

Info-Table – Version 03



IDENTIFICATION OF THE COMPONENT		
Material component code:		N1978802F
Local brand:		GONAL-F
Strength(s):		75 iu (5.5 mcg)
TECHNICAL DATA		
Packaging site:		Merck Aubonne
Technical layout ref:		PIL C_560 x 160_V03
BARCODE		
Barcode type:		Code 128 B
Alpha numeric content:		N1978802F
Spotmark:		No
Spotmark value:		n/a
TRACEABILITY (VERSIONS)		
Vx	Date	Designer
01	25.01.2022	Yolanda Perdicaro
02	n/a	n/a
03	n/a	n/a

本品每支含有低于1mmol钠（23mg），即可视为“无钠”。

开始治疗前，应对夫妇双方进行不育方面的检查，并排除妊娠禁忌。特别要注意甲状腺功能低下、肾上腺皮质功能低下、高泌乳素血症和垂体或下丘脑肿瘤。如存在这些情况应给予特殊治疗。无论无排卵性不育症治疗还是辅助生育技术，进行卵泡刺激的患者可能出现卵巢增大或过度刺激。严格按推荐剂量和方案进行治疗，并进行严密监测，可使这些不良反应的发生率降至最低。卵泡发育和成熟指数需要由有相关经验的医生来评价。

临床试验显示，LH可增加卵巢对本品的敏感性。如需增加FSH剂量，剂量调整最好为每7或14天增加2.75µg(37.5 IU)或5.5µg (75 IU)。

尚未对本品/LH和人绝经期促性腺激素（hMG）进行直接比较。与历史数据的比较证明，使用本品/LH获得的排卵率与使用hMG相似。

卵巢过度刺激综合征（OHSS）

一定程度的卵巢增大是控制性卵巢刺激的一个预期的效果，在多囊卵巢综合征的妇女中该反应更常见，通常会自动痊愈不需治疗。

OHSS并非单纯性卵巢增大，而是一种严重程度逐渐增加的综合征。表现为卵巢显著增大、血清性激素升高，以及血管渗透性增加，从而导致胸膜和腹膜积液，罕见情况下出现心包积液。

严重OHSS病例可见下列症状：腹痛、腹胀、严重的卵巢增大、体重增加、呼吸困难、少尿，以及胃肠道症状包括恶心、呕吐和腹泻。临床诊断中可出现低血容量症、血液浓缩、电解质失调、腹水、腹膜出血、胸腔积液、胸腹水、急性肺窘迫

和血栓栓塞。非常罕见情况下，严重OHSS可并发卵巢扭转或血栓栓塞事件，如肺栓塞，缺血性卒中，以及心肌梗死。

促性腺激素所致的卵巢过度反应一般不引起OHSS，但给予hCG诱发排卵时可致OHSS。因此，卵巢过度刺激状态下，谨慎起见，应停用hCG，并建议患者禁止性生活或使用阴道隔膜至少4天。OHSS可能很快（24小时至数日）进展为严重的医疗事件，因此在给予hCG后应对患者进行至少两周的随访。

建议通过超声扫描和雌激素监测，将出现OHSS以及多胎妊娠的危险性降至最低。对于无排卵患者，当其血清雌激素水平>900pg/ml(3300pmol/l)并有3个以上卵泡直径等于或超过14mm时，OHSS和多胎妊娠的发生率增加；在辅助生育技术中，血清雌激素水平>3000pg/ml（11000pmol/l）并有20个或以上的卵泡直径等于或超过12mm时，OHSS的发生率增加；当血清雌激素水平>5500pg/ml(20200pmol/l)和/或卵泡数等于或超过40个时，就有必要放弃hCG的注射。

