确定。
- 剂量调整频度不应超过每 3-5 天一次，并且每次调整时剂量的增加不应超过 75-150 国际单位。
- 治疗应一直持续到卵泡充分发育明显，然后进行 hCG（5,000 至 10,000 USP 单位）给药以诱导最终卵泡成熟，为卵母细胞回收做准备。
- 如果卵巢监测发现在 GONAL-F 治疗的最后一天出现 OHSS 风险增加，则不予 hCG 给药[请参阅“警告与注意事项”(5.2, 5.3, 5.4, 5.11)]。
- 每天使用剂量不得超过 450 国际单位。

2.5 无精症和原发性或继发性低促性腺素性功能减退男性受治疗者诱导精子生成的剂量：

在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前：

- 确定是否有无精症
- 进行彻底的医学和内分泌评估，排除其他可治疗性无精症病因
- 确定是否有性腺功能低下性腺功能减退症
- 排除原发性睾丸衰竭的可能性
- 恢复正常血清睾酮水平

该剂量方案逐步实现并且依每位男性受治疗者的个人情况有所不同。

- GONAL-F 必须与 hCG 结合给药。
- 在进行 GONAL-F 和 hCG 联合治疗之前，需要进行 hCG（1,000 至 2,250 USP 单位，每周两至三次）单一预处理，将血清睾酮恢复到正常水平。
- 应继续只进行 hCG 治疗，直到血清睾酮水平达到正常范围，这一过程可能需要 3 到 6 个月的时间。在此期间可能还需要增加 hCG 剂量，以达到正常的血清睾酮水平。

- 血清睾酮水平恢复正常后，每周 3 次给予 150 国际单位的 GONAL-F 皮下注射，每周 3 次给予 1,000 USP 单位的 hCG（或将血清睾酮水平维持在正常范围所需剂量）。应使用能够诱导精子生成的最低 GONAL-F 剂量。
- 如果无精症仍然存在，可加大 GONAL-F 剂量，最多至 300 国际单位的最大剂量，每周三次。GONAL-F 给药需要长达 18 个月，以实现充分精子生成。

2.6 错过注射

如果女性受治疗者或男性受治疗者错过或忘记一剂 GONAL-F 注射，请勿在下次注射时将剂量加倍。

3 剂型与规格

- 注射：每 mL 600 国际单位，450 国际单位多剂量瓶支装
- 注射：每 mL 600 国际单位，1050 国际单位多剂量瓶支装

4 禁忌

存在情况的男性和女性受治疗者禁忌 GONAL-F：

- 对重组 FSH 产品或其任何辅料有既往过敏史。反应包括过敏反应 [请参阅 *Marketing and Precautions /5.1*]
- FSH 水平高，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疾病（例如甲状腺、肾上腺或脑垂体失调）
- 生殖道和附属器官的性激素依赖性肿瘤
- 脑垂体或下丘脑肿瘤

同时，存在以下情况的女性受治疗者忌用 GONAL-F：

- 不明原因的子宫异常出血
- 不明原因的卵巢囊肿或增大

5 警告与注意事项

5.1 超敏反应与过敏性反应

根据上市后体验，报道过使用 GONAL-F 和 GONAL-F RFF 后有出现严重的全身性超敏反应（包括过敏性反应）。症状包括呼吸困难、面部水肿、瘙痒以及风疹。发生了全身性过敏或其他严重过敏性反应时应进行适当治疗，包括出现心血管不稳定以及/或者呼吸窘迫时采取支撑措施，并且应停止使用本药。

5.2 卵巢过度刺激综合症 (OHSS)

卵巢过度刺激综合症 (OHSS) 是区别于无并发症卵巢增大的病情，其可能会迅速发展为严重的医疗事件。OHSS 的特征是血管通透性显著增加，从而可导致腹膜腔、胸腔甚至可能是心包迅速积液。发生 OHSS 的早期危险迹象包括严重的盆腔疼痛、恶心、呕吐以及体重增加。关于 OHSS 病例已报道腹痛、腹部膨胀，以及恶心、呕吐和腹泻等胃肠道症状、严重的卵巢增大 [请参阅“警告与注意事项” (5.6)]、体重增加、呼吸困难以及少尿症状。进行临床评估时可能会发现血容量过低、血液浓缩、电解质失衡、腹水、腹膜出血、胸腔积液、水胸、急性肺窘迫以及血栓栓塞反应 [请参阅“警告与注意事项” (5.4)]。据报道与 OHSS 相关的还包括肝功能试验中提示存在肝功能障碍的一过性异常，可能伴有通过肝活检发现的形态学变化。

