

GONAL-f®

(注射用促卵泡激素 α)

用于皮下注射

产品描述

Gonal-f® (注射用促卵泡素 α) 为重组 DNA 来源的人卵泡刺激素 (FSH) 制剂, 该激素由两个分别称为 α 和 β 亚基的非共价连接的不同糖蛋白组成。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 FSH 的生产是在生物反应器中培养的转基因中国仓鼠卵巢 (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。促卵泡激素 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, 对促卵泡激素 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。根据由理化试验以及生物检验得出的可用数据, 促卵泡激素 α 与促卵泡激素 β (另一种重组卵泡刺激素产品) 之间无差别。

Gonal-f® 是在重配后可用于皮下注射的无菌冻干粉。

每个 Gonal-f® Multi-Dose 药瓶装含有 600 IU (44 mcg) 或 1200 IU (87 mcg) 促卵泡素 α 以分别递送 450 IU (33 mcg) 或 1050 IU (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。

在目前的存储条件下, Gonal-f® 可能含有最多 10% 的氧化促卵泡激素 α。

治疗类别: 不孕

临床药理

对于未患有原发性卵巢衰竭的女性, Gonal-f® (注射用促卵泡激素 α) 能够刺激其卵巢内卵泡的生长。FSH, 即 Gonal-f® 的活性成分, 是负责卵泡募集和发育的主要激素。必须在 Gonal-f® 给药后并监测到患者达到足够的卵泡发育指标时, 接着给予人绒毛膜促性腺激素 (hCG), 以在缺少内源性 LH 激增的情况下实现最终的卵泡成熟和排卵。不同患者对 FSH 给药的反应也有所不同。

重组 FSH (r-hFSH) 的理化、免疫学和生物学活性与垂体以及人类绝经期女性尿液来源的 FSH 的活性相当。Gonal-f® (注射用促卵泡激素 α) 与 hCG 共同给药时, 刺激患有低促性腺素性功能减退症男性的精子发生。FSH, 即 Gonal-f® 的活性成分, 是负责精子发生的主要激素。

药代动力学

12 名经降调节的健康女性志愿者接受 150 IU Gonal-f® 静脉、皮下和肌肉给药后, 确定了促卵泡激素 α 的单剂量药代动力学。12 名经降调节的健康女性志愿者每天接受 150 IU 单剂量给药, 持续七天后, 还确定了稳态药代动力学。这些药代动力学数据在经历体外受精和胚胎移植 (IVF/ET) 并接受每日高达 450 IU FSH 剂量治疗的接受过垂体降调节的女性中得以确认。此外, 在一项交叉设计中, 12 名健康成年男性志愿者接受 225 IU Gonal-f® 皮下给药后, 确定了促卵泡激素 α 的单剂量药代动力学。6 名健康成年男性志愿者接受 225 IU Gonal-f® 每日单剂量给药, 持续七天后, 还确定了稳态药代动力学。皮下给予 Gonal-f® 时, 预期在男性和女性中无显著药代动力学差异。这些研究的药代动力学参数见于表 1。

表 1: Gonal-f® 给药后的 FSH 药代动力学参数 (平均值 \pm SD)

人群	女性			男性		
	健康女性志愿者		IVF/ET 患者	健康男性志愿者		
剂量 (IU)	单剂量 IM (150 IU)	单剂量 SC (150 IU)	多剂量 SC (7 x 150 IU)	多剂量 SC (5 x 225 IU)*	单剂量 SC (225 IU)	多剂量 SC (7 x 225 IU)
AUC (IU-hr/L)	206 \pm 66	176 \pm 87	187 \pm 61#	—	220 \pm 109	186 \pm 23#
C _{max} (IU/L)	3 \pm 1	3 \pm 1	9 \pm 3	---	2.5 \pm 0.8	8.3 \pm 0.9
t _{max} (hr)	25 \pm 10	16 \pm 10	8 \pm 6	---	20 \pm 14	10.7 \pm 6.7
t _{1/2} 终末 (hr)	50 \pm 27	24 \pm 11	24 \pm 8	32**	41 \pm 14	32 \pm 4
CL/F (L/hr)	---	---	---	0.7 \pm 0.2	0.86 \pm 0.48	0.90 \pm 0.12
V/F (L)	---	---	---	10 \pm 3	---	---
F (%)	76 \pm 30	66 \pm 39	---	---	---	---

缩略词释义: IVF/ET: 体外受精/胚胎转移

C_{max}: 峰浓度 (高于基线)

t_{max}: 达到 C_{max} 的时间

CL/F: 表观清除率

V/F: 表观分布容积; 使用单室模型计算得出

t_{1/2}: 吸收半衰期

F: 与 IV 相比的生物利用度

稳态 AUC₁₄₄₋₁₆₈ (第七天每日 SC 给药后)

* 前五天按照固定给药方案, 随后根据反应调整剂量

** 随着身体质量指数增加

吸收

经发现，皮下或肌肉给药后 Gonal-f® 的吸收速率慢于消除速率。因此 Gonal-f® 的药代动力学受吸收速率限制。

分布

尚未确定使用 Gonal-f® 后 FSH 在人体组织或器官中的分布情况。

垂体降调节健康女性志愿者静脉给药后，FSH 的血清曲线似乎可用二室开放模型来描述，分布半衰期约 2-2.5 小时。每天一次给药，4 至 5 天后达到了稳态血清水平。

