

修改的女性配方制剂

皮下注射用



## 产品描述

Gonal-<sup>®</sup> RFF（注射用促卵泡激素 α）为重组 DNA 来源的人卵泡刺激激素（FSH）制剂，该激素由称为 α 和 β 亚基的两个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类卵泡刺激素无差别。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 年建立的第一个重组人卵泡刺激激素国际标准，对促卵泡激素 α 的体内生物活性进行了校准。Gonal-<sup>®</sup> RFF 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激素产品）之间无差别。

Gonal-<sup>®</sup> RFF 是在配制后可用于皮下注射的无菌冻干粉末。

每瓶单剂量 Gonal-<sup>®</sup> RFF 含有 82 IU（6 µg）的促卵泡激素 α，用以提供 75 IU（5.5 µg）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 磷酸二氢钠一水合物、0.1 mg 甲硫氨酸和 0.05 mg 聚山梨醇酯 20。可能在冻干前应用了磷酸和/或氢氧化钠来调整 pH。瓶装药的配制应用注射用无菌水，USP。

在目前的存储条件下，Gonal-<sup>®</sup> RFF 可能含有最多为 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<sup>®</sup> RFF（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<sup>®</sup> RFF 的活性成分，是负责卵泡募集和发育的主要激素。由于缺少内源性 LH 峰，所以必须在使用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗并通过监测发现患者达到了足够的卵泡发育指标后，给予人绒毛膜促性腺激素（hCG）来实现最终的卵泡成熟和排卵。在施用 FSH 时不同患者的反应也有所不同。

## 药代动力学

为确定促卵泡激素 α 的单剂量药代动力学特征，对 21 名绝经期前健康女性志愿者施用了 300 IU 的 Gonal-<sup>®</sup> RFF，所有志愿者均接受了通过 GnRH 激动剂进行的垂体降调节。

表 1 列出了针对药代动力学指标的描述性统计分析。

人群剂量（IU）	健康志愿者（n=21）300 IU 皮下单次剂量	
	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%

人群剂量（IU）	健康志愿者（n=21）300 IU 皮下单次剂量	
	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%

缩写释义：

C<sub>max</sub>：峰值浓度（基线以上）；

t<sub>max</sub>：C<sub>max</sub>对应的时间；

t<sub>1/2</sub>：消除半衰期

## 吸收

皮下施用后 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的吸收率低于消除率。因此 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的药代动力学是以吸收率为限。

## 分布

尚未确定使用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 后 FSH 在人体组织或器官中的分布情况。

## 代谢/排泄

未针对人类研究过施用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 后 FSH 的代谢和排泄情况。

**特殊人群：**Gonal-f<sup>®</sup> RFF 对于肝肾功能不全患者的安全性、有效性以及药代动力学均未确定。

**药物相互作用：**未进行药物相互作用研究（请参阅**预防措施**）。

## 临床研究：

在两项临床研究中测试了 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的安全性和疗效：一项针对排卵诱导的研究（研究 22240）以及一项针对辅助生殖技术（ART）的研究（研究 21884）。

## 1. 诱导排卵（OI）：

研究 22240 是一项 III 期、评估者盲法、随机化、对比性、多国、多中心的研究，评估了在排卵少或无排卵的不孕女性中诱导排卵的情况。患者经过随机化后，接受了通过皮下注射施用的 Gonal-f<sup>®</sup> RFF（n=83）或一种对照的重组人 FSH。研究期间允许使用胰岛素增敏剂。应用第一个治疗周期中的平均排卵率来评价疗效。表 2 展示了 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 在第 1 周期中的排卵率（主要结局）。此外，该表格还包括从第 1 周期到第 3 周期的累计次要结局的结果。研究 22240 的统计效能设计并非为了展示任何次要结局的不同。

研究 22240	Gonal-f <sup>®</sup> RFF (n=83)
累计 <sup>a</sup> 排卵率	
第 1 周期	72% <sup>b</sup>
第 2 周期	89% <sup>d</sup>
第 3 周期	92% <sup>d</sup>
累计 <sup>a</sup> 临床妊娠 <sup>c</sup> 率	
第 1 周期	28% <sup>d</sup>
第 2 周期	41% <sup>d</sup>
第 3 周期	45% <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 累计比率是根据第 1、2、3 周期内的每名患者分别计算得出。

