



## （绒毛膜促性腺激素 $\alpha$ 注射剂）

用于皮下注射

### 产品描述

Ovidrel® 预充式注射器制剂（绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  注射剂）是无菌的绒毛膜促性腺激素  $\alpha$ （重组人绒毛膜促性腺激素，r-hCG）液体制剂。绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  是由两个命名为  $\alpha$  和  $\beta$  的亚基（分别由 92 个和 145 个氨基酸残基组成）以非共价键连接组成的水溶性糖蛋白，其碳水化合物部分与 ASN-52 和 ASN-78 连接（在  $\alpha$  亚基上），并且与 ASN-13、ASN-30、SER-121、SER-127、SER-132 和 SER-138 连接（在  $\beta$  亚基上）。r-hCG 的  $\alpha$  链的一级结构与 hCG、FSH 和 LH 的  $\alpha$  链的一级结构完全相同。r-hCG 的  $\alpha$  亚基的糖基化模式与尿源性 hCG（u-hCG）非常相似，产生差异的主要原因在于寡糖的分支化和唾液酸化程度。 $\beta$  链具有 O-糖基化位点和 N-糖基化位点，其结构和糖基化模式也与 u-hCG 非常相似。

生产过程包括将经过基因修饰的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞扩大培养，即将已广泛表征的细胞库中的细胞扩增到大规模的细胞培养处理。绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  由 CHO 细胞直接分泌到细胞培养基中，然后通过一系列色谱分析步骤对其进行纯化。该方法生产出具有高纯度和产物特征一致（包括糖型和生物活性）的产品。使用欧洲药典的“绒毛膜促性腺激素”专论中描述的雄性大鼠精囊增重试验来测定绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  的生物活性。根据用于绒毛膜促性腺激素测定的第三次国际参考制剂 (IS75/587)，对绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  的体内生物活性进行了校正。

Ovidrel® 预充式注射器制剂是用于皮下 (SC) 注射的无菌液体。每支 Ovidrel® 预充式注射器制剂装有 0.515 mL 药剂，含有 257.5  $\mu$ g 绒毛膜促性腺激素  $\alpha$ 、28.1 mg 甘露醇、505  $\mu$ g 85% 正磷酸、103  $\mu$ g L-蛋氨酸、51.5  $\mu$ g 泊洛沙姆 188、氢氧化钠（用于 pH 值调节）和注射用水（用以递送 0.5 mL 中 250  $\mu$ g 绒毛膜促性腺激素  $\alpha$ ）。溶液的 pH 值为 6.5 至 7.5。

治疗类别：不孕

### 临床药理

重组 hCG 的理化、免疫学和生物学活性与胎盘以及人类孕妇尿液来源的 hCG 的活性相当。绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  刺激晚期卵泡成熟和卵母细胞减数分裂恢复，并促使排卵前卵泡发生破裂。Ovidrel® 预充式注射器制剂的活性成分为绒毛膜促性腺激素  $\alpha$ ，该激素是促黄体激素 (LH) 的类似物，并且与卵巢颗粒细胞及卵泡膜细胞的 LH / hCG 受体结合，以便在无内源性 LH 激增情况下使上述变化产生作用。怀孕时，由胎盘分泌的 hCG 维持黄体的生存力，以持续分泌雌激素并提供必要的孕酮，从而在妊娠期的前三个月提供支持。在监测期间，若发现患者对用于排卵诱导的 FSH 治疗产生反应并且已达到足够的卵泡发育程度，则给予 Ovidrel® 预充式注射器制剂。

## 药代动力学

静脉注射给药时，Ovidrel® 的药代动力学曲线遵循双指数模型，并且在给药剂量为 25 µg 至 1000 µg 之间呈线性。表 1 列出了女性接受 250 µg Ovidrel® 皮下给药后的药代动力学参数评估值。

**表 1：健康女性志愿者接受单剂量 Ovidrel® 给药后的 r-hCG 药代动力学参数（平均值 ± SD）**

|                         | 250 µg Ovidrel® 皮下给药 |
|-------------------------|----------------------|
| C <sub>max</sub> (IU/L) | 121 ± 44             |
| t <sub>max</sub> (h)*   | 24 (12-24)           |
| AUC (h IU/L)            | 7701 ± 2101          |
| t <sub>½</sub> (h)      | 29 ± 6               |
| F                       | 0.4 ± 0.1            |