代谢/排泄

尚未针对人类研究过 Gonal-f® 给药后的 FSH 代谢情况。健康女性 IV 给药后的总清除率为 0.6 L/hr；平均停留时间为 17-20 小时。静脉给药后，FSH 肾清除率为 0.07 L/hr，约代表总清除率的 1/8。

药效学

健康女性志愿者接受 150IU Gonal-f® 每天一次皮下给药，连续 7 天后，血清抑制素和雌二醇以及总卵泡体积响应为时间函数，具有显著个体间差异性。药效学效应滞后于 FSH 血清浓度。在三个药效学参数中，血清抑制素水平以最小延迟响应，且在停用 Gonal-f® 后迅速下降。卵泡生长延迟最多，并且在停止 Gonal-f® 给药以及 FSH 水平下降后仍在继续。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标。在健康男性志愿者中，尽管个体间差异较高且不存在降调节调，但数据显示 225 IU Gonal-f® 每日给药在整个给药期间增加抑制素水平直至达到稳定，然后恢复至基线。

群体药代动力学和药效学

为了在目标人群中确立 FSH 的药代动力学和药效学，把体外受精/胚胎转移的临床研究期间进行的测量与健康女性志愿者研究得出的药代动力学数据结合应用。该表观清除率与健康志愿者中的相应比率相当。研究发现吸收速率受身体质量指数 (BMI) 的影响，提示 BMI 越高，吸收速率越低。然而，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。

特殊人群：Gonal-f® 对于肾或肝功能不全患者的安全性、疗效以及药代动力学均未确定。

药物间相互作用： 尚未进行药物间相互作用研究（参见注意事项）。

临床研究：

女性：

在四项临床研究中检验了 Gonal-f® 的安全性和疗效，其中两项为诱导排卵研究，另外两项为辅助生殖技术 (ART) 研究。在这些比较研究中，治疗组间在研究结局方面没有具有临床意义的显著差异。

1. 诱导排卵：

在经充分克罗米芬治疗后未能排卵或怀孕的排卵过少或无排卵不孕女性中进行了一项 III 期、非盲、随机、比较性、多国、多中心研究（研究 5642），评估了 Gonal-f® 皮下给药相对于尿促卵泡素肌肉给药的安全性和疗效。

主要疗效参数是排卵率。二百二十二名患者进入第一周期的治疗，其中 110 名接受了 Gonal-f®，112 名接受了尿促卵泡素。Gonal-f® 治疗组和尿促卵泡素治疗组之间的排卵率相似。222 名接受至少一个周期治疗的患者的研究结果总结见表 2。

表 2：按诱导排卵的治疗组列出的累计患者排卵率与临床妊娠率

研究 5642	Gonal-f® (n=110)	尿促卵泡素 (n=112)
累计排卵率		
第 1 周期	64%	59%
第 2 周期	78%	82%
第 3 周期	84%	91%
累积临床妊娠*率		
第 1 周期	21%	21%
第 2 周期	28%	38%
第 3 周期	35%	46%

* 临床妊娠的定义如下：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。

对于 90 名有临床妊娠的患者（Gonal-f® 组 39 名；尿促卵泡素组 51 名），妊娠结局为：

表 3：按排卵诱导的治疗组列出的妊娠结局

研究 5642	Gonal-f® (n=39)	尿促卵泡素 (n=51)
未足月的妊娠	20.5%	13.7%
单胎	74.4%	74.5%
多胎	5.1%	11.8%

在美国 23 家研究中心进行了第二项随机、比较性、非盲、多中心研究（研究 5727）。主要疗效参数是排卵率。Gonal-f® 治疗组和尿促卵泡素治疗组之间的排卵率相似。二百三十二名排卵过少或无排卵的不孕患者接受了长达三个周期的 Gonal-f® 皮下给药（118 名患者）或尿促卵泡素肌肉给药（114 名患者）治疗。

针对接受至少一个周期的治疗的 232 名患者列出了累积患者排卵率和临床妊娠率。

表 4：按诱导排卵的治疗组列出的累积患者排卵率与临床妊娠率

研究 5727	Gonal-f® (n=118)	尿促卵泡素 (n=114)
累积排卵率		
第 1 周期	58%	68%
第 2 周期	72%	86%
第 3 周期	81%	93%
累积临床妊娠*率		
第 1 周期	13%	14%
第 2 周期	25%	25%
第 3 周期	37%	36%

*临床妊娠的定义如下：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。

对于 85 名有临床妊娠的患者（Gonal-f® 组 44 名；尿促卵泡素组 41 名），妊娠结局列于表 5。

表 5：按排卵诱导的治疗组列出的妊娠结局

研究 5727	Gonal-f® (n=44)	尿促卵泡素 (n=41)
未足月的妊娠	22.7%	22.0%
单胎	63.6%	65.9%
多胎	13.7%	12.2%

2. 辅助生殖技术 (ART):

在一项对应用 GnRH 激动剂进行垂体降调节后接受体外受精和胚胎移植 (IVF/ET) 多卵泡刺激的排卵不孕女性进行的 III 期、非盲、随机、比较性、多国、多中心研究中，评估了 Gonal-f® 皮下给药相对于尿促卵泡素肌肉给药的安全性和疗效（研究 5503）。该研究旨在证明 Gonal-f® 皮下给药在安全性和疗效方面与尿促卵泡素肌肉给药无临床差异。Gonal-f® 的初始和最大剂量分别是 225 IU 和 450 IU。主要疗效参数是 hCG 给药当天的成熟预排卵卵泡的数量。随机分配一百二十三名患者，使其接受 Gonal-f®（60 名患者）或尿促卵泡素（63 名患者）。

