

处方信息概要 以下概要并未包含安全并有效地使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 所需的全部信息。参见 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的完整处方信息

皮下注射用 Gonal-f® RFF Redi-ject® (注射用促卵泡激素 α) \*修改的女性用制剂 美国初始批准: 1997

### 适应症与用途

Gonal-f® RFF Redi-ject® 是一种含有促性腺激素的预充式自我注射装置, 适用于:

- 因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的排卵过少或无排卵的不孕女性, 可诱导排卵和妊娠 (1.1)
- 对于有排卵的女性, 可作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分, 以刺激多个卵泡的发育 (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 - 每天予 75 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject® 皮下给药, 持续 14 天
- 14 天之后的剂量视个人情况而定
- 不建议卵泡刺激素 (FSH) 剂量超过每天 300 国际单位

#### 辅助生殖技术 (2.3)

- 第一个周期的初始起始剂量 - 每天予 150 国际单位皮下给药
- 3-5 天后调整剂量, 每次调整 75-150 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: 0.5 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统, 含 300 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject® (3)
- 注射: 0.75 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统, 含 450 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject® (3)
- 注射: 1.5 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统, 含 900 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject® (3)

### 禁忌

- 存在以下情况的女性忌用 Gonal-f® RFF Redi-ject® (4):
- 对重组 FSH 制剂或其赋形剂之一过敏
- FSH 水平高, 提示存在原发性性腺衰竭

- 妊娠
- 未得到控制的非性腺内分泌系统疾病
- 生殖道和辅助器官的性激素依赖性肿瘤。
- 脑垂体或下丘脑肿瘤
- 不明来源的异常子宫出血
- 不明原因的卵巢囊肿或增大, 由多囊卵巢综合征引起的不在此列

### 警告与注意事项

- 超敏反应与过敏反应 (5.1)
- 卵巢异常增大 (5.2)
- 卵巢过度刺激综合征 (5.3)
- 肺部和血管并发症 (5.4)
- 卵巢扭转 (5.5)
- 多胎妊娠与分娩 (5.6)
- 先天性畸形 (5.7)
- 异位妊娠 (5.8)
- 自然流产 (5.9)
- 卵巢肿瘤 (5.10)

### 不良反应

- 诱导排卵时最常见的不良反应 (≥5%) 包括: 头痛、腹痛、卵巢过度刺激 (6.1)
- 采用 ART 时最常见的不良反应 (≥5%) 包括: 腹痛、恶心、腹部膨胀、头痛、注射部位淤青 (6.1)

如需报告怀疑为不良反应的情况, 请通过 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](http://www.fda.gov/medwatch) 与 FDA 取得联系。

### 特殊人群用药

- 妊娠女性不得使用 Gonal-f® RFF Redi-ject®。(4, 8.1)
- 哺乳期女性: 尚不清楚此药物是否会随人乳排出。(8.3)
- 儿科用药: 安全性与疗效未确定。(8.4)
- 肝肾功能不全: Gonal-f® RFF Redi-ject® 对于肾或肝功能不全女性的安全性、疗效以及药代动力学均未确定。(8.6)

参见 17 了解患者咨询信息以及经过 FDA 批准的患者用标签

修订: 2020 年 2 月

## 完整处方信息：目录\*

### 1 适应症与用途

- 1.1 对于因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的排卵过少或无排卵的不孕女性，可诱导排卵及妊娠
- 1.2 对于有排卵的女性，可作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分，以刺激多个卵泡的发育

### 2 用量与用法

- 2.1 一般剂量信息
- 2.2 诱导排卵时的建议剂量
- 2.3 辅助生殖技术时的建议剂量

### 3 剂型与规格

### 4 禁忌

### 5 警告与注意事项

- 5.1 超敏反应与过敏反应
- 5.2 卵巢异常增大
- 5.3 卵巢过度刺激综合征 (OHSS)
- 5.4 肺部和血管并发症
- 5.5 卵巢扭转
- 5.6 多胎妊娠与分娩
- 5.7 先天性畸形
- 5.8 异位妊娠
- 5.9 自然流产
- 5.10 卵巢肿瘤
- 5.11 实验室检测