OHSS 在停止促性腺激素治疗后发生并且可能快速进展，在治疗后约 7 至 10 天达到最大值。一般情况下 OHSS 会随着月经来潮自行消退。如果有证据表明 OHSS 在 hCG 给药之前便已发生，[请参阅“用量与用法”(2.2, 2.3)]，则不予 hCG。妊娠情况下，罹患 OHSS 的可能性更高，病情更严重，持续时间也 longer；因此在 hCG 给药后至少两周内应持续评定女性受治疗者是否发生 OHSS。

如果发生严重 OHSS，停止使用促性腺激素（包括 GONAL-F 和 hCG），考虑该女性受治疗者是否需要住院。主要为对症治疗，总体上包括卧床休息、体液和电解质管理以及在必要时使用镇痛剂。使用利尿剂能导致血管内容量进一步减少，因此应避免使用利尿剂，但在溶解的最后阶段除外，详见下文叙述。OHSS 管理分为以下三个阶段：

- 急性期：
此时的管理应以防止由于血管内容量向第三间隙流失而导致的血液浓缩，以及尽可能降低发生血栓栓塞现象和肾脏损伤的风险为目标。根据临床需要、液体摄入量和输出量、体重、血细胞比容、血清和尿电解质、尿比重、BUN 和肌酐、总蛋白包括白蛋白：球蛋白比、凝血研究，心电图监测高钾血症和腹围，每日进行彻底评估，或加大评估频率。治疗手段包括限制静脉补液、电解质与人血清白蛋白，旨在维持电解质平衡，同时保持可接受但略低的血管内容量。完全纠正血管内容量不足可能会导致第三间隙内的积液量增加达到不可接受的程度。
- 慢性期：
如上所述在急性期内管理成功后，应通过严格限制钾、钠和液体量来限制第三间隙中的过度积液。
- 溶解期：
随着第三间隙中的液体回到血管内腔，可在不增加水摄入的情况下观察到血细胞比容下降以及尿量增加。如果肾脏排出第三间隙液体的速度低于液体流动速度，就可能发生外周水肿及/或肺水肿。必要时可以在消退阶段期间服用利尿剂以应对肺水肿。

除非为缓解呼吸窘迫或心包填塞等症状，否则不应排出腹水、胸腔积液和心包积液。

OHSS 会增加卵巢受损的风险。进行盆腔检查或行房可能会导致卵巢囊肿破裂从而引发腹膜出血，因此应避免。

如果发生出血并需要外科手术介入，控制出血并尽可能多地保留卵巢组织。应咨询在治疗此综合征或治疗体液和电解质紊乱方面富有经验的医生。

5.3 肺部和血管并发症

据报道，用促性腺激素（包括 GONAL-F）治疗的女性受治疗者有发生严重性肺部疾病（例如肺不张、急性呼吸窘迫综合征和哮喘加重）的情况。此外，在用促性腺激素（包括 GONAL-F）治疗的女性受治疗者中，与 OHSS 相关和独立的血栓栓塞事件均有报道。可能源于静脉或动脉血管的血管内血栓形成和栓塞可导致流向关键器官或四肢的血流量减少。存在发生血栓症的公认风险因素（例如个人或家族病史、重度肥胖或易栓症）的女性受治疗者在接受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更大。这些反应的后遗症包括静脉血栓性静脉炎、肺栓塞、肺梗死、脑血管闭塞（中风）和由于动脉闭塞而导致的截肢，以及罕见的心肌梗塞。在少数情况下，肺部并发症及/或血栓栓塞事件导致了死亡。对于存在公认风险因素的女性受治疗者，排卵诱导与辅助生殖技术 (ART) 应考虑相关的益处和风险。应注意的是妊娠本身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）后可能发生卵巢扭转。这可能与 OHSS、妊娠、之前的腹部手术、卵巢扭转既往史、之前或当前的卵巢囊肿以及多囊卵巢有关。如能提早诊断并立即进行扭转矫正，就能限制由于供血量降低而导致的卵巢损伤。

5.5 卵巢异常增大

为了最大程度减少 GONAL-F 疗法可能产生的与卵巢异常增大相关的危害，请根据个人情况进行调整，使用最低有效剂量[请参阅“用量与用法”(2.2, 2.3)]。通过超声波监测卵巢反应以及/或者测量血清雌二醇水平的手段对最大程度降低卵巢刺激风险很重要[请参阅“警告与注意事项”(5.12)]。

如果在使用 GONAL-F 进行治疗的最后一天卵巢异常增大，则不应进行 hCG 给药，以减少引发卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的可能[请参阅“警告与注意事项”(5.2)]。女性受治疗者排卵后如出现明显卵巢增大，应避免行房，因为这可能导致卵巢囊肿破裂而引起腹膜出血[请参阅“警告与注意事项”(5.2)]。

5.6 多胎妊娠期与生育

所有的促性腺激素治疗（包括使用 GONAL-F 进行的治疗）都有过多胎妊娠期与生育的相关报道。

在 GONAL-F 的临床试验期间，在接受排卵诱导治疗的女性受治疗者中，20% 的活产婴儿为多胎，而在接受 ART 治疗的女性受治疗者中，35.1% 的活产婴儿为多胎。在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前应告知女性受治疗者及其伴侣存在发生多胎妊娠期与生育的潜在风险。

