

核准日期: 2015年05月27日
修改日期: 2018年03月09日
修改日期: 2019年12月13日
修改日期:



金赛恒®

注射用重组人促卵泡激素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 注射用重组人促卵泡激素
英文名称: Recombinant Human Follicotropin for Injection
汉语拼音: Zhushuyong Chongzu Ren Cuiluanpaojisu

【成份】

主要成份名称: 重组人促卵泡激素。
主要成份来源: 采用中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 经基因工程生产的促卵泡激素。
辅料: 蔗糖、甲硫氨酸、聚山梨酯 20、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠。

【性状】

白色疏松体。

【适应症】

1. 无排卵 [包括多囊卵巢综合征 (PCOS)] 及对枸橼酸克罗米酚治疗无反应的妇女。
2. 对于进行超排卵或辅助生育技术 (ART) [如体外受精-胚胎移植 (IVF)、配子输卵管内移植 (GIFT) 和合子输卵管内移植 (ZIFT)] 的患者, 用本品可刺激多卵泡发育。

【规格】

5.5 μg (75IU) / 瓶

【用法用量】

使用本品应在具有治疗生殖问题经验的医生监督下进行。本品不能与“果纳芬®”交替使用。
本品用于皮下注射。冻干粉应在使用前用注射用水稀释。使用时, 先沿瓶壁缓慢加入注射用水, 轻轻摇转使之全部溶解, 切忌剧烈振荡。为了避免大体积注射, 1ml 注射用水最多可以溶解 3 瓶冻干粉。

建议根据以下起始剂量开始治疗:
1. 无排卵 [包括多囊卵巢综合征 (PCOS)] 及对枸橼酸克罗米酚治疗无反应的妇女:

本品治疗的目的是使单个成熟卵泡发育成熟, 在注射人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 后该卵泡能释放出卵子。
本品每日注射 1 次。有月经的患者, 应在月经周期的前 7 日内开始治疗。

治疗应根据患者反应的不同而实施个体化方案。疗效可通过超声波检查卵泡大小和 / 或雌激素水平来评价。常用的剂量从每日 5.5~11 μg (75~150IU) 促卵泡激素开始, 如有必要每 7 或 14 天增加 2.75 μg (37.5IU) 或 5.5 μg (75IU), 以达到充分而非过度的反应。每日的最大剂量通常不超过 16.5 μg (225IU)。如果患者在治疗 4 周后反应不充分, 此周期应予放弃, 并且在下一次治疗时使用比上一周期更高的起始剂量。

当达到满意的反应时, 应在末次注射本品 24~48 小时后一次性注射 hCG 5000~10000IU 或重组人绒毛膜促性腺激素 (rhCG) 250 μg, 建议患者在注射 hCG 当日和次日进行性生活或进行宫腔内授精 (IUI)。

如果反应过度, 应停止治疗, 同时停用 hCG 或 rhCG (见【注意事项】)。

在下一个周期以较低剂量重新开始治疗。
注射用重组人促卵泡激素的用量根据“果纳芬®”用量制订。在以相同的用药方案进行的临床研究中比较本品与“果纳芬®”的有效性, 两者具有同样的疗效, 但本品达到排卵效果的总剂量比“果纳芬®”少, 总疗程比“果纳芬®”短。建议临床医生对使用本品的患者可进行个体化治疗方案及严密监测治疗反应。

评价指标	本品 (n=314)	“果纳芬®” (n=160)
达到成熟卵泡的有效率	95.86%	95.62%
FSH 刺激所需天数 (均值)	9.53 天	10.43 天
所需 FSH 总剂量 (均值) (所用瓶总数 75IU FSH/瓶)	10 瓶	11 瓶
排卵率	91.40%	88.75%
临床妊娠率	19.11%	18.13%

2. 体外受精和其它助孕技术前进行卵巢刺激以促进多卵泡发育的妇女:

治疗应根据患者反应的不同实施个体化用药方案, 并严密监测治疗反应。

通常超排卵方案从治疗周期第 2 或第 3 天开始, 每日皮下注射本品 11~16.5 μg (150~225IU)。以血清雌激素浓度和 / 或超声波监测, 评价卵泡发育情况, 直到卵泡发育充分为止。根据患者反应调整剂量, 日剂量通常不高于 33 μg (450IU)。患者一般会在治疗的第 10 日获得充分的卵泡发育 (范围介于 4~16 日之间)。

