

Follistim[®] AQ

(inyección de folitropina beta)

SÓLO PARA USO SUBCUTÁNEO O INTRAMUSCULAR

DESCRIPCIÓN

Follistim[®] AQ (inyección de folitropina beta) contiene la hormona folículoestimulante humana (hFSH), una hormona glucoproteica que es fabricada con tecnología de ADN recombinante (ADNr). La sustancia activa del medicamento, la folitropina beta, posee una estructura dimerica que contiene dos subunidades de glucoproteínas (alfa y beta). Tanto la cadena alfa de 92 aminoácidos como la cadena beta de 111 aminoácidos tienen estructuras heterogéneas complejas que surgen de dos cadenas de oligosacáridos unidas por N. La folitropina beta se sintetiza en una estirpe celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), que ha sido transfectada con un plásmido que contiene las dos codificaciones de subunidades de secuencias de ADN para hFSH. El proceso de purificación tiene como resultado una preparación altamente purificada con un perfil de isoformas hFSH consistente y una alta actividad específica¹. La actividad biológica está determinada por la medición del aumento del peso del ovario en las ratas hembras. La actividad intrínseca de la hormona luteinizante (LH) en la folitropina beta es menor a 1 IU por 40,000 IU de FSH. Se considera que el compuesto no contiene actividad de LH.

La secuencia de aminoácidos y la estructura terciaria del producto no se distinguen de aquellas de la hormona folículoestimulante humana (hFSH) urinaria. Además, de acuerdo con datos disponibles derivados de pruebas bioquímicas y bioensayos, la folitropina beta y la folitropina alfa, otro producto de la hormona folículoestimulante recombinante, tampoco se distinguen.

Follistim[®] AQ se presenta como una solución acuosa estéril para ser utilizada mediante administración SUBCUTÁNEA o INTRAMUSCULAR. Cada ampolla de dosis única de Follistim[®] AQ contiene lo siguiente por 0.5 ml: 75 IU ó 150 IU de actividad de FSH; 25 mg de sacarosa NF; 7.35 mg de citrato de sodio (dihidratado), USP; 0.25 mg de L-metionina, USP; 0.1 mg de polisorbato 20, NF; y agua para inyección, USP. El ácido clorhídrico NF o el hidróxido de sodio NF son utilizados para ajustar el pH a 7.

La proteína recombinante de Follistim[®] AQ ha sido estandarizada para la bioactividad *in vivo* de la FSH según los términos de la Primera preparación de referencia internacional para las gonadotropinas menopáusicas humanas (código 70/45), emitida por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (1982). Bajo las condiciones actuales de almacenamiento, Follistim[®] AQ puede contener hasta 11% de folitropina beta oxidada.

En los estudios clínicos con Follistim[®], no se detectaron los anticuerpos séricos para la FSH ni las proteínas derivadas de células anti-CHO en ninguna de las pacientes tratadas después de la exposición a Follistim[®] por hasta tres ciclos.

Clases terapéuticas: Infecundidad.

¹Como lo determinó la prueba de la Farmacopea Europea de la bioactividad *in vivo* de la FSH y sobre la base del coeficiente de extinción molar en 277 nm (ϵ_{277} :mg⁻¹cm⁻¹) = 1.066.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Para el crecimiento y la maduración folicular, y la producción de esteroides gonadales normales, se requiere la hormona folículoestimulante (FSH), el componente activo en Follistim[®] AQ (inyección de folitropina beta). En las mujeres, el nivel de la FSH es fundamental para el inicio y la duración del desarrollo folicular y, en consecuencia, para el momento y la cantidad de folículos que logran la madurez. Follistim[®] AQ estimula el crecimiento folicular ovárico en mujeres que no poseen una insuficiencia ovárica primaria. Para efectuar la fase final de la maduración del folículo, la reanudación de la meiosis y la ruptura del folículo en ausencia de un pico de la LH endógeno, se debe administrar gonadotropina coriónica humana (hCG) después del tratamiento con Follistim[®] AQ, cuando el control de la paciente indica que se han alcanzado parámetros de desarrollo folicular adecuados.