严格遵从本品的推荐剂量和治疗方案并进行仔细的治疗监测，可使卵巢过度刺激和多胎妊娠的发生率降至最低。（见【用法用量】和【不良反应】部分）。

在辅助生育技术中，排卵前抽吸所有的卵泡可能减少过度刺激的发生。

如果怀孕，OHSS可能更严重并且持续时间会更长。OHSS通常在激素治疗停止后发生于7~10天达到极限，可在月经开始后自行痊愈。

如果发生严重的OHSS，应停止用促性腺激素治疗，病人应住院并给予针对OHSS的适当治疗。

多囊卵巢患者OHSS的发生率更高。

多胎妊娠

多胎妊娠可使母体和围产期不良反应增加。使用本品促排卵的患者多胎妊娠的发生率高于自然妊娠，大多数为双胎。为了最大限度地降低多胎妊娠发生率，建议严密监测卵巢反应。

对于正在进行辅助生育技术的患者，多胎妊娠的发生主要与植入胚胎的数量、质量以及患者的年龄有关。

开始治疗前必须告知患者多胎生育的潜在危险。

妊娠失败

进行促排卵或辅助生育技术患者妊娠流产的发生率较正常人群高。

异位妊娠

既往有输卵管病史的妇女，无论自然受孕还是通过辅助生育技术受孕均可能发生异位妊娠。曾有报道，通过IVF异位妊娠的发生率为2%~5%，普通人群为1%~1.5%。

生殖系统肿瘤

在用多种药物进行不孕症治疗的妇女中，已有发生卵巢或生殖系统良性或恶性肿瘤的报道。尚未确定用促性腺激素治疗是否会增加不孕妇女发生这些肿瘤的几率。

先天畸形

ART后出现先天畸形的几率可能比自然受孕稍高。认为这是由亲代特征（如母亲年龄、精子特征）和多胎妊娠造成的。

血栓栓塞

近期或目前正患有血栓栓塞性疾病的女性，或存在血栓栓塞危险因素（如个人史或家族史）的女性，应用促性腺激素治疗可能使该风险增加。因

此对于这些患者应权衡促性腺激素治疗的利弊。但需要注意的是，妊娠本身也会增加血栓栓塞发生的风险。

【孕妇与哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

本品不用于妊娠妇女。有限的的数据（少于300例妊娠患者）提示促卵泡素α致畸或胎儿/新生儿毒性的可能性不大。临床上与促性腺激素一起使用时，尚无卵巢过度刺激得到控制后出现致畸的报道。如果妊娠期用药，临床数据不足以排除重组hFSH的致畸作用。但至今为止，尚未有特殊的致畸作用报道。动物实验中未见致畸作用。

哺乳期用药

本品不用于哺乳期妇女。哺乳期间，催乳素的分泌使卵巢刺激的预后很差。

【儿童用药】

不适用。没有本品在儿童人群中有关的使用。

【老年用药】

不适用。没有本品在老年人群中有关的使用。

【肾功能不全患者用药】

本品用于肝、肾功能不全患者的安全性、有效性和药代动力学尚未建立。因此不推荐这些患者使用。

【药物相互作用】

在本品治疗期间未见有临床意义的药物不良相互作用。

同时使用本品和其它促排卵药物（如绒促性素，枸橼酸克罗米酚）可能会提高卵泡的反应，而同时使用促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂或抑

制剂诱导垂体脱敏时，可能需要增加本品的剂量以促使卵巢充分反应。

除了LH，本品不得与其它药物混合在一起使用。研究显示，本品与LH混合注射并未显著改变药物中活性成份的活性、稳定性、药代动力学和药效学特征。

本品可与LH混合溶解后同时单次注射。因此应先溶解LH，然后再溶解本品。

【对驾驶和操作机器能力的影响】

尚未进行本品对驾驶和操作机械能力影响的研究。

【药物过量】

本品过量的影响尚不清楚，但推测可能出现卵巢过度刺激综合征（见【注意事项】）。

【临床试验】

对于女性，胃肠外使用促卵泡激素的最主要作用是产生成熟卵泡。

临床试验中，在中心实验室测得的内源性LH血清水平<1.2IU/L的患者被定义为FSH和LH严重缺乏患者。但是，不同实验室LH测定的操作不同，应将这些因素考虑在内。