5.7 胚胎与胎儿毒性

使用某些 ART [尤其是体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗后发生先天性畸形的几率可能会略高于自然受孕的相应几率。认为几率略高的原因在于父母方特征上的不同（例如母亲年龄、母方与父方的遗传背景、精子特征）以及 IVF 或 ICSI 带来的多胎妊娠期发生率的提高。无迹象表明在 IVF 或 ICSI 期间使用促性腺激素会增加先天性畸形的风险。

5.8 异位妊娠

接受 ART 治疗的不孕女性受治疗者通常存在输卵管异常，因此异位妊娠发生率有可能增加。建议在 ART 后怀孕的女性受治疗者，若出现腹部/骨盆疼痛（特别是一侧疼痛）、肩、颈或直肠疼痛、恶心和呕吐等症状，立即就医。通过 β -hCG 检测和经阴道超声确认是否存在早期宫内妊娠。

5.9 自然流产

使用促性腺激素产品（包括 GONAL-F）时发生自然流产（小产）的风险会增加，但因果关系尚未确定。风险的增加可能是造成潜在不孕症的一个因素。

5.10 卵巢肿瘤

罕有报告指出，在通过多药物治疗进行控制性卵巢刺激的女性受治疗者中，有良性以及恶性卵巢肿瘤的发生，但尚未确立其中的因果关系。

5.11 实验室检测

大多数情况下，女性受治疗者在接受 GONAL-F 治疗时仅会出现卵泡募集和发育。在没有内源性 LH 激增的情况下，当女性受治疗者监测结果表明卵泡发育充分时，给予 hCG 以触发排卵。这可通过单独应用超声波或联合使用超声波和血清雌二醇水平测定来进行估测。联合应用超声波和血清雌二醇测定有助于监测卵泡生长和成熟、确定促排卵、检测卵巢增大情况并将 OHSS 与多胎妊娠的风险降到最低。

临床上确认排卵的方法包括孕酮产生的直接或间接指数，并通过超声波检查排卵迹象。

孕酮产生的直接或间接指数：

- 尿液或血清中促黄体激素 (LH) 升高
- 基础体温升高；
- 血清孕酮升高
- 基础体温变化后行经

超声波检查的排卵迹象：

- 卵泡塌陷
- 后穹窿积液
- 与黄体形成相一致的特征
- 分泌期子宫内膜

6 不良反应

标签中的其他内容讨论了以下的严重不良反应：

- 超敏反应与过敏性反应 [请参阅“警告与注意事项” (5.1)]
- 卵巢过度刺激综合症 [请参阅“警告与注意事项” (5.2)]
- 肺部和血管并发症 [请参阅“警告与注意事项” (5.3)]
- 卵巢扭转 [请参阅“警告与注意事项” (5.4)]
- 卵巢异常增大 [请参阅“警告与注意事项” (5.5)]
- 多胎妊娠期与生育 [请参阅“警告与注意事项” (5.6)]
- 胚胎与胎儿毒性 [请参阅“警告与注意事项” (5.7)]
- 异位妊娠 [请参阅“警告与注意事项” (5.8)]
- 自然流产 [请参阅“警告与注意事项” (5.9)]
- 卵巢肿瘤 [请参阅“警告与注意事项” (5.10)]

6.1 临床研究经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行,所以两种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率并不能直接对比,也无法反映实践中观察到的发生率。

女性受治疗者:

在四项临床试验中检测了 GONAL-F 的安全性,研究招募了 691 名女性受治疗者[这些研究中两项为诱导排卵研究(454 名女性受治疗者),另两项为 ART 研究(237 名女性受治疗者)]。

排卵诱导

在美国进行的一项随机开放标签多中心活性对照的少/无排卵性不孕女性受治疗者试验中,共招募了 118 名少/无排卵的不孕女性受治疗者进行随机分组并接受 GONAL-F 与尿促卵泡对照品进行的排卵诱导。

表 1 中列出了在至少 5.0% GONAL-F 用药女性受治疗者中出现的不良反应。

表 1: 排卵诱导研究报告中出现频率 $\geq 5\%$ 的常见不良反应

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 - 整体	
疼痛	6 (5.1%)
中枢与周围神经系统	
头痛	12 (10.2%)
胃肠系统	
腹痛	9 (7.6%)
恶心	7 (5.9%)
肠胃气胀	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 使用 GONAL-F 治疗的女性受治疗者总数