<sup>b</sup> 采用意向治疗分析，根据双侧 95% 置信区间得出非劣效于对照重组人 FSH。

<sup>c</sup> 临床妊娠的定义如下：在施用 hCG 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。

<sup>d</sup> 次要疗效参数。研究 22240 的统计效能设计并非为了展示该参数的差异。

## 2. 辅助生殖技术（ART）：

研究 21884 是一项 III 期、评估者盲法、随机化、对比性、多国、多中心的研究，研究对象为有排卵的不孕妇女，她们在使用 GnRH 激动剂进行垂体下调后，再接受辅助生殖技术（ART）以刺激多个卵泡生成。患者经过随机化后，接受了通过皮下注射施用的 Gonal-f<sup>®</sup> RFF（n=237）或一种对照的重组人 FSH。进一步随机化使用授精技术 [常规体外受精（IVF）或细胞质内精子注射（ICSI）]。应用授精后次日的受精卵平均个数来评定疗效。对于 <35 周岁的患者，应用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 的初始剂量为每天 150 IU，对于 ≥35 周岁的患者，初始剂量为 225 IU。两个年龄组允许的最大剂量为每天 450 IU。表 3 概述了使用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 时的疗效。

研究 21884	Gonal-f <sup>®</sup> RFF 值 (n)
每名患者的 2PN 卵子平均个数	6.3 (237) <sup>a</sup>
每名接受 IVF 的患者的 2PN 卵子平均个数	6.1 (88) <sup>b</sup>
每名接受 ICSI 的患者的 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，根据双侧 95% 置信区间得出非劣效于对照重组人 FSH

<sup>b</sup> 研究 21884 的统计效能设计并非为了展示各亚组之间的不同

<sup>c</sup> 临床妊娠的定义如下：在施用 hCG 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> 次要疗效参数。研究 21884 的统计效能设计并非为了展示该参数的差异

## 适应症与用途

对于因功能性而非原发性卵巢衰竭的原因而导致的排卵少或不排卵的不孕女性，已表明 Gonal-f<sup>®</sup> RFF（注射用促卵泡激素 α）可诱导排卵并达到妊娠的目的。也表明 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 可使参与辅助生殖技术（ART）计划的有排卵患者产生多个卵泡。

## 患者的选择：

- 在实施 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗前，必须进行详细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应用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF。
- 应当通过测定促性腺激素水平排除原发性卵巢功能衰竭的患者。
- 应进行适当的评估以排除怀孕的患者。
- 处于生殖后期的患者更易患子宫内腺癌，并且排卵障碍的发生率较高。在开始实施 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗之前，应该对显示有异常子宫出血或子宫内腺异常症状的患者进行彻底的诊断评估。
- 在初步评估中应包括对患者伴侣的生殖能力的评估。

## 禁忌

存在以下情况的女性忌用 Gonal-<sup>®</sup> RFF（注射用促卵泡激素 α）：

- 之前对重组 FSH 制剂或其辅料之一过敏。
- FSH 水平高，表示存在原发性性腺衰竭。
- 未控制的甲状腺或肾上腺功能障碍。
- 生殖道和附属器官中的性激素依赖性肿瘤。
- 颅内实质性病变如垂体瘤。
- 来源未知的子宫异常出血（请参阅“**患者的选择**”）。
- 来源未知的卵巢囊肿或增大（请参阅“**患者的选择**”）。
- 孕妇。

## 警告

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

Gonal-f<sup>®</sup> RFF 是一种高效的促性腺激素物质，能够在患有或未患有肺或血管并发症的女性中引起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卫生专业人员一定时间的投入，并且需要配有适当的监测设施（请参阅“**注意事项/实验室测试**”）。为了在女性中安全且有效地使用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF，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：在应用促卵泡激素和hCG 治疗的患者中，约有 20% 发生轻度至中度的无并发症的卵巢肿大，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将过度刺激的风险降至最低。

如果在 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗的最后一天卵巢异常增大，则不应在此行程中施用 hCG。这将减少发生卵巢过度刺激综合征的几率。