在本品末次注射 24~48 小时后, 一次性注射 hCG 5000~10000IU 或 rhCG 250 μg, 以诱导卵泡最终成熟。
目前常用促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂调节, 以抑制内源性促黄体激素 (LH) 峰, 达到控制 LH 基础水平的目的。常用的方案是: 在 GnRH 激动剂治疗约 2 周后开始本品治疗, 然后两种药物同时使用直至卵泡发育充分。例如, 在使用 2 周的激动剂后, 前 7 天每天给予本品 11~16.5 μg (150~225IU), 然后根据卵巢反应调整剂量。

IVF 经验表明, 最初四次治疗的成功率保持稳定, 之后成功率开始降低。

本品与果纳芬®在辅助生育技术进行控制性卵巢刺激以促进多卵泡发育的临床对照研究中, 本品在卵巢刺激周期中的获卵数、用药天数及用药总量均与果纳芬®相当。

评价指标	本品 (n=134)	“果纳芬®” (n=133)
获得卵母细胞数均值 (枚)	12.80 ± 5.80	12.89 ± 5.84
FSH 刺激所需天数均值	11.27 ± 1.58	11.07 ± 1.22
所需 FSH 总剂量均值 (所用瓶总数 75IU/瓶)	30.84 ± 8.96	29.56 ± 7.15

肝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。

自我皮下注射指导

如果自我皮下注射本品, 应接受专业医生或护士的注射指导训练, 并仔细阅读以下说明:

- (1) 洗手。应保持双手及所用物品的清洁。
- (2) 准备注射用物品: 在清洁区域内, 准备相应剂量的本品及注射用水, 注射器, 75% 酒精棉签 (棉片), 盛锐利物的容器。
- (3) 准备注射液: 用砂轮在灭菌注射水瓶颈处划一锯痕, 用酒精棉签消毒瓶颈一周, 折断瓶颈; 启开本药瓶的塑料保护盖, 用酒精棉签消毒药瓶橡胶瓶顶盖。用注射器抽取 1ml 注射用水后, 将针头垂直插入药瓶橡胶塞的中心圈内, 轻柔地适当倾斜注射针, 使注射用水尽量沿瓶壁缓慢注入药瓶内。不要拔出注射器, 轻轻旋转药瓶使之全部溶解, 切勿剧烈振荡。

待药物溶解后, 检查药液是否澄清。若出现泡沫, 静置一会使药液澄清。

(4) 回抽药液: 倒转药瓶, 将所有药液抽回注射器。在不出现气泡的情况下, 将针头尽可能回抽以便尽可能抽干药液。如果回抽药液确有困难, 可以拔出注射器针头, 抽取小段空气, 然后将空气注入药瓶中, 再吸取药液。

如需注射多瓶本品, 将药液注入其它药瓶中, 直到将所有药瓶的药物溶解。如果除了本品之外还有促黄体激素 α, 可以将两者混合溶解后注射, 也可以分别注射。将促黄体激素溶解后, 抽回注射器中, 再注入含有本品的药瓶中。待药物溶解后, 按 (3) 检查药液是否澄清。再将药液抽回注射器中。如果药液不澄清则不能使用。1ml 注射用水最多可以溶解三瓶冻干粉。

(5) 排除气泡: 如果注射器中有气泡, 将注射器针头朝上, 轻轻敲打注射器使所有气泡集中至顶部, 推动活塞排除所有气泡, 使针尖上有液滴出现即可。

(6) 选择注射部位: 常用的注射部位有腹部、上臂外侧、臀部外上四分之一处和大腿中部前外侧。

(7) 立即注射: 用酒精棉签从选定注射部位由中心向外消毒皮肤后, 一手捏起已消毒注射部位的皮肤, 一手用握笔法持针, 以 45~90 度角将针头急速插入皮肤下进行注射。一旦针头刺入皮肤, 握住皮肤的手松开, 并扶住针管。不要直接注入静脉内, 尽量缓慢地注入全部溶液, 然后立即拔出针头, 用棉签按住注射部位几秒。每次应在不同部位注射。

