

果納芬[®] 75 國際單位(5.5 微克) Gonal-F[®] 75IU (5.5mcg)

成份：

每小瓶中含有 6 mcg 的 Follitropin alfa (recombinant-hFSH)，足以供應 5.5mcg (相當於 75IU) 之使用。調配後之溶液每公撮含有 75IU。Follitropin alfa 是利用中國田鼠卵巢細胞經由基因工程方式製造而產生。

適應症：

- (1) 婦女經 Clomiphene Citrate 治療，仍無法排卵者 (含多囊性卵巢症，PCOD)
- (2) 對於實施人工生殖協助技術(ART)，如體外受精(IVF)，配子輸卵管植入(GIFT)，合子輸卵管植入(ZIFT)的病人，可刺激其多濾泡發育。

用法用量：

本藥應由對不孕症治療有經驗的醫師監督下使用。

本藥以皮下注射給予，凍晶粉末須於加入所附的溶劑後立即使用，為避免注射體積過大，一毫升溶劑最多可溶三小瓶的 Gonal-F[®] 75 IU。

Gonal-f[®] 的建議劑量與目前使用的 FSH 尿液製劑相同。根據臨床分析顯示，不論在每日劑量、投與方式或治療監測過程，Gonal-f[®] 與 FSH 尿液製劑並無不同。但在比較 Gonal-f[®] 與 FSH 尿液製劑的臨床應用時發現 Gonal-f[®] 可使用較低的總用藥量及較短的治療期間來達成療效。建議劑量如下：

無排卵症 (含多囊性卵巢症，PCOD) 之婦女：

以 Gonal-F[®] 治療的目標是產生單一成熟卵泡，在使用絨毛膜性腺刺激激素(hCG)後促進排卵。

Gonal-F[®] 可每天注射使用，對於有月經的婦女，必須在月經週期的前七天內開始其治療計劃。

治療計劃須依病人本身的反應做一適當的調整，其評估測量包括(1)以超音波測量濾泡大小(2)動情激素的分泌。一般以每天注射 75 IU 至 150 IU，每七或十四天為劑量調整時段，視情況增加 37.5 IU 或 75 IU，以期產生最好的反應。每日最大劑量不超過 225IU。若病人連續治療四星期後仍無反應，必須放棄此一療程。患者在接受下一次治療時，開始建議劑量應高於前次放棄療程所使用的開始建議劑量。

達最佳反應時，注射最後一劑的 Gonal-f[®] 後 24 至 48 小時，施以單一注射 5,000 ~ 10,000 IU 的絨毛膜性腺刺激激素(hCG)。建議病人在注射絨毛膜性腺刺激激素(hCG)當天及隔天同房。或者選擇進行子宮內授精。

若產生過度反應，則須中止治療且不得給予絨毛膜性腺刺激激素(hCG)(請參考警語)，並建議於下個週期重新開始治療時，其劑量須較前一週期之劑量為低。

針對接受試管嬰兒或其他生殖技術的婦女：

超排卵治療計劃自月經週期的第二或第三天開始，每天給予 Gonal-F[®]150-225 IU，持續治療至濾泡發育完成(經由血中動情激素的濃度及超音波掃描來偵測)，並依病人的反應做藥物劑量的調整，最高劑量每天不可超過 450 IU。一般平均而言，在治療 10 天後(5-20 天的範圍內)濾泡可達到適當的大小。

在注射最後一劑 Gonal-f[®] 的 24 至 48 小時內給絨毛膜性腺刺激激素(hCG)最多 10,000 IU 以促進最後濾泡的成熟。

以性腺刺激素釋放激素類似物(GnRH agonist)下降調節(down regulation)已普遍使用以達到抑制內生性黃體生成激素高峰(LH surge)的產生及控制黃體生成激素(LH)的濃度。一般常用的療程為先使用性腺刺激素釋放激素類似物(GnRH agonist)二週後，再開始使用 Gonal-f[®]，兩者持續使用，直至產生滿意的成熟濾泡。例如：以性腺刺激素釋放激素類似物(GnRH agonist)連續治療二週後，再開始投予 Gonal-f[®] 150-225 IU，連續注射七天，然後依卵巢的反應而調整劑量。

