GONAL-f RFF 75 IU
（注射用卵泡激素）

自行注射GONAL-F® RFF* 75 IU的步骤

我们在美国的原创卵泡刺激疗法

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）。

*RFF=修改的女性配方。

适应症

GONAL-F® RFF 75 IU（注射用卵泡激素）是一种含有氯泡刺激素（FSH）的处方药，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（ART）计划的一部分，使卵巢制造多个（超过一个）卵子

重要风险信息

请勿使用GONAL-F RFF 75 IU，如果您：

- 对重组人体FSH或产品纸盒或包装插页上列出的任何成分过敏
- 血液中FSH水平较高，表明您的卵巢根本不起作用
- 患有无法控制的甲状腺、肾上腺或脑下垂体问题
- 女性器官有肿瘤，包括卵巢、子宫或乳房，如果雌激素水平高，肿瘤可能会恶化
- 脑部有肿瘤，例如脑下垂体或下视丘中的肿瘤
- 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 RFF 75 IU之前，请告诉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
- 已发生卵巢扭曲（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 RFF 75 IU不适用于孕妇。在您开始使用GONAL-F RFF 75 IU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 RFF 75 IU是否会进入您的母乳。您和您的医疗保健提供者应在服用GONAL-F RFF 75 IU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 RFF 75 IU不适用于儿童。目前尚不清楚GONAL-F RFF 75 IU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，维他命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 RFF 75 IU?

- 阅读GONAL-F RFF 75 IU随附的“使用说明”，了解关于正确使用GONAL-F RFF 75 IU的信息
- 完全按照您的医疗保健提供者的指示使用GONAL-F RFF 75 IU
- GONAL-F RFF 75 IU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 RFF。
- 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 RFF 75 IU
- 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 RFF 75 IU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 RFF 75 IU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，在要求对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 RFF 75 IU有任何疑问，请致电您的医疗保健提供者。

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。

GONAL-F RFF 75 IU有哪些可能的副作用?

GONAL-F RFF 75 IU可能造成严重副作用，包括：

- **严重的过敏反应。**过去使用过GONAL-F、GONAL-F RFF 75 IU或GONAL-F Redi-ject®的女性在再次使用GONAL-F RFF时可能会立即出现严重的过敏反应。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 RFF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）
- **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 RFF 75 IU 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 RFF 75 IU后也可能发生OHSS。如果您有OHSS症状，请停止使用GONAL-F RFF 75 IU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
- 肺部问题。GONAL-F RFF 75 IU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。

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)。

如何使用GONAL-F RFF* 75 IU

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 RFF* 75 IU。GONAL-F RFF* 75 IU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

GONAL-F RFF* 75 IU必须在36°F至46°F的冰箱中储存，直至失效日期。避光存放。

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：

- 一个GONAL-F RFF* 75 IU的药瓶
- 一个预先填充的注射用蒸馏水注射器，USP(1 mL)
- 一个粉色混合针头（18口径）
- 一个红色注射针头（29口径）
- 两个酒精棉签
- 一个锐器容器

将药粉与水混合，配制成药物

用拇指掀开药瓶的塑料盖，然后用酒精棉签擦拭小瓶塞子的顶部。

小心扭转并拉下预装无菌水注射器的保护盖。

取下粉色混合针头的安全密封盖。将针头拧到预充式注射器上，直至拧紧，确保将针头保护帽留在正确位置上，然后小心地取下盖子。

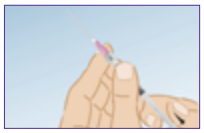
请勿触碰针头或是让针头接触到任何表面。

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。慢慢按下注射器柱塞，将无菌水注入药瓶。用手指轻轻转动药瓶，直到粉末溶解。

