

核准日期：

修改日期：

重组人促卵泡激素注射液说明书

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：重组人促卵泡激素注射液

英文名称：Recombinant Human Folitropin Injection

汉语拼音：Chongzu Ren Culuanpaojisuzhusheye

【成份】

主要成份：重组人促卵泡激素。

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

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：泊洛沙姆188、蔗糖、甲硫氨酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、间甲酚。

【性状】

无色澄明液体。

【适应症】

1、无排卵[包括多囊卵巢综合征（PCOS）]且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】

22μg (300IU)

33μg (450IU)

44μg (600IU)

【用法用量】

本品用于皮下注射，应在具有治疗生殖问题经验的医生指导下进行。

本品不能与“果纳芬”交替使用。

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)]且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/或雌激素水平评价。常用的剂量从每日5.5~11μg (75~150IU) 促卵泡激素开始，如有必要每7或14天增加2.75μg (37.5IU) 或5.5μg (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16.5μg (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至10000IU或重组人绒促性素(r-hCG) 250μg。建议患者在注射hCG当日和次日进行性生活或进行宫腔内受精。

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。

建议临床医生对使用本品的患者进行个体化方案治疗及严密监测治疗反应。
本品用量根据注射用重组人促卵泡激素(金赛恒[®])制定。在此相同的用药方案
进行的临床试验中比较金赛恒[®]与果纳芬[®]的有效性，两者具有同样的疗效，但金
赛恒[®]达到排卵效果的总剂量比果纳芬[®]少，总疗程比果纳芬[®]短。

评价指标	金赛恒 [®] (n=314)	果纳芬 [®] (n=160) 195231
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(75 IU FSH/瓶))	10 瓶	11 瓶
排卵率	91.40%	88.75%
临床妊娠率	19.11%	18.13%

2.体外受精和其他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 μ g(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。根据患者卵巢反应性调整剂量，日剂量通常不高于33 μ g(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 5000IU至10000IU或r-hCG 250 μ g，以诱导卵泡的最终成熟。

目前常用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂进行垂体降调节，以抑制内源性黄体生成素(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GnRH激动剂约2周后，前7天每天给予本品11~16.5 μ g(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。

本品用量根据注射用重组人促卵泡激素(金赛恒[®])制定。金赛恒[®]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妇女的临床对照研究中，金赛恒[®]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	金赛恒 [®] (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

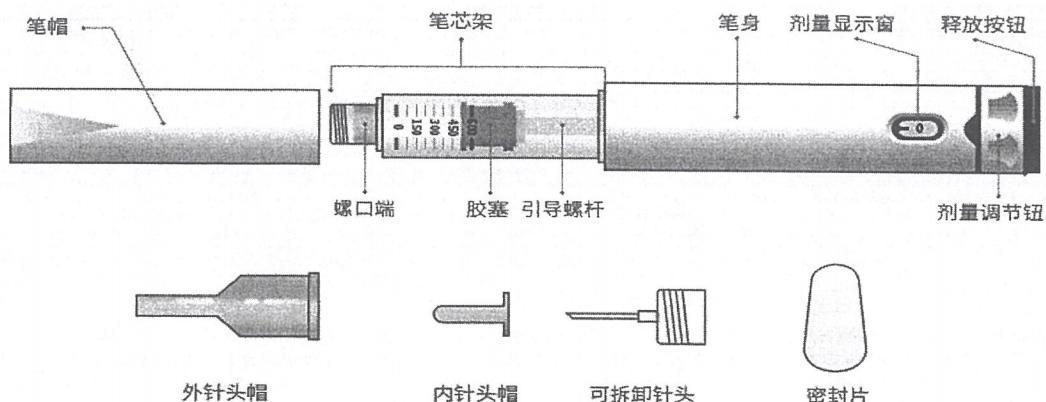
预充注射笔的使用和处理方法

本预充注射笔为一次性药械组合产品，不能拆卸。首次开启后28天内未用尽的溶液应予丢弃。如果溶液中含有颗粒物或不澄清，则不能使用。注射后立即

丢弃用过的针头，应根据有关规定处理不用物品或废弃物。

每支预充注射笔仅供一名患者单独使用。

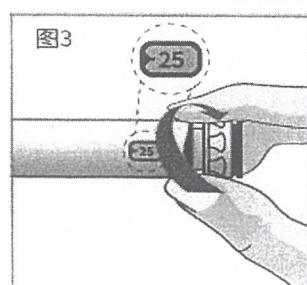
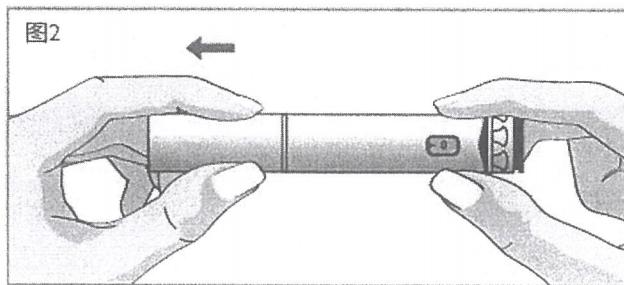
预充注射笔各部分名称图示（图 1）：