^b 每位女性受治疗者最多进行 3 个治疗周期

^c 出现不良反应的女性受治疗者数

作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多卵泡发育

在美国进行的一项随机开放标签多中心活性药物对照试验中，共招募了 56 名正常排卵性不孕女性受治疗者进行随机分组并在 ART 周期过程中接受 GONAL-F 与尿促卵泡对照品 [体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)]。在开始刺激之前，所有女性受治疗者都接受了通过促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂进行的垂体下调。表 2 中列出了在至少 5.0% 的女性受治疗者中出现的不良反应。

表 2：一项美国 ART 试验中报告排卵诱导的出现频率≥ 5% 的常见不良反应

系统器官分类/不良反应	GONAL-F (N=56 ^a) n ^b (%)
中枢与周围神经系统	
头痛	7 (12.5%)
胃肠系统	
腹痛	3 (5.4%)
恶心	4 (7.1%)
女性生殖系统	
骨盆疼痛	4 (7.1)

^a 使用 GONAL-F 治疗的女性受治疗者总数

^b 出现不良反应的女性受治疗者数

诱导精子生成：

在 3 项开放标签非随机多中心多国家剂量递增的临床试验（试验 1、2 和 3）中，对诱导原发性或继发性性腺功能低下性腺功能减退症男性精子生成的 GONAL-F 的安全性进行了研究，研究对象为 76 名（年龄在 16 至 48 岁之间）患有原发性或继发性性腺功能低下性腺功能减退症（定义为血清睾酮水平 <100 ng/mL，FSH 和 LH 较低或正常）和无精症（精子浓度 <0.1x10⁶/mL）的成年男性受治疗者。76 名男性受治疗者中，63 人接受了 GONAL-F 治疗。

这些试验中，一名 50 岁男性受治疗者接受了 9 个月的 Gonol-F 治疗，出现了一种严重的男性乳腺增生需要手术切除乳房组织的不良反应。病理报告显示为无异型性男性乳腺增生。

无因不良反应而停药的情况。

表 3 显示在试验 1、2 和 3 中，≥ 2 名患者在 Gonal-f 治疗期间发生的不良反应。

表 3. 试验 1、2 和 3 中无精症和原发性或继发性性腺功能低下性腺功能减退症男性受治疗者接受 Gonal-F 进行诱导生精的常见不良反应

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

6.2 上市后经验

除临床试验中报道的不良事件外，GONAL-F 上市后使用期间还报道曾出现以下不良反应。由于不良反应均为自愿报道，人数不确定，因此无法可靠地确定 GONAL-F 的频率或与其是否存在因果关系。

全身 - 整体：超敏反应包括过敏性反应

呼吸系统：哮喘加重

血管疾病：血栓栓塞

8 特殊人群用药

8.1 妊娠

风险概述

GONAL-F 不适用于妊娠女性受治疗者治疗

使用某些辅助生殖科技 [尤其是体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗后先天性畸形发病率可能会略高于自然受孕的相应几率。认为发病率略高的原因在于父母方特征上的不同 (例如母亲年龄、母方和父方的遗传背景、精子特征) 以及 IVF 或 ICSI 带来的多次妊娠发生率的提高。目前尚无人类相关数据表明单独或作为 IVF 或 ICSI 周期的一部分使用促性腺激素 (包括 GONAL-F) 会增加先天性畸形的风险。

使用促性腺激素产品（包括 GONAL-F）受孕女性受治疗者的自然流产（小产）风险更高。

在动物研究中，妊娠期间持续给予重组人 FSH 会导致存活胎儿数量减少，加重分娩难度，产程延长。未观察到致畸作用。

在美国普通人群中，临床已确认妊娠的女性受治疗者发生重大先天缺陷和流产的估计背景风险分别为 2% 到 4% 和 15% 到 20%。

数据

人类实验数据

有限数量暴露妊娠的数据表明，在受控的卵巢刺激后，促性腺激素对妊娠、胚胎或胎儿发育、分娩或产后发育没有不良反应。

动物实验数据

在大鼠中使用重组人 FSH 进行的胎儿和胚胎发育情况研究表明，于器官形成期间给药，在剂量达到最低临床剂量 75 国际单位（依照体表面积换算）5 倍时，母鼠分娩困难和产程延长呈剂量依赖性增加，达到 41 倍时胚胎吸收、着床前后流产以及死产呈剂量依赖性增加。在大鼠中使用重组人 FSH 进行的出生前后发育情况研究表明，于妊娠中期至哺乳期之间给药，在以最低临床剂量 75 国际单位（依照体表面积换算）的 41 倍剂量给药的所有母鼠出现了分娩困难和产程延长的情况，以及与分娩困难和产程延长相关的母体死亡和死产。在以最低临床剂量 75 国际单位（依照体表面积换算）的 5 倍剂量给药的母鼠及其后代中未观察到此毒性表现。

8.2 哺乳期

目前还没有关于人类乳汁中存在 GONAL-F 的数据，也没有关于其对母乳喂养婴儿的影响，或者影响母乳产量的数据。由于哺乳期泌乳素的分泌会导致对卵巢刺激反应不足，建议女性受治疗者在接受 GONAL-F 治疗期间避免母乳喂养。

