



חברת מרק סרונו שמחה לבשר על השקת הדור החדש של עט גונאל-אף® בעיצוב חדש המחליף את העט הקיים. כמו כן, בוצעו עידכוני עלונים ואריזות המצורפים למכתב זה.

העט החדש הוא העט להזרקת גונדוטרופינים ומאפשר הזרקה נוחה ופשוטה יותר.

אין כל שינוי בתרופה עצמה!

- העטים החדשים מכילים את אותו חומר פעיל, גונאל-אף®, באותן כמויות: 900IU, 450IU, 300IU.
- אין שינוי בהתוויה, במינון, בדרך הטיפול, במחיר ובברקוד של התכשיר.
- העיצוב החדש של העט הופך את ההזרקה לבטוחה, נוחה ופשוטה.
- עט רב מנתי, מוכן להזרקה, המשחרר מנה עקבית ומדוייקת בכל הזרקה.
- סקלת מינונים מדוייקת יותר, מאפשרת קפיצות של 12.5IU במינון היומי.
- העיצוב החדש מאפשר **תיקון בכיוון המנה**, קדימה או אחורה ומוודא שההזרקה בוצעה במלואה.

על מנת להשיק את העט בעיצוב החדש, חברת מרק סרונו ביצעה את הפעולות הבאות:

1. אריזות גונאל-אף® עוצבו מחדש לכל שלושת המינונים.
2. הוראות השימוש עודכנו בהתאם ומופיעות באריזה כחוברת נפרדת.
3. **בוצעו עידכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן, נוספו החמרות שנצבעו בצהוב בעלון לצרכן ובעלון לרופא; החמרות בסעיפים Special warnings and Precautions, וב- Undesirable effects תוספת טקסט סומנה בקו ירוק.**
4. **העלון לרופא ולצרכן מצורפים למכתב זה, העלון לצרכן עודכן לפורמט החדש.** אנו ערוכים לתת סיוע לצוות הרפואי, למטופלות/ים ומפעילים קו סיוע טכני להזרקה.

קו לגונאל: 09-9515380

למידע מפורט כולל התוויה, יש לעיין בעלון לצרכן ובעלון לרופא, כפי שאושרו על ידי משרד הבריאות הישראלי ומפורסמים באתר האינטרנט של משרד הבריאות. ניתן לפנות ישירות לחברה לקבלת העלונים בטלפון 09-9510737.



בברכה,

שלומית שוורץ-מנהלת יחידת הפיריון

מגר' אנה ליטן-רוקחת ממונה

Prescribing Information

GONAL-F[®]

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

GONAL-F[®] 300 IU/0.5 ml (22 micrograms/0.5 ml), solution for injection in a pre-filled pen.
GONAL -F[®] 450 IU/0.75ml (33 micrograms/0.75ml), solution for injection in a pre-filled pen.
GONAL -F[®] 900 IU/1.5ml (66 micrograms/1.5ml), solution for injection in a pre-filled pen.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of solution contains, 600 IU/ml of Follitropin alfa* (equivalent to 44 micrograms/ml).
Each pre-filled multidose delivers 300 IU (equivalent to 22 micrograms) in 0.5 ml.
Each pre-filled multidose delivers 450 IU (equivalent to 33 micrograms) in 0.75 ml.
Each pre-filled multidose delivers 900 IU (equivalent to 66 micrograms) in 1.5 ml.

*Follitropin alfa is recombinant human follicle stimulating hormone (FSH) produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a pre-filled pen.

Clear colourless solution.

The pH of the solution is 6.7 - 7.3.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- 1) GONAL-F followed by chorionic gonadotrophin (hCG), is recommended for the stimulation of follicular development and ovulation in women with hypothalamic-pituitary dysfunction who present with either oligomenorrhoea or amenorrhoea. These women are classified as WHO group II patients and usually receive clomiphene citrate as primary therapy. They have evidence of endogenous oestrogen production and thus will either spontaneously menstruate or experience withdrawal bleeding after progestagen administration. Polycystic ovarian disease (PCOD) is part of the WHO II classification and is present in the majority of these patients.
- 2) GONAL-F is indicated for stimulation of multifollicular development in patients undergoing superovulation for assisted reproductive technologies (ART) such as in vitro fertilization (IVF), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) and zygote intra-fallopian transfer (ZIFT).
- 3) GONAL-F is indicated with concomitant human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy for the stimulation of spermatogenesis in men who have congenital or acquired hypogonadotrophic hypogonadism.

4.2 POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Treatment with GONAL-F should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility disorders.

Patients must be provided with the correct number of pens for their treatment course and educated to use the proper injection techniques.

Posology

The dose recommendations given for GONAL-F are those in use for urinary FSH. Clinical assessment of GONAL-F indicates that its daily doses, regimens of administration, and treatment monitoring procedures should not be different from those currently used for urinary FSH-containing medical products. It is advised to adhere to the recommended starting doses indicated below.

Comparative clinical studies have shown that on average patients require a lower cumulative dose and shorter treatment duration with GONAL-F compared with urinary FSH. Therefore, it is considered appropriate to give a lower total dose of GONAL-F than generally used for urinary FSH, not only in order to optimise follicular development but also to minimise the risk of unwanted ovarian hyperstimulation. See section 5.1.

Bioequivalence has been demonstrated between equivalent doses of the monodose presentation and the multidose presentation of GONAL-F..

Women with anovulation (including polycystic ovarian syndrome):

GONAL-F may be given as a course of daily injections. In menstruating patients treatment should commence within the first 7 days of the menstrual cycle.

A commonly used regimen commences at 75-150 IU FSH daily and is increased preferably by 37.5 or 75 IU at 7 or preferably 14 day intervals if necessary, to obtain an adequate, but not excessive, response. Treatment should be tailored to the individual patient's response as assessed by measuring follicle size by ultrasound and/or oestrogen secretion. The maximal daily dose is usually not higher than 225 IU FSH. If a patient fails to respond adequately after 4 weeks of treatment, that cycle should be abandoned and the patient should undergo further evaluation after which she may recommence treatment at a higher starting dose than in the abandoned cycle. When an optimal response is obtained, a single injection of 250 micrograms recombinant human choriogonadotropin alfa (r-hCG) or 5 000 IU, up to 10 000 IU hCG should be administered 24-48 hours after the last GONAL-F injection. The patient is recommended to have coitus on the day of, and the day following, hCG administration. Alternatively intrauterine insemination (IUI) may be performed.

If an excessive response is obtained, treatment should be stopped and hCG withheld (see section 4.4). Treatment should recommence in the next cycle at a dose lower than that of the previous cycle.

Women undergoing ovarian stimulation for multiple follicular development prior to in vitro fertilisation or other assisted reproductive technologies:

A commonly used regimen for superovulation involves the administration of 150-225 IU of GONAL-F daily, commencing on days 2 or 3 of the cycle. Treatment is continued until adequate follicular development has been achieved (as assessed by monitoring of serum oestrogen concentrations and/or ultrasound examination), with the dose adjusted according to the patient's response, to usually not higher than 450 IU daily. In general adequate follicular development is achieved on average by the tenth day of treatment (range 5 to 20 days).

A single injection of 250 micrograms r-hCG or 5000 up to 10 000 IU hCG is administered 24-48 hours after the last GONAL-F injection to induce final follicular maturation.

Down-regulation with a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist or antagonist is now commonly used in order to suppress the endogenous LH surge and to control tonic levels of LH. In a commonly used protocol, GONAL-F is started approximately 2 weeks after the start of agonist treatment, both being continued until adequate follicular development is achieved. For example, following two weeks of treatment with an agonist, 150-225 IU GONAL-F are administered for the first 7 days. The dose is then adjusted according to the ovarian response.

Overall experience with IVF indicates that in general the treatment success rate remains stable during the first four attempts and gradually declines thereafter.

Women with anovulation resulting from severe LH and FSH deficiency:

In LH and FSH deficient women (hypogonadotrophic hypogonadism), the objective of GONAL-F therapy in association with lutropin alfa is to develop a single mature Graafian follicle from which the oocyte will be

liberated after the administration of human chorionic gonadotrophin (hCG). GONAL-F should be given as a course of daily injections simultaneously with lutropin alfa. Since these patients are amenorrhoeic and have low endogenous oestrogen secretion, treatment can commence at any time.

A recommended regimen commences at 75 IU of lutropin alfa daily with 75-150 IU FSH. Treatment should be tailored to the individual patient's response as assessed by measuring follicle size by ultrasound and oestrogen response.

If an FSH dose increase is deemed appropriate, dose adaptation should preferably be after 7-14 day intervals and preferably by 37.5-75 IU increments. It may be acceptable to extend the duration of stimulation in any one cycle to up to 5 weeks.

When an optimal response is obtained, a single injection of 250 micrograms r-hCG or 5 000 IU up to 10 000 IU hCG should be administered 24-48 hours after the last GONAL-F and lutropin alfa injections. The patient is recommended to have coitus on the day of, and on the day following, hCG administration. Alternatively, intrauterine insemination (IUI) may be performed.

Luteal phase support may be considered since lack of substances with luteotrophic activity (LH/hCG) after ovulation may lead to premature failure of the corpus luteum.