总结于表 6 中的结果是向接受 IVF/ET 多卵泡发育治疗的排卵不孕女性给予 Gonal-f® 和尿促卵泡素后的平均数据。

表 6: 按 ART 的治疗组列出的治疗效果

研究 5503	Gonal-f® (n=60)	尿促卵泡素 (n=63)
hCG 给药当天直径 ≥ 14 mm 的卵泡的平均数量	7.8	9.2
每名患者回收的卵母细胞的平均数量	9.3	10.7
hCG 给药当天的平均血清 E2 (pg/mL)	1576	2193
治疗平均持续天数（范围）	9.9 (5-20)	9.4 (5-14)
每次治疗尝试的临床妊娠*率	20%	16%
每次胚胎移植的临床妊娠*率	24%	19%

* 临床妊娠的定义如下：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。

对于 22 名有临床妊娠的患者（Gonal-f® 组 12 名；尿促卵泡素组 10 名），妊娠结局列于表 7。

表 7: 按 ART 的治疗组列出的妊娠结局

研究 5503	Gonal-f® (n=12)	尿促卵泡素 (n=10)
未足月的妊娠	25.0%	20.0%
单胎	41.7%	50.0%
多胎	33.3%	30.0%

在美国 7 家研究中心进行了第二项随机、比较性、非盲、多中心研究（研究 5533）。一百一十四名接受 IVF/ET 的排卵不孕患者随机分组，其在应用 GnRH 激动剂进行垂体降调节后接受 Gonal-f® 皮下给药（56 名患者）或尿促卵泡素肌肉给药（58 名患者）。主要疗效参数是 hCG 给药当天的成熟预排卵卵泡的数量。结果总结见表 8。

表 8：按 ART 的治疗组列出的治疗效果

研究 5533	Gonal-f® (n=56)	尿促卵泡素 (n=58)
hCG 给药当天直径 ≥ 14 mm 的卵泡的平均数量	7.2	8.3
每名患者回收的卵母细胞的平均数量	9.3	12.3
hCG 给药当天的平均血清 E2 (pg/mL)	1236	1513
治疗平均持续天数 (范围)	10.1 (5-15)	9.0 (5-12)
每次治疗尝试的临床妊娠*率	21%	22%
每次胚胎移植的临床妊娠*率	26%	25%

* 临床妊娠的定义如下：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。

对于 25 名有临床妊娠的患者（Gonal-f® 组 12 名；尿促卵泡素组 13 名），妊娠结局列于表 9。

表 9：按 ART 的治疗组列出的妊娠结局

研究 5533	Gonal-f® (n=12)	尿促卵泡素 (n=13)
未足月的妊娠	33.3%	30.8%
单胎	41.7%	38.5%
多胎	25.0%	30.8%

男性：

针对原发性和继发性低促性腺素性功能减退症的男性患者进行了三项诱导精子发生的非盲临床研究，检验了 Gonal-f® 与 hCG 同时给药的安全性和疗效。

这三项多中心研究包括三至六个月的绒毛膜促性腺激素注射预处理，以使血清睾酮水平正常化，随后是 18 个月的 Gonal-f® 和 hCG 治疗。每项研究的目的均为诱导精子发生（精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ ）。

研究 5844 在英国、法国和德国的六个研究中心招募了 32 名患者。第二项试验（研究 6410）在澳大利亚进行，在两个研究中心招募了 10 名患者。研究 6793 在美国的 7 个研究中心进行，计划招募 32 名患者。美国研究的中期数据包括计划的 32 名患者中的 30 名患者。所有这 3 项研究共招募了 72 名患者接受 hCG，其中 56 名进入试验的 Gonal-f® 治疗阶段。

三项研究中招募的人群相似：研究 5844 研究了促性腺激素初治人群；平均年龄为 25.9（范围为 16 至 48）岁，平均（± SD）睾丸体积为 2.0 ± 1.2 mL，32 名患者中 12 名 (37.5%) 嗅觉缺失。三十一名患者为白种人，一名为亚洲人。在研究 6410 中，平均年龄为 36（范围为 26 至 48）岁，10 名患者中有 6 名和 1 名先前分别接受过促性腺激素和 GnRH 治疗；平均睾丸体积为 4.5 ± 2.9 mL；10 名患者中 2 名 (20%) 嗅觉缺失。七名患者为白种人，三名为亚洲人。在研究 6793 的中期分析报告的 30 名患者中，平均年龄为 30.1（范围为 20 至 44）岁，30 名患者中分别有 4 名和 3 名曾接受过促性腺激素和 GnRH 治疗；平均睾丸体积为 4.4 ± 1.3 mL；30 名患者中 10 名 (33.3%) 嗅觉缺失。二十五名患者为白种人，三名为亚洲人，摩洛哥和印度血统各一人。

三项研究的主要疗效终点是达到精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 。接受 Gonal-f[®] 和 hCG 治疗的患者的研究结果总结见表 10。

表 10：接受 Gonal-f[®] 且精子密度达到 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的男性人数

	研究 5844 (n=26)	研究 6410 (n=8)	研究 6793 (n=22)*
精子浓度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$			
是	12 (46.2%)	5 (62.5%)	14 (63.6%)
否	14 (53.8%)	3 (37.5%)	8 (36.4%)
95% 置信区间	(26.6% - 66.6%)	(24.5% - 91.5%)	(40.7% - 82.8%)

* 中期数据

至达到主要疗效终点的时间总结见表 11。

表 11：至达到精子密度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的时间 - 男性，接受 Gonal-f[®]