切勿摇晃。

在保持针头插入的同时，提起并倒置药瓶，然后拉回粉色针头以抽出药瓶中的全部内容物。将针头从药瓶上取下。

请勿使用此针头注射您的剂量。



轻轻地将活塞拉回，以留出较小的空气空间。重新盖上针头。从注射器上拧下粉色针头，并立即将针头丢弃（处置）到FDA批准的锐器处置容器中。

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。

如果您的剂量需要1个药瓶以上的GONAL-F RFF* 75 IU，请使用已包含混合物的相同粉色针头和注射器，以混合（重新配制）其他药瓶。

准备剂量和注射部位

从红色注射针头上取下安全密封盖。将针头拧到预充式注射器上，直至拧紧，小心将针头保护帽留在正确的位置上，然后取下保护盖。

如果液体溶液变色或含有任何颗粒，请勿使用。如果发生这种情况，请将其丢弃并立即致电您的医疗保健提供者或药剂师。

在注射器指向上方的情况下，轻敲注射器并缓慢推动注射器柱塞，直到所有气泡消失，然后针尖上会出现一滴液体。

请勿触碰针头或是让针头接触到任何表面。

重新盖好针头，并将其放置在干净平坦的表面上。现在已准备好注射器进行给药。

准备好剂量后，请立即使用GONAL-F RFF* 75 IU。

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。

更多支持

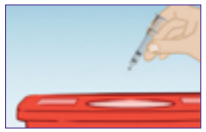
扫描QR码以观看GONAL-F RFF* 75 IU（注射用卵泡激素）的注射影片

更多支持材料，请访问 **EMDSeronoFertility.com**。

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 RFF* 75 IU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。



从皮肤上取下针头，并将盖子重新盖上。使用后立即将注射器、药瓶和针头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在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：

- 使用重型塑料制成
- 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 RFF* 75 IU必须避光保存。药瓶（已混合或未混合药物）可以存放在36°F至46°F之间的冰箱中，也可存放在68°F至77°F的室温下。

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。

*RFF=修改的女性配方。

重要风险信息（续）

- **血栓。**GONAL-F RFF 75 IU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
- **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 RFF 75 IU可能会增加您的卵巢扭曲的几率。卵巢扭曲可能会导致流向卵巢的血流中断。
- **卵巢肥大。**GONAL-F RFF 75 IU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 RFF 75 IU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（子宫外孕）。GONAL-F RFF 75 IU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，子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，您早孕流产的几率可能会增加。

卵巢肿瘤。如果您在怀孕前多次使用GONAL-F RFF 75 IU等药物，则可能会增加患有卵巢肿瘤（包括癌症）的几率。

GONAL-F RFF的常见副作用包括：

- 头痛
- 胃痛
- 腹部胀气
- OHSS
- 注射部位肿胀和疼痛
- 腹泻
- 恶心
- 肠气
- 卵巢囊肿

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。上述并非是GONAL-F RFF 75 IU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 RFF* 75 IU完整处方信息、患者信息和IFU，或者在线访问。

©2021 Merck KGaA, Darmstadt, Germany或其关联公司。保留所有权利。EMD Serono是Merck KGaA, Darmstadt, Germany在美国和加拿大的医疗保健企业。GONAL-F是Merck KGaA, Darmstadt, Germany或其关联公司的注册商标。US-RFF-00003 08/21

处方信息要点
以下要点并未包含安全有效地使用 GONAL-F RFF®
所需的全部信息。详见 GONAL-F RFF®
（促卵泡素 α 注射液）皮下使用的完整处方信息
美国首次批准时间：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	
超敏反应与过敏性反应 (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 RFF 是针对以下人群的一种促性腺激素：

- 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)

用量与用法

诱导排卵 (2.2)

- 第一个周期的初始起始剂量：每日给予 75 国际单位 GONAL-F RFF 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

作为*辅助生殖技术（ART）一部分多个卵泡的发育的刺激（2.3）*

- 第一个周期的初始起始剂量：每日给予 150 国际单位皮下给药
- 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