以目前 IVF 治療的經驗而言，通常在前四次的治療中懷孕率將保持平穩，但之後懷孕率就會逐漸降低。

禁忌：

有下列情況者請勿使用 Gonal-F[®]：

- 一對 follitropin alfa, FSH 或其他賦形劑過敏者
- 一下視丘和腦下垂體腫瘤
- 一非多囊性卵巢症所引起之卵巢囊腫或卵巢腫大者
- 一原因不明的婦科出血
- 一 卵巢、子宮或乳房癌

下列者無法獲得有效反應時，請勿使用。例如：

- 一 原發性卵巢衰竭之患者
- 一 生殖器官畸形而致無法懷孕者
- 一 子宮纖維瘤而致無法懷孕者

警語與注意事項：

Gonal-f[®] 是一強效的性腺刺激素，可能會引起輕到嚴重的副作用，必須由對不孕症問題與處理完全了解的醫師使用。

性腺刺激素的治療需要專業醫師在適當的監測設備下治療一段時間。

婦女要安全有效的使用 Gonal-f，必須用超音波定期掃描卵巢的反應或同時測量血中 oestradiol 的濃度。病人之間對 FSH 的反應可能各不相同。採用最低的有

效劑量為治療原則。

Gonal-f[®] 的自我注射需由已經過訓練及說明的患者來操作。

第一次注射 Gonal-f 必須在醫師監督下使用。

在以 Gonal-F[®] 治療之前，不孕的夫婦應先有適切的診斷與仔細評估懷孕的一般禁忌；特別是病人有甲狀腺功能不足、腎上腺皮質功能不全、泌乳激素過高、腦下垂體或下視丘腫瘤，須評估後再給予適當的治療。

病人不管是因無排卵不孕症或用協助性生殖技術治療而進行超排卵時，有可能會導致卵巢腫大或卵巢的過度刺激，但只要遵守 Gonal-f 的使用劑量與療程並小心監測，就可降低這些現象。濾泡的發展與成熟度需要靠有經驗的醫師的敏銳解析。

臨床試驗顯示當使用 lutropin alfa 時會增加 Gonal-f 對卵巢的敏感度。當需要增加 FSH 的劑量時，最好每 7-14 天調整劑量且調整劑量在 37.5-75IU 之間。

無 Gonal-f/LH 與促性腺激素(hMG)的直接比較報告。比較過去數據顯示用 Gonal-f/LH 與 hMG 的排卵率是相似的。

卵巢過度刺激症候群(OHSS)

OHSS 是一醫療上的副作用，與單純的卵巢增大不同。OHSS 是一症候群，嚴重程度增加則症狀越明顯。包括明顯的卵巢增大、高濃度的血中性類固醇、增加血管的滲透性會導致腹膜、胸膜及少見的胸腔周圍的體液聚積。

較嚴重的 OHSS 可能有下列徵候：腹痛、腹脹、嚴重的卵巢增大、體重增加、呼吸困難、尿量減少及腸胃道的症狀包括噁心、嘔吐及腹瀉。臨床上可能出現血容積過少、血液濃度增加、電解質不平衡、腹水、出血性腹膜炎、胸肋膜滲出液、胸膜積水、急性肺壓迫及血栓栓塞的現象。

用性腺刺激素治療很少會引起過度的卵巢反應，除非用 hCG 刺激排卵。因此當有卵巢過度刺激時，要謹慎的控制 hCG 並建議克制性交或用保險套至少 4 天。OHSS 可能進展快速(24 小時至數天內)產生嚴重的副作用，因此患者在給予 hCG 後應繼續追蹤至少二星期。

建議以超音波及監測 oestradiol 濃度來預防卵巢過度刺激或多胞胎的發生。在無排卵症患者中，當血中 oestradiol 濃度高於 900pg/ml(3300pmol/L)及濾泡直徑大於等於 14mm 數目有 3 個以上時，卵巢過度刺激或多胞胎的發生機率升高。在 ART 患者中，當血中 oestradiol 濃度高於 3000pg/ml(11000pmol/L)及濾泡直徑大於等於 12mm 數目有 20 個以上時，卵巢過度刺激或多胞胎的發生機率升高。當血中 oestradiol 濃度高於 5500pg/ml (20200pmol/L)及濾泡數目多於 40 個以上時，就應停止投與 hCG。

如依照 Gonal-f[®]的建議劑量、投與方式並密切的進行監測，發生卵巢過度刺激或多胞胎將會降低。(請見用法用量及不良反應一節)