	研究 5844 (n=26)	研究 6410 (n=8)	研究 6793 (n=22)*
达到精子浓度的男性人数			
n	12	5	14
至精子浓度 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的时间 (月) 中位数	12.4	9.1	6.8
范围	(2.7 - 18.1)	(8.8 - 11.7)	(2.8 - 15.7)

* 中期数据

表 12：期望生育的男性的伴侣的妊娠结局

	研究 5844 (n=7)	研究 6410 (n=10)	研究 6793 (n=20)*
妊娠	6 (86%)	3 (30%)	3 (15%)
未足月的妊娠	1 (14%)	1 (10%)	2 (10%)
单胎	5 (71%)	2 (20%)	1 (5%)

* 中期数据

在研究 5844、6410 和 6793 中接受 Gonal-f® 的 56 名患者中，寻求怀孕且当前研究期间有伴侣的 37 名患者的伴侣中有 10 名获得了 12 例妊娠。因此，在 3 项试验中的 Gonal-f® 暴露期间记录了 27% 的寻求怀孕的患者伴侣获得妊娠（临床和化学）。作为上述研究的结果，八例妊娠持续到分娩期，7 对夫妇产下了 8 名健康婴儿。

适应症与用途

女性： Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）适用于在因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的无排卵不孕女性中诱导排卵并达到妊娠的目的。Gonal-f® 也适用于参与辅助生殖技术 (ART) 计划的有排卵患者，可刺激多个卵泡的发育。

患者的选择：

1. 在实施 Gonal-f® 治疗前，必须进行彻底的妇科和内分泌学评估。这应当包括骨盆解剖学评估。输卵管阻塞的患者只有在参加体外受精计划时才能接受 Gonal-f®。
2. 应当通过测定促性腺激素水平排除原发性卵巢功能衰竭。
3. 应进行适当的评估以排除怀孕。
4. 处于育龄后期的患者易患子宫内膜癌，并且排卵障碍的发生率较高。在开始实施 Gonal-f® 治疗之前，务必对显示有异常子宫出血或其他子宫内膜异常症状的患者进行彻底的诊断评估。
5. 在初步评估中应包括对患者伴侣生殖能力的评估。

男性：

Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）适用于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中诱导精子发生。

患者的选择：

1. 在使用 Gonal-f® 治疗精子缺乏症前，必须进行彻底的医学和内分泌学评估。
2. 应确认低促性腺素性功能减退症，并通过测定促性腺激素水平排除原发性睾丸衰竭。
3. 在低促性腺素性功能减退症患者中使用 Gonal-f® 疗法治疗精子缺乏症前，应先使血清睾酮水平正常化。

禁忌

存在以下情况的女性和男性忌用 Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）：

1. 对重组 FSH 制剂或其辅料之一有既往过敏史。
2. FSH 水平高，提示存在原发性性腺衰竭。
3. 未得到控制的甲状腺或肾上腺功能紊乱。
4. 生殖道和附属器官的性激素依赖性肿瘤。
5. 颅内器质性病变，如垂体瘤。以及出现以下情况的女性：
6. 不明原因的异常子宫出血（参见“患者的选择”）。
7. 不明原因的卵巢囊肿或增大（参见“患者的选择”）。
8. 妊娠。

警告

Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）仅应由完全熟知不孕/不育问题及其治疗的医生使用。

Gonal-f® 是一种高效的促性腺激素物质，可导致患有或未患有肺部或血管并发症的女性出现卵巢过度刺激综合征 (OHSS)。促性腺激素治疗需要医生和支持性医务人员一定时间的投入，并且需要配有适当的监测设施（参见“注意事项/实验室检测”）。为了在女性中安全且有效地使用 Gonal-f®，需要定期进行血清雌二醇和阴道超声检查，以监测卵巢反应。应使用能够起效的最低剂量。

FSH 治疗期间卵巢过度刺激：

卵巢增大：在应用尿促卵泡素和 hCG 治疗的患者中，约有 20% 的患者发生轻度至中度无并发症的卵巢增大，并可伴有腹胀和/或腹痛，且通常在停止治疗两周或三周内恢复。仔细监测卵巢反应可以进一步将过度刺激的风险降至最低。

如果在 Gonal-f[®] 治疗的最后一天卵巢异常增大，则不应在此疗程中给予 hCG。这将减少发生卵巢过度刺激综合征的几率。

卵巢过度刺激综合症 (OHSS)：OHSS 是不同于无并发症卵巢肿大的医疗事件。严重的 OHSS 可能会迅速恶化（24 小时至几天内），成为严重的医疗事件。其特征为血管通透性明显且显著增加，从而可导致腹膜腔、胸腔甚至可能是心包迅速积液。发生 OHSS 的早期危险迹象有严重的盆腔疼痛、恶心、呕吐以及体重增加。OHSS 病例的伴随症状包括：腹痛、腹胀、恶心、呕吐和腹泻等胃肠道症状、严重的卵巢增大、体重增加、呼吸困难以及少尿。进行临床评估时可能会发现血容量过低、血液浓缩、电解质紊乱、腹水、腹腔积血、胸腔积液、胸水、急性呼吸窘迫以及血栓栓塞等事件（参见“肺部和血管并发症”）。据报告与卵巢过度刺激综合症 (OHSS) 相关的还包括在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。在诱导排卵临床试验中，228 名接受 Gonal-f[®] 治疗的女性中有 9 名 (3.9%) 发生 OHSS，这 228 名受试女性中有 1 例 (0.4%) 被分类为严重 OHSS。在 ART 临床研究中，116 名接受 Gonal-f[®] 治疗的女性中，0 (0.0%) 例发生 OHSS。受孕情况下，OHSS 可能会更为严重和持久。OHSS 发展迅速；因此在 hCG 给药后应对患者随诊至少两周。OHSS 通常在治疗停止后发生，在治疗后约 7 至 10 天达到极限。一般情况下 OHSS 会随着月经来潮自行消退。若在给予 hCG 前发现有 OHSS 发生迹象（参见“注意事项/实验室检测”），则暂不得进行 hCG 给药。