If an excessive response is obtained, treatment should be stopped and hCG withheld. Treatment should recommence in the next cycle at a dose of FSH lower than that of the previous cycle.

Men with hypogonadotropic hypogonadism.

GONAL-F should be given at a dosage of 150 IU three times a week, concomitantly with hCG, for a minimum of 4 months. If after this period, the patient has not responded, the combination treatment may be continued; current clinical experience indicates that treatment for at least 18 months may be necessary to achieve spermatogenesis.

Special population

Elderly population

There is no relevant use of GONAL-F in the elderly population. Safety and effectiveness of GONAL-F in elderly patients have not been established.

Renal or hepatic impairment

Safety, efficacy and pharmacokinetics of GONAL-F in patients with renal or hepatic impairment have not been established.

Paediatric population

There is no relevant use of GONAL-F in the paediatric population.

Method of administration

GONAL-F is intended for subcutaneous administration. The first injection of GONAL-F should be performed under direct medical supervision. Self-administration of GONAL-F should only be performed by patients who are well motivated, adequately trained and have access to expert advice.

As GONAL-F pre-filled pen with multidose cartridge is intended for several injections, clear instructions should be provided to the patients to avoid misuse of the multidose presentation.

For instructions on the reconstitution with the pre-filled pen, see section 6.6 and the "Instructions for use".

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to follitropin alfa, FSH or to any of the excipients
- Tumours of the hypothalamus and pituitary gland
- ovarian enlargement or cyst not due to polycystic ovarian disease
- gynaecological haemorrhages of unknown aetiology

- ovarian, uterine or mammary carcinoma

GONAL-F must not be used when an effective response cannot be obtained, such as:

- primary ovarian failure
- malformations of sexual organs incompatible with pregnancy
- fibroid tumours of the uterus incompatible with pregnancy
- primary testicular insufficiency

4.4 Special warnings and precautions for use

GONAL-F is a potent gonadotrophic substance capable of causing mild to severe adverse reactions, and should only be used by physicians who are thoroughly familiar with infertility problems and their management.

Gonadotrophin therapy requires a certain time commitment by physicians and supportive health professionals, as well as the availability of appropriate monitoring facilities. In women, safe and effective use of GONAL-F calls for monitoring of ovarian response with ultrasound, alone or preferably in combination with measurement of serum oestradiol levels, on a regular basis. There may be a degree of interpatient variability in response to FSH administration, with a poor response to FSH in some patients. The lowest effective dose in relation to the treatment objective should be used in both men and women.

Porphyria

Patients with porphyria or a family history of porphyria should be closely monitored during treatment with GONAL-F. Deterioration or a first appearance of this condition may require cessation of treatment.

Treatment in women

Before starting treatment, the couple's infertility should be assessed as appropriate and putative contraindications for pregnancy evaluated. In particular, patients should be evaluated for hypothyroidism, adrenocortical deficiency, hyperprolactinemia and appropriate specific treatment given.

Patients undergoing stimulation of follicular growth, whether as treatment for anovulatory infertility or for ART procedures, may experience ovarian enlargement or develop hyperstimulation. Adherence to the recommended GONAL-F dose and regimen of administration, and careful monitoring of therapy will minimise the incidence of such events. For accurate interpretation of the indices of follicle development and maturation, the physician should be experienced in the interpretation of the relevant tests.

In clinical trials, an increase of the ovarian sensitivity to GONAL-F was shown when administered with lutropin alfa. If an FSH dose increase is deemed appropriate, dose adaptation should preferably be at 7-14 day intervals and preferably with 37.5-75 IU increments.

No direct comparison of GONAL-F/LH versus human menopausal gonadotrophin (hMG) has been performed. Comparison with historical data suggests that the ovulation rate obtained with GONAL-F/LH is similar to that obtained with hMG.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

A certain degree of ovarian enlargement is an expected effect of controlled ovarian stimulation. It is more commonly seen in women with polycystic ovarian syndrome and usually regresses without treatment.

In distinction to uncomplicated ovarian enlargement, OHSS is a condition that can manifest itself with increasing degrees of severity. It comprises marked ovarian enlargement, high serum sex steroids, and an increase in vascular permeability which can result in an accumulation of fluid in the peritoneal, pleural and, rarely, in the pericardial cavities.

The following symptomatology may be observed in severe cases of OHSS: abdominal pain, abdominal distension, severe ovarian enlargement, weight gain, dyspnoea, oliguria and gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting and diarrhoea. Clinical evaluation may reveal hypovolaemia, haemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, haemoperitoneum, pleural effusions, hydrothorax, or acute pulmonary distress. Very rarely, severe OHSS may be complicated by ovarian torsion or thromboembolic events such as pulmonary embolism, ischemic stroke and myocardial infarction.

Independent risk factors for developing OHSS include polycystic ovarian syndrome high absolute or rapidly rising serum oestradiol levels (e.g. > 900 pg/ml or > 3,300 pmol/l in anovulation; > 3,000 pg/ml or > 11,000 pmol/l in ART) and large number of developing ovarian follicles (e.g. > 3 follicles of \geq 14 mm in diameter in anovulation; \geq 20 follicles of \geq 12 mm in diameter in ART).

Adherence to recommended GONAL-F dose, regimen of administration can minimise the risk of ovarian hyperstimulation (see sections 4.2 and 4.8). Monitoring of stimulation cycles by ultrasound scans as well as oestradiol measurements are recommended to early identify risk factors.

There is evidence to suggest that hCG plays a key role in triggering OHSS and that the syndrome may be more severe and more protracted if pregnancy occurs. Therefore, if signs of ovarian hyperstimulation occur such as serum oestradiol level > 5,500 pg/ml or > 20,200 pmol/l and/or \geq 40 follicles in total, it is recommended that hCG be withheld and the patient be advised to refrain from coitus or to use barrier contraceptive methods for at least 4 days. OHSS may progress rapidly (within 24 hours) or over several days to become a serious medical event. It most often occurs after hormonal treatment has been discontinued and reaches its maximum at about seven to ten days following treatment. Therefore patients should be followed for at least two weeks after hCG administration.

In ART, aspiration of all follicles prior to ovulation may reduce the occurrence of hyperstimulation

Mild or moderate OHSS usually resolves spontaneously. If severe OHSS occurs, it is recommended that gonadotropin treatment be stopped if still ongoing, and that the patient be hospitalised and appropriate therapy be started.

Multiple pregnancy

In patients undergoing ovulation induction, the incidence of multiple pregnancy is increased compared with natural conception. The majority of multiple conceptions are twins. Multiple pregnancy, especially of high order, carries an increased risk of adverse maternal and perinatal outcomes.

To minimise the risk of multiple pregnancy, careful monitoring of ovarian response is recommended.

In patients undergoing ART procedures the risk of multiple pregnancy is related mainly to the number of embryos replaced, their quality and the patient age.

The patients should be advised of the potential risk of multiple births before starting treatment.

Pregnancy loss

The incidence of pregnancy wastage by miscarriage or abortion is higher in patients undergoing stimulation of follicular growth for ovulation induction or ART than following natural conception.

Ectopic pregnancy

Women with a history of tubal disease are at risk of ectopic pregnancy, whether the pregnancy is obtained by spontaneous conception or with fertility treatments. The prevalence of ectopic pregnancy after ART was reported to be higher than in the general population.

Reproductive system neoplasms

There have been reports of ovarian and other reproductive system neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple treatment regimens for infertility treatment. It is not yet established whether or not treatment with gonadotrophins increases the risk of these tumours in infertile women.

Congenital malformation

The prevalence of congenital malformations after ART may be slightly higher than after spontaneous conceptions. This is thought to be due to differences in parental characteristics (e.g. maternal age, sperm characteristics) and multiple pregnancies.

Thromboembolic events

In women with recent or ongoing thromboembolic disease or women with generally recognised risk factors for thromboembolic events, such as personal or family history, treatment with gonadotropins may further increase the risk for aggravation or occurrence of such events. In these women, the benefits of gonadotropin administration need to be weighed against the risks. It should be noted however that pregnancy itself as well as OHSS also carry an increased risk of thromboembolic events.

Treatment in men

Elevated endogenous FSH levels are indicative of primary testicular failure. Such patients are unresponsive to GONAL-F/hCG therapy. GONAL-F should not be used when an effective response cannot be obtained.

Semen analysis is recommended 4 to 6 months after the beginning of treatment as part of the assessment of the response.

Sodium & Sucrose Content

GONAL-F contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially “sodium-free”.

GONAL-F contains Sucrose 60 mg per ml

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use of GONAL-F with other medicinal products used to stimulate ovulation (e.g. hCG, clomiphene citrate) may potentiate the follicular response, whereas concurrent use of a GnRH agonist or antagonist to induce pituitary desensitisation may increase the dose of GONAL-F needed to elicit an adequate ovarian response. No other clinically significant medicinal products interaction has been reported during GONAL-F therapy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no indication for use of GONAL-F during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies (less than 300 pregnancy outcomes) indicate no malformative or feto/neonatal toxicity of follitropin alfa.