### 6 不良反应

- 6.1 临床研究经验
- 6.2 上市后经验

### 7 药物相互作用

### 8 特殊人群用药

- 8.1 妊娠
- 8.3 哺乳期女性
- 8.4 儿科用药
- 8.6 肝肾功能不全

### 10 药物过量

### 11 产品描述

### 12 临床药理

- 12.1 作用机制
- 12.3 药代动力学

### 13 非临床病理

- 13.1 致癌作用、诱变作用、生育力损害

### 14 临床研究

- 14.1 诱导排卵 (OI)
- 14.2 辅助生殖技术 (ART)

### 16 供应规格/储存与搬运

- 16.1 供应规格
- 16.2 储存与搬运

### 17 患者咨询信息

- 17.1 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的剂量确定与使用方法
- 17.2 使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗的持续时间以及对受试女性实施的必要监测
- 17.3 错过使用时的说明
- 17.4 卵巢过度刺激综合征
- 17.5 多胎妊娠与分娩

\*完整处方信息中略去的章节未在此列出

## 完整处方信息

### 1 适应症与用途

#### 1.1 对于因功能性而非原发性卵巢衰竭原因所致的排卵过少或无排卵的不孕女性，可诱导排卵及妊娠

在开始使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗之前：

- 进行全面的妇科以及内分泌学评估
- 排除原发性卵巢衰竭
- 排除已怀孕的可能
- 确认输卵管通畅性
- 检查男性伴侣的生育能力情况

#### 1.2 对于有排卵的女性，可作为辅助生殖技术 (ART) 治疗周期的一部分，以刺激多个卵泡的发育

在开始使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗之前：

- 进行全面的妇科以及内分泌学评估，并就不孕的原因进行诊断
- 排除已怀孕的可能
- 检查男性伴侣的生育能力情况

### 2 用量与用法

#### 2.1 一般剂量信息

- 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。
- Gonal-f® RFF Redi-ject® 属于设计为多剂量使用的预充式一次性使用自我注射装置。
- Gonal-f® RFF Redi-ject® 的剂量设定允许一次增减 12.5 国际单位。
- 按照使用说明中的叙述，在腹部使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行皮下给药。
- 请勿尝试在该装置中将其他药物与 Gonal-f® RFF Redi-ject® 混合。
- 告知受试女性在使用前至少提前 30 分钟将 Gonal-f® RFF Redi-ject® 从冰箱中取出，使 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的温度能够上升到室温水平，避免注射药物温度过低而导致不适。

#### 2.2 诱导排卵时的建议剂量

该剂量方案分为若干阶段，并且依每位受试女性的个人情况而有所不同 [参见 *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® RFF Redi-ject® 的开始剂量，持续 14 天。

后续治疗周期中 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的起始剂量（以及剂量调整）应根据卵巢对 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的反应史确定。

- 对患者的个人剂量进行规划时应考虑以下因素：
  - 应对 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的剂量进行适当调整，以避免发生多卵泡生长以及周期抵消的情况。
  - 最大的个人 Gonal-f® RFF Redi-ject® 剂量为每日 300 国际单位。
  - 一般情况下治疗时间不应超过 35 天。
- 在最初的 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示已经存在足够的卵巢反应为止。
- 达到排卵期前的条件后，应进行人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 给药以诱导最终的卵母细胞成熟以及排卵。
- 若在 Gonal-f® RFF Redi-ject® 治疗的最后一天通过卵巢监测发现卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 风险增加，则暂不予进行 hCG 给药 [参见警告与注意事项 (5.2、5.3、5.11) ]。
- 从 hCG 给药的前一天开始到出现明显排卵迹象的整个期间，应鼓励受试女性与其伴侣每天行房。

若发生 OHSS 的风险增加，则应避免行房 [参见警告与注意事项 (5.2、5.3) ]。

### 2.3 辅助生殖技术时的建议剂量

该剂量方案分为若干阶段，并且依每位受试女性的个人情况而有所不同。

- 从治疗周期的第 2 或第 3 日开始，每日予 150 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject® 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的测定确定达到了足够的卵泡发育。在大多数情况下，治疗时间不应超过 10 天。