如果发生严重 OHSS，必须停止治疗，并且患者应该住院治疗。

同时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。

肺部和血管并发症：

已有严重肺部疾病（例如肺不张、急性呼吸窘迫综合征以及哮喘加重）的相关报告。此外，有报告指出，使用促性腺激素（包括 Gonal-f[®]）还可能发生血栓栓塞事件，这可能与卵巢过度刺激综合征有关，也可能单独出现。血管内血栓形成与栓塞会导致重要器官或四肢的血流量减少。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）以及由于动脉闭塞而导致的截肢。在极少数的情况下，肺部并发症及/或血栓栓塞事件导致死亡。

多胎：有报告指出，多胎与 Gonal-f[®] 治疗有关联。在诱导排卵临床试验中，在接受 Gonal-f[®] 的女性中，12.3% 的活产婴儿为多胎，在接受尿促卵泡素的女性中，14.5% 的活产婴儿为多胎。在 IVF/ET 临床试验中，在接受 Gonal-f[®] 的女性中，44.0% 的活产婴儿为多胎，在接受尿促卵泡素的女性中，41.0% 的活产婴儿为多胎，依胚胎移植数量而定。在开始治疗前应告知患者存在多胎的潜在风险。

注意事项

一般注意事项：应仔细留意 Gonal-f[®]（注射用促卵泡激素 α）候选者的不孕诊断（参见“适应症与用途/患者的选择”）。

患者须知：在使用 Gonal-f[®] 治疗之前，应告知患者治疗的持续时间以及需要对她们的病情进行监测。也应当与患者讨论卵巢过度刺激综合征和女性多胎分娩的风险（参见“警告”）以及其他可能的不良反应（参见“不良反应”）。

向使用 Gonal-f[®] Multi-Dose 处方的患者提供‘患者信息手册’。

实验室检测：在大多数情况下，女性在接受 Gonal-f[®] 治疗时仅会出现卵泡募集和发育。在缺少内源性 LH 激增的情况下，应监测患者，在发现卵泡发育程度足够时给予 hCG。这可通过单独应用超声波或联合应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的发育、确定排卵触发的时间，以及检测卵巢增大情况并将卵巢过度刺激综合征与多胎妊娠的风险降到最低。建议使用超声检查确认生长卵泡的数量，因为血浆雌激素水平不能显示出卵泡的大小或数量。

除妊娠外，还通过直接或间接的孕酮产生指标确认临床排卵。最常用的指标如下：

1. 基础体温升高；
2. 血清孕酮升高；以及
3. 基础体温变化后行经。

当与孕酮产生指标结合使用时，卵巢的超声波成像检查将有助于确定是否发生了排卵。

发生排卵的超声检查证据可能包括：

1. 后穹窿积液；
2. 卵巢小斑；
3. 卵泡塌陷；以及
4. 分泌期子宫内膜。

需要一位在这些检测的判读方面有丰富经验的医生对卵泡发育和成熟的指标进行准确判读。

药物相互作用：尚未进行药物间相互作用研究。

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。但在评估促卵泡激素 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试验、染色体畸变试验和微核试验）中，促卵泡激素 α 未显示出任何诱变活性。

有报告指出，给大鼠长时间应用药理学剂量（≥40 IU/kg/天）的促卵泡激素 α 后其生育力受损，繁殖力降低。

妊娠：参见禁忌。

哺乳期女性：尚不清楚此药物是否会随人乳排出。

但由于大多数药物都会随人乳排出，并且 Gonal-f® 可能会对母乳喂养的婴儿造成严重的不良反应，因此应结合药物对母亲的重要性来决定是停止哺乳，还是停用药物。

儿科用药：尚不确定对儿科患者的安全性和效用。

不良反应

女性：

在四项临床研究中检测了 Gonal-f® 的安全性，研究招募了 691 名患者，这些研究中两项为诱导排卵研究（454 名患者），另两项为 ART 研究（237 名患者）。

美国诱导排卵研究中超过 10% 的患者发生的不良事件是头痛、卵巢囊肿、恶心和上呼吸道感染，而在美国 ART 研究中是头痛。至少 2% 的患者发生的不良事件（不考虑因果关系评估）见表 13 和表 14。

表 13: 美国诱导排卵对照试验, 研究 5727

身体系统首选术语	Gonal-f® 患者发生的事件 (%) 治疗周期 = 288* n=118	尿促卵泡素患者发生的事件 (%) 治疗周期 = 277* n= 114
女性生殖系统		
月经间期出血	9.3%	4.4%
女性乳房疼痛	4.2%	6.1%
卵巢过度刺激**	6.8%	3.5%
痛经	2.5%	6.1%
卵巢疾病	1.7%	2.6%
宫颈病变	2.5%	0.9%
月经紊乱	2.5%	0.9%
胃肠系统		
腹痛	9.3%	12.3%
恶心	13.6%	3.5%
肠胃气胀	6.8%	8.8%
腹泻	7.6%	3.5%
呕吐	2.5%	2.6%
消化不良	1.7%	3.5%
中枢与周围神经系统		
头痛	22.0%	20.2%
头晕	2.5%	0.0%
肿瘤		
卵巢囊肿	15.3%	28.9%
全身 - 整体		
疼痛	5.9%	6.1%
背疼	5.1%	1.8%
流感样症状	4.2%	2.6%
发热	4.2%	1.8%