C<sub>max</sub>：峰浓度（高于基线）；t<sub>max</sub>：达到 C<sub>max</sub> 的时间；AUC：曲线下总面积；t<sub>½</sub>：消除半衰期；F：生物利用度  
\* 中位数（范围）

## 吸收

250 µg Ovidrel® 皮下给药后，约 12 至 24 小时后达到最大血清浓度 (121 ± 44 IU/L)。健康女性志愿者单次皮下注射 Ovidrel® 后，绝对生物利用度的平均值约为 40%。

## 分布

接受过垂体降调节的健康女性志愿者静脉注射 250 µg Ovidrel® 后，使用二室模型描述 hCG 的血清曲线，初始半衰期为 4.5 ± 0.5 小时。中心室的容积为 3.0 ± 0.5 L，稳态分布容积为 5.9 ± 1.0 L。

## 代谢/排泄

Ovidrel® 皮下给药后，hCG 从体内消除的平均终末半衰期约为 29 ± 6 小时。接受过垂体降调节的健康女性志愿者静脉注射 250 µg Ovidrel® 后，平均终末半衰期为 26.5 ± 2.5 小时，总体清除率为 0.29 ± 0.04 L/h。十分之一的剂量随尿液排出。

## 药效学

服用口服避孕药的女性受试者接受 Ovidrel® 给药，初始潜伏期后，给药后 24 小时该药物可诱导雄烯二酮血清浓度明确升高。在女性中进行的药效学研究确定，Ovidrel® 药代动力学与 Ovidrel® 的药理作用的关系复杂，并且随所检验的药效学标志物而变化。一般而言，药理作用与给药剂量不成正比，某些情况下在给药剂量为 250 µg 时，药理作用似乎会接近最大值。

## 群体药代动力学和药效学

对接受体外受精/胚胎移植的患者进行 Ovidrel® 皮下注射给药以触发排卵时，群体 PK/PD 分析的结果通常可以印证从健康受试者中获得的数据。Ovidrel® 药代动力学参数包括：消除半衰期中位数为 29.2 小时、表观清除率 (Cl/F) 中位数为 0.51 L/hr，以及表观分布容积 (V/F) 中位数为 21.4 L。

## 制剂的生物等效性

基于 AUC 和  $C_{max}$  的统计学评价分析，已确定 Ovidrel® 预充式注射器制剂（绒毛膜促性腺激素  $\alpha$  注射剂）与 Ovidrel®（注射用绒毛膜促性腺激素  $\alpha$ ）具有生物等效性。表 2 列出了 Ovidrel® 预充式注射器制剂药代动力学参数摘要。

**表 2: Ovidrel® 预充式注射器制剂药代动力学参数摘要**

| 参数               | $C_{max}$<br>(mIU/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(mIU.h/mL) | AUC<br>(mIU.h/mL)     | AUC <sub>extrapolated</sub><br>(%) | $t_{max}$<br>(h)    |
|------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|
| 平均值<br>(Min-Max) | 125<br>(68.0-294)     | 10050<br>(5646-14850)             | 10350<br>(5800-15100) | 2.85<br>(1.08-6.27)                | 20.0<br>(9.00-48.0) |

缩略词释义： $C_{max}$ ：峰浓度（高于基线）； $t_{max}$ ：达到  $C_{max}$  的时间

**特殊人群：**Ovidrel® 预充式注射器制剂对于肾或肝功能不全患者的安全性、有效性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。Ovidrel® 预充式注射器制剂给药可能会影响孕检结果解读。（参见注意事项。）

### 临床研究：

已在针对女性的三项严格对照的研究中对 Ovidrel® 的安全性和疗效进行了检验，其中两项为辅助生殖技术 (ART) 研究，一项为诱导排卵 (OI) 研究。

### **辅助生殖技术 (ART)**

在针对接受体外受精/胚胎移植的不孕女性进行的一项随机、非盲、多中心性研究（研究 7927）中，将 250  $\mu$ g Ovidrel® 以及 500  $\mu$ g Ovidrel® 皮下给药方案与 10,000 USP 单位已获批准的尿源性 hCG 产品肌肉注射给药方案进行了对比，评估了给药方案的安全性和疗效。该研究在美国 20 家研究中心进行。

