

核准日期: 2025 年 09 月 23 日

绒促卵泡激素 α NO2 注射液

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 绒促卵泡激素 α NO2 注射液
英文名称: Chorionitropin alfa NO2 Injection
汉语拼音: Rong Chuanpaojisu α NO2 Zhusheye

【成份】

活性成份: 绒促卵泡激素 α NO2。
绒促卵泡激素 α NO2 是转基因工程技术将人促卵泡激素 (hFSH) 基因与人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 的 β 亚基氨基酸末端 (CTP) 基因通过中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞表达得到的绒促卵泡激素。

分子量: 约 36 kDa。

辅料: 枸橼酸钠, 蔗糖, 聚山梨酯 20, 甲磺酸钠, 盐酸 (调节 pH 值 6.5-7.5), 注射用水。

【性状】

无色澄明液体。

【适应症】

在 40 岁以下 (不包含 40 岁) 的妇女接受人类辅助生殖技术时, 本品与促性腺激素释放激素拮抗剂联合使用, 用于控制性卵巢刺激, 以诱导多个卵泡发育。

【规格】

• 100 μg/0.5 ml 支
• 150 μg/0.5 ml 支

【用法用量】

应当在具有治疗生殖经验的医生指导下使用本品治疗。

本品用于皮下注射。

• 对于年龄 36 岁 (含) 以下且体重 50-60 公斤 (≤ 60 公斤) 的女性, 推荐使用 100 μg 单次皮下注射。

• 以下情况的女性, 推荐使用 150 μg 单次皮下注射:

• 体重 60 公斤以上 (> 60 公斤), 不论年龄。
• 在约 36 岁以上 (< 40 岁) 且体重 50 公斤 (含) 以上。

在使用促性腺激素释放激素拮抗剂 (GnRH antagonist, GnRH 拮抗剂) 的控制性促排卵周期内, 使用本品上述推荐剂量刺激卵泡发育。刺激第 1 天 (应为月经周期的卵起早期, 即控制性促排卵方案从月经第 2 天或第 3 天开始) 进行本品单次皮下注射给药。最好在早晨。
开始 GnRH 拮抗剂治疗时, 应依据卵巢反应, 例如生长卵泡的数量和大小和/或血清雌二醇水平, 选择在刺激第 5 天或第 6 天开始 GnRH 拮抗剂治疗。GnRH 拮抗剂用于抑制早发促黄体激素 (LH) 峰, 可防止提前排卵。

刺激第 8 天: 注射绒促卵泡激素 α NO2 注射液 7 天后, 可能需要继续给予促卵泡激素 (FSH), 以血清雌二醇浓度和/或超声监测, 直到卵泡发育充分为止。每天 FSH 的使用剂量需根据患者反应而定, 反应正常者 FSH 的剂量为 150 IU/d 或 225 IU/d。患者一般会在平均治疗的第 9 天获得充分的卵泡发育 (范围介于 6-12 日之间)。

当达到满意的卵巢反应时, 可于当天或第二天一次性注射 250 μg 重组人绒促性腺激素 (hCG) 或 5000-10,000 IU 人绒毛膜促性腺激素 (hCG), 以诱导卵泡的最终成熟。如果出现卵巢过度反应的现象, 请参考【注意事项】的建议, 以便发生卵巢过度刺激综合征的风险降至最低。

特殊人群

肾功能损伤
未对肾功能不全患者进行过临床研究。由于肾功能不全患者的绒促卵泡激素 α NO2 清除率可能降低, 因此不建议这些妇女使用本品。

肝功能损伤
没有肝功能损伤患者相关数据。

【不良反应】

在两项 (Gensci2021094 II 和 Gensci094-301) 临床研究中 (N=313), 接受本品治疗期间最常见 (> 1%) 的不良反应为: 腹胀 (9.6%)、腹痛 (5.4%)、卵巢过度刺激综合征 (3.8%), 另见【注意事项】、恶心 (1.9%)、呕吐 (1.6%) 和腹泻 (1.3%)。下表根据系统器官分类和频率列出了在临床试验中使用本品治疗的成年女性的不良反应: 十分常见 (≥ 1/10)、常见 (≥ 1/100 至 < 1/100)、偶见 (≥ 1/1,000 至 < 1/10,000)、罕见 (≥ 1/10,000 至 < 1/100,000)、十分罕见 (< 1/100,000)。在每个频率分组中, 不良反应均按照严重性降序排列。