8.3 具有生殖潜能的女性受治疗者和男性受治疗者

GONAL-F 不适用于妊娠女性受治疗者治疗，所以在给女性使用 GONAL-F 之前，先确认妊娠试验为阴性[请参阅“用量与用法”(2.3, 2.4)]。

8.4 儿科用药

尚未确定对儿科患者的安全性和有效性。

8.5 老年用药

目前尚未确定绝经后女性使用 GONAL-F 治疗的安全性和有效性，故而不适用于这类人群。

10 药物过量

已发现接受 GONAL-F 药物过量治疗的女性受治疗者出现了卵巢过度刺激综合症 (OHSS) 和多胎妊娠[请参阅“警告与注意事项”(5.2,5.6)]。

11 描述

GONAL-F (促卵泡素 α 注射液) 属于促性腺激素 (人卵泡刺激素 (FSH))，是一种采用重组 DNA 技术制造成的糖蛋白激素。其中的活性药物物质为促卵泡素 α ，其为二聚体结构，由两个以非共价键方式连接的不同糖蛋白组成，分别指定为 α 亚基和 β 亚基。 α 亚基由 92 个氨基酸组成， β 亚基由 111 个氨基酸组成，其一级和三级结构与入卵泡刺激素的相应结构并无差别。

重组 FSH 的生产是在生物反应器中培养的基因改良中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中进行。通过使用与 FSH 特异性结合的抗体进行免疫色谱法纯化后，即可得到具有一致的 FSH 异构体分布和高比活度的高度纯化制备物。蛋白质含量通过粒径排阻高压色谱法测定。促卵泡素 α 的生物活性是通过测定雌性大鼠卵巢重量的增加而确定。根据由世界卫生组织生物标准专家委员会于 1995 年制定的第一个重组人卵泡刺激素国际标准，对促卵泡素 α 的体内生物活性进行了校准。

GONAL-F 不具有促黄体激素 (LH) 活性。根据从理化试验以及生物测定得到的可用数据，促卵泡素 α 与促卵泡素 β (另一种重组卵泡刺激素产品) 之间并无差别。

GONAL-F 是一种重配后用于皮下注射的无菌冻干粉。

每个 GONAL-F Multi-Dose 药瓶装含有 600 国际单位 (44 mcg) 或 1200 国际单位 (87 mcg) 促卵泡素 α 以分别输送 450 国际单位 (33 mcg) 或 1050 国际单位 (77 mcg) 促卵泡素 α ，并且含有 30 mg 蔗糖，1.11 mg 磷酸氢二钠二水合物和 0.45 mg 磷酸二氢钠一水合物。可在冻干前使用正磷酸和/或氢氧化钠来调节 pH。用注射用抑菌水 (0.9% 苯甲醇) (USP) 重配 Multiple Dose 瓶装药。

在目前存储条件下，GONAL-F 可能含有最多 10% 的氧化促卵泡素 α 。

12 临床药理

12.1 作用机制

对于未患有原发性卵巢衰竭的女性，GONAL-F 能够刺激其卵巢内卵泡生长。GONAL-F 给药后，当监测到患者达到足够的卵泡发育指标时，必须给予人绒毛膜促性腺激素 (hCG)，以于没有内源性 LH 激增的情况下实现卵泡成熟和排卵。

与 hCG 一起给药时，GONAL-F 会刺激性腺功能低下性腺功能减退症男性受治疗者生精。

12.2 药效学

血清抑制素、雌二醇和总卵泡量随时间而变，在服用 GONAL-F 的健康志愿者中，女性受治疗者间差异显著。药效学作用比血清 FSH 浓度滞后。停止 GONAL-F 给药后，血清抑制素水平反应延迟最短，迅速下降。卵泡生长最迟滞，甚至在停止 GONAL-F 给药后以及血清 FSH 水平下降后仍持续迟滞。与 FSH 浓度相比，最大卵泡体积与抑制素或雌二醇峰水平具有更好的相关性。抑制素升高是卵泡发育的早期指数。

据发现，GONAL-F 固定剂量（前五天期间）和随后调整剂量给药后的 FSH 血清水平对卵泡生长速率的预测欠佳。治疗前血清 FSH 水平较高可能预示着卵泡生长率较低。

尽管在接受 GONAL-F 的健康男性志愿者中存在很高的差异并缺乏降调节，在整个给药期间，抑制素达到稳定水平，之后又恢复到基线水平。

12.3 药代动力学

对降调节健康女性志愿者、健康成年男性志愿者和接受体外受精和胚胎移植 (IVF/ET) 的垂体降调节女性受治疗者皮下注射 GONAL-F 后，测定促卵泡素 α 的单剂量和状态间药代动力学。表 4 显示了皮下注射 GONAL-F 后促卵泡素 α 的药代动力学参数。