No teratogenic effect has been observed in animal studies (see section 5.3). In case of exposure during pregnancy, clinical data are not sufficient to exclude a teratogenic effect of GONAL-F.

Breastfeeding

GONAL-F is not indicated during breastfeeding

Fertility

GONAL-F is indicated for use in infertility (see section 4.1).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

GONAL-F is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions are headache, ovarian cysts and local injection site reactions (e.g. pain, erythema, haematoma, swelling and/or irritation at the site of injection).

Mild or moderate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) has been commonly reported and should be considered as an intrinsic risk of the stimulation procedure. Severe OHSS is uncommon (see section 4.4).

Thromboembolism may occur very rarely, usually associated with severe OHSS (see section 4.4).

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Treatment in women

Immune system disorders	Very rare:	Mild to severe hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and shock
Nervous system disorders	Very Common:	Headache
Vascular disorders	Very rare:	Thromboembolism, usually associated with severe OHSS (see section 4.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very rare:	Exacerbation or aggravation of asthma
Gastrointestinal disorders	Common:	Abdominal pain, abdominal distension, abdominal discomfort, nausea, vomiting, diarrhoea,
Reproductive system and breast disorders	Very Common:	Ovarian cysts
	Common:	Mild to moderate OHSS (including associated symptomatology)
	Uncommon:	Severe OHSS (including associated symptomatology) (see section 4.4)
	Rare:	Complication of OHSS
General disorders and administration site conditions	Very Common:	Injection site reactions (e.g. pain, erythema, haematoma, swelling and/or irritation at the site of injection)

Treatment in men

Immune system disorders	Very rare:	Mild to severe hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and shock
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very rare:	Exacerbation or aggravation of asthma

Skin and subcutaneous tissue disorders	Common:	Acne
Reproductive system and breast disorders	Common:	Gynaecomastia Varicocele
General disorders and administration site conditions	Very Common:	Injection site reactions (pain, erythema, haematoma, swelling and/or irritation)
Investigations	Common:	Weight gain

4.9 Overdose

The effects of an overdose of GONAL-F are unknown, nevertheless there is a possibility that OHSS may occur (see section 4/4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital systems, gonadotropins,
ATC code: G03GA05.

In women, the most important effect resulting from parenteral administration of FSH is the development of mature Graafian follicles. In women with anovulation, the object of GONAL-F therapy is to develop a single mature Graafian follicle from which the ovum will be liberated after the administration of hCG.

Clinical efficacy and safety in women

In clinical trials, patients with severe FSH and LH deficiency were defined by an endogenous serum LH level <1.2 IU/l as measured in a central laboratory. However, it should be taken into account that there are variations between LH measurements performed in different laboratories.

In clinical studies comparing r-hFSH (follitropin alfa) and urinary FSH in ART (see table below) and in ovulation induction, GONAL-F was more potent than urinary FSH in terms of a lower total dose and a shorter treatment period needed to trigger follicular maturation.

In ART, GONAL-F at a lower total dose and shorter treatment period than urinary FSH, resulted in a higher number of oocytes retrieved when compared to urinary FSH.

Table: Results of study GF 8407 (randomised parallel group study comparing efficacy and safety of GONAL-F with urinary FSH in assisted reproduction technologies)

	GONAL-F (n = 130)	urinary FSH (n = 116)
<u>Number of oocytes retrieved</u>	<u>11.0 ± 5.9</u>	<u>8.8 ± 4.8</u>
<u>Days of FSH stimulation required</u>	<u>11.7 ± 1.9</u>	<u>14.5 ± 3.3</u>
<u>Total dose of FSH required (number of FSH 75 IU ampoules)</u>	<u>27.6 ± 10.2</u>	<u>40.7 ± 13.6</u>
<u>Need to increase the dose (%)</u>	<u>56.2</u>	<u>85.3</u>

Differences between the 2 groups were statistically significant (p< 0.05) for all criteria listed.

Clinical efficacy and safety in men

In men deficient in FSH, GONAL-F administered concomitantly with hCG for at least 4 months induces spermatogenesis.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following intravenous administration, follitropin alfa is distributed to the extracellular fluid space with an initial half-life of around 2 hours and eliminated from the body with a terminal half-life of about one day. The steady state volume of distribution and total clearance are 10 l and 0.6 l/h, respectively. One-eighth of the follitropin alfa dose is excreted in the urine.

Following subcutaneous administration, the absolute bioavailability is about 70%. Following repeated administration, follitropin alfa accumulates 3-fold achieving a steady-state within 3-4 days. In women whose endogenous gonadotrophin secretion is suppressed, follitropin alfa has nevertheless been shown to effectively stimulate follicular development and steroidogenesis, despite unmeasurable LH levels.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single and repeated dose toxicity and genotoxicity additional to that already stated in other sections of this Prescribing Information. Impaired fertility has been reported in rats exposed to pharmacological doses of follitropin alfa (≥ 40 IU/kg/day) for extended periods, through reduced fecundity.

Given in high doses (≥ 5 IU/kg/day) follitropin alfa caused a decrease in the number of viable foetuses without being a teratogen, and dystocia similar to that observed with urinary Menopausal Gonadotropin (hMG). However, since GONAL-F is not indicated in pregnancy, these data are of limited clinical relevance.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Poloxamer 188
Sucrose
L-Methionine
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate dihydrate
m-Cresol
Phosphoric acid , 85 % (concentrated)
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Special precautions for storage

Store at 2°C - 8°C (in a refrigerator). Do not freeze.

Once opened, the medicinal product may be stored for maximum of 28 days at or below 25°C. The patient should write on the GONAL-F pre-filled pen the day of the first use.

Before opening and within its shelf life, the medicinal product may be removed from the refrigerator, without being refrigerated again, for up to 3 months at or below 25°C. The product must be discarded if it has not been used after 3 months.

Store in the original package, in order to protect from light.

6.4 Nature and content of container

Gonal f 900 IU/1.5 ml (66 micrograms/1.5ml):

1.5 ml of solution for injection in 3 ml cartridge (Type I glass), with a plunger stopper (halobutyl rubber) and an aluminium crimp cap with a black rubber inlay.

Pack of one pre filled pen and 20 needles to be used with the pen for administration.

Gonal f 450 IU/0.75ml (33 micrograms/0.75ml):

0.75 ml of solution for injection in 3 ml cartridge (Type I glass), with a plunger stopper (halobutyl rubber) and an aluminium crimp cap with a black rubber inlay.

Pack of one pre filled pen and 12 needles to be used with the pen for administration.

Gonal f 300 IU/0.5ml (22 micrograms/0.5ml):

0.5ml of solution for injection in 3 ml cartridge (type I glass), with a plunger stopper (halobutyl rubber) and a aluminum crimp cap with a black rubber inlay.

Pack of one pre filed pen and 8 needles to be used with the pen for administration

6.6 Special precautions for disposal

See the "Instruction for Use".

The solution should not be administered if it contains particles or is not clear.

Any unused solution must be discarded not later than 28 days after first opening.

GONAL-F 300 IU/0.5 ml (22 micrograms/0.5 ml): GONAL-f 450IU/0.75ml (33micrograms/0.75ml):GONAL-F 900/1.5ml (66micrograms/1.5ml) are not designed to allow the cartridge to be removed.

Discard used needles immediately after injection.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Manufacturer: Merck Serono S.A., Geneva, Switzerland

Registration Authorization Holder: Merck Serono Ltd., 18 Hakishon St., Yavne 81220.

.

6.7 Date of Revision of the Text

The Israeli Ministry of Health has determined this leaflet format and its content was checked and approved in May 2012

Merck Serono

MERCK

GONAL-f® 300IU/450IU/900IU

PATIENT PACKAGE LEAFLET IN ACCORDANCE WITH THE PHARMACISTS' REGULATIONS (PREPARATIONS) –1986
This medicine is dispensed only with a doctor's prescription

GONAL-f®

Solution for injection in a pre-filled pen For subcutaneous injection

Active ingredient: Follitropin Alpha 600 IU/1 ml (44 mcg/1 ml)
Inactive ingredients – see section 6.

Available in the following doses:
GONAL-f® 300 IU/0.5 ml
GONAL-f® 450 IU/0.75 ml
GONAL-f® 900 IU/1.5 ml

Read this leaflet carefully in its entirety before using the medicine:

- Keep the leaflet at hand. You may have to read it again.
- If you have further questions, refer to your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them even if their medical condition seems similar to yours.

In this leaflet:

1. What **GONAL-f®** is and what it is used for
2. Before using **GONAL-f**
3. How to use **GONAL-f**
4. Possible side effects
5. How to store **GONAL-f**
6. Further information

1. WHAT GONAL-f® IS AND WHAT IT IS USED FOR

What GONAL-f is

GONAL-f is a medicine which contains Follitropin Alpha, a type of hormone (FSH) that stimulates the follicles (which contain the oocytes). It belongs to the hormone group called "gonadotropins", which are involved in reproduction and fertility. The Follitropin Alpha hormone is generated as recombinant DNA using genetic engineering technology.