系统器官分类	频率	不良反应
胃肠系统疾病	常见	腹胀*、腹疼、呕吐、恶心、腹泻
生殖系统及乳腺疾病	常见	卵巢过度刺激综合征
全身性疾病及给药部位各种反应	偶见	卵巢囊肿
注: * 以下未详述某种病症的一组相关事件, 而不是单一事件; 注射部位反应: 注射部位疼痛、注射部位肿胀。	常见	注射部位反应*

免疫原性
与所有治疗性蛋白一样, 本品可能具有免疫原性。抗药抗体 (AA) 形成的检测高度依赖于测定的敏感性和特异性。此外, 检测中观察到的抗体阳性发生率可能也会受到其他因素的影响。分析方法、样本的处理、样本收集的时间、合并用药和基础疾病, 未出现 ADA 阳性。Gensci094-301 研究中, 231 例接受本品的受试者中共有 7 例 (3.0%) 出现了 ADA 阳性 (ADA 滴度最大值为

40), 无受试者在研究药物给药前或给药后出现中和抗体 (NAB) 阳性。其中, 5 例 (2.1%) 受试者给药前已出现 ADA 阳性 (2 例在给药后持续转阴), 2 例 (0.8%) 受试者给药前阴性, 给药后 D-hCG 阳性, 出现 ADA 阳性, 7 例 ADA 阳性受试者中, 仅 3 例报告腹痛、头痛、呕吐的 TEAE。

【禁忌】

在下列情况下禁用本品:

- 对活性成份绒促卵泡激素 α NO2 或任一辅料成份过敏。
- 黄体和下丘脑肿瘤。
- 卵巢、子宫或乳房癌。
- 不明原因的妇科出血 (非经期)。
- 非多囊卵巢疾病所引发的卵巢增大或囊肿。
- 多囊卵巢综合征 (PCOS)。
- 伴有中度、重度卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 病史者。
- 在既往的控制性卵巢刺激 (COS) 周期中, 依据超声检查的结果, 有超过 30 个直径 ≥ 11 mm 的卵泡。
- 基础卵巢囊肿直径 > 20 个的患者。
- 妊娠期或有小龄征家族史的患者。
- 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。
 - 继发性卵巢功能衰竭。
 - 子宫纤维瘤不可妊娠者。

【注意事项】

在开始治疗之前进行不孕评估
本品是一种强促性腺激素, 只有充分了解不孕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, 还应有一定的监护技能。
在开始治疗之前, 应对患者的不孕情形进行适当的诊断, 并评估是否有一般的怀孕禁忌。尤其应评估患者是否有甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能低下、高泌乳素血症, 以及垂体或下丘脑肿瘤的问题。如存在这些情况应给予特殊治疗。
刺激周期中的剂量
本品只用于单次皮下注射, 不应注射超过一次。

进行卵巢刺激的患者可能出现卵巢增大或过度刺激。严格按照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。
使用本品后 7 日内, 不应使用额外的其他含 FSH 的产品。
本品只用于皮下注射, 不应使用注射器。
本品与 GnRH 激动剂联合使用的资料十分有限。不除外增加卵巢过度刺激的风险, 因此, 不建议本品与 GnRH 激动剂方案联合使用。

卵巢过度刺激综合征 (OHSS)
卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 是控制性卵巢刺激的一个预期的效果, 通常会根据卵巢增大程度进行诊断。OHSS 是一种严重程

度逐渐增加的综合症。表现为卵巢显著增大、血清性激素升高, 以及血液渗透压性增加, 从而导致胸腔积液和腹腔积液, 罕见情况下出现内包积液。

轻度至中度的 OHSS 的临床体征和症状有腹痛、恶心、腹泻、轻度至中度的卵巢增大和卵巢囊肿。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、呼吸短促、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、电解质紊乱、脱水、腹膜出血、胸腔积液、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。暂时性肝功能检查异常常伴随肝脏切片检查有或无形态上的改变曾被通报与 OHSS 相关。