在比较重组人促卵泡素α（r-hFSH）和尿源性促卵泡素（u-FSH）在辅助生育技术（见下表）和诱导排卵中应用的临床试验中，本品比u-FSH触发卵泡成熟所需的总剂量更低，治疗时间更短，因此本品药效更强。

在辅助生育技术中，本品使用剂量比u-FSH低，治疗时间短，并可使更多卵母细胞发育。

表：研究GF8407（比较本品与u-FSH在辅助生育技术中疗效及安全性的随机平行研究）

	本品(n=130)	u-FSH (n=116)
卵母细胞反应数目	11.0±5.9	8.8±4.8
FSH刺激所需时间	11.7±1.9	14.5±3.3
所需FSH总剂量(所用安瓿总数量(75 IU FSH/安瓿))	27.6±10.2	40.7±13.6
所需增加剂量(%)	56.2	85.3

两组间上述所有指标都具有统计学显著性差异(p<0.05)。

【药理毒理】

药理作用

本品是用中国仓鼠卵巢细胞（CHO）经基因工程生产的促卵泡激素。对于女性，胃肠外使用本品的最主要作用是产生成熟卵泡。

毒理作用

单次和多次给药的毒性和遗传毒性的常规研究数据显示，除本品说明书中其他部分已提到的安全性内容外，本品不会对人类产生其他危害。

在广泛的急性和慢性毒理研究（13周和52周）、致突变和动物研究（狗，大鼠，猴）中均未观察到明显异常。

分别以两种给药方式给兔子0.9%苯甲醇溶解后的药液及0.9%的苯甲醇：皮下注射可导致轻度出血及亚急性炎症；肌肉注射时出现轻微炎症和退行

性改变。

对促卵泡激素α损害生育能力已有报道，长期给予大鼠药理学剂量的促卵泡激素α（≥40IU/kg/天）会降低大鼠的生育能力。

给予高剂量（≥5IU/Kg/天）的促卵泡激素α会导致成活胚胎数量减少，但是没有致畸作用，也不会导致难产，这与尿源性hMG相似。由于本品不用于孕妇，所以这些数据几无临床相关性。

【药代动力学】

静脉给药时，本品分布于细胞外液间隙。初始半衰期约2小时，从机体清除的终末半衰期约1天。稳态时分布容积和总清除率分别为10L/小时和0.6 L/小时。本品剂量的1/8经尿液排出体外。

皮下给药的绝对生物利用度约70%。重复给药3~4天，本品累积3倍达到稳态。对于内源性促性腺激素分泌受抑制的妇女，即使体内未检测出LH水平，本品仍能有效地刺激卵泡发育和类固醇生成。

【贮藏】

于原包装中贮于不高于25℃环境中。置于儿童接触不到的地方。

开启并溶解后应立即一次性注射完毕。

【包装】

每盒装有一瓶冻干粉。

冻干粉装于带有橡胶塞（溴丁基橡胶）和flip-off铝帽的3 ml小瓶（I型玻璃）中。

【有效期】

24个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20220001

【批准文号】

进口药品注册证号：S20181008

【上市许可持有人】

名 称：Merck Europe B.V.

地 址：Gustav Mahlerplein 102, Ito Toren, 1082 MA Amsterdam, The Netherlands

联系方式：+31 (0) 207 235 230

【生产企业】

企业名称：Merck Serono SA, Succursale d’Aubonne

生产地址：Zone Industrielle de l’Ourietatz, 1170 Aubonne, Switzerland

联系方式：+41-21-821-7000

传 真：+41-21-808-6530

【境内联系机构】

名 称：默克雪兰诺有限公司

地 址：北京市朝阳区将台路甲2号诺金中心写字楼25层

邮政编码：100016

联系方式：010-59072688

传 真：010-59072699

咨询电话：4008108186