这项单周期研究中的主要疗效参数是获取的卵母细胞数量。此研究招募了 297 名患者，其中 94 名患者随机接受 250  $\mu$ g Ovidrel® 给药。Ovidrel® 治疗组与尿源性 hCG（10,000 USP 单位）治疗组获取的卵母细胞数量相似。研究发现，250  $\mu$ g Ovidrel® 和 500  $\mu$ g Ovidrel® 均与已获批准的尿源性 hCG 产品在临床上和统计学意义上具有等同的疗效，且两剂量组疗效相当。表 3 概述了 250  $\mu$ g Ovidrel® 给药方案对于患者的疗效结果。

**表 3: r-hCG 用于 ART 治疗时的疗效结果 (研究 7927)**

| 参数                              | Ovidrel® 250 µg<br>(n=94) |
|---------------------------------|---------------------------|
| 每名患者获取的卵母细胞平均数                  | 13.60                     |
| 每名患者获取的成熟卵母细胞平均值                | 7.6                       |
| 每名患者的 2 PN (双原核) 受精卵母细胞平均值      | 7.2                       |
| 每名患者的 2 PN 胚胎或卵裂胚胎平均值           | 7.6                       |
| 每个移植胚胎的着床率 (%)                  | 18.7                      |
| 黄体中期血清孕酮水平平均值 (nmol/L*)         | 423                       |
| 每个初始治疗周期的临床妊娠率 (%) <sup>†</sup> | 35.1                      |
| 每次移植的临床妊娠率 (%) <sup>†</sup>     | 36.3                      |

<sup>†</sup> 临床妊娠的定义如下: 在 hCG 给药后第 35-42 日通过超声波检测到有胎囊 (存在或不存在心跳活动) 的妊娠。

\* nmol/L ÷ 3.18 = ng/mL

表 4 列出了接受 250 µg Ovidrel® 给药方案后临床妊娠成功的 33 名患者的妊娠结果。

**表 4: r-hCG 用于 ART 治疗时的妊娠结果 (研究 7927)**

| 参数       | Ovidrel® 250 µg<br>(n=33) |
|----------|---------------------------|
| 未足月的临床妊娠 | 4 (12.1%)                 |
| 活产       | 29 (87.9%)                |
| 单胎       | 20 (69.0%)                |
| 多胎       | 9 (31.0%)                 |

在针对接受体外受精以及胚胎移植的不孕女性进行的一项随机、多中心 II 期研究 (研究 7648) 中, 对 250 µg Ovidrel® 皮下给药方案与 5,000 IU 已获批准的尿源性 hCG 产品皮下给药方案的安全性和疗效进行了对比评估。这项双盲研究在欧洲和以色列的九个研究中心进行。

这项单周期研究中的主要疗效参数是每名患者获取的卵母细胞数量。此研究招募了 205 名患者, 其中 97 名患者随机接受 250 µg Ovidrel® 给药。研究发现, 250 µg Ovidrel® 与已获批准的尿源性 hCG 产品在临床上和统计学意义上具有等同的疗效。表 5 概述了 97 名患者接受 250 µg Ovidrel® 给药方案后的结果。

**表 5: r-hCG 用于 ART 治疗时的疗效结果 (研究 7648)**

| 参数                              | Ovidrel® 250 µg<br>(n=97) |
|---------------------------------|---------------------------|
| 每名患者获取的卵母细胞平均数                  | 10.6                      |
| 每名患者获取的成熟卵母细胞平均值                | 10.1                      |
| 每名患者的 2 PN (双原核) 受精卵母细胞平均值      | 5.7                       |
| 每名患者的 2 PN 胚胎或卵裂胚胎平均值           | 5.1                       |
| 每个移植胚胎的着床率 (%)                  | 17.4                      |
| 黄体中期血清孕酮平均水平 (nmol / L) *       | 394                       |
| 每个初始治疗周期的临床妊娠率 (%) <sup>†</sup> | 33                        |
| 每次移植的临床妊娠率 (%) <sup>†</sup>     | 37.6                      |

<sup>†</sup> 临床妊娠的定义如下: 在 hCG 给药后第 35-42 日通过超声波检测到有胎囊 (存在或不存在心跳活动) 的妊娠。

\* nmol/L ÷ 3.18 = ng/mL

表 6 列出了接受 250 µg Ovidrel® 给药方案后临床妊娠成功的 33 名患者的妊娠结果。

**表 6: r-hCG 用于 ART 治疗时的妊娠结果 (研究 7648)**

| 参数       | Ovidrel® 250 µg<br>(n=32) |
|----------|---------------------------|
| 未足月的临床妊娠 | 6 (18.8%)                 |
| 活产       | 26 (81.2%)                |
| 单胎       | 18 (69.2%)                |
| 多胎       | 8 (30.8%)                 |