在未满 35 岁并且内源性促性腺激素水平受到抑制的女性中，应采用每日 150 国际单位作为 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的初始给药剂量。

在 35 岁及以上并且内源性促性腺激素水平受到抑制的女性中，应采用每日 225 国际单位作为 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的初始给药剂量。

- 在 5 天后应通过超声波评定卵泡生长情况以及测定血清雌二醇水平的手段来确定患者的卵巢反应，以此为基础适当地调整剂量。
- 剂量调整的频度不应超过每 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。
- 继续进行治疗，直到出现了卵泡发育足够的迹象，此时应进行 hCG 给药。

若在 Gonal-f® RFF Redi-ject® 治疗的最后一天通过卵巢监测发现 OHSS 风险增加，则暂不予进行 hCG 给药 [参见警告与注意事项 (5.2、5.3、5.11)]。

- 不建议每天剂量超过 450 国际单位。

### 3 剂型与规格

- 注射： 0.5 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统，含 300 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject®
- 注射： 0.75 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统，含 450 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject®
- 注射： 1.5 mL 预充式、多剂量、一次性使用给药系统，含 900 国际单位 Gonal-f® RFF Redi-ject®

### 4 禁忌

存在以下情况的女性忌用 Gonal-f® RFF Redi-ject®：

- 既往对重组 FSH 产品有过敏史
- FSH 水平高，提示存在原发性性腺衰竭
- 妊娠  
用于怀孕女性时，Gonal-f® RFF Redi-ject® 可能会对胎儿造成伤害 [参见特殊人群用药 (8.1)]。已怀孕的女性忌用 Gonal-f® RFF Redi-ject®。若在怀孕期间使用或者在使用此药物期间怀孕，则应告知受试女性可能会对胎儿造成的危险。
- 存在未得到控制的非性腺内分泌病（例如甲状腺、肾上腺或脑垂体失调） [参见适应症与用途 (1.1、1.2)]
- 生殖道和辅助器官的性激素依赖性肿瘤
- 脑垂体或下丘脑肿瘤
- 不明原因的异常子宫出血
- 不明原因的的卵巢囊肿或增大，由多囊卵巢综合征引起的不在此列

### 5 警告与注意事项

Gonal-f® RFF Redi-ject® 只应由在治疗不孕症方面富有经验的医生使用。Gonal-f® RFF Redi-ject® 含有促性腺物质，可能导致女性罹患卵巢过度刺激综合征 (OHSS)（伴有或不伴有肺部或血管并发症） [参见警告与注意事项 (5.2、5.3、5.4、5.5)]，还可能导导致多胎分娩 [参见警告与注意事项 (5.6)]。使用促性腺激素进行的治疗要求有合适的监测设备 [参见警告与注意事项 (5.11)]。应使用能够起效的最低剂量。

在不孕症的诊断以及选择 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的治疗对象时都应做到谨慎 [参见适应症与用途 (1.1、1.2) 以及用量与用法 (2.2、2.3)]。

#### 5.1 超敏反应与过敏反应

在 Gonal-f® and Gonal-f® RFF 上市后经验中有过严重的全身性超敏反应（包括过敏反应）的报告。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

应启动适当的治疗，包括在出现心血管不稳定以及/或者呼吸窘迫时采取支持性质的措施，并且应停止使用本药。

## 5.2 卵巢异常增大

为了将使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗时可能发生的卵巢异常增大的相关风险降到最低，应根据个人情况确定治疗方法并采用能够起效的最低剂量 [参见用量与用法 (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可以在最大程度降低卵巢刺激风险方面起到重要作用 [参见警告与注意事项 (5.11)]。

如果在使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗的最后一天发生卵巢异常增大情况，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 [参见警告与注意事项 (5.3)]。受试女性排卵后如出现明显的卵巢增大，应避免行房，因为这可能导致卵巢囊肿破裂进而导致腹腔积血 [参见警告与注意事项 (5.3)]。

## 5.3 卵巢过度刺激综合征 (OHSS)

OHSS 是一个与无并发症卵巢增大完全不同的医学概念，它可能会迅速进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 的早期危险迹象有严重的盆腔疼痛、恶心、呕吐以及体重增加。OHSS 病例已报告腹痛、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、呼吸困难以及少尿等症状。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反应 [参见警告与注意事项 (5.4)]。据报告与 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，可能存在或不存在通过肝活检发现的形态学变化。