GONAL-f preparation is used for:

Women; Follitropin Alpha is a hormone which stimulates the follicles and induces ovulation (oocyte release) in women who cannot ovulate. Its role is in promoting development of a number of follicles (which contain oocytes) in women who undergo monitored fertility procedures including *in vitro* fertilization (a process which aids you in becoming pregnant).

Men; In combination with human chorionic gonadotropin (hCG) promotes sperm production in men who are infertile due to a low level of hormones.

Pharmaceutical group (therapeutic): Gonadotropins.

2. BEFORE USING GONAL-f

2.1. If you and your partner in the fertility process must be evaluated before the treatment is started by a doctor experienced in treating fertility disorders.

Do not use GONAL-f if you suffer from any of the following conditions:

- If you are sensitive (allergic) to follicle stimulating hormone or to any other components of the medicine as detailed in section 6.
- If you have a tumor of the hypothalamus or pituitary gland (both are parts of the brain)
- **In women:**
 - Do not use the medicine if you are pregnant or breastfeeding.
 - In cases of enlarged ovaries or ovarian cysts (sacs of fluids) of unknown origin, not associated with Polycystic Ovarian Disease.
 - In case of unexplained genital (vaginal) bleeding.
 - In case of breast, uterine or ovarian cancer.
 - Do not use in cases where pregnancy is not possible, such as: early menopause, reproductive organ defects or certain uterine tumor.
- **In men:**
 - In case of irreversible testicular damage.

Do not use **GONAL-f** if any of the conditions detailed above apply to you. If you are unsure, consult with your doctor or pharmacist before starting treatment.

Special warnings regarding use of GONAL-f

Porphyria

Tell your doctor before starting treatment, if you know that you suffer from porphyria - a metabolic disease (inability to break down porphyrins) or if you have a family history of porphyria; this is a hereditary disease.

Report to the doctor immediately if:

- you notice that your skin has become fragile and easily blistered, especially in areas often exposed to the sun
- and/or you suffer from stomach, arm or leg pains.

In the above cases, the doctor may recommend to stop treatment.

Ovarian HyperStimulation Syndrome (OHSS)

In women, the treatment can increase the risk of developing an effect called: ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). This can happen when there is too much follicle development and large cysts are formed. If you develop lower abdominal pains, rapid weight gain, suffer from feeling sick (nausea) or vomit, or if you experience breathing difficulties, contact your doctor immediately; your doctor may tell you to stop using this medicine (see section 4).

This effect is not common when ovulation does not occur despite using the recommended treatment dose and regimen.

GONAL-f treatment seldom causes severe OHSS unless it is taken together with medicine for final follicular maturation (human chorionic gonadotropin - hCG). If you develop OHSS, your doctor may abstain from administering the medicine for follicular maturation and ovulation stimulation (hCG) during this treatment cycle and will instruct you to refrain from sexual intercourse or will recommend use of barrier contraceptives (such as a condom), for at least four days.

Multiple pregnancy

When using fertility preparations such as **GONAL-f**, the risk of multiple pregnancy is higher (usually twins) than that of natural conception. Multiple pregnancy can cause complications for you and the babies. You can reduce the risk of multiple pregnancy by using the appropriate dose of **GONAL-f** and the recommended treatment regimen. When using assisted reproductive technology, the risk of having a multiple pregnancy also depends on your age, the quality and the number of fertilized oocytes or the number of embryos placed in the uterus.

Miscarriage

When using assisted reproductive technology or stimulation of your ovaries to produce oocytes, the risk of miscarriage is higher when compared to a woman with a normal pregnancy.

Blood clotting problems (thromboembolic events)

If you suffered in the past or have recently had blood clots in the leg or in the lungs, or had a heart attack or stroke, or if these occurred among any family member, then you are at a higher risk for these problems occurring or worsening as a result of **GONAL-f** treatment.

Men with high FSH levels in the blood

Among men, a high blood level of the follicle stimulating hormone (FSH) can be a sign of damage to the testicle. **GONAL-f** is not effective in these cases. If your doctor decides to try **GONAL-f** treatment and to monitor the treatment, your doctor may ask you to have your semen tested after 4-6 months of treatment.

Children

GONAL-f is not indicated for use in children.

Drug interactions:

If you are taking, or have recently taken other medicines, including non-prescription medicines and nutritional supplements, or if you have recently finished treatment with another medicine, tell the attending doctor and the pharmacist in order to prevent risks or ineffectiveness resulting from drug interactions.

- If you are being treated with **GONAL-f** together with other preparations which stimulate ovulation (such clomiphene citrate, hCG) this can intensify the ovulation response.
- If you are being treated with **GONAL-f** while concomitantly using a Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) of the inhibiting or stimulating type (agonist or antagonist). These medicines reduce your sex hormone levels and stop ovulation, which may increase the dosage of **GONAL-f** required to produce follicles.

Pregnancy and breastfeeding

Do not use **GONAL-f** if you are pregnant or breastfeeding.

Driving and using machines

It is not expected that this medicine will affect the ability to drive or use machines.

Important information regarding ingredients of GONAL-f

GONAL-f contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose - considered "sodium-free".
The preparation contains 60 mg sucrose per ml.

3. HOW TO USE GONAL-f

Use **GONAL-f** exactly as determined by the attending doctor. You should check with the doctor or pharmacist if you are not sure.

Using the preparation

- The medicine is intended for subcutaneous injection. The pre-filled **GONAL-f** pen can be used for several injections.
- The first injection of **GONAL-f** should be performed under medical supervision.
- Your doctor or nurse will show you how to use the **GONAL-f** pre-filled pen to self-inject the medicine.

How much to use

Your doctor will decide what dose of the medicine you will use and how often.

The dose units in the instructions below are stated in International Units (IU) and milliliters (ml) to indicate the volume of the medicine.

Women

Women who are not ovulating and have irregular or no menstrual cycles:

- **GONAL-f** is usually given every day.
- If you have irregular menstrual cycles, **GONAL-f** treatment should begin within the first 7 days of the menstrual cycle. If you do not have menstrual cycles, begin using the medicine on any convenient day.
- The usual starting dose of **GONAL-f** is 75-150 IU (0.12 to 0.24 ml) each day.
- Your dose of **GONAL-f** may be increased every 7 or every 14 days by 37.5 up to 75 IU, until the desired response is achieved.
- The maximal daily dose of **GONAL-f** should not exceed 225 IU (0.36 ml).
- If a good response to treatment is achieved, a single injection of another medicine is added: 250 micrograms of recombinant hCG (r-hCG is a chorionic hormone generated in a laboratory using genetic engineering technology), or 5,000-10,000 IU of hCG, given 24-48 hours after the last **GONAL-f** injection. It is recommended to have sexual intercourse on the day of administration of the additional medicine - hCG, and the following day.

If your doctor does not see a desired response after 4 weeks, stop the **GONAL-f** treatment cycle. In the next treatment cycle, your doctor will give you a higher starting dose of **GONAL-f** than the previous one.

If an exaggerated response occurs (signs of ovarian hyperstimulation, see section 2, Ovarian HyperStimulation Syndrome (OHSS)), your treatment will be stopped, including hCG administration. For the next treatment, your doctor will prescribe a lower dose of **GONAL-f** than the previous one.

Women who are not ovulating and without menstrual cycles who have been diagnosed with very low levels of FSH and LH:

- The usual starting dose of **GONAL-f** is 75-150 IU (0.12 to 0.24 ml) together with 75 IU (0.12 ml) lutropin alfa.
- The two medicines should be injected every day over a period of up to five weeks.
- Your dose of **GONAL-f** may be increased every 7 or every 14 days by 37.5 up to 75 IU, until the desired response is achieved.
- If the desired response is achieved, you will be given a single injection of 250 micrograms of recombinant hCG (r-hCG – is a chorionic hormone generated in a laboratory using genetic engineering technology), or a dose of 5,000-10,000 IU hCG within 24-48 hours of the last injection of **GONAL-f** and lutropin alfa. It is recommended to have sexual intercourse on the day of hCG administration and the day after. Alternatively, intrauterine insemination may be performed by placing the sperm into the uterine cavity.

If your doctor does not see a desired response after 5 weeks, the treatment cycle with **GONAL-f** should be stopped. In the next treatment cycle, your doctor will give you a higher starting dose of **GONAL-f** than the previous one.

If an exaggerated response occurs (signs of ovarian hyperstimulation, see section 2, Ovarian HyperStimulation Syndrome (OHSS)), your treatment will be stopped, including hCG administration. In the next treatment cycle, your doctor will prescribe a lower dose of **GONAL-f** than the previous one.

Women undergoing monitored ovarian stimulation to induce development of several oocytes for collection prior to *in vitro* fertilization or other fertility treatments:

- The usual starting dose of **GONAL-f** is 150-225 IU (0.24 to 0.36 ml) administered every day, from day 2 or 3 of the treatment cycle.
- The **GONAL-f** dose may be increased, depending on your response. The maximal dose is 450 IU (0.72 ml).
- The treatment will continue until the oocytes develop to a desired point. This usually occurs within 10 days but can take any time between 5-20 days. Your doctor will monitor you by performing blood tests and/or an ultrasound until the target is reached.
- When the oocytes are ready, you will be given an injection of 250 micrograms recombinant hCG (r-hCG is a chorionic hormone generated in a laboratory using genetic engineering technology) or a dose of 5,000-10,000 IU of hCG within 24-48 hours of the last **GONAL-f** injection. This is the time for oocyte collection.