### 诱导排卵 (OI)

在针对无排卵性不孕症女性进行的一项双盲、随机、多中心研究 (研究 8209) 中, 对 250 µg Ovidrel® 皮下给药方案以及 5,000 IU 已获批准的尿源性 hCG 产品肌肉注射给药方案的安全性和疗效进行了对比评估。这项研究在澳大利亚、加拿大、欧洲和以色列的 19 个研究中心进行。

这项单周期研究中的主要疗效参数是患者排卵率。研究招募了 242 名患者, 其中 99 名患者随机接受 250 µg Ovidrel® 给药。研究发现, 250 µg Ovidrel® 与已获批准的尿源性 hCG 产品在临床上和统计学意义上具有等同的疗效。在表 7 概述了患者接受 250 µg Ovidrel® 给药方案后的结果。

**表 7: r-hCG 用于 OI 时的疗效结果 (研究 8209)**

| 参数    | Ovidrel® 250 µg<br>(n=99) |
|-------|---------------------------|
| 排卵率   | 91 (91.9%)                |
| 临床妊娠率 | 22 (22%)                  |

<sup>†</sup> 临床妊娠的定义如下: 在 hCG 给药后第 35-42 日通过超声波检测到有胎囊 (存在或不存在心跳活动) 的妊娠。

表 8 列出了接受 250 µg Ovidrel® 给药方案后临床妊娠成功的 22 名患者的妊娠结果。

表 8: r-hCG 用于 OI 时的妊娠结果 (研究 8209)

| 参数       | Ovidrel® 250 µg<br>(n=22) |
|----------|---------------------------|
| 未足月的临床妊娠 | 7 (31.8%)                 |
| 活产       | 15 (68.2%)                |
| 单胎       | 13 (86.7%)                |
| 多胎       | 2 (13.3%)                 |

### 适应症与用途

Ovidrel® 预充式注射器制剂 (绒毛膜促性腺激素 α 注射剂) 用于在不孕女性中诱导卵泡最终发育成熟和早期黄体化, 其中所述不孕女性已进行过垂体降调节, 并且在参与辅助生殖技术 (ART) 计划 (例如 体外受孕和胚胎移植) 的过程中接受过适当的促卵泡激素预处理。研究表明, 对于因功能性而非原发性卵巢功能衰竭原因所致的无排卵性不孕女性, Ovidrel® 预充式注射器制剂也可用于诱导排卵 (OI) 并达到妊娠目的。

### 患者的选择:

1. 在实施促性腺激素治疗前, 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<sup>体外</sup>受精计划时才能接受 Ovidrel® 预充式注射器制剂治疗。
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 FSH 和 Ovidrel® 预充式注射器制剂治疗之前, 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。

### 禁忌

存在以下情况的女性忌用 Ovidrel® 预充式注射器制剂 (绒毛膜促性腺激素 α 注射剂):

1. 之前对 hCG 制剂或其辅料之一过敏。
2. 有原发性卵巢功能衰竭症状。
3. 未得到控制的甲状腺或肾上腺功能紊乱。
4. 未控制的颅内器质性病变, 如垂体瘤。
5. 不明原因的的子宫异常出血 (参见“患者的选择”)。
6. 不明原因的卵巢囊肿或增大 (参见“患者的选择”)。
7. 生殖道和附属器官的性激素依赖性肿瘤。
8. 妊娠。

## 警告

只应由完全熟知不育问题及其治疗的医生使用促性腺激素，包括 Ovidrel® 预充式注射器制剂（绒毛膜促性腺激素 α 注射剂）。与其他 hCG 产品相同，Ovidrel® 预充式注射器制剂是一种高效的促性腺激素物质，可导致患有或未患有肺或血管并发症的女性出现卵巢过度刺激综合征 (OHSS)。对于存在血栓栓塞事件风险因素（如既往病史或家族史）的女性，应考虑到使用促性腺激素进行治疗的风险。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诱导排卵以及使用 Ovidrel® 预充式注射器制剂，需要定期进行血清雌二醇和经阴道超声检查，以监测卵巢反应。