表 4：促卵泡素 α 药代动力学参数（平均值 \pm 标准差）

群体	女性			男性	
	健康女性志愿者	IVF/ET 患者	健康男性志愿者	单剂量	多剂量
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 1 09	186 \pm 23 ^a
C _{max} (IU/L)	3 \pm 1	9 \pm 3	---	2.5 \pm 0.8	8.3 \pm 0.9
吸入					
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 ± 3	---	---
消除速率 ^b					
t _{1/2} 终末 (hr) ^c	24 ± 11	24 ± 8	32	41 ± 14	32 ± 4
CL/F (L/hr) ^d	-----	---	0.7 ± 0.2	0.86 ± 0.48	0.90 ± 0.12

AUC=血药浓度—时间曲线下面积；CL/F=表观清除率；C_{max}=峰值血清浓度；T_{max}=C_{max} 时间；t_{1/2}=半衰期；Vd=分布容积

^a 稳-态 AUC_{144 hr}-168 hr（第七天每日皮下注射剂量后）

^b 尚无研究促卵泡素 α 代谢的人类实验。

^c 皮下给药后促卵泡素 α 的消除速率取决于吸入速率。

^d 该表观清除率与健康志愿者中的相应比率相当。

特殊人群

体重

促卵泡素 α 的吸入率随人体质量指数 (BMI) 的增加而降低。

药物相互作用

目前尚无评估促卵泡素 α 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、生育力损害

尚未进行过有关 GONAL-F 致癌可能性的长期动物研究。但在评估促卵泡素 α 潜在遗传毒性的一系列实验（包括细菌性和哺乳动物细胞突变测试、染色体畸变测试和微核测试）中，促卵泡素 α 未显示出任何诱变活性。

根据生育力受损方面的报告，长期接触达到药理剂量的促卵泡素 α（大于或等于每日每公斤 40 国际单位，大于或等于最低临床剂量 75 国际单位 5 倍）的大鼠繁殖力降低。

14 临床研究

14.1 诱导排卵

在美国进行的一项随机开放标签多中心活性对照试验中，对 GONAL-F 在少/无排卵不孕女性受治疗者治疗中的安全性和有效性进行了研究。对女性受治疗者进行随机分组，分为皮下注射的 GONAL-F 组和经肌肉注射的尿促卵泡素组。

主要疗效参数是排卵率。一共 232 名女性受治疗者接受了长达 3 个周期的 GONAL-F（118 名女性受治疗者）或促卵泡素（114 名女性受治疗者）治疗。

表 5 为至少一个周期期间接受了 GONAL-F 治疗的女性受治疗者的排卵结果概要。

表 5：排卵诱导试验研究中的累积排卵和临床妊娠率

周期	Gonal-F (n=118)	
	累计 ^a 排卵百分比	累积 ^a 临床妊娠 ^d 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 累计比率是根据第 1、第 2、第 3 周期内的每名女性受治疗者分别计算得出

^b 采用意向治疗分析，基于双侧 95% 置信区间得出非劣效于对照重组人 FSH。

^c 次要疗效结局。试验未能证明这些结局的差异。^d 临床妊娠定义如下：在 hCG 给药后第 34-36 日通过超声波显示出胎囊（存在或不存在心脏活动）的妊娠。

在 44 名已临床妊娠的 GONAL-F 组女性受治疗者中，22.7% 未达到足月妊娠，63.6% 为单胎妊娠，13.7% 为多次妊娠。

另外一项随机开放标签多国多中心活性对照试验对在充分的克罗米芬柠檬酸盐治疗后，未能排卵或受孕的少/无排卵不孕女性受治疗者进行了研究。第 1 周期累积排卵百分率的主要疗效结果与表 5 中美国排卵诱导试验研究所示结果相似。

14.2 作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多卵泡发育：

美国进行的一项随机开放标签多中心活性对照试验评估了接受多个卵泡刺激进行体外受精 (IVF) 和胚胎移植 (ET) 的有排卵不孕女性受治疗者接受 ART GONAL-F 治疗的疗效。所有女性受治疗者在随机分组和 GONAL-F (n=56) 或对照尿促卵泡素产品 (n=58) 给药前均针对垂体降调节接受促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂。主要疗效参数是 hCG 给药当天的成熟排卵前卵泡数量。试验未能证明次要结局的差异。

表 6 概述使用 GONAL-F 控制刺激的单独 IVF 周期治疗结果。

表 6：排卵期女性受治疗者体外受精试验中 GONAL-F 的治疗结果

	Gonal-F (n=56)
hCG 给药当天直径 ≥ 14 mm 的卵泡的平均数量 ^a (n=50)	7.2
每名患者回收的卵母细胞的平均数量 ^b (n=49)	9.3
hCG 给药当天的平均血清 E2 (pg/mL) ^b (n=46)	1221
平均治疗天数（范围） ^b (n=56)	10.1 (5-15)
每次治疗尝试的临床妊娠 ^c 率 ^b (n=56)	20%
每次胚胎移植 ^b 的临床妊娠 ^c 率 (n=47)	23%