剂型与规格

- 注射：82.5 国际单位冻干粉单剂瓶装进行重配。1 支含 1 mL 注射用无菌水 (USP) 的预充式注射器，重配后输送 75 国际单位促卵泡素 α。(3)

禁忌

存在以下情况的女性受治疗者忌用 GONAL-F RFF (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
- 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

- 超敏反应与过敏性反应：一旦出现反应，开始相应治疗，包括支持性措施，并停用 GONAL-F RFF (5.1)
- 卵巢过度刺激综合症 (OHSS)：如果情况严重，停用促性腺激素（包括 hCG），并确定该女性是否需要住院。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 RFF 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立即进行扭转矫正，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 RFF 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，避免行房 (5.5)
- 多胎妊娠期与生育：多胎分娩率取决于移植胚胎的数量。在开始使用 GONAL-F RFF 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 期间使用促性腺激素会与增加先天性畸形的风险有关 (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 (≥2%) 包括：头痛、腹痛、卵巢过度刺激、注射部位疼痛、腹泻、肠胃气胀恶心、卵巢囊肿、注射部位炎症 (6.1)
- ART 刺激多卵泡发育的最常见不良反应 (≥2%) 包括：腹痛、头痛、腹部肿大、注射部位瘀伤、恶心、注射部位疼痛、卵巢过度刺激、注射部位炎症、注射部位反应、注射部位水肿 (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。

特殊人群用药

- 哺乳期女性受治疗者：不建议母乳喂养 (8.2)

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

处方完整信息：目录*

1 适应症与用途 3
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。 3
1.2 对于有排卵不育女性受治疗者，作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多个卵泡发育。 3
2 用量与用法 3
2.1 用量与用法重要信息 3
2.2 GONAL-F RFF 制备及注射部位的选择....3
2.3 排卵诱导剂量....3
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....5
2.5 错过注射 5
3 剂型与规格 5
4 禁忌....5
5 警告与注意事项....6
5.1 超敏反应与过敏性反应 6
5.2 卵巢过度刺激综合症 (OHSS)....6
5.3 肺部和血管并发症....7
5.4 卵巢扭转 7
5.5 卵巢异常增大....7
5.6 多胎妊娠期与生育....7
5.7 胚胎与胎儿毒性 8
5.8 异位妊娠....8
5.9 自然流产....8
5.10 卵巢肿瘤....8
5.11 实验室检测 8
6 不良反应....9
6.1 临床研究经验 9
6.2 上市后经验....11
8 特殊人群用药 11
8.1 妊娠....11
8.2 哺乳期 12
8.3 具有生殖潜能的女性受治疗者和男性受治疗者 12
8.4 儿科用药....12
8.5 老年用药....12
10 药物过量 12
11 描述 13
12 临床药理 13
12.1 作用机制....13
12.2 药效学 13
12.3 药代动力学....13
13 非临床毒理学 14
13.1 致癌作用、诱变作用、生育力损害 14
14 临床研究 14
14.1 排卵诱导 (OI)： 14
14.2 作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分，以刺激多卵泡发育： 14
16 供应规格/储存与搬运 15
16.1 供应规格....15
16.2 储存与搬运 15
17 患者建议信息 16

*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 RFF 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 对于有排卵不育女性受治疗者，作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分刺激多个卵泡发育。

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 RFF 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 RFF。

慎重对待不孕症的诊断和 GONAL-F RFF 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 RFF 制备及注射部位的选择

- (2°- 25°C /36°-77°F)并避光存放冻干瓶装，不建议室温下保存。
- 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。
- 将 GONAL-F RFF 单剂瓶装内容物加入 1 支含 1 mL 注射用无菌水 (USP) 的预充式注射器重配后，输送 75 国际单位促卵泡素 α。
- 将一瓶或多瓶单剂量 GONAL-F RFF 内容物溶解在 1 mL 的注射用无菌水中 (USP)（浓度不超过 450 国际单位/mL）。
- 提供一根用于重配的 18 号针头。取下针头，换上 29 号针头进行注射。
- 丢弃所有未使用的重配材料（切勿储存此材料）。
- 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 RFF。