### **hCG 治疗后的卵巢过度刺激：**

#### **卵巢增大：**

在接受 FSH 和 hCG 治疗的患者中，可能会发生轻度至中度的无并发症的卵巢肿大，并可能伴有腹胀和/或腹痛，且症状通常在停止治疗后两周或三周内消退。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 FSH 治疗的最后一天卵巢异常增大，则不应在此疗程中施用绒毛膜促性腺激素 α。这将降低出现生卵巢过度刺激综合征的风险。

#### **卵巢过度刺激综合征 (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事件（参见“**肺部和血管并发症**”）。据报告与卵巢过度刺激综合征 (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 ART 临床试验期间，接受 250 µg Ovidrel® 给药方案的 236 例患者中有 4 例 (1.7%) 发生 OHSS，OI 试验期间，接受该给药方案的 99 例患者中有 3 例 (3.0%) 发生 OHSS。在 89 例接受 500 µg Ovidrel® 给药方案的患者中，有 8 例 (9.0%) 发生 OHSS。两例接受 500 µg Ovidrel® 给药方案的患者发生严重 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 hCG 给药前发现存在 OHSS 可能发生迹象（参见“**注意事项/实验室检测**”），就**必须**禁止使用 hCG。

如果发生严重 OHSS，**必须**停止促性腺激素治疗，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。

**多胎：**与其他 hCG 产品类似，有报告指出多胎与 Ovidrel® 治疗也有关联。在 ART 中，多胎分娩的风险与胚胎移植数量相关。在 ART 研究中，接受 250 µg Ovidrel® 给药方案的 55 例女性中有 17 例 (30.9%) 是多胎分娩。在排卵诱导临床试验中，接受 Ovidrel® 给药方案的女性中，15 例活产分娩中的 2 例 (13.3%) 与多胎分娩有关。在开始治疗前应告知患者存在多胎的潜在风险。

**肺部和血管并发症：**与其他 hCG 产品类似，存在发生动脉血栓栓塞的可能性。

### 注意事项

**一般注意事项：**应仔细留意 hCG 治疗候选者的不孕诊断。（参见“适应症与用途/患者的选择”）排除预先存在的病症后，发现 250 µg Ovidrel® 组 335 例患者中 10 例 (3%)、500 µg Ovidrel® 组 89 例患者中 9 例 (10%)，以及尿源性 hCG 组 328 例患者中 16 例 (4.8%) 患者出现 ALT 值升高。升高范围达到正常上限的 1.2 倍。这些观察结果的临床意义未知。

**患者须知：**在使用 hCG 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”）。

**实验室检测：**在大多数情况下，女性在接受 FSH 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中卵泡的数量，因为血清雌激素水平不能显示出卵泡的大小或数量。

在放射免疫测定中，人绒毛膜促性腺激素可在促性腺激素，特别是与促黄体激素发生交叉反应。每个单独的实验室都应该确立其所开展促性腺激素测定的交叉反应程度。如果需要进行促性腺激素水平测定，医生应该告知实验室患者在使用 hCG 的事实。

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
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排卵指标进行准确判读。

**致癌作用、诱变作用、生育力损害：**尚未进行过有关 Ovidrel® 致癌可能性的长期动物研究。在细菌和哺乳动物细胞系中进行的 Ovidrel® 体外基因毒性试验中，以及在人淋巴细胞和在小鼠体内微核进行的染色体畸变试验中，没有显示出遗传缺陷的迹象。

**妊娠：**基于体表面积给予怀孕大鼠相当于人用最大剂量 10,000 USP 三倍的尿源性 hCG (500 IU)，观察到子宫内死亡和分娩障碍现象。

**哺乳期女性：**尚不清楚此药物是否会随人乳排出。由于许多药物会随人乳排出，在对哺乳期女性进行 hCG 给药时，应慎重考虑。

**儿科患者：**尚不确定对儿科患者的安全性和效用。

**老年患者：**尚不确定对老年患者的安全性和效用。

### 不良反应

(参见警告)

在四项临床研究中检验了 Ovidrel® 的安全性，这些研究对 752 例患者进行了治疗，其中 335 例患者在使用促性腺激素进行滤泡募集后，接受了 250 µg Ovidrel® 给药。参加四项临床研究（3 项为 ART 研究，一项为 OI 研究）的患者接受皮下注射 Ovidrel® 或使用已获批准的尿源性 hCG 时，250 µg Ovidrel® 组中有 14.6% 的患者（335 例患者中的 49 例）出现了用药部位病症，与之相比，已获批准的 u-hCG 组中有 28% 的患者（328 例患者中的 92 例）出现了用药部位病症。表 9（3 项 ART 研究）和表 10（OI 单项研究）显示了根据报告 250 µg Ovidrel® 治疗组至少 2% 的患者发生的不良事件（不考虑因果关系）。