OHSS 在促性腺激素治疗停止后发生并且可能快速进展，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 hCG 给药前发现存在 OHSS 可能发生迹象 [参见警告与注意事项 (5.2)]，则暂不得进行 hCG 给药。受孕的情况下，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对受试女性是否发生 OHSS 进行评定。

若发生了严重的 OHSS，应停止使用包括 hCG 在内的促性腺激素，并考虑受试女性是否需要入院治疗。主要给予对症治疗，基本上包括卧床休息、体液和电解质管理以及使用镇痛剂（如果需要）。使用利尿剂会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时除外，详见下文叙述。OHSS 的管理可分为以下的三个阶段：

- **急性期：**

此时的管理手段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。每天（或在有临床需要时更频繁）应进行液体进出量、体重、红细胞压积、血清和尿液电解质、尿液比重、血尿素氮与肌酐水平、总蛋白以及白蛋白球蛋白比、凝血检查、高钾血症心电图监测以及腹围的详尽评定。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，同时保持略低但可接受的血管内容量。若完全纠正血管内容量不足，则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进行了成功的管理后，应通过严格控制钾、钠以及液体量来限制第三间隙中过度的积液情况。

- **缓解期:**

随着第三间隙中的液体回到血管内腔，可在入量无增加情况下观察到红细胞压积下降以及尿量增加。如果肾脏排出第三间隙液体的速度低于液体流动的速度，就可能会发生外周水肿及/或肺水肿。必要时可以在缓解阶段期间服用利尿剂以应对肺水肿问题。

除非为缓解呼吸窘迫或心包填塞等症状，否则不应对腹水、胸腔积液以及心包积液进行放液。

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腔积血，因此应尽量避免。

如果发生出血并需要外科手术介入，则临床上应以控制出血并尽可能多地保留卵巢组织为目标。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。

在 Gonal-f® RFF 的临床试验中，使用 Gonal-f® RFF 诱导排卵的 83 名女性中有 7.2% 出现了 OHSS，而在辅助生殖技术治疗期间 237 名女性中则有 4.6% 出现了 OHSS。

#### **5.4 肺部和血管并发症**

据报告，接受促性腺激素治疗的女性中已出现严重的肺部问题（例如肺不张、急性呼吸窘迫综合征以及哮喘加重）。此外，有报告指出，接受促性腺激素（包括 Gonal-f® RFF）治疗的女性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与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可能性更大。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截肢，以及在少数情况下发生的心肌梗塞。在极少数的情况下，肺部并发症及/或血栓栓塞反应导致死亡。对于存在公认风险因素的女性，需要在诱导排卵与辅助生殖技术的成效与存在的风险之间进行权衡。应注意的是怀孕本身也会增加血栓形成的风险。

#### **5.5 卵巢扭转**

促性腺激素治疗后有过卵巢扭转的相关报告。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情况有关。如能提早诊断发现并立即采取扭转矫正措施，就能限制由于供血量降低而导致的卵巢损伤。

#### **5.6 多胎妊娠与分娩**

所有的促性腺激素治疗（包括使用 Gonal-f® RFF 进行的治疗）都有过多胎妊娠与分娩的相关报告。

在 Gonal-f® RFF 的临床试验期间，在接受诱导排卵治疗的女性中，有 20% 的活产婴儿为多胎，而在接受 ART 治疗的女性中，有 35.1% 的活产婴儿为多胎。

在开始使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗之前应告知女性患者及其伴侣存在发生多胎妊娠与分娩的风险。

### 5.7 先天性畸形

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。目前认为之所以几率会略高，其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 带来的多胎妊娠几率的提高。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风险。

### 5.8 异位妊娠

接受 ART 治疗的不孕女性一般会存在输卵管异常，因此发生异位妊娠的几率有可能增加。应通过  $\beta$ -hCG 测试和经阴道超声波尽早确认是否为宫内妊娠。