(8) 处理用过的物品: 注射完毕, 即将使用过的注射器和空瓶倒入盛锐利物体的容器中。用剩的药液应予以丢弃。

【不良反应】

以下为同类产品“果纳芬®”相关不良反应发生率 (每一个组织、器官分组中, 不良事件均按严重程度列出)

免疫系統	非常罕见 (< 1/10,000)	轻度全身性过敏反应 (例如轻度红斑、皮疹、面部肿胀、荨麻疹、水肿、呼吸困难)。曾有严重过敏反应和休克的病例报道。
神经系统	非常常见 (> 1/10)	头痛
血管系統	非常罕见 (< 1/10,000)	血栓栓塞, 通常与严重 OHSS 相关
呼吸系統、胸部及颈部	非常罕见 (< 1/10,000)	哮喘恶化或加重
消化系統	常见 (> 1/100, < 1/10)	腹痛及恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛、腹胀等胃肠道症状

	非常常见 (> 1/10)	卵巢囊肿
生殖系統和乳腺	常见 (> 1/100, < 1/10)	轻至中度 OHSS (见【注意事项】)
	偶见 (> 1/1000, < 1/100)	重度 OHSS (见【注意事项】)
	罕见 (> 1/10,000, < 1/1,000)	严重 OHSS 的并发症
全身和注射部位	非常常见 (> 1/10)	轻至重度注射部位反应 (疼痛、红斑、瘙痒、肿胀和 / 或注射部位刺激)

本品国内临床研究不良反应情况

在 352 例 WHO II 类无排卵患者中观察到的不良反应有:

常见 (1/100~1/10):
轻至中度卵巢过度刺激综合征 (见【注意事项】)
腹痛和胃肠道症状, 如恶心、腹胀和腹胀
宫腔出血
头痛

偶见 (1/1000~1/100):
轻度全身变态反应 (面部皮疹)
卵巢扭转—OHSS 并发症

严重卵巢过度刺激综合征 (见【注意事项】)
口干
乏力
注射部位的皮肤瘙痒

在 267 例辅助生育技术 (ART) 超排卵患者中观察到的不良反应有:

常见 (1/100~1/10):
腹胀
轻至中度卵巢过度刺激综合征 (见【注意事项】)
偶见 (1/1000~1/100):
严重卵巢过度刺激综合征、卵巢增大、卵巢囊肿

【禁忌】

在下列情况下禁用本品:

- 对促卵泡激素或任一辅料成份过敏
 - 下丘脑或垂体肿瘤
 - 非多囊卵巢综合征所引起的卵巢增大或囊肿
 - 不明原因的妇科出血
 - 卵巢、子宫或乳腺肿瘤
- 当不能达到有效反应时, 禁用本品, 例如:
- 原发性卵巢功能衰竭
 - 性器官畸形不可妊娠者
 - 子宫纤维瘤不可妊娠者



订单 ID: SMYY000742-1
盒数: 1
尺寸 (mm): 268 × 130mm
刀版编号: /
销售负责: 赵楠
工艺员: 李天兰
制作者: 邓菲
输出日期: 20191227 13:52:08
文件名称: SMYY000742-1_z_V6

顾客名称: 长春金赛药业股份有限公司
产品名称: 金赛恒注射用重组人促卵泡激素 5.5ug(75IU) 说明书
修改内容: 按客户要求修改文件, 请核对。

请您在确认稿件内容无误后签字确认

颜色 文字 版式 成品尺寸 条形码

顾客签字/日期:

No. 06

【注意事项】

本品是一种强促性腺激素，能够引起轻至重度的不良反应，只有充分了解不育症及其治疗的医生才可使用。

促性腺激素治疗需要医生和专业保健人员的参与，还应有适当的监护设施。对于女性，为了安全有效地使用本品，通常需要定期超声监测卵巢的反应，最好同时进行血清雌激素水平的检测。不同患者对 FSH 治疗的反应有个体间差异，某些患者对 FSH 的反应较差。与治疗目的相关的最低有效剂量对所有患者均适用。