卵巢过度刺激综合征（OHSS）：OHSS 是一种不同于无并发症卵巢肿大的医学病症。严重的 OHSS 可能会迅速恶化（24 小时至几天内），并成为严重的医疗事件。它的特征是血管通透性明显且显著的增加，从而可能引发在腹膜腔、胸腔甚至是心包膜中迅速积液的情况。发生 OHSS 的早期迹象包括严重的盆腔疼痛、恶心、呕吐以及体重增加。伴随 OHSS 出现的症状包括：腹部疼痛、腹部肿胀、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、电解质失衡、腹水、腹腔积血、胸腔积液、胸水、急性肺窘迫以及血栓栓塞等反应（请参阅“**肺和血管并发症**”）。经报道与卵巢过度刺激综合征（OHSS）相关的还包括在肝功能试验中出现一过性异常，提示存在肝功能缺陷，同时可伴有通过肝活检发现的形态学变化。

在研究 22240（排卵诱导）中 83 名接受 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗的妇女中有 6 名（7.2%）发生 OHSS；没有一例被分类为严重 OHSS。在研究 21884（ART）中，在 237 名接受 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗的妇女中，有 11 名（4.6%）发生 OHSS，其中 1 名（0.42%）被分类为严重 OHSS。如果发生怀孕，OHSS 可能会更为严重和持久。OHSS 发展迅速；因此在施用 hCG 后应门诊患者至少两周。OHSS 通常在治疗停止后发生，在治疗后约 7 至 10 天最严重。一般情况下 OHSS 会在月经开始后自行缓解。若在施用 hCG 前发现存在 OHSS 正在发展的迹象（请参阅“**注意事项/实验室测试**”），就必须停用 hCG。

如果发生严重的 OHSS，必须停止治疗，并且患者应该住院治疗。

同时应咨询在控制此综合症或水电解质紊乱方面富有经验的医生。

## 肺部与血管并发症：

已有报道可能出现严重的肺部问题（例如肺不张、急性呼吸窘迫综合症以及哮喘情况加重）。此外，有报道指出，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肢体缺损。在极少数的情况下，肺部的并发症及/或血栓栓塞事件会导致死亡。

**多胞胎：**有报道多胞胎与 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗相关。在研究 22240 中，在接受 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗超过三个治疗周期的妇女中，20% 的活产婴儿是多胎。在研究 21884 中，在接受 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗的妇女中，35.1% 的活产婴儿是多胎。多胎分娩率取决于胚胎移植的数量。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<sup>®</sup> RFF（注射用促卵泡激素 α）候选者的不孕诊断（请参阅“**适应症和用法/患者的选择**”）。

**患者信息：**在使用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 治疗之前，应告知患者治疗的持续时间以及需要对治疗进展进行检测。也应当与患者讨论卵巢过度刺激综合征和妇女多胎分娩的风险（请参阅**警告**）以及其他可能的不良反应（请参阅**不良反应**）。

请参阅“GONAL-F<sup>®</sup> RFF 的患者使用说明”的**剂量和施用**。

**实验室检测：**在大多数情况下，妇女应用 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 进行治疗时仅会出现卵泡募集和发育。在缺少内源性 LH 峰的情况下，应通过监测患者，在发现卵泡发育程度足够时，才施用 hCG。可单独通过超声波或结合测定血清雌二醇水平的方法来进行估测。同时使用超声波和血清雌二醇水平有助于监测卵泡的生长、确定排卵触发的时间、检测卵巢增大并将卵巢过度刺激综合征与多胎妊娠的风险降到最低。建议使用超声检查证实生长卵泡的数量，因为血浆雌激素水平不能显示出卵泡的大小或数量。

临床上确认排卵的方法，除外怀孕的情况，包括直接和间接的孕酮产生指标。最常用的指标如下：

- 基础体温升高；
- 血清孕酮升高；以及
- 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：

- 后穹窿积液；
- 卵巢小斑；
- 卵泡塌陷；以及
- 分泌期子宫内膜。

需要一位对解释这些测试有丰富经验的医生对卵泡发育和成熟的指标进行准确解释。

**药物相互作用：**未进行药物相互作用研究。

**致癌、致突变、生育障碍：**尚未进行过有关 Gonal-f<sup>®</sup> RFF 致癌可能性的长期动物研究。但在评估促卵泡激素 α 的潜在遗传毒性的一系列实验（包括细菌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 未显示出任何诱变性。

有报道给大鼠长时间应用药剂量（≥40 IU/kg/天）后生育力受损，其繁殖力降低。

**妊娠：**X 级妊娠分类。请参阅禁忌。

**哺乳期女性：**尚不清楚该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<sup>®</sup> RFF 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。