### 5.9 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。但尚未确立两者之间的因果关系。风险的增加可能是由于原本的不孕情况造成。

### 5.10 卵巢肿瘤

个别报告指出，在通过多项药物治疗进行控制性卵巢刺激的女性中，有良性以及恶性肿瘤的发生，但尚未确立其中的因果关系。

### 5.11 实验室检测

在大多数情况下，使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗的女性只会出现卵泡的生长与成熟情况。在缺少内源性 LH 激增的情况下，应监测受试女性，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生长和成熟、确定排卵触发的时间、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直接或间接的孕酮产生指标，以及通过超声波检查排卵的迹象。

直接或间接的孕酮产生指标：

- 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

标签其他地方对以下严重不良反应进行了叙述：

- 超敏反应与过敏反应 [参见警告与注意事项 (5.1)]
- 卵巢异常增大 [参见警告与注意事项 (5.2)]
- 卵巢过度刺激综合征 [参见警告与注意事项 (5.3)]
- 肺不张、急性呼吸窘迫综合征以及哮喘加重 [参见警告与注意事项 (5.4)]
- 血栓栓塞事件 [参见警告与注意事项 (5.4)]
- 卵巢扭转 [参见警告与注意事项 (5.5)]
- 多胎妊娠与分娩 [参见警告与注意事项 (5.6)]
- 先天性畸形 [参见警告与注意事项 (5.7)]
- 异位妊娠 [参见警告与注意事项 (5.8)]
- 自然流产 [参见警告与注意事项 (5.9)]
- 卵巢肿瘤 [参见警告与注意事项 (5.10)]

### 6.1 临床研究经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行，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，也无法反映实际使用时的发生率。

通过两项临床研究（一项为诱导排卵研究，另一项为 ART 研究）检验了 Gonal-f® RFF 的安全性。

#### *诱导排卵*

在一项多周期 (3)、评估者盲法、多国、多中心、活性对照药物与重组 FSH 对照药物对比的研究中，总共 83 名排卵过少或无排卵的不孕女性随机接受了 Gonal-f® RFF 诱导排卵治疗。表 1 中列出了在至少 2.0% 的 Gonal-f® RFF 用药女性中出现的不良反应。

**表 1： 诱导排卵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 <sup>a</sup> (176 个治疗周期 <sup>b</sup> ) n <sup>c</sup> (%)
<b>中枢与周围神经系统</b>	
头痛	22 (26.5%)
<b>胃肠系统</b>	
腹痛	10 (12.0%)
恶心	3 (3.6%)
肠胃气胀	3 (3.6%)
腹泻	3 (3.6%)
<b>肿瘤</b>	
卵巢囊肿	3 (3.6%)
<b>女性生殖系统</b>	
卵巢过度刺激	6 (7.2%)
<b>用药部位</b>	
注射部位疼痛	4 (4.8%)
注射部位炎症	2 (2.4%)

<sup>a</sup> 使用 Gonal-f® RFF 治疗的女性总数

<sup>b</sup> 每位女性最多进行 3 个治疗周期

<sup>c</sup> 出现不良反应的女性人数

**辅助生殖技术**

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 对照药物对比的研究中，作为 ART [体外受精 (IVF) 或卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗周期的一部分，总共 237 名有正常排卵的不孕女性被随机分配，接受 Gonal-f® RFF 治疗。在开始刺激之前，所有女性都接受了通过促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂进行的垂体降调节。表 2 中列出了在至少 2.0% 的女性中出现的不良反应。

**表 2： 在辅助生殖技术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=237 <sup>a</sup> n <sup>b</sup> (%)
<b>胃肠系统</b>	
腹痛	55 (23.2%)
恶心	19 (8.0%)
<b>全身 - 整体</b>	
腹部增大	33 (13.9%)
<b>中枢与周围神经系统</b>	
头痛	44 (18.6%)
<b>用药部位病症</b>	
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%)
用药部位水肿	6 (2.5%)
<b>女性生殖系统</b>	
卵巢过度刺激	11 (4.6%)

<sup>a</sup> 使用 Gonal-f® RFF 治疗的女性总数

<sup>b</sup> 出现不良反应的女性人数

## 6.2 上市后经验

在 Gonal-f® RFF 上市后的使用中曾报告过以下不良反应。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其出现频率以及与 Gonal-f® RFF 之间的因果关系。