**表 9：r-hCG 用于 ART 研究时的不良事件发生率（研究 7648、7927、9073）**

| 身体系统       | Ovidrel® 250 µg<br>(n=236) |
|------------|----------------------------|
| 首选术语       | 发生率<br>% (n)               |
| 至少一种不良事件   | 33.1% (78)                 |
| 用药部位病症     | 14.0% (33)                 |
| 注射部位疼痛     | 7.6% (18)                  |
| 注射部位淤青     | 4.7% (11)                  |
| 胃肠系统功能紊乱   | 8.5% (20)                  |
| 腹痛         | 4.2% (10)                  |
| 恶心         | 3.4% (8)                   |
| 呕吐         | 2.5% (6)                   |
| 次要术语（术后疼痛） | 4.7% (11)                  |
| 术后疼痛       | 4.7% (11)                  |

表 9 中未列出 250 µg Ovidrel® 治疗组不足 2% 的患者发生的不良事件（无论是否与 Ovidrel® 有因果关系），其中包括：注射部位炎症和反应、肠胃胀气、腹泻、呃逆、异位妊娠、乳房疼痛、月经间期出血、阴道出血、宫颈病变、白带、卵巢过度刺激、子宫疾病、阴道炎、阴道不适、身体疼痛、背痛、发热、头晕、头痛、潮热、乏力、感觉异常、皮疹、情绪不稳、失眠、上呼吸道感染、咳嗽、排尿困难、尿路感染、尿失禁、蛋白尿、心律失常、生殖器念珠菌病、生殖器疱疹、白细胞增多症、心脏杂音和宫颈癌。

**表 10: r-hCG 用于排卵诱导研究时的不良事件发生率（研究 8209）**

| 身体系统       | Ovidrel® 250 µg<br>(n=99) |
|------------|---------------------------|
| 首选术语       | 发生率<br>% (n)              |
| 至少一种不良事件   | 26.2% (26)                |
| 用药部位病症     | 16.2% (16)                |
| 注射部位疼痛     | 8.1% (8)                  |
| 注射部位炎症     | 2.0% (2)                  |
| 注射部位淤青     | 3.0% (3)                  |
| 注射部位反应     | 3.0% (3)                  |
| 女性生殖系统功能紊乱 | 7.1% (7)                  |
| 卵巢囊肿       | 3.0% (3)                  |
| 卵巢过度刺激     | 3.0% (3)                  |
| 胃肠系统功能紊乱   | 4.0% (4)                  |
| 腹痛         | 3.0% (3)                  |

表 10 中未列出在 250 µg Ovidrel® 治疗组不足 2% 的患者发生的其他不良事件（无论是否与 Ovidrel® 有因果关系），其中包括：乳房疼痛、肠胃气胀、腹部肿大、咽炎、上呼吸道感染、高血糖症和瘙痒。

在对照临床研究中，在 hCG 治疗作用下发生妊娠后，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

在报道 FSH 和 250 µg 或 500 µ-g Ovidrel® 治疗后临床妊娠成功的 125 例患者中，有 3 例与胎儿或新生儿先天性异常有关。在 250 µg Ovidrel® 治疗患者中，一名女性的胎儿检出颅脑畸形，

另一名女性的胎儿检出染色体异常 (47, XXX)。研究者判断这些事件不太可能与治疗有关，或与治疗的关系未知。这三起不良事件显示主要先天性畸形的发生率为 2.4%，这与报道的自然受孕或辅助受孕中的发生率一致。在接受 500 µg Ovidrel® 治疗的一名女性生育的三胞胎中，有一名婴儿与唐氏综合征和房间隔缺损相关。研究者认为该事件与研究药物无关。

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。

### 上市后的经验：

除了临床试验所报告的不良事件，在 Ovidrel® 上市后的使用期间报告了以下事件。由于这些事件是由规模不确定的人群所报告，因此无法可靠地确定事件的出现频率或与 Ovidrel® 之间的因果关系。