2.3 排卵诱导剂量

在开始使用 GONAL-F RFF 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)]*临床试验中未对低于 37.5 国际单位的起始剂量进行研究。不建议使用该剂量。

- 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 RFF 的起始剂量（以及剂量调整）应根据卵巢对 GONAL-F RFF 的反应史。
- 在最初 14 天后可根据卵巢的反应增调剂量，最多增加 37.5 国际单位。
- 之后每隔 7 天根据卵巢的反应增调剂量，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已存在足够的卵巢反应。
- 为女性受治疗者安排个体化剂量时应考虑以下几点：
  - 使用符合预期效果最低剂量 GONAL-F RFF。
  - 调整 GONAL-F RFF 剂量时要适量，以防止多卵泡生长和取消周期。
  - 最大个体化 GONAL-F RFF 剂量为每日 300 国际单位。
  - 一般情况下治疗不应超过 35 天。
- 如果卵巢异常增大或出现腹痛，停止 GONAL-F RFF 治疗。
- 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。
- 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 RFF 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)]*。

- 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。
- 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 RFF 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 RFF 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。大多数情况下，治疗时间不应超过十天。
  对于未满 35 岁并且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 150 国际单位作为 GONAL-F RFF 的初始给药剂量。
  对于 35 岁及以上并且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 RFF 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 给药以诱导最终卵泡成熟，为卵母细胞回收做准备。
- 如果卵巢监测显示在 GONAL-F RFF 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, 5.5, 5.11)]*。每天使用剂量不得超过 450 国际单位。

2.5 错过注射

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

3 剂型与规格

注射：82.5 国际单位促卵泡素 α 冻干粉，装在一单剂量小瓶中用于重配，包括 1 mL 预充式注射用无菌水 (USP) 注射器，用于重配后输送 75 国际单位的促卵泡素 α。

4 禁忌

存在以下情况的女性受治疗者禁忌 GONAL-F RFF：

- 对重组 FSH 产品或其任何辅料有既往过敏史。反应包括过敏性反应*[请参阅“警告与注意事项” (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
- 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、瘙痒和风疹。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) 是一个完全不同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，这可能导致腹膜腔、胸腔以及潜在的心包内液体迅速积聚。。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” (5.5)]*、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、、急性呼吸窘迫以及血栓栓塞反应*[请参阅“警告与注意事项” (5.3)]*。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，是否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” (2.3, 2.4)]*，则不予 hCG。妊娠情况下，罹患 OHSS 的可能性更高，病情更严重，持续时间也更长；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 RFF 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，但在病症缓解的最后阶段除外，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。

- 消退期：

  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，就可能发生外围水肿及/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，否则不应去除腹水、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。

在一项试验（诱导排卵）中 83 名接受 GONAL-F RFF 治疗的女性受治疗者中有 6 名 (7.2%) 发生 OHSS；没有一例归类为严重 OHSS。在一项 ART 试验中，237 名接受 GONAL-F RFF 治疗的女性受治疗者中，有 11 名 (4.6%) 发生 OHSS，其中 1 例 (0.42%) 归类为严重 OHSS。

5.3 肺部和血管并发症

据报道，接受促性腺激素（包括 GONAL-F RFF）治疗的女性受治疗者中已出现严重肺部问题（例如肺不张、急性呼吸窘迫综合征以及哮喘加重）。此外，有报道指出，接受促性腺激素（包括 GONAL-F RFF）治疗的女性受治疗者还可能发生血栓栓塞事件，这可能与 OHSS 有关，也可能单独出现。可能起源于静脉或动脉血管的血管内血栓形成和栓塞会导致重要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。这些事件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，以及罕有的心肌梗塞。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 RFF）治疗后发生过