**全身 - 一般病情：**超敏反应，包括类过敏性反应 [参见警告与注意事项 (5.1)]

**呼吸系统：**哮喘

**血管疾病：血栓栓塞 [参见警告与注意事项 (5.4)]**

## **7 药物相互作用**

尚未进行药物间相互作用研究。

## **8 特殊人群用药**

### **8.1 妊娠**

*致畸效应*

[参见禁忌 (4)]。

动物实验数据

在大鼠中使用重组人 FSH 进行的胚胎和胎仔发育情况研究表明，于器官形成期间给药，在剂量达到最低临床剂量 75 IU（依照体表面积换算）的 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，在剂量达到最低临床剂量 75 IU（依照体表面积换算）的 41 倍时在所有母鼠中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 IU（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。

### **8.3 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® RFF Redi-ject® 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决定是停止哺乳还是停用药物。

### **8.4 儿科用药**

尚不确定对儿科患者的安全性和效用。

### **8.6 肝肾功能不全**

Gonal-f® RFF Redi-ject® 对于肾或肝功能不全女性的安全性、疗效以及药代动力学均未确定。

## **10 药物过量**

除可能引发 OHSS [参见警告与注意事项 (5.3)] 和多胎妊娠 [参见警告与注意事项 (5.6)] 外，尚没有其他有关 Gonal-f® RFF Redi-ject® 急性药物过量后果的信息。

## **11 产品描述**

Gonal-f® RFF Redi-ject® 含有人卵泡刺激素 (hFSH)，这是一种借助重组 DNA 技术生产的糖蛋白激素。其中的活性药物物质为促卵泡激素  $\alpha$ ，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  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基。 $\alpha$  亚基由 92 个氨基酸组成， $\beta$  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。蛋白质含量通过粒径排阻高压色谱法测定。促卵泡激素  $\alpha$  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  $\alpha$  的体内生物活性进行了校准。Gonal-f® RFF Redi-ject® 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  $\alpha$  与促卵泡激素  $\beta$  (另一种重组卵泡刺激素产品) 之间无差别。

Gonal-f® RFF Redi-ject® 是一种一次性使用的预充式给药系统, 用于通过皮下注射多次给予剂量可变的促卵泡激素  $\alpha$  液体制剂。

每支 Gonal-f® RFF Redi-ject® 填充有 415 国际单位 (30 mcg)、568 国际单位 (41 mcg) 或 1026 国际单位 (75 mcg) 的促卵泡激素  $\alpha$ , 分别至少用于给予 0.5 mL 中 300 国际单位 (22 mcg)、0.75 mL 中 450 国际单位 (33 mcg) 或 1.5 mL 中 900 国际单位 (66 mcg) 的剂量。每支 Redi-ject® 中还含有 60 mg/mL 蔗糖、3.0 mg/mL 间甲酚、1.1 mg/mL 二水合磷酸氢二钠、0.45 mg/mL 一水合磷酸二氢钠、0.1 mg/mL 甲硫氨酸、0.1 mg/mL 泊洛沙姆 188。可能使用正磷酸和/或氢氧化钠来调节 pH。

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

治疗类别: 不孕

## 12 临床药理

### 12.1 作用机制

Gonal-f® RFF Redi-ject® 中的活性成分为卵泡刺激素 (FSH), 它是卵泡的正常生长与成熟以及性腺类固醇的产生所必需的。FSH 水平的高低对于卵泡发育的开始与持续时间非常重要, 因此也就决定了卵泡成熟的时间以及成熟卵泡的个数。

对于未患有原发性卵巢衰竭的女性, Gonal-f® RFF Redi-ject® 能够刺激其卵巢内卵泡的生长。必须在使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 治疗后并监测到女性达到合适的卵泡发育参数时, 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后阶段的卵泡成熟、减数分裂的恢复以及卵泡的破裂。不同女性对 FSH 给药的反应也有所不同。

### 12.3 药代动力学

为确定促卵泡激素  $\alpha$  的单剂量药代动力学, 对 21 名绝经期前健康女性志愿者施用了 300 国际单位的 Gonal-f® RFF Redi-ject®, 所有志愿者均接受了通过 GnRH 激动剂进行的垂体降调节。