呼吸系统		
上呼吸道感染	11.9%	7.9%
鼻窦炎	5.1%	5.3%
咽炎	2.5%	3.5%
咳嗽	1.7%	2.6%
鼻炎	0.8%	2.6%
皮肤及附件		
痤疮	4.2%	2.6%
精神病		
情绪不稳定	5.1%	2.6%
泌尿系统		
尿路感染	1.7%	4.4%
耐药机制		
生殖器念珠菌病	2.5%	0.9%
用药部位		
注射部位疼痛	2.5%	0.9%

* 最多 3 个周期的治疗

** 严重 = 研究 5727 中 118 名患者的 0.8%

美国诱导排卵研究中，1 至 2% 的 Gonal-f® 治疗患者发生的表 13 中未列出的其他不良事件包括：白带、阴道出血、偏头痛、疲劳、哮喘、神经紧张、嗜睡和低血压。

表 14: 美国 ART 对照试验, 研究 5533

身体系统 首选术语	Gonal-f® 患者 发生的事件 (%) n=59	尿促卵泡素 患者 发生的事件 (%) n=61
女性生殖系统		
月经间期出血	3.6%	5.2%
白带	1.7%	3.4%
阴道出血	3.6%	3.4%
胃肠系统		
恶心	5.4%	1.7%
肠胃气胀	3.6%	0.0%
中枢与周围神经系统		
头痛	12.5%	3.4%
全身 - 整体		
腹痛	8.9%	3.4%
女性骨盆疼痛	7.1%	1.7%
呼吸系统		
上呼吸道感染	3.6%	1.7%
代谢和营养		
体重增加	3.6%	0.0%

美国辅助生殖技术 (ART) 研究中, 1 至 2% 的 Gonal-f® 治疗患者发生的表 14 中未列出的其他不良事件包括: 分娩后 D&C 或流产、痛经、阴道出血、腹泻、牙齿疾病、呕吐、头晕、感觉异常、腹部增大、胸痛、疲劳、呼吸困难、厌食、焦虑、嗜睡、注射部位炎症、注射部位反应、生殖器瘙痒、肌痛、口渴和心悸。

在欧洲进行了两项额外临床研究 (分别针对诱导排卵和 ART)。将这两项研究的安全性数据图表与上述所呈数据的安全性数据图表进行了比较。

在二十五名健康志愿者中检验了 Gonal-f® Multi-Dose, 这些志愿者从单剂量安瓿和多剂量小瓶各接受了 300 IU Gonal-f®。总体而言, 两种剂量均具有良好耐受性, 并且两组之间的局部耐受性相

当。注射部位检查显示局部反应非常少见（单剂量注射后一名患者出现轻度发红，多剂量注射后两名受试者出现轻度淤青）。主观评估表明，两名和五名分别接受 Gonal-f® 单剂量和 Gonal-f® 多剂量的受试者出现了轻微或轻度短暂性疼痛。

对照临床研究中，在促性腺激素作用下发生妊娠后，报告了以下医疗事件：

1. 自然流产
2. 异位妊娠
3. 早产
4. 产后发热
5. 先天性异常

据报告，在 Gonal-f® 临床研究 5642 和 5727 中，Gonal-f® 和 hCG 治疗后发生的妊娠中，两例出生儿童中发生先天性心脏畸形事件。此外，研究 5533 中在 Gonal-f® 和 hCG 治疗后发生的一例妊娠由于宫内生长明显失败而变得复杂，并且由于疑似先天性异常综合征而终止。未进行特异性诊断。发病率不超过一般人群中的发病率。

在促生育素治疗期间，曾报告出现过以下不良反应：

1. 肺部和血管并发症（参见“警告”），
2. 附件扭转（作为卵巢增大的并发症），
3. 轻度至中度卵巢增大，
4. 腹腔积血

个别报告指出，在经过多项给药方案进行排卵诱导的女性中，有良性以及恶性肿瘤的发生；但尚未确立其中的因果关系。

男性：

在 3 项临床研究中检验了 Gonal-f® 的安全性，这些研究招募了 72 名患者以进行诱导精子发生和生育力的相关研究，其中 56 名患者接受了 Gonal-f®。Gonal-f® 治疗期间，56 名患者中的 34 名患者报告了一百二十三例不良事件，包括 7 例严重事件。

在研究 5844 中，26 名接受 Gonal-f[®] 治疗的患者中 14 (53.8%) 名患者报告了 21 例不良事件，包括 4 例严重不良事件。在一名以上患者中发生的事件是精索静脉曲张 (4) 和注射部位反应 (4)。4 例严重不良事件是隐睾症睾丸手术（该症研究前已存在）、咯血、藏毛囊肿感染以及与 Epstein-Barr 病毒感染相关的淋巴结病。

在研究 6410 中，接受 Gonal-f[®] 治疗的 8 名患者中，2 (24%) 名患者报告了 3 例不良事件。报告了一例严重不良事件，在基线时存在的男性乳房发育症手术。