**儿童应用：**尚不确定对儿童患者的安全性和效用。

## 不良反应

我们通过两项临床研究 [一项为诱导排卵研究（n=83），另一项为 ART 研究（n=237）] 检查了 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的安全性。

研究 22240（排卵诱导）中至少 2.0% 的患者发生了不良反应（不考虑因果关系评估），见表 4。



表4: 排卵诱导中的安全性概述  
研究 22240

身体系统 首选术语	Gonal- <sup>®</sup> RFF 患者经历事件 (%) 治疗 周期=176* n=83 <sup>†</sup>
<b>中枢与周围神经系统</b>	
头痛	22 (26.5%)
头晕	2 (2.4%)
偏头痛	3 (3.6%)
<b>胃肠道系统</b>	
腹痛	10 (12.0%)
恶心	3 (3.6%)
胀气	3 (3.6%)
腹泻	3 (3.6%)
牙痛	3 (3.6%)
消化不良	2 (2.4%)
便秘	2 (2.4%)
溃疡性胃炎	2 (2.4%)
<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%)
女性乳房疼痛	5 (6.0%)
阴道出血	5 (6.0%)
妇科相关疼痛	2 (2.4%)
子宫出血	2 (2.4%)
<b>呼吸系统</b>	
鼻窦炎	5 (6.0%)
咽炎	6 (7.2%)
鼻炎	6 (7.2%)
咳嗽	2 (2.4%)
<b>施用位置</b>	
注射位置疼痛	4 (4.8%)
注射位置炎症	2 (2.4%)
<b>全身 - 整体</b>	
背疼	3 (3.6%)
疼痛	2 (2.4%)
发热	2 (2.4%)
潮热	2 (2.4%)
全身乏力	2 (2.4%)
<b>皮肤及附件</b>	
粉刺	3 (3.6%)
<b>泌尿系统</b>	
排尿频率	2 (2.4%)
膀胱炎	2 (2.4%)
<b>耐药机制</b>	
病毒感染	2 (2.4%)

\*最多 3 个周期的治疗  
†应用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗的总病人数

本研究中接受 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗的病人中超过 20% 发生头痛。

研究 21884 (ART) 中至少 2.0% 的患者发生了不良反应 (不考虑因果关系评估), 见表 5。

表5: 辅助生殖技术研究 21884 中的安全性概述

身体系统 首选术语	Gonal- <sup>®</sup> RFF 患者经历事件 (%) n=237 <sup>†</sup>
<b>胃肠道系统</b>	
腹痛	55 (23.2%)
恶心	19 (8.0%)
<b>全身 - 整体</b>	
腹部增大	33 (13.9%)
疼痛	7 (3.0%)
<b>中枢与周围神经系统</b>	
头痛	44 (18.6%)
头晕	5 (2.1%)
<b>施用位置病变</b>	
注射位置青肿	
注射位置疼痛	23 (9.7%)
注射位置炎症	13 (5.5%)
注射位置反应	10 (4.2%)
注射位置水肿	6 (2.5%)
<b>女性生殖系统</b>	
卵巢过度刺激	11 (4.6%)
月经期出血	9 (3.8%)

†应用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗的总病人数

在超过 10% 的患者中发生头痛和腹部增大, 在超过 20% 的患者中出现腹痛。

在对照临床研究中, 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

没有证据表明在 ART 期间使用促性腺激素会增加发生先天性畸形的风险。

在 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗中曾报道过以下的不良反应:

1. 肺部与血管并发症 (请参阅警告),
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. 腹腔积液

据报道, 在通过多项药物治疗进行排卵诱导的女性中, 有较为罕见的良性以及恶性肿瘤的发生; 但尚未确立两者之间的因果关系。

#### 上市后的经验

除了临床试验所报告的不良反应, 在 Gonal-<sup>®</sup> RFF 上市后的使用期间报告了以下事件。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报道的, 因此无法可靠地确定其出现频率以及与 Gonal-<sup>®</sup> RFF 之间的因果关系。

**全身 - 整体:** 过敏反应, 包括类过敏反应。

**呼吸系统:** 哮喘

#### 药物过量

除了可能发生卵巢过度刺激和多胎妊娠 (请参阅警告) 之外, 尚没有关于 Gonal-<sup>®</sup> RFF (注射用促卵泡激素  $\alpha$ ) 的急性药物过量后果的信息。