In other cases, your doctor may first stop the ovulation process by treatment with reagents from the family of inhibitors of stimulators of the Gonadotropin Releasing Hormone - GnRH. In cases of use of a GnRH stimulator, **GONAL-f** treatment will begin approximately two weeks after starting treatment with the stimulating preparation. The combination treatment with the two preparations should be continued until achieving the desired follicles. For example, after two weeks of treatment with a GnRH stimulator, 150-225 IU **GONAL-f** will be administered for 7 days. The dose is adjusted to your ovarian response. When using a GnRH inhibitor, it is administered starting from the 5th or 6th day of **GONAL-f** treatment and continued until ovulation induction.

Men:

- The treatment dose of **GONAL-f** is 150 IU (0.24 ml) together with hCG.
- The usual treatment is three times a week with **GONAL-f** in combination with hCG for a period of about 4 weeks.
- In the event of insufficient response after four months, your doctor will suggest that you continue the treatment with the two medicines for at least 18 months.

If you use more GONAL-f than required

The effect of taking too much **GONAL-f** is unknown, although can be expected Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) to occur, as described in section 4. In any case, OHSS will only occur if hCG is also administered (see section 2, Ovarian HyperStimulation Syndrome (OHSS)).

If you forgot to inject GONAL-f

If you forgot to use **GONAL-f**, do not take a double dose. Call the doctor as soon as you notice that you forgot to inject your dose.

If you have any further questions regarding use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS:

As with any medicine, use of **GONAL-f** can cause side effects in some users. Do not be alarmed when reading the list of side effects; you may not suffer from any of them. The frequency of the possibility that side effects will occur is according to conventional definitions, as follows:

Very common (more than 1 case in 10)

Common (1-10 cases in 100)

Uncommon (1-10 cases in 1,000)

Rare (1-10 cases in 10,000)

Very rare (less than 1 case in 10,000)

Serious side effects in women:

- Lower abdominal pains together with nausea and vomiting may occur consequential to overreaction of the ovaries to treatment, due to formation of large ovarian cysts; these are signs of OHSS (see section 2, Ovarian HyperStimulation Syndrome (OHSS)); this side effect is common.
- The OHSS effect becomes severe with the occurrence of significantly enlarged ovaries, decreased urine production, weight gain, difficulty breathing and/or possible fluid accumulation in the stomach or chest. This side effect is uncommon.
- Complications of OHSS, such as, twisting of the ovaries or development of blood clots, are rare.
- In very rare cases, serious blood clotting complications (thromboembolic event) occur independent of OHSS, which can cause chest pains, difficulty breathing, stroke or heart attack (see Section 2, "Before using **GONAL-f**").

Serious side effects in men and women:

- In very rare cases, allergic reactions that can be serious develop, such as, skin rash, reddish skin, hives, swelling of the face with difficulty breathing.

If you notice any of the above-listed side effects, refer to the doctor immediately; he may stop GONAL-f treatment.

Other side effects in women

Very common: Sacs of fluid within the ovaries (cysts), headaches and local reactions at the site of injection, such as, pain, redness, bruising, swelling and/or irritation.

Common: abdominal pains, nausea and vomiting, diarrhea, abdominal cramps and bloating.

Very rare: allergic reactions, such as: skin rash, redness, hives, swelling of the face with difficulty breathing, which can sometimes be serious, worsening of the condition of asthma patients.

Other side effects in men

Very common: local reactions at the site of injection, such as: pain, redness, bruising, swelling and/or irritation.

Common: Varicose scrotal veins (varicocele – swelling of the scrotum vein), breast development, acne and weight gain.

Very rare: allergic reactions, such as: skin rash, redness, hives, swelling of your face accompanied with difficulty breathing, which can sometimes be serious, worsening of the condition of asthma patients.

In any event that you experience worsening of the side effects, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, or if you feel a change in your general wellbeing, consult your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE GONAL-f

5.1. Avoid poisoning! This medicine and all other medicines must be stored out of the reach of children and/or infants in order to avoid poisoning. **Do not induce vomiting** without explicit instructions from a doctor!

Do not take medicines in the dark! Check the label and the dose **each time you take medicine**. Wear glasses if you need them.

Do not use **GONAL-f** after the expiration date indicated on the cartridge and the package. The expiration date refers to the last day of the month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). **Do not freeze**. Within its shelf life, the preparation may be stored without opening it at/or below 25°C for up to 3 months without being refrigerated again. After this time, it must be discarded, even if it was not used.

Keep the preparation in its original package in order to protect from light.

Do not use **GONAL-f** if the solution is not clear or it contains particles or if the preparation has been damaged.

It is advisable to write on the **GONAL-f** pre-filled pen the date you first used it.

During use, the preparation can be kept at/or below 25°C for up to 28 days only; after 28 days from opening, it must be discarded, including the solution within it.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste; medicines should be disposed of in a safe manner, as per the local regulations. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What does GONAL-f contain?

- The active substance follitropin alfa.

There are 600 IU of follitropin alfa in each milliliter of solution.

Pre-filled pens for injection are available in the following doses:

300 IU/0.5 ml

450 IU/0.75 ml

900 IU/1.5 ml

• Inactive ingredients in the solution:

Poloxamer 188, sucrose, L-methionine, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate dihydrate, m-cresol, concentrated (85%) phosphoric acid, sodium hydroxide and water for injections.

What **GONAL-f** looks like and contents of the pack

- **GONAL-f** is presented as a clear, colorless solution for injection in a pre-filled pen.
- The pack contains one pre-filled pen and disposable needles.

License Holder and Importer: Merck Serono Ltd., 18 Hakishon St., Yavne 81220.

Manufacturer: Merck Serono S.A., Geneva, Switzerland.

Registration number in the National Registry of Medicines of the Ministry of Health:

131 55 31061.

The format of this leaflet has been determined by The Israeli Ministry of Health and its content was checked and approved in May 2012.

النساء اللواتي ليس لديهن إباضة وليس لديهن طمث وتم تشخيصهن ذوات مستوى منخفض جداً من FSH و LH:

- المقدار الدوائي الابتدائي العادي من **جوناال-إف** هو ٧٥-١٥٠ IU (٠,١٢ - ٠,٢٤ ملل) سوية مع ١٧٥ IU (٠,١٢ ملل) **لوتروپين ألفا**.

- يجب حقن الدوائين بكل يوم خلال فترة حتى ٥ أسابيع.
- مقدار الدوائي من **جوناال-إف** من شأنه أن يزداد كل ٧ أيام أو كل ١٤ يوماً ٣٧,٥ IU إلى ٧٥ IU, حتى الحصول على الإستجابة المرجوة.

في حال حصول الإستجابة المطلوبة يجب تلقي حقنة واحدة من hCG معاد الدمج ٢٥٠ مـكغ (r-hCG) هو عبارة عن هورمون منسلي المنتج في المختبر بتقنية الهندسة الوراثية) أو مقدار دوائي من hCG قدره ٥٠٠٠ - ١٠٠٠٠ IU خلال ٢٤ - ٤٨ ساعة بعد إعطاء الحقنة الأخيرة من **جوناال -إف** ولوتروپين ألفا. يوصى بإقامة علاقات جنسية في يوم إعطاء hCG وفي اليوم الذي يليه. بشكل بديل بالإمكان إجراء إخصاب داخل الجسم بواسطة إدخال خلايا النطفاء لجوف الرحم.

إذا لم ير طبيبك إستجابة مرجوة بعد ٥ أسابيع, يجب إيقاف الدورة العلاجية بـ **جوناال -إف**. في الدورة العلاجية التالية, يعطيك طبيبك مقدار دوائي ابتدائي من **جوناال-إف** أكبر من المقدار السابق. في حال حدوث إستجابة مبالغ بها (علامات رد فعل فرط تحريض المبيض, انظر في الفقرة ٢ متلازمة فرط تحريض المبيض (OHSS)), فإن علاجك يوقف بما في ذلك إعطاء hCG. في الدورة العلاجية التالية يصف لك طبيبك مقدار دوائياً من **جوناال -إف** أقل من المقدار السابق.

النساء اللواتي يجتزئن تحريض مبيضى مرافق لغرض تطوير عدة بويضات لجمعها قبل التلقيح في الأنبوب أو علاجات إخصاب أخرى:

- المقدار الدوائي الابتدائي العادي من **جوناال-إف** هو ١٥٠-٢٢٥ IU (٠,٢٤ - ٠,٣٦ ملل) بإعطاه يومي, من اليوم الثاني أو الثالث للدورة العلاجية.

- من الجائز أن يزداد المقدار الدوائي من **جوناال -إف**, يتعلق باستجابتك. المقدار الدوائي الأعظمي هو ٤٥٠ IU (٠,٧٢ ملل).

يستمر العلاج حتى تتطور البويضات للنقطة المرجوة. يحدث هذا على الأغلب خلال ١٠ أيام لكن ذلك قد يحدث بمدى بين ٥ - ٢٠ يوماً. يجري طبيبك مراقبة حسب فحوص الدم و/أو أولتراساوند حتى تحقيق الهدف.