在研究 6793 的中期分析中，22 名患者中的 18 (81.8%) 名患者在 Gonal-f[®] 治疗期间报告了共计 99 例不良事件。发生于 2 名以上患者中的可能、很可能或确定与研究药物治疗相关的最常见事件是：痤疮（在 13 名患者中有 25 例事件；59% 的患者）；乳房疼痛（3 名患者中有 4 例事件；13.6% 的患者）；疲劳、男性乳房发育和注射部位疼痛（各有 2 名患者报告了 2 例事件；9.1% 的患者）。在中期分析中，一名患者报告了两例严重不良事件（因药物滥用和抑郁症而住院）。

在研究 5844、6410 和 6793（联合）中，56 名接受 Gonal-f[®] 的患者共计进行了 12,026 次 Gonal-f[®] 注射。注射耐受性良好，在 93.3% 的注射中，患者未报告反应或报告了轻度反应（发红、肿胀、淤青和发痒）。针对 4.8% 的注射报告了中度或严重反应（主要包括疼痛），而 1.9% 的注射无可用的自我评估数据。

上市后经验

除了临床试验所报告的不良反应，在 Gonal-f[®] 上市后的使用期间还报告了以下事件。由于这些不良反应是由规模不确定的人群在自愿的前提下所报告，因此无法可靠地确定不良反应的出现频率以及与 Gonal-f[®] 之间的因果关系。

全身 - 整体：超敏反应，包括类过敏性反应。

呼吸系统：哮喘（参见警告，肺部和血管并发症）

血管疾病：血栓栓塞（参见警告，肺部和血管并发症）

药物过量

除了可能发生卵巢过度刺激和多胎妊娠（参见“警告”）之外，尚无关于 Gonal-f[®]（注射用促卵泡激素 α）的急性药物过量后果的信息。

用量与用法

每种 Gonal-f® Multi-Dose 瓶分别递送 450 IU 或 1050 IU 促卵泡激素 α 。

剂量：

排卵过少或无排卵的不孕患者：用于刺激卵泡发育的 Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α ）剂量必须根据每位患者的情况进行个体化制定。

应使用能达到预期良好结果的最低剂量。在治疗过程中，根据患者个体反应，Gonal-f® 的应用剂量可高达每日 300 IU。应该持续进行 Gonal-f® 给药，直到血清雌二醇和阴道超声检查显示出足够的卵泡发育为止。5 至 7 天后通常会有明显的治疗反应。随后的监测间隔应根据患者个体反应进行制定。

建议第一个治疗周期的初始剂量为每天 75 IU 的 Gonal-f®，皮下给药。在 14 天后可以考虑将剂量提高最多 37.5 IU。如有必要，可以每七天进一步增加同等剂量。治疗持续时间不应超过 35 天，除非 E2 升高表明即将完成卵泡发育。为了在没有内源性 LH 激增的情况下完成卵泡发育和有效排卵，应在最后一剂 Gonal-f® 给药后的第 1 天给予绒毛膜促性腺激素 hCG（5,000 USP 单位）。如果血清雌二醇大于 2,000 pg/mL，则暂不予进行绒毛膜促性腺激素给药。如果发生卵巢异常增大或腹痛，应停止 Gonal-f® 治疗，且不应进行 hCG 给药，并建议患者不要行房；如果在治疗的最后一天卵巢异常增大，则此时不得给予 hCG。这样应该可以减少发生卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的几率，并且如果发生自发性排卵，可以减少多胎妊娠的几率。应在黄体期进行随访。

在后续治疗周期中给予的初始剂量应该根据每位患者在前一周期的反应进行个体化制定。通常不建议每天使用剂量超过 300 IU 的 FSH。如在初始治疗周期中一样，必须在最后一剂 Gonal-f® 给药后的第 1 天给予 5,000 USP 单位的 hCG，以完成卵泡发育并诱导排卵。应遵循上述注意事项，以尽量减少卵巢过度刺激综合征的发生几率。

应该鼓励夫妇每天行房，从 hCG 给药的前一天开始，直到应用孕激素活性测定指标显示出明显的排卵。应注意确保受精。根据所提及的指标和参数，显而易见的是，除非医生愿意为患者投入大量时间，熟知并进行必要的实验室研究，否则他/她不应使用 Gonal-f®。

辅助生殖技术：与排卵过少或无排卵的不孕患者的治疗相同，用于刺激卵泡发育的 Gonal-f® 剂量必须根据每位患者的情况进行个体化制定。用于辅助生殖技术时，使用 Gonal-f® 的治疗应在卵泡

期的早期（周期的第 2 或 3 天）以每天 150 IU 的剂量开始，直到达到足够的卵泡发育。在大多数情况下，治疗时间不应超过十天。

在接受 ART 治疗且内源性促性腺激素水平受到抑制的患者中，应采用每日 225 IU 作为 Gonal-f® 的初始给药剂量。应持续治疗直到联合应用超声波和血清雌二醇水平测定显示已达到足够的卵泡发育。根据患者的反应，可在五天后考虑调整剂量；随后的剂量调整频度不应超过每 3-5 天一次，并且在每次调整时的剂量增加不应超过 75-150 IU。不建议采用每天超过 450 IU 的剂量。一旦明显地显示出有足够的卵泡发育，应该进行 hCG（5,000 至 10,000 USP 单位）给药以诱导最终的卵泡成熟，为卵母细胞回收做准备。如果在治疗的最后一天卵巢异常增大，则暂不得给予 hCG。这样应该可以减少发生卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的几率，

低促性腺素性功能减退症男性患者：用于诱导精子发生的 Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）剂量必须根据每位患者的情况进行个体化制定。