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

为了在最大程度减少 GONAL-F RFF 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” (2.3, 2.4)*]。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 RFF 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进而引起腹膜出血[*请参阅“警告与注意事项” (5.2)*]。

5.6 多胎妊娠期与生育

所有促性腺激素治疗（包括使用 GONAL-F RFF 进行的治疗）都有过多胎妊娠期与生育的相关报道。在一项排卵诱导试验中，接受 GONAL-F RFF 治疗的女性受治疗者中，20% 的活产婴儿是多胎。

在 ART 试验中，接受 GONAL-F RFF 治疗的女性受治疗者中，35.1% 的活产婴儿是多胎。多胎分娩率取决于移植胚胎的数量。在开始使用 GONAL-F RFF 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。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。

5.8 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 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。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 RFF）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。

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 RFF 进行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，当患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卵巢过度刺激综合症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。

通过两项临床研究（一项为排卵诱导研究，另一项为 ART 研究）检验了 GONAL-F RFF 的安全性。

排卵诱导
在一项采用评估者盲法多国多中心的多周期（最多为三个周期）与重组 FSH 对照药物积极的比较试验中，共招募了 83 名少/无排卵的不孕女性受治疗者进行随机分组并接受用 GONAL-F RFF 进行排卵诱导。表 1 中列出了在至少 2.0% 的 GONAL- F RFF 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 ≥ 2% 的常见不良反应

系统器官分类/不良反应	**GONAL-F RFF [N=83[a] (176 个治疗周期 [b])] n[c] (%)**
中枢与周围神经 系统	
头痛	22 (26.5%)
胃肠系统	
腹痛	10 (12.0%)
恶心	3 (3.6%)
肠胃气胀	3 (3.6%)
腹泻	3 (3.6%)

女性生殖系统	
卵巢过度刺激	6 (7.2%)
卵巢囊肿	3 (3.6%)
用药部位	
注射部位疼痛	4 (4.8%)
注射部位炎症	2 (2.4%)

[a] 使用 GONAL-F RFF 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
在一项单周期评估者盲法多国多中心活性对照药物与重组 FSH 对照药物积极的比较试验中，作为 ART [体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI) 周期] 治疗周期的一部分，共招募了 237 名有正常排卵的不孕女性受治疗者，进行随机分组并接受 GONAL-F RFF 治疗。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 2.0% 的女性受治疗者中出现的不良反应。

表 2：　在辅助生殖技术研究报道中出现频率 ≥ 2% 的常见不良反应

系统器官分类/不良反应	**GONAL-F RFF (N=237[a]) n[b] (%)**
胃肠系统	
腹痛	55 (23.2%)
恶心	19 (8.0%)
全身 – 整体	
腹部增大	33 (13.9%)
中枢与周围神经系统	
头痛	44 (18.6%)

用药部位病症	
注射部位淤青	23 (9.7%)
注射部位疼痛	13 (5.5%)
注射部位炎症	10 (4.2%)
注射部位反应	10 (4.2%)
注射部位水肿	6 (2.5%)
女性生殖系统	
卵巢过度刺激	11 (4.6%)

[a] 使用 GONAL-F RFF 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

6.2 上市后经验

在 GONAL-F RFF 批准后的使用期间，报道了以下不良反应。由于不良反应均为自愿报道，报道人数不确定，因此并不总是有办法可靠地估计其发生频率还是确定与药物接触的因果关系。

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 RFF 不适用于妊娠女性受治疗者治疗。

使用某些辅助生殖科技 [(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 RFF）会增加先天性畸形的风险。

使用促性腺激素产品（包括 GONAL-F RFF）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，于临床确认妊娠中的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

有限数量的 GONAL-F RFF 或 GONAL-F 暴露妊娠数据表明，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产生不良反应。