- عندما تصبح البويضات جاهزة سوف تتلقين حقنة من hCG معاد الدمج ٢٥٠ مـكغ (r-hCG) هو عبارة عن هورمون منسلي المنتج في المختبر بتقنية الهندسة الوراثية) أو مقدار دوائي من hCG قدره ٥٠٠٠ - ١٠٠٠٠ IU خلال ٢٤ - ٤٨ ساعة بعد إعطاء الحقنة الأخيرة من **جوناال -إف**. هذا هو الأوان لجمع البويضات. في حالات أخرى, من الجائز أن يوقف بقاء أو لا عملية الإباضة بواسطة علاج بمواد من فصيلة مثبثات أو محرضات الهرمون GnRH - Gonadotropin Releasing Hormone. في مثل هذه الحالات من استعمال محررض GnRH, فإن العلاج بـ **جوناال -إف** يبدأ حوالي الأسبوعين بعد بدء العلاج بالمستحضر المحرّض. يجب مواصلة العلاج المشترك بالمستحضرين حتى الحصول على الجريبات المرجوة. مثلاً بعد أسبوعين من العلاج بمحررض GnRH يعطى ١٥٠-٢٢٥ IU من **جوناال -إف** لمدة ٧ أيام. يلائم المقدار الدوائي حسب إستجابة مبيضك. عندما نستعمل مثبط GnRH نبدأ بإعطائه منذ اليوم الخامس أو السادس للعلاج بـ **جوناال -إف** ونستمر حتى تحقيق الإباضة.

رجال:

- المقدار العلاجي من **جوناال -إف** هو ١٥٠ IU (٠,٢٤ ملل) سوية مع hCG.
- العلاج على الأغلب هو ثلاث مرات في الأسبوع من **جوناال -إف** بمشاركة hCG لفترة حوالي ٤ أشهر.
- في حال عدم حدوث إستجابة كافية بعد ٤ أشهر, يقترح طبيبك مواصلة العلاج بالدوائين حتى ١٨ شهراً على الأقل.

إذا استعملت جوناال -إف أكثر من الكمية الضرورية لك

غير معروف ما هو تأثير كمية كثيرة من **جوناال -إف**, على الرغم من أنه بالإمكان توقع حدوث متلازمة فرط تحريض المبيض (OHSS) كما وصف في الفقرة ٤. على أية حال, إن متلازمة فرط التحريض المبيضي تحدث فقط إذا تم إعطاء hCG أيضاً (انظر في الفقرة ٢ متلازمة فرط تحريض المبيض (OHSS)).

إذا نسيت حقن جوناال -إف

إذا نسيت استعمال **جوناال -إف** فلا تستعلمي مقدار دوائي مضاف, إنصلي بطبيبك حال إنتباهك بأنك نسيت حقن مقدارك الدوائي.

إذا توقفت لديك أسئلة أخرى حول إستعمال الدواء إسألني الطبيب أو الصيدلي خاصتك.

٤) أعراض جانبية محتملة:

كما بكل دواء, إن استعمال **جوناال -إف** قد يسبب أعراضاً جانبية عند بعض المستعملين. لا تدهشي من قائمة الأعراض الجانبية - من الجائز ألا تعاني أيًا منها.

إن تواتر إمكانية حدوث أعراض جانبية, هو بحسب التعاريف الموصى بها فيما يلي:

شائع جداً (أكثر من حالة ١ - ١٠)

شائع (١ - ١٠ حالات

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

גונאל-אף®

תמיסה להזרקה בתוך עט-מזרק מוכן להזרקה להזרקה תת-עורית

החומר הפעיל: פוליתרופין אלפא Follitropin Alfa 600 IU/1 ml (44 mcg/1 ml)
חומרים בלתי פעילים - ראי סעיף 6. מושג במינוים הבאים:

גונאל-אף® 300 IU/0.5 ml
גונאל-אף® 450 IU/0.75 ml
גונאל-אף® 900 IU/1.5 ml

קראי בעיון את העלון עד סופו כורטי שתשמי בתרופה:

- שמרי את העלון בתיק פגיועג די. ייתכן שתצטרכי לעיון בו שוב.
- אם יש לך שאלות נוספות, פני אל הרופא שלך או אל הרוקח שלך.
- תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעבירי אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם, גם אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה ל שלך.

בלעון זה:

- מהו התכשיר **גונאל-אף®** ולמה הוא מיועד
- לפני השימוש ב**גונאל-אף®**
- כיצד תשתמשי בתכשיר **גונאל-אף®**
- תופעות לוואי אפשריות
- כיצד לנסות את התכשיר **גונאל-אף®**
- מידע נוסף

- מהו התכשיר גונאל-אף® ולמה הוא מיועד**

מהו התכשיר גונאל-אף

גונאל-אף הינה תרופה המכילה פוליתרופין אלפא (Follitropin Alfa) סוג של הורמון (FSH) המגדיר זקיקים (המכילים את הביצות), הוא שיוי לקבוצת הורמונים הקרויים "גונדוטרופינים" המעורבים ברבייה ובפריון. ההורמון פוליתרופין אלפא מיוצר בטכנולוגיה של הנדסה גנטית כרקומביננט DNA.

השימוש בתכשיר אלפא הינו הורמון מגרה זקיקים וגורם לביוע (שחרור הביצות) בנשים

שאין יכולת לביע.

תפקידו לעזור בהתפתחות מספר זקיקים (המכילים ביציות) בנשים שעוברת טכניקות הפרייה מבוקרות לרבות הפרייה חוץ גופית (תהליך שעוד לך להיכנס להריון).

בגרים; בשילוב עם גונדוטרופין מוכינת עבורך אל תעבירי אותה לאחרים. יצור זרע בבגרים שאינם פוריים עקב רמת הורמונים נמוכה.

קבוצה תרופוית (טיפולית): גונדוטרופינים.

2. לפני השימוש בגונאל-אף

את זון וזוג להחליף ההפרייה חייבים להיבדק לפני תחילת הטיפול **על-ידי רופא מומחה לטיפול בפוריות**

<p>⚠ אין להשתמש בגונאל-אף אם אתם סובלים מאחד מהמצבים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none">אם ידועה רגישות (אלרגיה) להורמון מגרה זקיק או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים כפי שמפורטים בסעיף 6. במקרה של גידול בבלולת ההיפותלמוס או יותרת המוח (שניהם הם חלקים מהמוח). בנשים: <ul style="list-style-type: none">אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון או כאשר את מינה. במקרה של הגדלת השחלות או ציסטה בשחלות (כיסוי נוזלים) ממקור לא ידוע, שלא בעקבות שחלות פולי-ציסטיות Polycystic Ovarian Disease. במקרה של דימום מאיברי המין (נדרתיק) מסיבה לא ידועה. במקרה של סרטן השד, סרטן הרחם או סרטן השחלות. אין להתשתמש במצבים בהם הריון אינם אפשרי כגון: גיל מעבר מוקדם מהרגיל, מומים באיברי הרבייה או גידולים מסוימים ברחם. <p>בבגרים:</p> <ul style="list-style-type: none">במקרה של נזק בלתי הפיך לאשכים.

אל תשתמשי ב**גונאל-אף** אם אחד מהמצבים שפורטו לעיל מתאים לך. אם אין לך בטוחה, היוועצו ברופא שלך או ברוקח שלך לפני התחלת השימוש.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בגונאל-אף

⚪ פורפיריה

עדכני את הרופא שלך לפני תחלת טיפול, אם ידוע לך שאת סובלת מפורפיריה (Porphyria) - מחלה מטבולית (אי יכולת לפרק פורפירינם) או אם הינך בעלת היסטוריה משפחתית של פורפיריה; זו מחלה תורשתית.

עליך לדווח מייד לרופא אם:

- את מבחינה שעורך נהיה שברירי **ובקלות מכסה שלפוחיות** במיוחד באזורים ששוחפים לעיתים קרובות לשמש.

- ו/או את סובלת מכאבי בטן, כאבי זרועות או כאבי רגליים.

ייתכן שבמקרים שפורטו הרופא ימליץ על הפסקת הטיפול

⚪ תסמונת גירוי יתר של השחלה (OHSS) Ovarian HyperStimulation Syndrome
הטיפול באישה עלול להגדיל את הסיכון לפתח תסמונת בשם: גירוי יתר של השחלה (OHSS). **זה עלול לקרות כאשר חלה התפתחות רבה מדי של הזיקוקים ונוצרות ציסטות גדולות** **אם את מפתחת כאבי בטן תחנותי**. עלייה מהירה במשקל, סובלת מתחושת חולי (בחילה) או אקמיקה או אם את חשה בקושי נשימה, **יצר קשר עם הרופא שלך** **תופעה זו ייתכן שהרופא יפסק את השימוש בתרופה (ראי סעיף 4).**

אנשים זו אינה שכוחה כאשר לא מתרחש ביוץ למרות המנה הטיפולית והמטשר הטיפולי המומלץ.