表 3 列出了针对药代动力学参数的描述性统计分析。

**表 3：施用 Gonal-f® RFF Redi-ject®（300 国际单位，皮下给药，单剂量）后 FSH 的药代动力学参数。**

参数	健康志愿者 (N=21)	
	平均值	% CV
AUC <sub>last</sub> (IU hr/L)	884	20%
C <sub>max</sub> (IU/L)	9.83	23%
t <sub>max</sub> (hr)	15.5	43%
t <sub>1/2</sub> (hr)	53	52%

缩略词释义： C<sub>max</sub>: 峰浓度（高于基线）

t<sub>max</sub>: 达到 C<sub>max</sub> 的时间

t<sub>1/2</sub>: 消除半衰期

### 吸收

皮下给药后 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的吸收速率慢于消除速率。因此 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的药代动力学受吸收速率限制。

### 分布

尚未确定使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 后 FSH 在人体组织或器官中的分布情况。

### 代谢/排泄

尚未针对人类研究过 Gonal-f® RFF Redi-ject® 给药后 FSH 的代谢和排泄情况。

## 13 非临床病理

### 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 Redi-ject® 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。

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激素 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 国际单位的 5 倍）的大鼠出现了繁殖力降低的情况。

## 14 临床研究

通过两项临床研究（一项为诱导排卵研究，另一项为 ART 研究）检验了 Gonal-f® RFF 的安全性和疗效。

### 14.1 诱导排卵 (OI)

在一项随机化、评估者盲法、多国、多中心、活性对照的研究中，评估了在排卵过少或无排卵不孕女性中诱导排卵的情况。受试女性被随机化分配接受了经皮下给药的 Gonal-f® RFF (n=83) 或一种对照重组人 FSH。研究期间允许使用胰岛素增敏剂。研究的设计意图是评估第一个治疗周期内的平均排卵率并进行比对。表 4 展示了 Gonal-f® RFF 的结果。此表中还展示了第 1 周期到第 3 周期的次要结局的结果。该研究的统计效能设计并非为了证实任何次要结局的差异。

**表 4： 诱导排卵时的累计排卵率与临床妊娠率**

周期	Gonal-f® RFF (n=83)	
	累计 <sup>a</sup> 排卵百分比	累计 <sup>a</sup> 临床妊娠 <sup>d</sup> 率
第 1 周期	72% <sup>b</sup>	28% <sup>c</sup>
第 2 周期	89% <sup>c</sup>	41% <sup>c</sup>
第 3 周期	92% <sup>c</sup>	45% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 累计比率是根据第 1、第 2、第 3 周期内的每名女性分别计算得出。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 次要疗效结局。该研究的统计效能设计并非为了证明这些结局的差异。

<sup>d</sup> 临床妊娠的定义如下：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。

## 14.2 辅助生殖技术 (ART)

在一项随机化、评估者盲法、多国、多中心、活性对照的研究中，评估了在接受了一周期受控卵巢刺激治疗（作为 ART [体外受精 (IVF) 或卵泡浆内精子注射术/卵泡浆内单精子注射 (ICSI)] 治疗周期的一部分）的排卵正常、身体健康的不孕女性中使用 Gonal-f® RFF 的效用。受试女性被随机分配，接受 Gonal-f® RFF (n=237) 或对照重组人 FSH 皮下给药。依照授精技术（IVF 与 ICSI）进行了随机分组。在使用重组 FSH 刺激之前，所有受试女性都接受了通过 GnRH 激动剂进行的垂体降调节。以授精后次日的受精卵平均个数来评定疗效。未满 35 岁的女性所采用的 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 5 概述了使用 Gonal-f® RFF 的治疗效果。

**表 5： 采用 ART 的治疗效果**

研究结局	值 (n)
每名受试女性的 2PN 卵子平均个数	6.3 (237) <sup>a</sup>
接受 IVF 的每名受试者的 2PN 卵子平均个数	6.1 (88) <sup>b</sup>
接受 ICSI 的每名受试者的 2PN 卵子平均个数	6.5 (132) <sup>b</sup>
每次治疗尝试的临床妊娠 <sup>c</sup> 率	33.5% (218) <sup>d</sup>
每次胚胎移植的临床妊娠 <sup>c</sup> 率	35.8% (204) <sup>d</sup>
治疗平均持续天数（范围）	9.7 [3-21] (230) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 亚组分析。该研究的统计效能设计并非为了证明各亚组之间的差异。