人工協助生殖技術，在排卵前吸出所有的濾泡可降低過度刺激的發生率。

當懷孕時 OHSS 可能會更嚴重且持續更久。通常 OHSS 發生在停止荷爾蒙治療後的 7-10 天最嚴重。當月經一來 OHSS 自然消失。

當嚴重的 OHSS 發生時，應停止性腺刺激素治療，病人應住院並接受特別治療。有多囊性卵巢疾病者其徵候群的發生率較高。

多胞胎

多胞胎將對母體及胎兒出生前後帶來高度的危險性。

使用 Gonal-f[®]進行排卵的患者，產生多胞胎的比例較自然受孕者高，且多胎中大多是雙胞胎。為減少多胞胎的危險性，建議小心監測卵巢的反應。

人工協助生殖技術產生多胞胎的危險性主要是與植入胚胎的個數、品質與患者年紀有關。

在治療前應告知患者有多胞胎的潛在風險。

懷孕流產率

用刺激濾泡發育來誘導排卵或用人工協助生殖技術，其流產或早產的發生率較一般人高。

子宮外孕

不管是自然懷孕或接受不孕症治療，只要婦女有輸卵管疾病史，就有子宮外孕的風險。經由體外授精的子宮外孕發生率約 2-5%，一般人為 1-1.5%。

生殖系統腫瘤

曾有婦女在接受多種藥物的不孕症治療後，有良性與惡性卵巢和其它生殖系統腫瘤的報導。但尚未證實性腺刺激素是否會增加不孕婦女罹患腫瘤的危險性。

先天性畸形

人工協助生殖技術造成的先天性畸形的發生率可能略高於自然受孕者。可能是由於父母特徵上的差異(例如母親的年齡，精子的特徵)及多胞胎。

血栓栓塞情形

當婦女有個人或家庭血栓栓塞病史，則認定用性腺刺激素會增加血栓栓塞的危險性。對這些婦女須仔細衡量給予性腺刺激素的利益與風險。同時應注意懷孕

本身也會造成血栓栓塞的危險。

藥物的交互作用

Gonal-f[®]和其他藥品併用，通常是用來刺激排卵(如 hCG, clomiphene citrate) 強化濾泡反應。當與性腺刺激素釋放激素類似物(GnRH agonist)併用，會導致腦下垂體不敏感。須增加 Gonal-f[®]的劑量來誘導卵巢反應。

Gonal-f[®] 尚未有和其他藥物產生相互作用的報告。

懷孕與授乳

懷孕期間使用:懷孕期間不適用。在臨床上並無使用性腺刺激素刺激排卵而造成畸胎的報導。如果在懷孕期間使用，臨床資料仍不足以排除重組 hFSH 的畸胎作用。但至今還沒有畸胎報導。動物實驗也無畸胎作用。

授乳期間使用:Gonal-f[®]不適合授乳期間使用。在授乳期間，prolactin 的分泌會對刺激排卵產生不良預後。

對開車及機械操作能力的影響

無進行影響開車及操作機械能力的研究報告。

不良反應

十分常見的 (>1/10)

- 卵巢囊腫。
- 輕度至嚴重的注射部位不良反應(疼痛、發紅、瘀青、腫脹及或注射部位的發炎)。
- 頭痛。

常見的 (1/100-1/10)

- 輕至中度的卵巢過度刺激症候群。
- 腹痛及腸胃道症狀，如噁心、嘔吐、腹瀉、腹部絞痛與腹脹。

不常見的 (1/1000-1/100)

- 嚴重的卵巢過度刺激症候群。

罕見的 (1/10000-1/1000)

- 卵巢扭絞，是 OHSS 的併發症。

非常罕見的 (<1/10000)

- 血栓栓塞，通常與嚴重的 OHSS 有關。
- 輕度的全身過敏反應(紅斑、疹子或臉部腫脹)。

過量

過量 Gonal-f[®] 產生的反應尚未知曉，可預期的反應為卵巢過度刺激，在警語與注意事項中已描述。

藥理特性：

藥效學：

藥理分類：性腺刺激素。ACT code: G03GA05

Gonal-f[®]是利用中國田鼠卵巢細胞 (Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell) 經由基因工程製造而產生的濾泡刺激素。