#### 用法与用量

每瓶单剂量 Gonal-<sup>®</sup> RFF 提供 75 IU 的促卵泡激素  $\alpha$ 。

#### 剂量:

**无排卵或排卵过少的不孕患者:** 用于刺激卵泡发育的 Gonal-<sup>®</sup> RFF (注射用促卵泡激素  $\alpha$ ) 的剂量必须根据每个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, 根据患者个体的反应, Gonal-<sup>®</sup> RFF 的应用剂量可高达每日 300 IU。应该持续施用 Gonal-<sup>®</sup> RFF, 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的个体反应进行制定。

建议第一个治疗周期的初始剂量为每天 75 IU 的 Gonal-<sup>®</sup> RFF, 经皮下注射。在 14 天后可以考虑将剂量提高到 37.5 IU。如果需要, 可以每七天进一步增加相同的剂量。治疗时间不应超过 35 天, 除非 E2 升高表明即将产生卵泡。为了在没有内源性 LH 高峰的情况下完成卵泡发育和有效排卵, 应在应用最后一剂 Gonal-<sup>®</sup> RFF 后给患者施用绒毛膜促性腺激素 hCG。如果血清雌二醇大于 2,000 pg/mL, 应禁止使用绒毛膜促性腺激素。如果发生卵巢异常增大或腹部疼痛, 应停止 Gonal-<sup>®</sup> RFF 治疗, 且不应施用 hCG, 并建议患者不要性交; 这可能减少卵巢过度刺激综合征发生的几率, 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。

在后续治疗周期中施用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的卵泡刺激素 (FSH) 剂量超过 300 IU。在初始治疗周期中, 必须在应用最后一剂 Gonal-<sup>®</sup> RFF 后给患者施用 hCG 以完成卵泡发育并诱导排卵。应遵循上述预防措施, 以减少卵巢过度刺激综合征的发生几率。

应该鼓励夫妇每天进行性交, 从施用 hCG 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。应注意确保授精。根据所提及的指数和参数, 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-<sup>®</sup> RFF。

**辅助生殖技术:** 与无排卵或排卵过少的不孕患者的治疗相同, 用于刺激卵泡发育的 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的剂量必须根据每个患者的情况进行个体化制定。用于辅助生殖技术时, 使用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 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, 直到形成足够的卵泡。在大多数情况下治疗时间不应超过十天。

在 35 周岁以下的实施 ART 且其内源性促性腺激素水平低的患者中, 应采用每日 150 IU 作为 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的初始给药剂量。在 35 周岁及以上并且内源性促性腺激素水平低的患者中, 应采用每日 225 IU 作为 Gonal-<sup>®</sup> RFF 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出已形成足够的卵泡。根据患者的反应, 可在五天后考虑调整剂量; 随后的剂量调整应当以不高于每 3-5 天进行调整的频率进行, 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形成, 应该施用 hCG 以诱导最终的卵泡成熟, 为卵母细胞回收做准备。在治疗的最后一天发生卵巢异常增大的情况时, 必须停止使用 hCG。这样应该可以减少发生 OHSS 的机率。

#### 施用:

将一瓶或多瓶单剂量的 Gonal-<sup>®</sup> RFF 溶解在 1.0 mL 的无菌注射用水中 (USP) (浓度不应超过 450 IU/mL), 并立即用于皮下注射。应丢弃任何未使用的配制的药物。

#### Gonal-<sup>®</sup> RFF 的患者使用说明

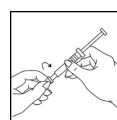
##### 步骤1: 混合 (配制) 含有 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的瓶装药

1. 用肥皂和清水洗手。

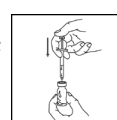


2. 准备一个干净、平坦的表面, 以配制您的 Gonal-<sup>®</sup> RFF 瓶装药。将酒精拭子置于容易拿到的表面上。
3. 用您的拇指, 掀掉 Gonal-<sup>®</sup> RFF 药瓶的塑料盖。
4. 用酒精拭子擦拭药瓶塞的顶部。
5. 取下 18G 1-1/2" 粉红色配制针头的包装。