本品的自我注射只能在专家指导下，患者经过足够的训练才可进行。

本品的首次注射应在医疗监护下进行。咳嗽症患者或有咳嗽症家族史的患者在使用本品治疗时应给予严密监测。如果治疗过程中咳嗽症恶化或首次出现咳嗽症状，应该中止治疗。

开始治疗前，应对夫妻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，促黄体激素 (LH) 可增加卵巢对本品的敏感性。如需要增加 FSH 剂量，剂量调整最好为每 7-14 天增加 2.75 μg (37.5IU) 或 5.5 μg (75IU)。

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，通常会自愈无需治疗。

OHSS 并非单纯性卵巢增大，而是一种严重程度逐渐加重的综合征。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。

在 rhFSH 使用前或使用过程中需要密切关注高危人群：包括年轻患者 (<35 岁)、体质瘦弱者、过敏体质、具有多囊卵巢综合征 (PCOS) 临床表现或超声检测卵泡数目过多等。

但是仍有许多易发 OHSS 的患者并没有检测到高危因素。

促性腺激素所致的卵巢过度反应一般不引起 OHSS，但给予人绒毛膜促性腺激素 (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 FSH 和多胎妊娠的发生率降至最低 (见【用法用量】和【不良反应】)。

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育妇女发生这些肿瘤的几率。

【先天畸形】

辅助生育技术后出现先天畸形的几率可能比自然受孕高。

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。

【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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

【妊娠期用药】

本品不用于妊娠妇女。有限的证据 (少于 300 例妊娠患者) 提示促卵泡素致畸或胎儿 / 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人促卵泡素致畸的作用。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程度很弱。

【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。

【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 (如促性腺素、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进卵巢充分反应。

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。

【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】)。

【药理毒理】

【药理作用】

重组人促卵泡激素 (rhFSH) 是经基因工程技术表达、分离、纯化获得的促卵泡激素 (FSH)。FSH 是卵泡补充和发育的主要激素，能刺激卵泡发育。rhFSH 的生化、免疫和生物活性与人垂体前叶嗜碱性细胞分泌的 FSH 类似。

【毒理研究】

【生殖毒性】

大鼠长期给予 α-FSH > 40IU/kg/天，会降低大鼠的生育能力。

妊娠大鼠给予 α-FSH > 5IU/Kg/天，可见活胎数减少，未见致畸作用，未见难产，与尿源性人绝经期促性腺激素 (hMG) 相似。由于 rhFSH 不用于孕妇，所以这些数据与临床相关性有限。

【药代动力学】

文献资料显示：重组人促卵泡激素 α 静脉给药时，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 10 升 / 小时和 0.6 升 / 小时。促卵泡激素剂量的 1/8 经尿液排出体外。

重组人促卵泡激素 α 皮下给药的绝对生物利用度约 70%。重复给药 3-4 天，重组人促卵泡激素 α 累积 3 倍达到稳态。对内源性促性腺激素分泌抑制的妇女，即使其体内未检出促黄体激素 (LH) 水平，促卵泡激素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 2~8℃ 保存和运输。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】

注射用重组人促卵泡激素 玻璃管制注射剂瓶，1 瓶 / 盒。内附 1ml 灭菌注射用水
生产企业：江苏迪赛诺制药有限公司
批准文号：国药准字 H20033905

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBS00172015

【批准文号】

国药准字 S20150007

【生产企业】

企业名称：长春金赛药业有限责任公司
生产地址：长春市高新技术开发区天河街 72 号
邮政编码：130012
电话号码：86-431-85100402
传真号码：86-431-85100402
网址：http://www.gensci-china.com



西安臻球印刷股份有限公司
XIAN GLOBAL PRINTING CO., LTD.
ARTWORK
报告单 / REPORT
www.globalprinting.cn

订单号 D SMYY000742-1
盒型 说明书
尺寸 (mm) 268 × 130mm
刀版编号 /
销售负责 赵楠
工艺员 李天兰
制作者 邓菲
输出日期 20191227 13:01:53
文件名称 SMYY000742-1_b_V6

顾客名称 长春金赛药业股份有限公司
产品名称 金赛恒注射用重组人促卵泡激素 5.5ug(75IU) 说明书
修改内容 按客户要求修改文件，请核对。

请您在确认稿件内容无误后签字确认

颜色 文字 版式 成品尺寸 条形码

顾客签字/日期:

No. 06