^a 主要疗效结局

^b 次要疗效结局。试验未能证明这些结局的差异。

^c 临床妊娠定义如下：在 hCG 给药后第 34-36 日通过超声波显示出胎囊（存在或不存在心脏活动）的妊娠。

在 11 名已临床妊娠的 GONAL-F 组女性受治疗者中，36.3% 未达到足月妊娠，36.3% 为单胎妊娠，27.3% 为多次妊娠。

另外一项在非美国国家进行的随机开放标签多国多中心活性对照研究对有排卵不孕女性受治疗者进行了研究。用 GnRH 激动剂进行垂体降调节后，将女性受治疗者随机分为两组，一组接受皮下注射 GONAL-F（60 名女性受治疗者），另一组接受肌肉注射尿卵泡素（63 名女性受治疗者）进行治疗。主要疗效参数是 hCG 给药当天的成熟排卵前卵泡数量。在 hCG 给药当天，单独 IVF 周期中成熟排卵前卵泡主要疗效结果与表 6 所示美国 ART 试验的主要疗效结果相似。

14.3 男性生精诱导

在 3 项开放标签非随机非对照多中心多国家剂量递增的临床试验（试验 1、2 和 3）中，对同时给予 GONAL-F 和人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 治疗原发性或继发性性腺功能低下性腺功能减退症男性精子生成进行了研究，研究对象为 78 名（年龄在 16 至 48 岁之间）患有原发性或继发性性腺功能低下性腺功能减退症（定义为血清睾酮水平 <100 ng/mL，FSH 和 LH 较低或正常）和无精症（精子浓度 <0.1x10⁶/mL）的成年男性受治疗者。在研究之初，要求男性受治疗者具有正常的血清皮质醇和催乳素水平，同时具有正常的甲状腺功能。年龄小于 21 岁的男性受治疗者需要确诊为嗅觉缺失或者记录骨龄 > 15 年才有资格参加研究。入选男性受治疗者接受了三至六个月的 hCG 注射预处理，以使血清睾酮水平正常，随后接受 18 个月的 GONAL-F 和 hCG 治疗。

在参与试验的 78 名男性受治疗者中，63 人接受了 GONAL-F 和 hCG 治疗。

表 7 列示试验人群特征。

表 7. 试验 1、2 和 3 的人群特征

	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(%)			
高加索人	31 (97)	7 (70)	31 (86)
亚裔	1 (3)	3 (30)	3 (8)
非洲裔美国人	0	0	0
其他	0	0	2 (6)
促性腺激素 (FSH) 或 GnRH * 激动剂**治疗前 (%)	0	5 (50)	4 (11)
睾丸平均 (SD) 体积 (mL)***	2 (1)	5 (3)	4 (1)
嗅觉缺失者 N(%)（即卡尔曼 综合征诊断）	12 (37)	2 (20)	13 (36)

*促性腺激素释放激素 (GnRH)

**试验 1 中禁用

***试验 1 中的睾丸平均体积需要 <4 mL，试验 3 中的睾丸平均体积需要 <6 mL。试验 2 纳入标准未考虑睾丸大小。

所有试验的主要疗效衡量指标是在接受 Gonal-F 治疗期间精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的男性比例。渴望生育的男性的伴侣的妊娠结局（临床和化学上）为次要终点。表 8 和表 9 概述至少接受过一次剂量 Gonal-F 并接受过至少一次随访评估的男性受治疗者的疗效结果。

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

	试验 1 (n=26)	试验 b	试验 3 (n=29)
精子浓度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$			
是	12 (46.2%)	5 (62.5%)	20 (80%)
否	14 (53.8%)	3 (37.5%)	5 (20%)
缺少			4
95% 置信区间	(26.6% – 66.6%)	(24.5% – 91.5%)	(40.7% – 82.8%)

表 9：渴望生育的男性的伴侣的妊娠结局

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

*N 代表在加入时有伴侣渴望生育的伴侣数量，因为并非所有加入的男性都渴望生育精子密度达到 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的时间总览见表 10。

表 10：接受 Gonal-F 男性达到 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 精子密度的时间

	试验 1 (n=26)	试验 2 (n=8)	试验 3 (n=29)
达到精子浓度的男性人数 (%)			
n	12 (46)	5 (62)	22 (76)
至精子浓度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的时间 (月) 中位数	12.4	9.1	9
范围	(2.7 - 18.1)	(8.8 - 11.7)	(2.8 - 18.2)