促性腺激素所致的卵巢过度反应一般不引起 OHSS, 但给予 hCG 诱发排卵时可能导致 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 小时内数日) 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。
本品疗程中或治疗结束后, 具有卵巢过度反应风险因素的妇女可能无法发生 OHSS。对于处于首次促排卵周期的妇女, 由于风险因素不明确, 建议密切观察 OHSS 早期体征和症状。
建议通过超声扫描和雌二醇监测, 将出现 OHSS 以及多胎妊娠的危险性降至最低。

依据卵巢反应, 可考虑采取以下措施降低 OHSS 风险:
• 避免促性腺激素进一步刺激, 但即便使用促性腺激素最多不超过 3 天 (治疗用法);
• 停止 hCG 给药并取消治疗周期;
• 延迟 hCG 给药, 直到血清雌二醇水平趋于稳定或明显下降;
• 以低于 10,000 IU 的 hCG 剂量给药, 诱导卵母细胞最终成熟, 例如 5,000 IU hCG 或 250 μg 重组 hCG (约等于 6,500 IU);
• 排卵前抽取所有的卵母细胞可减少过度刺激的发生;
• 取消再次促排卵周期胚胎移植, 将所有胚胎冷冻;

• 黄体支持避免使用 hCG。
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 OHSS 和多胎妊娠的发生率降至最低 (见【用法用量】和【不良反应】)。

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 天达到顶峰, 可在月经开始后自行痊愈。如果发生严重的 OHSS, 病人应在住院并针对 OHSS 适当的治疗。

卵巢扭转
在使用促性腺激素后有发生卵巢扭转的报道。卵巢扭转可能与其他情况有关, 例如 OHSS、妊娠、既往腹部手术、卵巢扭转既往史、既往或现有的卵巢囊肿。通过早期诊断和立即解除扭转可限制因供血减少对卵巢造成的损伤。
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。

对于正在辅助生殖技术的患者，多胎妊娠的发生率与植入胚胎的数量、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

辅助生殖技术患者妊娠流产的发生率较正常人群高。

异位妊娠

接受有辅助生殖史的妇女无论自然受孕还是通过辅助生殖技术受孕均可能发生异位妊娠。曾有报道，通过体外受精-胚胎移植 (IVF) 异位妊娠的发生率为 2% - 5%，普通人群为 1% - 1.5%。

早期用超声确认子宫内妊娠并排除宫外孕的可能性非常重要。

生殖系统肿瘤

使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其它良性或恶性肿瘤的报道。尚未确定使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

辅助生殖技术后出现先天畸形的几率可能比自然受孕稍高。可能是由亲代特征 (如母亲年龄、精子特征) 和多胎妊娠造成的。

血管栓塞

在使用促性腺激素治疗后，曾有与 OHSS 相关或无关的血栓栓塞事件的报告。患有血栓性重症性疾病的女性，或存在血栓性危险因素 (如个人或家族病史、极度肥胖、慢性遗传性血栓症) 的女性，应用促性腺激素治疗可能使血栓栓塞风险增加。因此对于这些患者应评估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性事件发生的风险。

对实验室或操作技能能力的影

尚未进行本品对实验室或操作技能能力影响的研究。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期间用药

本品不用于妊娠妇女。在进行控制性卵巢刺激后未发现致畸风险的报告。若在妊娠期间不小心接触到本品时，现有的临床资料并不足以排除发生不良怀孕结果的可能性。

哺乳期用药

本品不用于哺乳期妇女。哺乳期，催乳素的分泌使卵巢刺激剂的预后得差。

【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。

【药物相互作用】

尚未开展临床探索本品与其他药物之间的相互作用。

【药物过

量过高可能引起卵巢过度刺激综合征 (见【注意事项】)。

【临床药理学】

药代动力学

育龄期中国健康女性受试者单次皮下注射本品 50-200 µg 后，药物体内吸收缓慢，中位 T_{max} 在 32.00-48.05 小时内。在 50-200 µg 剂量范围内，本品体内暴露量随剂量的递增而增加，具有线性药代动力学趋势。接受辅助生殖技术 (ART) 治疗的中国女性患者中单次皮下注射本品 100 µg 和 150 µg 后，中位 T_{max} 在 35.345-47.285 小时内。