<sup>c</sup> 临床妊娠的定义如下：在 hCG 给药后第 35-42 日通过超声波显示出胎囊（存在或不存在心脏活动）的妊娠。

<sup>d</sup> 次要疗效结局。该研究的统计效能设计并非为了证明这些结局的差异。

## 16 供应规格/储存与搬运

### 16.1 供应规格

Gonal-f® RFF Redi-ject® 是一种一次性使用的预充式多剂量给药系统，含有即用型无菌促卵泡激素 α 液体制剂。每支 Redi-ject® 的包装纸盒中均带有用于给药的 29G x 1/2 英寸一次性针头。

#### 提供以下包装模式：

NDC 44087-1115-1 - 一支 Gonal-f® RFF Redi-ject®, 含 415 国际单位促卵泡激素 α，用于给予每 0.5 mL 300 国际单位的药量，配 5 支 29G x 1/2” 一次性使用针头

NDC 44087-1116-1 - 一支 Gonal-f® RFF Redi-ject®, 含 568 国际单位促卵泡激素 α，用于给予每 0.75 mL 450 国际单位的药量，配 7 支 29G x 1/2” 一次性使用针头

NDC 44087-1117-1 - 一支 Gonal-f® RFF Redi-ject®, 含 1026 国际单位促卵泡激素 α，用于给予每 1.5 mL 900 国际单位的药量，配 14 支 29G x 1/2” 一次性使用针头

### 16.2 储存与搬运

配发之前应将 Gonal-f® RFF Redi-ject® 于 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 下冷藏储存。配发之后应将 Redi-ject® 于 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 下冷藏储存直至过期之日，于 20°C 至 25°C (68°F 至 77°F) 的室温下最多可储存 3 个月或直至过期之日（以两者中较早者为准）。首次注射后，应在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 下冷藏储存或储存于 20°C 至 25°C (68°F 至 77°F) 的室温下，最多可储存 28 天。应避免光存放。请勿冷冻。28 天后请丢弃未使用的材料。

## 17 患者咨询信息

参见经 FDA 批准的患者用标签（患者信息与使用说明）

### 17.1 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的剂量确定与使用方法

告知受试女性 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的正确使用和剂量确定方法 [参见用量与用法 (2.2, 2.3)]。告知受试女性应在明亮的光线下观察剂量显示，并且调整 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的位置以尽量避免剂量显示窗上眩光造成的影响。提醒受试女性注意，除非医护人员要求，否则不要自行更改剂量或用药时间安排。告知受试女性在使用前至少提前 30 分钟将 Gonal-f® RFF Redi-ject® 从冰箱中取出，使 Gonal-f® RFF Redi-ject® 的温度能够上升到室温水平，避免注射药物温度过低而导致不适。

### 17.2 使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗的持续时间以及对受试女性实施的必要监测

开始使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 进行治疗之前，应告知受试女性需要投入的时间以及治疗所需的监测手段 [参见用量与用法 (2.2, 2.3) 和“警告与注意事项” (5.11)]。

### 17.3 错过使用时的说明

告知受试女性如果错过或忘记一次 Gonal-f® RFF Redi-ject® 注射，在下次注射时不能将剂量翻倍，而应与医护人员联系获得之后的剂量安排指示。

#### **17.4 卵巢过度刺激综合征**

告知受试女性使用 Gonal-f® 警告与注意事项 RFF Redi-ject5.3® 存在发生 OHSS 风险[参见 (i)]警告与注意事项 5.4 和 OHSS 相关症状, 包括肺部和血管问题 [参见警告与注意事项 (5.5)], 以及卵巢扭转 [参见]。

#### **17.5 多胎妊娠与分娩**

告知受试女性使用 Gonal-f® RFF Redi-ject® 存在发生多胎妊娠与分娩的风险 [参见警告与注意事项 (5.6)]

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