16 供应规格/储存与搬运

16.1 供应规格

GONAL-F Multi-Dose 以 600 国际单位或 1200 国际单位的量用多剂量瓶以白色无菌冻干粉末形式提供，以便在用稀释剂（抑菌注射水 (USP)，含 0.9% 苯甲醇作为防腐剂）重配后分别输送 450 国际单位和 1050 国际单位 FSH。每个包装纸盒中均包含注射器（带有安装好的 27G x 0.5 英寸针头），该注射器以 FSH 单位 (IU FSH) 校准，用于注射给药。

提供以下产品展示模式：

NDC 44087-9030-1 - 一瓶 GONAL-F Multi-Dose 450 国际单位，1 支含 1 mL 注射用抑菌水 (USP) (0.9% 苯甲醇) 的预充式注射器，以及 6 支以 FSH 单位 (IU FSH) 校准的注射器

NDC 44087-9070-1 - 1 瓶 GONAL-F Multi-Dose 1050 国际单位，1 支含 2 mL 注射用抑菌水 (USP) (0.9% 苯甲醇) 的预充式注射器以及 10 支以 FSH 单位 (IU FSH) 校准的注射器。

16.2 储存与搬运

冻干 Multi-Dose 瓶装药可以冷藏或在室温 (2°C - 25°C /36°F - 77°F) 下储存。重配后，Multi-Dose 瓶装药可以冷藏或在室温 (2°C - 25°C /36°F - 77°F) 下储存。应避光存放[请参阅“用量与用法” (2.2)]。

17 患者建议信息

建议女性受治疗者和男性受治疗者阅读经 FDA 批准的患者标签（患者信息和使用说明）超敏反应与过敏性反应

一旦出现超敏反应的体征或症状，建议女性受治疗者和男性受治疗者停止使用 GONAL-F，并立即就医 [请参阅“警告与注意事项” (5.1)]。

卵巢过度刺激综合症

告知女性受治疗者使用 GONAL-F 可能引发的 OHSS 风险[请参阅“警告与注意事项” (5.2)]、肺部和血管并发症等 OHSS 相关情况 [请参阅“警告与注意事项”(5.3)] 以及卵巢扭转风险[请参阅“警告与注意事项” (5.4)]。一旦出现任何上述情况，建议女性受治疗者立即就医。

卵巢异常增大

告知女性受治疗者接受 GONAL-F 治疗可能发生的卵巢异常增大相关风险。如果在 GONAL-F 治疗的最后一天卵巢异常增大，应告知女性受治疗者切勿使用 hCG，并避免行房[请参阅“警告与注意事项” (5.5)]。

多胎妊娠期与生育

在开始使用 GONAL-F 进行治疗之前应告知女性受治疗者及其伴侣存在发生多胎妊娠期与生育的潜在风险[请参阅“警告与注意事项” (5.6)]。

胚胎与胎儿毒性

告知女性受治疗者，使用某些辅助生殖技术[(ART) 尤其是体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗后发生先天性畸形的几率可能会略高于自然受孕的相应几率[请参阅“警告与注意事项”(5.7)]。

异位妊娠

告知接受 ART 治疗的女性受治疗者，这些程序可能会增加异位妊娠的发生率，尤其是存在输卵管异常的女性受治疗者。若出现腹部/骨盆疼痛（特别是一侧疼痛）；肩、颈或直肠疼痛；恶心和呕吐等症状，建议怀孕女性受治疗者立即就医。[请参阅“警告与注意事项”(5.8)]。

自然流产

告知女性受治疗者使用促性腺激素产品（包括 GONAL-F）时发生自然流产（小产）的风险会增加。但尚未确立两者之间的因果关系。风险的增加可能是造成潜在不孕症的一个因素[请参阅“警告与注意事项”(5.9)]。

哺乳

建议女性受治疗者在接受 GONAL-F 治疗期间避免母乳喂养，因为哺乳期泌乳素的分泌会导致对卵巢刺激反应不足[参见“特定人群用药”(8.2)]。

GONAL-F Multi Dose 剂量与用药

指导女性受治疗者和男性受治疗者掌握 GONAL-F 的正确用量与用法[请参阅“用量与用法”(2.3, 2.4 2.5)]。除非医疗保健提供者指示，否则不可更改剂量或用药时间。

使用 GONAL-F 进行治疗的持续时间以及对女性受治疗者实施的必要监测

开始用 GONAL-F 进行治疗之前，应告知女性受治疗者需要投入的时间以及治疗所需的监测程序 [请参阅“用量与用法”(2.3, 2.4, 2.5) 和“警告与注意事项”(5.11)]。

错过注射说明

告知女性受治疗者和男性受治疗者，若错过或忘记一次 GONAL-F 注射，在下次注射时不能将剂量加倍，而应与医护人员联系获取之后的剂量指示。

生产商：

EMD Serono, Inc.,

Rockland, MA 02370 U.S.A.

修订日期：2020 年 12 月