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 RFF 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 RFF 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 RFF 不适用于妊娠女性受治疗者，所以在给女性受治疗者使用 GONAL-F RFF 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受治疗者使用 GONAL-F RFF 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 RFF 药物过量治疗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 RFF（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，分别称为 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人卵泡刺激素的相应结构并无差别。

重组人 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 RFF 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 RFF 是一种重配后可用于皮下注射的无菌冻干粉。

每瓶单剂量 GONAL-F RFF 含有 82 国际单位 (6 µg) 促卵泡素 α，用以输送 75 国际单位 (5.5 mcg) 的注射剂量，并且含有 30 mg 蔗糖、1.11 mg 磷酸氢二钠二水合物、0.45 mg 一水磷酸二氢钠、0.1 mg 甲硫氨酸和 0.05 mg 聚山梨醇酯 20。可在冻干前用磷酸和/或氢氧化钠来调整 pH 值。用注射用无菌水 (USP) 重新配制瓶装药。

在目前存储条件下，GONAL-F RFF 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受治疗者，GONAL-F RFF 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。

12.2 药效学

GONAL-F RFF 的药效学尚未完全确定。
不同女性受治疗者对促卵泡素 α 给药的反应存在差异。

12.3 药代动力学

GONAL-F RFF 的药效动力学尚未完全确定。促卵泡素 α 平均值 (%CV) AUClast 为对 21 名先前针对垂体降调节接受过 GnRH 激动剂的绝经前健康女性志愿者进行单次皮下注射 300 国际单位 GONAL-F RFF 后 884 国际单位 hr/L (20%)，Cmax 为 9.83 国际单位/L (23％)。

<u>吸收</u>
达到 Cmax 的平均时间 (%CV) 为 15.5 小时 (43%)。

<u>消除速率</u>
促卵泡素 α 的平均消除半衰期 (%CV) 为 53 小时 (52%)，具体取决于吸收速率。

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 RFF 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。

根据生育力损害方面的报告，长时间接触达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 排卵诱导 (OI)：

在一项随机化评估者盲法多国多中心活性对照研究中，评估了在少/无排卵不孕女性受治疗者中排卵诱导的情况。女性受治疗者随机分组并接受了皮下给药的 GONAL-F RFF (n=83) 或一种对照重组人 FSH 产品。试验期间允许使用胰岛素增敏剂。试验的设计意图是评估并对比第一个治疗周期内的平均排卵率。表 3 列示 GONAL-F RFF 结果。此表中还介绍了从第 1 周期到第 3 周期的次要结局结果。试验未能证明任何次要结局之间的差异。

表 3：排卵诱导研究中的累计排卵与临床妊娠率

周期	GONAL-F RFF (n=83)	
	累计 [a] 排卵百分比	累积 [a] 临床妊娠 [d] 率
第 1 周期	72%[b]	28%[c]
第 2 周期	89%[c]	41%[c]
第 3 周期	92%[c]	45%[c]

[a] 累计比率是根据第 1、第 2 和第 3 周期内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 天通过超声波显示出胎囊（存在或不存在心脏活动）的妊娠。

14.2 作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分，以刺激多卵泡发育：

ONAL-F RFF 的疗效已评估在一项随机评估者盲法多国多中心活性对照试验对接受一个周期的卵巢刺激治疗作为一个 ART\ [体外受精（IVF）或或胞浆内精子注射（ICSI）]周期的一部的排卵性不育女性受治疗者。女性受治疗者随机分组并接受了皮下给药的 GONAL-F RFF (n=237) 或一种对照重组人 FSH 产品。采用授精技术（IVF 与 ICSI）进行了随机分组。在开始重组 FSH 刺激之前，所有女性受治疗者都接受了 GnRH 激动剂进行垂体降调节。以授精后次日的受精卵

平均个数作为主要终点。未满 35 岁的女性受治疗者所采用的 GONAL-F RFF 初始剂量为每日 150 国际单位，35 岁及以上的女性受治疗者为每日 225 国际单位。两个年龄组的最大剂量均为每日 450 国际单位。表 4 概述了 GONAL-F RFF 的治疗结果。