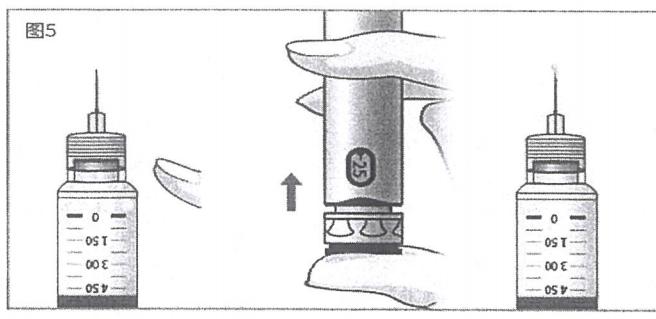
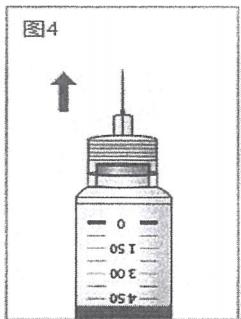


自我注射步骤

准备好预充注射笔，选定剂量后即可进行注射。剂量显示窗上显示的数字其单位为国际单位（IU）。具体操作步骤如下：

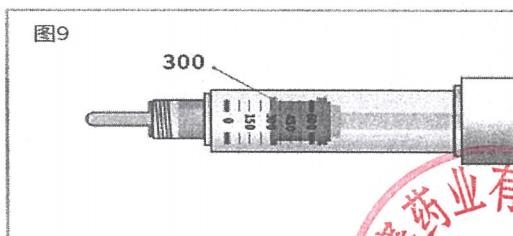
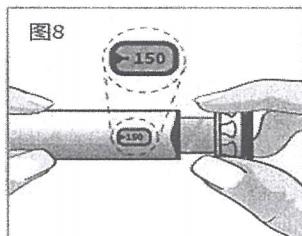
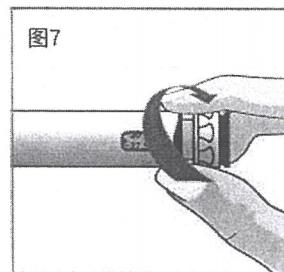
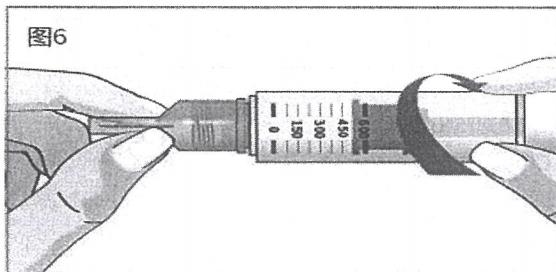
1. 洗手。尽可能保持双手及所用物品的清洁。
2. 准备。在一个清洁平整的地方，取出每件必需物品（酒精棉片、预充注射笔和 1 枚注射笔用针头）。
- 首次使用预充注射笔的准备工作：取下预充注射笔帽，检查剂量显示窗设定为“0”（如图 2）。按照步骤“3. 安装针头”所述安装一枚针头。顺时针轻轻旋转剂量调节钮，使剂量显示窗显示为 25（如图 3）。除去外针头帽和内针头帽，手持预充注射笔，使针尖朝上（如图 4）。用手指轻轻弹笔芯架，使所有气泡上行至针头一端，然后完全按下释放按钮（如图 5）。如果针尖流出少量液体，即表示预充注射笔已经准备好，可以进行注射。如果首次没有液体流出，需重复操作直至针尖出现液滴。然后按第 4 步所述设定剂量。





- 下次使用时, 请直接按照步骤 3 所述安装针头, 按照步骤 4 所述设定剂量。
- 3. 安装针头。取一枚新针头, 撕去外针头帽上的密封片。紧捏外针头帽, 将预充注射笔的螺口端插入外针头帽, 顺时针方向转动预充注射笔, 使针头安装牢固 (如图 6)。