6. 小心地从标有“无菌注射用水 (USP)”的预填充注射器上取下保护帽。旋转预填充注射器上的配制针头, 直到拧紧, 并取下针帽。



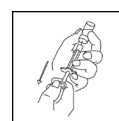
7. 将装水注射器的 18G 1-1/2" 针头以直立的位置放置于 Gonal-<sup>®</sup> RFF 粉剂药瓶橡胶塞的中心标记圆圈上。将 18G 1-1/2" 针头插入圆圈中心时保持针头与橡胶塞之间成 90 度角, 否则可能难以压下柱塞。通过按下注射器柱塞, 慢慢地将水注入药瓶。



8. 将 18G 1-1/2" 针头和注射器留在瓶中。轻轻地在指间旋转小瓶, 直到粉末溶解。请勿甩动小瓶。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。



9. 将药瓶中的所有内容物吸入注射器内。如有必要, 倒转药瓶并将 18G 1-1/2" 针头拉回到所需要的位置以吸出药瓶中的全部内容物。从药瓶中拔出 18G 1-1/2" 针头和含有溶液的注射器。



10. 如果要配制多于一个药瓶的粉末药物, 请重复步骤 3、4 以及步骤 7 至 9。应使用新的酒精拭子清洁每个药瓶。使用同一支 18G 1-1/2" 针头和已装有配制液的注射器, 来重新溶解其他的瓶装药。(丢弃任何其他未使用的注射器注射用水。)

11. 轻轻地将柱塞拉回, 以留出较小的空气空间。小心地将针头重新置于针帽内。从注射器中拧出配制针并安全地丢弃。

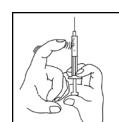
##### 步骤 2: 确定注射器上的剂量

您的医生会告知您使用 Gonal-<sup>®</sup> RFF 的特定剂量。

##### 步骤 3: 准备您的剂量

12. 取下 29G 1/2" 红色注射针头的包装。将针头拧到注射器上, 取下针帽。

13. 将带有 29G 1/2" 注射针的注射器倒置, 针尖朝向天花板, 轻轻敲打注射器, 然后推动柱塞, 直到排出所有气泡。如果没有排出所有气泡, 则可能需要重复该步骤。轻轻地按压柱塞, 直到一滴液体出现在针尖上。



14. 在准备注射部位时, 将 29G 1/2" 注射针头重新置于针帽内。小心地将注射器置于平坦、干净的表面。请勿触碰针头或使针头接触任何表面。

您现在应该准备好接受注射了。

##### 步骤 4: 注射您的剂量

您的医生、护士或药剂师应为您提供注射培训。根据指示, 注射处方规定的剂量。常用的注射部位包括腹部、上臂或大腿处的皮肤。每日更换注射位置, 以尽量减少不适感。



15. 所有针头应按照医生的指示丢弃在适当的针头处理容器中。

在注射用药物的溶液性质与容器允许的前提下, 应在使用之前通过肉眼检查判断是否存在微粒以及变色的情况。

#### 包装规格

Gonal-<sup>®</sup> RFF (注射用促卵泡激素  $\alpha$ ) 82 IU 以无菌冻干形式包装在单剂量药瓶中, 并配有预装在注射器中的稀释剂 (无菌注射用水, USP)。依据所述方法用稀释剂配制药物后, 在施用时每个药瓶将提供 75 IU 的剂量。

冻干小瓶可以冷藏或可在室温下储存 (2°C - 25°C / 36°F - 77°F)。应避免光存放。配制后应立即使用。未使用的药物应予以丢弃。

预填充注射器提供无菌注射用水, USP。提供单独的用于配制 (18 G) 和给药 (29 G) 的针头。

注意: 单剂量药瓶的无菌注射用水中未添加抗微生物制剂或其他物质。无菌注射用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。

#### 有以下包装组合:

1 瓶 75 IU 的 Gonal-<sup>®</sup> RFF 和 1 支内含 1 mL 无菌注射用水 (USP) 的预填充注射器、1 支配制针头 (18 号)、1 支给药针头 (29 号), NDC 44087-9005-1

10 瓶 75 IU 的 Gonal-<sup>®</sup> RFF 和 10 支各含 1 mL 无菌注射用水 (USP) 的预填充注射器、10 支配制针头 (18 号)、10 支给药针头 (29 号), NDC 44087-9005-6

#### 处方药

#### 生产委托方:

EMD Serono, INC.  
Rockland, MA 02370 U.S.A.

修订日期: 2013年10月