- 自从进入市场以来，已有报告称在接受 Ovidrel® 治疗的患者中出现了过敏反应病例，包括过敏反应和轻度的可逆皮疹。因果关系未知。
- 血栓栓塞事件可能与卵巢过度刺激综合征有关，也可能单独出现（参见“警告”）。

### 用量与用法

*仅用于皮下注射*

#### 接受辅助生殖技术 (ART) 的不孕女性

应在给予最后一剂卵泡刺激剂次日给予 250 µg Ovidrel® 预充式注射器制剂。在血清雌二醇和阴道超声检查显示卵泡发育程度足够之前，不应给予 Ovidrel® 预充式注射器制剂。在有过度卵巢反应的情况下（如有证据显示出临床上显著的卵巢增大或产生过量的雌二醇），应停止给药。

#### 接受排卵诱导 (OI) 的不孕女性

在血清雌二醇和阴道超声检查显示卵泡发育程度足够之前，不应给予 Ovidrel® 预充式注射器制剂。

应在给予最后一剂卵泡刺激剂次日给予 250 µg Ovidrel® 预充式注射器制剂。

在有过度卵巢反应的情况下（如有证据显示出出现多卵泡发育、临床上显著的卵巢增大或产生过量的雌二醇），应停止 Ovidrel® 预充式注射器制剂给药。

#### Ovidrel® 预充式注射器制剂给药指南：

Ovidrel® 预充式注射器制剂适用于单次皮下注射。应丢弃任何未使用的材料。

Ovidrel® 预充式注射器制剂可由患者自行给药。注射 Ovidrel® 预充式注射器制剂时请遵循以下指南。

**步骤 1：用肥皂和水彻底洗手。**

**步骤 2：小心地清洁注射部位。**

坐下或平躺，让自己处于舒适的位置。用酒精拭子小心地清洁腹部注射部位，并让其风干。

**步骤 3：进行注射。**

小心地从注射器上取下针头盖。请勿触碰针头或使针头接触任何表面。根据医生、护士或药剂师的指示注射处方剂量。

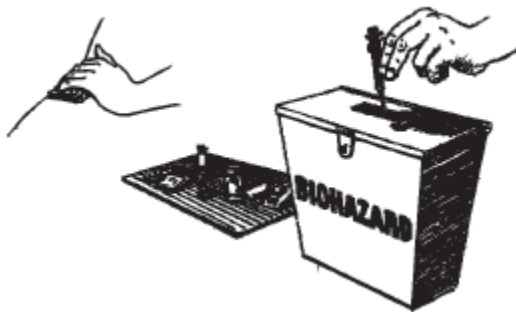
**步骤 4：轻轻取下针头。**

将针头和注射器丢弃到安全容器中。将纱布置于注射部位。如发生出血，应轻轻按压。如果出血在几分钟内没有停止，请在注射部位放置一块干净的纱布，并用胶布绷带包扎。



**步骤 5：储存和清洁。**

切记注射材料必须保持无菌，且不能重复使用。



## 供应规格

Ovidrel<sup>®</sup> 预充式注射器制剂（绒毛膜促性腺激素 α 注射剂）以无菌、液体和单剂量形式包装在 1 mL 的预充式注射器中。每支 Ovidrel<sup>®</sup> 预充式注射器制剂装有 0.515 mL 药剂，含有 257.5 μg 绒毛膜促性腺激素 α、28.1 mg 甘露醇、505 μg 85% 正磷酸、103 μg L-蛋氨酸、51.5 μg 泊洛沙姆 188，以及氢氧化钠（用于 pH 值调节）和注射用水（用以递送 0.5 mL 中 250 μg 绒毛膜促性腺激素 α）。

提供以下的包装组合：

- 1 支预充式注射器，含 250 μg Ovidrel<sup>®</sup> 预充式注射器制剂 NDC 44087-1150-1

储存：在给患者注射之前，必须将 Ovidrel<sup>®</sup> 预充式注射器制剂冷藏在温度为 2-8°C (36-46°F) 的环境中。患者应将预充式注射器制剂冷藏保存，并在注射器或纸盒上显示的有效日期之前使用。Ovidrel<sup>®</sup> 预充式注射器制剂可由患者在室温（最高为 25°C (77°F)）下储存，但不超过 30 天，并且必须在这 30 天内使用。

应避光存放。

存放在原包装中。未使用的材料应予以丢弃。

## 仅作为处方药

生产委托方：

EMD Serono, Inc. Rockland, MA 02370

2018 年 6 月