注意: 请使用本品包装盒内附带的一次性针头。如果封闭外针头帽的密封片破损或松脱, 请勿使用。将该针头丢弃, 另取一枚。



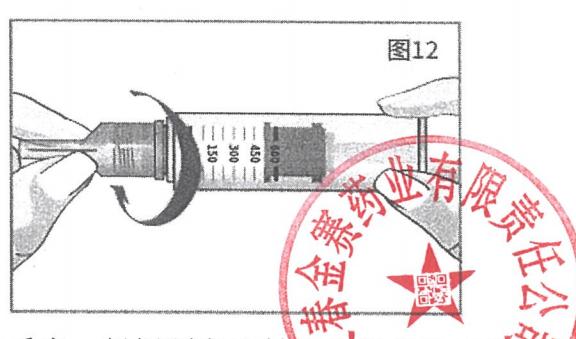
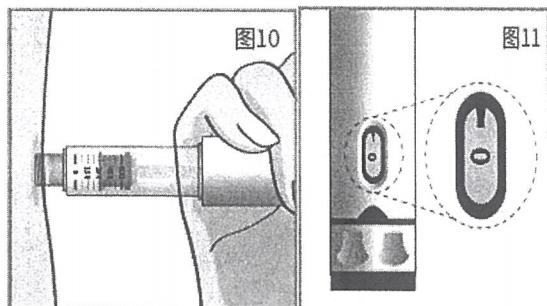
- 4. 设定剂量: 旋转剂量调节钮, 至剂量显示窗显示医生给您处方的单次注射剂量。在旋转时不能推或拉剂量调节钮 (如图 7)。预充注射笔可以设置的最小剂量为 12.5 IU。调整剂量时, 您可以向前或向后旋转剂量调节钮。如果剂量显示超过了您的处方剂量, 可旋转剂量调节钮转回正确的剂量即可。在您进入下一步之前, 请检查您调节的剂量。剂量显示窗应显示医生处方的单次注射剂量 (例如, 图 8 中所示为 150 IU)。笔芯架上的刻度指示的是预充笔内剩余药物的剂量 (如图 9), 切勿用其进行剂量设定。按规格不同所能设定的最小剂量和最大剂量见

下表：

产品规格	22μg (300IU)	33μg (450IU)	44μg (600IU)
能设定的最小剂量	12.5IU	12.5IU	12.5IU
能设定的最大剂量	300IU	450IU	450IU

5. 注射药物：请按照医生或护士的指导选择注射部位，每日应选择不同的注射部位，以减少皮肤刺激性。注射前用酒精棉片擦拭清洁注射部位，之后再次检查剂量显示窗显示了正确的剂量。如果与处方剂量不同，您必须重新调节剂量直至与处方剂量一致（按照步骤 4 所述设定剂量）。按医生或护士所教的注射方法注射，首先缓慢将针推入皮肤，其次按下释放按钮并持续按压，直至剂量显示窗上的剂量数返回为 0（如图 10, 图 11），表明已经注射了完整的处方剂量。10 秒后，持续按压释放按钮，直至将针头拔出皮肤。

注意：当剩余药物不足处方剂量时，您调节时剂量显示窗显示的最大数字是本支预充注射笔药物的当前剩余剂量。请您完成注射后再使用另外一支新的预充注射笔，按照上述注射步骤完成缺失剂量的注射，两次注射剂量之和应为您的处方剂量。请按医生或护士的指导选择注射部位。为使皮肤刺激性最小，每日应选择不同的注射部位。



6. 卸除针头：每次注射后应卸下针头并丢弃。紧握预充注射笔的笔芯架部分，小心地将外针头帽盖上（如图 12），然后紧捏外针头帽，逆时针方向旋松针头，妥善地处理用过的针头。此时，可以盖上预充注射笔的笔帽。

7. 预充注射笔存放：注射药物后，按步骤 6 所述卸下用过的针头，将预充注射笔的笔帽盖上，置于原包装盒内。预充注射笔存放在安全的地方。

注意：当预充注射笔内药物用完后，不应通过废水或厨余垃圾处理空笔，询问医生或护士如何处理。

【不良反应】

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

免疫系统	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
血管系统	非常罕见 (<1/10,000)	血栓栓塞，通常与严重OHSS相关
呼吸系统、胸部及纵隔	非常罕见 (<1/10,000)	哮喘恶化或加重
消化系统	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
生殖系统和乳腺	非常常见 (≥1/10)	卵巢囊肿
	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，瘀斑，肿胀和/或注射部位刺激）

以下为金赛恒®粉针在国内352例WHO II类无排卵患者进行促排卵治疗的临床试验中观察到的不良反应数据（每一个组织、器官分组中，不良事件均按严重程度列出）

中枢及外周神经系统	常见 (≥1/100, <1/10)	头晕
消化系统	常见 (≥1/100, <1/10)	恶心、腹痛、腹胀
一般身体状况	偶见 (≥1/1000, <1/100)	口干、乏力
生殖系统	常见 (≥1/100, <1/10)	轻至中度卵巢过度刺激综合征、宫腔出血
	偶见 (≥1/1000, <1/100)	严重卵巢过度刺激综合征、卵巢扭转—OHSS并发症
免疫系统	偶见 (≥1/1000, <1/100)	轻度全身变态反应（面部皮疹）
注射部位	偶见 (≥1/1000, <1/100)	注射部位的皮肤瘙痒