表 4：采用 ART 的治疗结果

试验结果	值 (n)
每名接受女性受治疗者的平均 2PN 卵母细胞数 [a]	6.3 (237)
每名 IVF 接受女性受治疗者的平均 2PN 卵母细胞数 [b]	6.1 (88)
每名 ICSI 接受女性受治疗者的平均 2PN 卵母细胞数 [b]	6.5 (132)
每次治疗尝试的临床妊娠 [c] 率	33.5% (218)
每次胚胎移植 [b] 的临床妊娠 [c] 率 [d]	35.8% (204)
平均治疗天数（范围）[d]	9.7 [3-21] (230)

[a] 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。
[b] 亚组分析。试验未能证明各亚组之间的差异。
[c] 临床妊娠定义如下：在 hCG 给药后第 35-42 天通过超声波显示出胎囊（存在或不存在心脏活动）的妊娠。
[d] 多个次要疗效结果。试验未能证明这些结果之间的差异。

16 供应规格/储存与搬运

16.1 供应规格

GONAL-F RFF（促卵泡素 α 注射液）以白色无菌冻干粉末形式包装在单剂量药瓶（内含 82 国际单位）中，并配有预装在预充式注射器中的稀释剂（注射用无菌水 (USP)）。依据所述方法用稀释剂重新配制药物后，在给药时每瓶药物将提供 75 国际单位剂量。

提供以下包装组合：
1 瓶 75 国际单位 GONAL-F RFF 和 1 支内含 1 mL 注射用无菌水 (USP) 的预充式注射器、1 支重配针头（18 号）、1 支给药针头（29 号），NDC 44087-9005-1

10 瓶 75 国际单位 GONAL-F RFF 和 10 支各含 1 mL 注射用无菌水 (USP) 的预充式注射器、10 支重配针头（18 号）、10 支给药针头（29 号），NDC 44087-9005-6

16.2 储存与搬运

冻干瓶装药可以冷藏或可在室温 (2°-25°C/36°-77°F) 下储存。应避光存放。重配后立即使用 *[请参阅“用量与用法” (2.2)]*。

预充式注射器中装有注射用无菌水 (USP)。提供单独的用于重配 (18 G) 和给药 (29 G) 的针头。

注意：用于单剂量瓶装药的注射用无菌水中未添加抗微生物剂或其他物质。注射用无菌水不适用于血管内注射，除非首先加入合适的溶质使其近似等渗。

17 患者建议信息

建议女性受治疗者阅读经 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 RFF，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 RFF 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 RFF 治疗可能发生的卵巢异常增大相关风险。如果 GONAL-F RFF 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 RFF 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 RFF）后发生自然流产（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潜在因素*[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 RFF 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)]*.

单剂瓶装 GONAL-F RFF 剂量确定与使用方法
指导女性受治疗者掌握 GONAL-F RFF 的正确用量与用法*[请参阅"用量与用法"(2.3, 2.4)]*。
指导女性受治疗者使用 1 mL 无菌稀释剂和提供的 18 号 1-1/2" 粉红色混合针头配制一瓶或多瓶 GONAL-F RFF 。指导女性受治疗者安全取下混合针头，换成 29 号 ½" 针头进行注射。
提醒女性受治疗者注意，除医疗保健提供者要求，否则不要自行更改剂量或用药时间。

使用 GONAL-F RFF 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
开始使用 GONAL-F RFF 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)和"警告与注意事项"(5.11)]*。

错过注射说明
告知女性受治疗者，若错过或忘记一次 GONAL-F RFF 注射，在下次注射时不能将剂量加倍，而应与医疗保健提供者联系获取之后的剂量指示*[请参阅 "用量与用法" (2.5)]*。

生产商：
EMD Serono, Inc.
Rockland, MA 02370 U.S.A.