בתן **גונאל-אף** גורם לעיתים רחוקות לגירוי יתר רציני של השחלה אלא אם כן, הוא מלווה מן תרופה להגשלת סופית של הזיקוקים (human chorionic gonadotropin - hCG). במקרה של התפתחות גירוי יתר שחלתי ייתכן והרופא יש מינע ממך התרופה להגשלת זקיקים ולהשראת ביוץ (hCG) במחזור טיפולי זה וכן ינהה אותך - להימנע מקיום יחסי מין או ימליץ להשתמש באמצעי מניעה חוסמים (כגון קונדום) למניעת הריון. במהלך ארבעה ימים לפחות.

⚪ הריון רב עוברי

בעקבות שימוש בתכשירים להפרייה כגון **גונאל-אף** עלולה הסיכון להריון רב עוברי (לרוב תאומים), זאת לעומת הריון טבעי. **הריון רב עוברי עלול לגרום לסכוכים לך ולתינוקות**. את יכולה להפחית את הסיכון להריון רב עוברי על-ידי שימוש במנה מתאימה של **גונאל-אף** ובמטשר טיפולי מומלץ. בעקבות שימוש בטכנולוגיות להפרייה, הסיכון להפיר רב עוברי מליג עם גידול, באיכות הביציות ובמספר הביציות המפורות של הספר העוברים המוחרדים לרחם.

⚪ הפלות

בעקבות שימוש בטכנולוגיות להפרייה או גירוי השחלות שלך ליצור ביציות, הסיכוי להפלה גבוה בהשוואה לאישה עם הריון רגיל.

⚪ בעילות בקרישת דם (מקרים של תסחין פקיקי; טרומובואמבולזים)

אם סבלת בעבר או לאחרונה מקרישי דם כגון ברגל או בריאות, או עברת התקף לב או שבץ או אם אל התרחשו אצל אחד מבני משפחתך איז את בעלת סיכון גבוה יותר לשימוש אלו יקרו או יזמרחו בעקבות טיפול בגונאל-אף**.**

⚪ גברים עם רמה גבוהה של FSH בדם

אצל גבר, רמה גבוהה בדם של הורמון מעודד זקוקים (FSH), עלולה להצביע על נזק באשך. **גונאל-אף** אינו יעיל במקרים אלו. אם הרופא שלך יחליט לנסות טיפול ב**גונאל-אף** ולנסר את הטיפול, ייתכן שהרופא שלך יבקש לערוך לך בדיקת זרע אחרי 4-6 חודשי טיפול.

⚪ ילדים

גונאל-אף אינו מתווה לשימוש בילדים.

⚪ תגובות בין תרופתיות:

אם הינך מטולה, או נטלת לאחרונה תרופות נוספות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, או אם מנרת זה עתה את הטיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל ולרוקח כדי למנוע סיכויים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין תרופותיות.

- אם היך מטופלת ב**גונאל-אף**, במשולב עם תכשירים אחרים לגירוי הביוץ (כגון: כלומפין ציטרס, hCG) זה יכול להצביע את תגובת הביוע.

אם היך מטופלת ב**גונאל-אף** (GnRH - Gonadotropin Releasing Hormone) משולב מעכב או מעודד (אגוניסט או אנטגוניסט), תרופות אלו מפחיתות את רמת הורמוני המין שלך וגורמות להפסקת הביוץ. מה שישכול לגרום להעלאת המינון הנדרש של **גונאל-אף**, כדי ליצור זקוקים.

⚪ הריון והקה

אין להשתמש ב**גונאל-אף** אם את בהריון או מינה.

⚪ נהיגה ושימוש במכוונת

לא צפוי שתרוופה זו תשפיע על היכולת לנהוג או להשתמש במכוונת.

⚪ מידע חשוב לגבי מרכיבים של גונאל-אף

גונאל-אף מכיל פחות מ- 1 מיליומול (23 מ"ג) נתרן למנה - נחשב ל"חופשי מנתרן".

התכשיר מכיל 60 מג סוכרוז למי"ל.

3. כיצד תשתמשי בתכשיר גונאל-אף

יש להשתמש **גונאל-אף** בדיוק כפי שנקבע על-ידי הרופא המספל. במקרה של פסק יש להתייעץ עם הרופא או הרוקח.

שימוש בתכשיר

- התרופה מיועדת להזרקה תת-עורית. ניתן לבצע מספר הזרקות בעט מזרק המוכן להזרקה של **גונאל-אף**.

את הזריקה הראשונה של **גונאל-אף** יש לבצע תחת השגחה רפואית. הרופא שלך או האחוזת יראו לך כיצד להשתמש בעט המזרק המוכן להזרקה כדי להזיקת את התרופה לעצמך.

בכמה להשתמש

הרופא שלך יחליט באיזו מנה של תרופה תשתמשי ובאיזו תדירות. היחידות המציינות את המנה בהנחיות שלהלן, נקובות ביחידות בינלאומיות (IU) ובמיליליטרים (מ"ל) לציון נפח התרופה.

נשים

נשים שאינן מביציות וכן ללא מחזור וסת או עם מחזור לא סדיר:

- גונאל-אף**, מיועד בדרך כלל לטיפול יומי
- אם יש לך מחזור ולו לא סדיר, הטיפול ב**גונאל-אף** צריך להתחיל במהלך 7 ימים ראשונים של מחזור הוסיני. אם אין לך מחזור וסת התחילי את השימוש בתרופה בכל יום שחול לך.

- מנה התחלתית רגילה של **גונאל-אף** הינה IU 75-150 (0.24-0.12 מ"ל) בכל יום.
- מנת ה**גונאל-אף** שלך עשויה לעלות כל 7 ימים או כל 14 יום ב- IU 37.5 עד IU 75, עד שתתקבל התגובה הרצויה.

- המנה היומית המירבית של **גונאל-אף** לא תהיה גבוהה מ- IU 225 (0.36 מ"ל).
- אם מושגת תגובה טובה לטיפול, לך הלוסיף זריקה אחת של תרופה אחרת hCG רקומביננטי 250 מיקרוגרם (r-hCG הינו הורמון כרויוני המיוצר במעבדה בטכנולוגיה של הנדסה גנטית) או מנת IU hCG 10,000-5,000 שניתנת בתוך 24-48 שעות אחרי מתן הזריקה האחרונה של ה**גונאל-אף**. מומלץ לקיים יחסי מין ביום מתן התרופה הנוספת - hCG, ובוים שלמחרת.

אם הרופא שלך אינו רואה תגובה רצויה אחרי 4 שבועות, יש להפסיק את המחזור הטיפולי עם **גונאל-אף**, במחזור הטיפולי הבא. הרופא שלך יתן לך מנת **גונאל-אף** התחלתית גבוהה יותר מהקודמת.

אם מתרחשת תגובה מוגזמת (סימנים של תגובת גירוי יתר של השחלה, ראי סעיף 2 תסמונת גירוי יתר של השחלה (OHSS), הטיפול שלך יופסק כולל מתן hCG. לטיפול הבא הרופא שלך ירשום לך מנת **גונאל-אף** מופחתת מהקודמת.

נשים שאינן מביציות וללא וסת אשר אובחנו כבעלות רמה נמוכה מאוד של FSH –1 LH:

- המנה ההתחלתית הרגילה של **גונאל-אף** הינה IU 75-150 (0.12-0.24 מ"ל) יחד עם IU 75 (0.12 מ"ל) לטרופין אלפא.
- יש להזיקו את שתי התרופות בכל יום במהלך תקופה של עד 5 שבועות.

- מנת ה**גונאל-אף** שלך עשויה לעלות כל 7 ימים או כל 14 יום ב- IU 37.5 עד IU 75, עד שתתקבל התגובה הרצויה.

אם מושגת התגובה הרצויה יש לקבל זריקה אחת של hCG רקומביננטי 250 מיקרוגרם (r-hCG הינו הורמון כרויוני המיוצר במעבדה בטכנולוגיה של הנדסה גנטית) או מנת hCG IU 10,000-5,000 תוך 24-48 שעות אחרי הזריקה האחרונה של **גונאל-אף** ולטרופין אלפא. מומלץ לקיים יחסי מין ביום מתן hCG ובוים שלמחרת. לחילופין ניתן לבצע הפרייה תוך גופית על-ידי החדרת זאי זרע לחלל הרחם.

אם הרופא שלך אינו רואה תגובה רצויה אחרי 5 שבועות, יש להפסיק את המחזור הטיפולי עם **גונאל-אף**. במחזור הטיפולי הבא. הרופא שלך יתן לך מנת **גונאל-אף** התחלתית גבוהה יותר מהקודמת.

אם מתרחשת תגובה מוגזמת (סימנים של תגובת גירוי יתר של השחלה, ראי סעיף 2 תסמונת גירוי יתר של השחלה (OHSS), הטיפול שלך יופסק כולל מתן hCG. במחזור הטיפולי הבא, הרופא שלך ירשום לך מנת **גונאל-אף** מופחתת מהקודמת.

נשים שעוברות גירוי שחלות מבוקר לצורך ההפתחות מספר ביציות לאיסוף לפני הפריית מבחנה או טיפולי פוריות אחרים:

- מנה התחלתית רגילה של **גונאל-אף** הינה IU 150-225 (0.24-0.36 מ"ל) במתן יומי, מהיום השני או השלישי של המחזור הטיפולי.