以下为金赛恒®粉针在国内267例接受辅助生殖技术(ART)患者的临床试验中观察到的不良反应数据（每一个组织、器官分组中，不良事件均按严重程度列出）。

胃肠系统	常见 (≥1/100, <1/10)	腹胀
生殖系统和乳腺	常见 (≥1/100, <1/10)	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】

在下列情况时禁用本品：

- 对促卵泡激素或任一辅料成分过敏
- 下丘脑或垂体肿瘤
- 非多囊卵巢疾病所引起的卵巢增大或囊肿
- 不明原因的妇科出血
- 卵巢、子宫或乳腺癌

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

【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，还应有适当的监控设施。

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。~~在对患者进行自我注射的训练过程中，应提醒患者注意预充注射笔的特殊使用方法。~~

本品的首次注射应在医疗监护下进行。

卟啉症患者或有卟啉症家族史的患者在使用本品治疗时应给予严密监测。如果治疗过程中卟啉症恶化或首次出现卟啉症症状，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。

尚未对本品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，使用金赛恒[®]粉针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，通常会自动痊愈无需治疗。

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、血清性激素水平升高，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。

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窦卵泡数目过多等。但是仍有许多易发OHSS的患者并没有检测出高危因素。

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) 并且总卵泡数等于或超过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OHSS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卵巢过度刺激的发生。

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并于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生期不良反应增加。

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育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

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。

血管栓塞

近期或目前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

或家族病史)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。有限的数据(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。临幊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，临幊数据不足以排除重组人促卵泡激素的致畸作用。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。

【老年用药】

不适用。

【药物相互作用】

在促卵泡激素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(如绒毛膜促性腺激素、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，可能需要增加本品剂量以促使卵巢充分反应。

【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】)。

【临床药理】



文献资料显示：重组人促卵泡激素 α 静脉给药时，其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各为10升和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受抑制的妇女，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。

一项本品与金赛恒[®]粉针在中国健康女性中的生物等效性研究显示：本品与金赛恒[®]粉针生物等效。本品单次皮下注射给药225 IU，达峰时间约为21.15 h，校正后 C_{max} 为 566.92 pg/mL， AUC_{0-t} 为 43494.15 h*pg/mL， $AUC_{0-\infty}$ 为 50054.66 h*pg/mL，终末半衰期约为48.29 h。

【药理毒理】

药理作用

重组人促卵泡素（rhFSH）为经基因工程技术表达、分离、纯化获得的促卵泡激素。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

遗传毒性：Ames试验、哺乳动物细胞基因突变试验以及一项染色体畸变试验和另一项微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠在器官形成期给予 rh-FSH。按照体表面积换算，当给药剂量为临床最低拟用剂量 75IU 的 5 和 41 倍时，可见剂量依赖性的母体分娩困难和延长，妊娠丢失率增加（植入前和植入后丢失、吸收胎以及死胎增加）。

在围产期毒性试验中，大鼠在妊娠中期至哺乳期给予 rh-FSH。按照体表面积换算，当给药剂量为临床最低拟用剂量 75IU 的 41 倍时，出现分娩困难和延长（所有动物），母体死亡以及死胎。当给药剂量为临床最低拟用剂量 75IU 的 5 倍时，未见母体毒性和子代毒性。



大鼠长期给予 α -FSH ≥ 40 IU/kg/天（约高于或相当于临床最低拟用剂量 75IU 的 5 倍），会降低大鼠的生育能力。

致癌性：未开展致癌性研究。

【贮藏】

于原包装内，避光存放于2~8°C（冰箱冷藏），不得冷冻。

首次开启后，本品在有效期内可于25°C或25°C以下最多放置28天，不用应予丢弃。

【包装】

直接接触注射液的容器为3ml带有活塞（溴化丁基橡胶）和铝盖（含垫片）的笔式注射器用硼硅玻璃套筒，1支/盒。

规格为 $22\mu\text{g}$ (300IU) 的本品，每盒内装1支预装0.5ml注射液的预充注射笔，附带8枚与注射笔配套使用的注射针头。

规格为 $33\mu\text{g}$ (450IU) 的本品，每盒内装1支预装0.75ml注射液的预充注射笔，附带12枚与注射笔配套使用的注射针头。

规格为 $44\mu\text{g}$ (600IU) 的本品，每盒内装1支预装1ml注射液的预充注射笔，附带16枚与注射笔配套使用的注射针头。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBS01012023

【批准文号】



【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：长春高新区天河街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：长春市高新技术产业开发区越达路1718号
邮政编码：130012
服务热线：固话拨打800-820-0469，手机拨打400-820-0469
网址：<http://www.gensci-china.com>