本品体内分布基本呈现一房室模型特征。育龄期中国健康女性受试者单次皮下注射本品 50-200 µg 后，平均表观分布容积为 22.4337-30.4712 L，表明本品主要分布于血液和细胞外液中。接受 ART 治疗的中国女性患者中单次皮下注射本品 100 µg 和 150 µg 后，平均表观分布容积为 17.8-23.3 L。群体 PK 分析估计本品在中国女性患者中的表观分布容积约为 18.4 L。

清除

育龄期中国健康女性受试者单次皮下注射本品 50-200 µg 后，消除半衰期为 74.581-83.908 小时，清除率为 0.1933-0.2539 L/h。接受 ART 治疗的中国女性患者中单次皮下注射本品 100 µg 和 150 µg 后，消除半衰期为 74.190-79.967 小时，清除率为 0.163-0.219 L/h。群体 PK 分析估计本品在中国女性患者中的清除率约为 0.184 L/h。

特殊人群的药代动力学

肾功能不全

本品尚未开展肾功能不全患者的药代动力学研究。

肝功能不全

本品尚未开展肝功能不全患者的药代动力学研究。由于肾功能不全患者的促性腺激素 α NO2 清除率可能降低，因此不建议在相应患者中使用本品。

【临床试验】

Gensci094-301 研究为多中心、随机、双盲双模拟、阴性对照研究，473 例接受辅助生殖技术 (ART) 治疗进行 COS 以促进多个卵泡发育的 40 岁以下 (不包括 40 岁) 卵巢储备正常的女性患者入组，给药方案为本品联合 GnRH 拮抗剂方案，相较于 COS 前七日进行果纳芬。每日注射，接受单次皮下注射本品 100 µg (体重 $\leq$ 60 kg 且年龄 $\leq$ 36 岁) 或 150 µg (体重 $>$ 60 kg 或年龄 $>$ 36 岁)，其他辅助生殖措施按照临床实际情况使用，主要有效性指标为妊娠数，关键次要疗效指标为临床妊娠率和持续妊娠率。结果显示，试验组和对照组各有 236 例 (99.6%) 和 235 例 (99.6%) 完成周期，获卵数的最小二乘均值 (标准误) 分别为 12.0 (0.37) 和 10.8 (0.37)，最小二乘均值差值及其 95% CI 为 1.2 (0.23, 2.12)，最小二乘均值差值的 95% CI 下限离于预设非劣效界值 -3，说明试验组非劣效于对照组。对主要疗效终点获卵数按照年龄和体重分层 (年龄 $\leq$ 36 岁，体重 $\leq$ 60 kg；年龄 $\leq$ 36 岁，

体重 $>$ 60 kg；年龄 $>$ 36 岁) 进行亚组分析，三个亚组的最小二乘均值差值的 95% CI 下限均 $>$ -3，与主分析结论一致。

表 获卵数总结 主分析 (FAS)

获卵数	试验组 (N=237)	对照组 (N=236)
例数 (缺失)	236 (1)	235 (1)
均值 (标准差)	12.1 (5.79)	10.9 (4.68)
中位数 (Q1, Q3)	11.0 (8.0, 15.0)	10.0 (7.0, 14.0)
最小值, 最大值	2, 34	2, 26

ANOVA 模型¹⁾

最小二乘均值 (标准误)	12.0 (0.37)	10.8 (0.37)
试验组与对照组的比较		
最小二乘均值的差值 (标准误)	1.2 (0.48)	
95% CI	(0.23, 2.12)	
P 值	0.015	

[1] 基于方差分析模型 (ANOVA)，以获卵数为因变量，治疗组、随机分层 (年龄 $\leq$ 36 岁，体重 $\leq$ 60 kg；年龄 $\leq$ 36 岁，体重 $>$ 60 kg；年龄 $>$ 36 岁) 为自变量，估算统计量。