在女性，以非經腸道方式投予濾泡刺激素，最主要的效用是促進成熟濾泡的產生。

在臨床試驗，於中央實驗室測量血中 LH 濃度 <1.2IU/l 則定義為嚴重的 FSH 與 LH 不足。但須考慮在不同的實驗室對 LH 的測量會有不同。

藥物動力學：

靜脈注射投予後，Gonal-f[®] 分佈於細胞外液體腔，起始的半衰期約為 2 小時；由體內排除時，最終半衰期大約 1 天。達穩定狀態的分佈體積與總清除率各為 10L 及 0.6L/h，1/8 的 Gonal-f[®] 由尿液排泄。

皮下注射投予後，絕對的生物可用率大約為 70%，若重覆投予，在 3-4 天內 Gonal-f 於穩定狀態下累積量達 3 倍。對於內生性性腺刺激素分泌被抑制的女性，儘管無法測量黃體生成激素(LH)的濃度如何，Gonal-f[®] 已經證實能有效的刺激濾泡發育及類固醇生成。

臨床前的安全性資料：

在全面性的毒性、致突變性及動物試驗(狗、老鼠、猴子)中，不論急性或長期試驗(13-52 週)，均無特別的案例報告。

當老鼠長期投與 ≥40IU/公斤/天的劑量，生產數目會降低。

與尿液 hMG 製劑相同，當投與高劑量的 follitropin alfa (≥5IU/公斤/天)後，會造成能生存的胚胎數減少，但不會造成畸形或流產。由於孕婦不能使用 Gonal-f[®]，所以這方面的臨床資料有限。

配合禁忌：

除了 lutropin alfa 外，Gonal-f[®]不能與其它藥品同時混合注射。

Gonal-F[®]能與 lutropin alfa 一起調配注射。應先溶解 lutropin alfa 後再以此溶液調配 Gonal-F[®]粉末。

如果溶液中含有顆粒或不是澄清溶液，請勿使用。

儲存注意事項：

須放於兒童取不到之處。
調配前須以原包裝儲存於 25°C 以下。
調配後的藥液應立即使用。

包裝：

Gonal-f® 75IU (5.5mcg)小瓶裝。附等支數 1 公撮注射針筒裝溶劑(附注射針)。

皮下自我注射指導：

假如您要自己注射 Gonal-F® 請仔細詳讀下列說明：

- 洗手：您的手及所使用的器具須儘可能的乾淨，這是很重要的。
- 準備所須要的物品：選擇乾淨的區域，陳列出所有的東西（一瓶藥物，一支稀釋溶劑，兩個酒精棉球，一支溶解用的針頭及一支皮下注射用針頭）。
- 準備注射液：打開 Gonal-F®及溶劑針筒的蓋子。將稀釋用的針頭裝到溶劑針筒上，小心地將針筒內溶劑慢慢注入含 Gonal-F® 瓶中。針筒不必拔出並輕輕旋轉藥瓶。不可用力搖晃。
- 藥粉溶解後(通常馬上發生)，檢查溶液是否為澄清無顆粒的。將藥瓶反轉，將稀釋好的藥液慢慢吸回針筒。(如果處方超過一瓶藥物，則將稀釋好的藥液慢慢吸回針筒，再注入其他欲稀釋的粉末中。如果你必須同時使用 lutropin alfa，你可將這兩種藥品一起溶解注射。先溶解 lutropin alfa 後再將溶液注入含 Gonal-F®的瓶中。溶解後將藥液抽回注射筒中並檢查溶液是否為澄清無顆粒的。一毫升的稀釋液最多可溶三瓶藥粉。)
- 更換注射用的針頭且除去氣泡：如果看見針筒裡有氣泡，將針頭向上並輕彈針筒直到氣泡集中於針筒上端，推唧筒使氣泡完全排出。
- 馬上注射藥物：醫師或護士應已指示注射部位（肚子，大腿正面），先以酒精棉球消毒注射部位，捏緊皮膚，針頭以 45°-90° 角注射於皮膚下。不可直接注射到血管，注射時慢慢推針筒，直到注射完藥液，注射完後立刻拔出針頭並以酒精棉球清潔注射部位。
- 丟棄所有使用過的器具：每次注射完畢，丟棄所有的針頭與針筒於特定的容器中。任何未使用完的溶液均須丟棄。

本藥限由醫師使用

衛署菌疫輸字第 000763 號

製造廠：Laboratories Serono S.A.

廠址：CH-1170 Aubonne, Switzerland

溶劑製造廠：Industria Farmaceutica Serono S.P.A, Zona Industriale di Modugno, Bari, Italy

藥商：台灣默克股份有限公司

地址：台北市南京東路五段 188 號 6 樓之 5

電話：(02) 27475658