- יתכן שמנת ה**גונאל-אף** תהלי בתגובתך. המנה המירבית הינה IU 450 (0.72 מ"ל).

הטיפול יומישר עד שהביציות יתפתחו לנקודה הרצויה. לרוב זה קורה בתוך 10 ימים אך זה עשוי להתרחש בטווח של 5-20 יום. הרופא שלך יבצע מעקב על פי בדיקות דם ו/או אולטראסווד עד שהמטרה תושג.

- כאשר הביציות מוכנות תקבלי מנת הזריקה של hCG רקומביננטי 250 מיקרוגרם (r-hCG הינו הורמון כרויוני המיוצר במעבדה בטכנולוגיה של הנדסה גנטית) או מנת hCG IU 10,000-5,000 בתוך 24-48 שעות אחרי הזריקה האחרונה של **גונאל-אף**. זז העת לאיסוף הביציות.

במקרים אחרים, ייתכן והרופא שלך תחילה יפסיק את תהליך הביוץ על-ידי טיפול בחומרים שהם ממשפחת מעכבים או מעודדים של ההורמון GnRH, הטיפול ב**גונאל-אף** יתחיל כשבועיים אחרי תחילת הטיפול בתכשיר המעודד. יש להמשיך טיפול השמולב של שני התכשירים עד להשגעתם של הזקוקים הרצויים. לדוגמא אחרי שבועיים של טיפול במעודד GnRH ניתן **גונאל-אף** IU 150-225 למשך 7 ימים. המנה תומאמת לתגובת השחלה שלך. כאשר משתמשים במעכב של GnRH מתחילים לתת אותו החל מהיום החמישי או השישי של הטיפול ב**גונאל-אף** וממשיכים עד השראת הביוץ.

בגרים:

- מנת הטיפול הינה **גונאל-אף** IU 150 (0.24 מ"ל) יחד עם hCG.

הטיפול לרוב הינו שלוש פעמים בשבוע ב**גונאל-אף** בשילוב hCG לתקופה של כ- 4 חודשים.

- במקרה של אי תגובה מספקת לאחר 4 חודשים, הרופא שלך יעזע להמשיך את הטיפול בשתי התרופות לפחות ל- 18 חודשי.

אם השתמשת בגונאל-אף יותר מן הכמות הנחוצה לך

לא ידועה ההשפעה של כמות מרובה של **גונאל-אף**, למרות שניתן לצפות שתתרחש תסמונת של גירוי יתר בשחלה (OHSS) כמתואר בסעיף 4. בכל מקרה, תסמונת גירוי יתר של השחלה תתרחש רק אם ניתן גם hCG (ראי סעיף 2 תסמונת גירוי יתר של השחלה (OHSS)).

אם שכחת להזיקו גונאל-אף

אם שכחת להשתמש ב**גונאל-אף** אל תיקחי מנה כפולה, התקשרי לרופא שלך מייד כששמת לב ששכחת להזיקו את המנה שלך.

אם יש לך שאלות נוספות לגבי השימוש בתרופה שאלי את הרופא או הרוקח שלך.

4. תופעות לוואי אפשריות:

כמו בכל תרופה, השימוש ב**גונאל-אף** עלול לגרום לתופעות לוואי מהמשתמשים. אל תיבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבלי מאף אחת מהן.

תדירות האפשרות להתרחשות תופעות לוואי, הינה לפי ההגדרות המקובלות שלהלן:

שכיח מאוד (יותר ממקרה ל- 10)

שכיח (10-1 מקרים מתוך 100)

לא שכיח (10-1 מקרים מתוך 1,000)

נדיר (10-1 מקרים מתוך 10,000)

נדירות מאוד (פחות ממקרה 1 מתוך 10,000)

תופעות לוואי רציניות אצל נשים:

בעקבות תגובת יתר של השחלות לטיפול, ייתכנו תופעות של כאבים בבטן התחתונה בשילוב עם בחילה והקאות, עקב היווצרות ציסטות גדולות בשחלות, אלו סימנים לסכסמות של גירוי יתר בשחלה (OHSS), (ראי סעיף 2 תסמונת גירוי יתר של השחלה (OHSS)), תופעת לוואי זו שכיחה.

תופעת תסמונת גירוי יתר של השחלה הופכת לרצינית כאשר חלה הגדלה משמעותית של השחלות, יחידה בצור השתן, עלייה בקושי נשימה ו/או אפשרות לצבירת נוזלים בבטן או בחזה. תופעת לוואי זו אינה שכיחה.

סיכויים בתסמונת גירוי יתר של השחלה, כגון, **פיתול של השחלות** או התפתחות קרישי דם, הם נדירים.

במקרים נדירים מאוד, ממתחשים **סיכוכים רציניים** של קרישי דם (תסחין פקיקו) ללא תלות בתסמונת גירוי יתר של השחלה. שיכולים לגרום לכאבי חזה, קושי נשימה **שבץ או התקף לב (ראי סעיף 2 לפני השימוש בגונאל-אף®).**

תופעות לוואי רציניות בבגרים ובנשים:

במקרים נדירים מאוד מתפתחות תגובות אלרגיות שיכולות להיות רציניות, כגון: תפרחות עור, אדמומיות העור, סרפדת, נפיחות בפנים, מלווים בקשי נשימה.

אם היך מבחינה באחת מתופעות הלוואי שהוזכרו, עליך לפנות לרופא באופן מיידי, ייתכן שהוא יפסק לך את הטיפול בגונאל-אף.

תופעות לוואי אחרות בנשים

שכיחות מאוד: כיסי נוזלים בשחלות (ציסטות), כאבי ראש ותגובות מקומיות באתר ההזרקה כגון: כאב, אדמומיות, חבלה, נפיחות, ו/או גירוי.

שכיחות: כאבי בטן, בחילות והקאות, שלשול, תחושה של התכווצויות ונפיחות בבטן.

נדירות מאוד: תגובות אלרגיות כגון: תפרחת עור, אדמומיות, סרפדת, נפיחות בפנים, מלווים בקושי נשימה, העלולים להיות לפעמים רציניים, החמרה במצבם של חולי אסתמה.

תופעות לוואי אחרות בבגרים

שכיחות מאוד: תגובות מקומיות באתר ההזרקה כגון: כאב, אדמומיות, חבלה, נפיחות, ו/או גירוי.

שכיחות: דליות כיס האשכים (ואריקולזה - נפיחות של וריד בכיס האשכים), התפתחות שרדים, אקנה, ועלייה במשקל.

נדירות מאוד: תגובות אלרגיות כגון: תפרחת עור, אדמומיות, סרפדת, נפיחות בפנים, מלווים בקושי נשימה, העלולים להיות לפעמים רציניים, החמרה במצבם של חולי אסתמה.

בכל מקרה שבו הינך מרגישה בהחמרה בתופעות הלוואי או מבחינה בתופעות לוואי שיש ציוני בעלון זה, או אם חל שנינו בהרשאתך הכללית עלייך להתייעץ עם הרופא או הרוקח שלך.

5. כיצד לאחסן את התכשיר גונאל-אף

מניע הרעלה: תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או נתינותק על-ידי כל תנע הרעלה. **אל תגרמיו להקאע ללא הוראה מפורשת מרופא!**

אין לטלטל תופעות בחמשון בדקו תחיותי והמנה בכל פעם שהינך נוסלת תרופה. הרכיבי משקפיים אם הינך זקוקה להם.

אל תשתמשי ב**גונאל-אף** אחרי תאריך התפוגה המצויין על גבי המחסנית והאריזה. תאריך התפוגה הינו היום האחרון בחיוב.

יש לשמור במקרר (2°C-8°C). **אין להפסיא**. במהלך חי המדף שלו, ניתן לשמור את התכשיר בלא פתחה ב/או מתחת ל- 25°C עד 3 חודשים, אין להחזירו לקירור. לאחר מועד זה יש להשמיוזו גם אם לא השתמש בו.

יש לשמור את התכשיר באריזה המקורית בכדי להגן מפני אור.

אין להשתמש ב**גונאל-אף** במקרה שהתמיסה אינה צלולה או מכילה חלקיקים או שהתכשיר נזוק.

מומלץ לרשום על גבי עט המזרק של **גונאל-אף** את תאריך תחלת השימוש בהלך השימוש ניתן לשמור את התכשיר ב/או מתחת ל- 25°C עד 28 יום בלבד, בתום 28 יום ממועד הפתיחה יש להשמיוזו כולל התמיסה שבתוכו.

אין להשליך תרופות עם מי השפוכן או אשפת הבית, יש להשליך תרופות בצורה בטוחה על פי ההנחיות המקומיות. זאת כדי לשמור על איכות הסביבה.

6. מידע נוסף

מה גונאל-אף מכיל?

חומר פעיל פוליתרופין אלפא

בכל מיליליטר של מושג בעט מוכן להזרקה, מילי יחידות בינלאומיות של פוליתרופין אלפא.

מושג בעטים מוכנים להזרקה במינוים הבאים:

300 IU/0.5 ml