Gensci094-304 为一项多中心、开放性、Gensci094-301 和 Gensci021094 II 的延展性研究，145 例在上述两项研究中找到持续妊娠的受试者入组，收集和随访其最终妊娠结局及胎儿/新生儿/婴儿情况，比较本品与果纳芬的近期安全性，主要终点为受试者最终妊娠结局。本品联合 GnRH 拮抗剂方案，在接受辅助生殖技术 (ART) 控制性超促排卵治疗的中国女性患者中随机单次注射后的母体最终妊娠结局与果纳芬。每日注射相似，妊娠并发症及新生儿出生缺陷等远期安全性特征与对照药品果纳芬。相似。

【药理作用】

重组人促卵泡激素-CTP 融合蛋白 (rhFSH-CTP) 为一种长效促卵泡激素，通过将人绒毛膜促性腺激素 (hCG) β -亚基的羧基末端肽 (CTP) 连接到人促卵泡激素 (hFSH) 的 β 链中，从而延长 rhFSH 体内活性。rhFSH-CTP 与 (重组) FSH 的药理学活性相同，不具有促黄体生成素 (LH) 或 hCG 活性。

遗传毒性：

尚未开展 rhFSH-CTP 的遗传毒性研究。

生殖毒性：

雌性 SD 大鼠于交配前 2 周至妊娠第 6 天每天 2 次皮下注射 rhFSH-CTP 0.6、2、6 µg/kg [按 AUC 计，分别为人最大推荐

剂量 (MRHD) 150 µg 的 0.16、0.44、3.43 倍]， $\geq$ 2 µg/kg 组可见雌性动物的生育率、妊娠率降低，动情周期不规律率增加，各剂量组动物的可见卵巢重量增加，窝平均妊娠黄体数和着床前丢失率增加，活胎仔体重降低；2 µg/kg 组可见平均活胎数降低。

雌性 SD 大鼠于交配前 10 周至 2 周交配期结束，每 2 天 1 次皮下注射 rhFSH-CTP 0.3、1、10 µg/kg (按 AUC 计，为 MRHD 150 µg 的 4.98 倍)，未见对雌性大鼠生育力的不良影响；与未给药雌鼠交配后，对妊娠动物的早期胚胎发育未见不良影响。

妊娠大鼠于妊娠第 5 天至 14 天 (GD6-14) 每 2 天 1 次 (共 5 次) 皮下注射 rhFSH-CTP 1、3、10 µg/kg (按 AUC 计，分别为 MRHD 150 µg 的 0.51、1.27、3.97 倍)，10 µg/kg 组可见妊娠大鼠卵巢重量和黄体数增加，活胎数和活胎率降低，着床后丢失和早期吸收增加；未见致畸性。

妊娠大鼠于妊娠第 5 天至 14 天 (GD6-19) 每周 1 次 (共 2 次) 皮下注射 rhFSH-CTP 0.1、0.5、3 µg/kg (按 AUC 计，分别为 MRHD 150 µg 的 0.03、0.29、1.91 倍)，3 µg/kg 组可见流产、阴道红色分泌物、体重和体长增长轻微减缓、子宫重量和活胎率降低，着床后丢失率和早期吸收率升高，胎仔可见胃膨胀 (内胚畸形) 发生率升高。

致畸性：

尚未开展 rhFSH-CTP 的致畸性研究。

【贮藏】

于 2-8°C 避光保存，冷藏运输，请勿冷冻。于 25°C 及 25°C 以下储存不超过 1 个月。

【包装】

预灌装注射器组合件 (带注射针)；1 支/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBS00732025

【批准文号】

国药准字 S20250054 (100 µg/0.5 ml/支)

【药品上市许可持有人】

名称：长春金赛药业有限责任公司

注册地址：长春高新开发区天翔街 72 号

【生产企业】

企业名称：长春金赛药业有限责任公司

生产地址：长春高新开发区远达路 1718 号

邮政编码：130012

服务热线：国话拨打 800-820-0469，手机拨打 400-820-0469

网 址：http://www.gensci-china.com