Gonal-f® 必须与 hCG 结合给药。在进行 Gonal-f® 和 hCG 联合治疗之前，需要进行单独的 hCG（1,000 至 2,250 USP 单位，每周两至三次）预处理。治疗持续时间应足以使血清睾酮水平达到正常范围内。这种预处理可能需要 3 至 6 个月，并且可能需要增加 hCG 的剂量以使血清睾酮达到正常水平。血清睾酮达到正常水平后，Gonal-f® 的推荐剂量是 150 IU 一周三次皮下给药，hCG 的推荐剂量是 1,000 USP 单位（或将血清睾酮水平维持在正常范围内所需的剂量）一周三次。应使用能够诱导精子发生的 Gonal-f® 最低剂量。如果精子缺乏症仍然存在，Gonal-f® 剂量可增加至 300IU 每周三次的最大剂量。可能需要进行长达 18 个月的 Gonal-f® 给药以获得充足的精子发生。

给药：

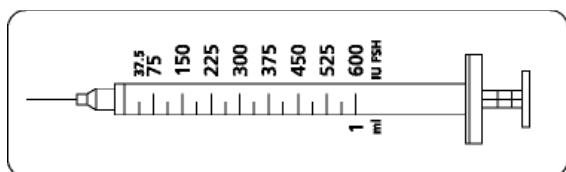
Multi-Dose 450 IU 瓶装药：

用 1 mL 注射用抑菌水（0.9% 苯甲醇）(USP) 溶解一瓶 (450 IU) Multi-Dose 内容物。所得浓度将为 600 IU/mL。按指示重配后，产品将递送相当于六个 75 IU 的剂量。

Multi-Dose 1050 IU 瓶装药：

用 2 mL 注射用抑菌水（0.9% 苯甲醇）(USP) 溶解一瓶 (1050 IU) Multi-Dose 内容物。所得浓度将为 600 IU/mL。按指示重配后，产品将递送相当于十四个 75 IU 的剂量。

应指导患者使用以 FSH 单位 (IU FSH) 校准的随附注射器进行给药。27 G 注射用注射器（见下图）的单位计量标记为从 37.5 IU 至 600 IU FSH，用于 Gonal-f® Multi-Dose 注射。应指导患者取用特定剂量的 Gonal-f® Multi-Dose。医生、护士或药剂师应为患者示范如何定位符合处方剂量的注射器标记。



Gonal-f® Multi-Dose 瓶装药的患者使用说明

步骤 1：混合（重配）Gonal-f® Multi-Dose 瓶装药

1. 用肥皂和清水洗手。
2. 用拇指掀掉 Gonal-f® Multi-Dose 药瓶的塑料盖。
3. 用酒精棉擦拭药瓶塞的顶部。
4. 取出标有‘注射用抑菌水 (USP)’的注射器，小心将其针帽拧下。请勿触碰针头或使针头接触任何表面。
5. 将装水注射器的针头以垂直、直立位放在 Gonal-f® Multi-Dose 粉剂药瓶橡胶塞的中心标记圆圈上。将针头插入穿透中心圆圈时保持针头呈垂直、直立位，否则可能难以压下柱塞。**通过按压注射器柱塞，慢慢地将水注入药瓶。将所有水注入药瓶后，取出针头并立即将其放在针头容器内，安全弃置。切勿使用此针头注射药剂。**
6. 请勿甩动药瓶。如果出现气泡，请等待几分钟以使气泡消失。液体药物应当是清澈的。

步骤 2：制备所需剂量

1. 使用酒精棉擦拭 Gonal-f® Multi-Dose 液剂药瓶的橡胶塞。
2. 小心地从针头上拔掉针帽。请勿触碰针头或使针头接触任何表面。在平面上紧握 Gonal-f® Multi-Dose 液剂药瓶，将针头穿过橡胶塞的中心标记圆圈。

3. 将针头留在瓶中，拿起药瓶，将其倒置，使针尖朝向天花板。将针尖留在液剂中，缓慢地拉回柱塞，直到注射器填充到略高于处方剂量的标记。接下来，将针头留在瓶中，缓慢调整柱塞至处方剂量，这将清除所有气泡。
4. 检查是否按照处方剂量设置了柱塞。
5. 从药瓶中取出注射器针头。
6. 按照医生的指示，注射处方剂量。

在注射用药物产品的溶液性质与容器允许的前提下，应在给药之前通过肉眼检查判断是否存在微粒物质以及变色。

供应规格

Gonal-f®（注射用促卵泡激素 α）以 600 IU 或 1200 IU 的量在多剂量瓶中以无菌冻干形式提供，以便在用稀释剂（注射用抑菌水 (USP)，含 0.9% 苯甲醇作为防腐剂）重配后分别递送 450 IU 和 1050 IU 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。冻干 Multi-Dose 瓶装药可以冷藏或可在室温 (2°C - 25°C /36°F - 77°F) 下储存。重配后，Multi-Dose 瓶装药可以冷藏或可在室温 (2°C - 25°C /36°F - 77°F) 下储存。应避免光存放。28 天后请丢弃未使用的重配溶液。

提供以下包装组合：

- 1 瓶 Gonal-f® Multi-Dose 450 IU，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) 校准的注射用注射器 NDC 44087-9030-1
- 1 瓶 Gonal-f® Multi-Dose 1050 IU，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) 校准的注射用注射器 NDC 44087-9070-1

仅作为处方药

生产委托方：EMD Serono, Inc., Rockland, MA 02370 U.S.A.

修订日期：2018 年 5 月