Farmacocinética

Se espera que la exposición a folitropina beta con Follistim[®] AQ y Follistim[®] sean equivalentes. Absorción

Se investigó la biodisponibilidad de Follistim[®] luego de su administración subcutánea e intramuscular en sujetos de sexo femenino saludables, con supresión pituitaria a quienes se les administró una dosis única de 300 IU. Después de la inyección subcutánea o intramuscular la dosis aparente absorbida fue de 77.8% y 76.4%, respectivamente.

Las vías de administración subcutánea (455.6 ± 141.4 IU*h/l) e intramuscular (445.7 ± 135.7 IU*h/l) fueron equivalentes con respecto al área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) en sujetos de sexo femenino saludables, con supresión pituitaria a quienes se les administró una dosis única de 300 IU. Sin embargo, no se pudo establecer la equivalencia para los niveles máximos de FSH sérica (C_{máx}) entre las vías de administración subcutánea (5.41 ± 0.72 IU/l) e intramuscular (6.86 ± 2.90 IU/l).

También se investigó la farmacocinética y farmacodinámica de una dosis única intramuscular (300 IU) de Follistim[®] en un grupo (n=8) de mujeres saludables que sólo presentaban deficiencia de gonadotropina. En estas mujeres, el AUC de FSH (media ± DE) fue de 339 ± 105 IU*h/l y la C_{máx} fue de 4.3 ± 1.7 IU/l. La C_{máx} ocurrió aproximadamente 27 ± 5.4 horas después de la administración intramuscular.

Se realizó un estudio farmacocinético múltiple, de dosis proporcionales, de Follistim[®] en sujetos de sexo femenino saludables, con supresión pituitaria a quienes se les administraron dosis intramusculares de 75, 150 ó 225 IU por 7 días. Se alcanzaron concentraciones de FSH en la sangre en estado de equilibrio con todas las dosis después de 4 días de tratamiento basado en las concentraciones mínimas de FSH justo antes de la dosis (C_{min}). Las concentraciones sanguíneas máximas con la dosis de 75, 150 y 225 IU fueron de 4.65 ± 1.49 IU/l, 9.46 ± 2.57 IU/l y 11.30 ± 1.77 IU/l, respectivamente.

Se realizó un estudio farmacocinético múltiple, de dosis proporcionales, de Follistim[®] en sujetos de sexo femenino saludables, con supresión pituitaria a quienes se les administraron

FOLLISTIM[®] AQ (inyección de folitropina beta)

dosis subcutáneas de 75, 150 ó 225 IU por 7 días. Se alcanzaron concentraciones de FSH en la sangre en estado de equilibrio con todas las dosis después de 5 días de tratamiento basado en las concentraciones mínimas de FSH justo antes de la dosis (C_{min}). Las concentraciones sanguíneas máximas con las dosis de 75, 150 y 225 IU fueron de 4.30 ± 0.60 IU/l, 8.51 ± 1.16 IU/l y 13.92 ± 1.81 IU/l, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de Follistim[®] en sujetos de sexo femenino saludables, con supresión pituitaria después de la administración intravenosa de una dosis de 300 IU fue de aproximadamente 8 l.

Metabolismo

La FSH recombinante en Follistim[®] AQ es bioquímicamente muy similar a la FSH urinaria y por eso se prevé que se metaboliza de la misma forma.

Eliminación

La vida media de eliminación (t_{1/2}) después de la administración de una dosis única intramuscular (300 IU) de Follistim[®] en los sujetos de sexo femenino fue de 43.9 ± 14.1 horas (media ± DE). La vida media de eliminación posterior al tratamiento intramuscular de 7 días con 75, 150 ó 225 IU fue de 26.9 ± 7.8 horas (media ± DE), 30.1 ± 6.2 y 28.9 ± 6.5, respectivamente.

Poblaciones especiales

Se evaluó el efecto del peso corporal en la farmacocinética de Follistim[®] en un grupo de mujeres europeas y japonesas, quienes eran considerablemente diferentes en términos de peso corporal. Las mujeres europeas tenían un peso corporal de (media ± DE) 67.4 ± 13.5 kg y las mujeres japonesas de 46.8 ± 11.6 kg. Luego de una dosis única intramuscular de 300 IU de Follistim[®], la AUC (IU*h/l) fue considerablemente más pequeña en las mujeres europeas (339 ± 105) que en las mujeres japonesas (544 ± 201). Sin embargo, la depuración por kg de peso corporal fue esencialmente la misma para los grupos respectivos (0.014 y 0.013 l*h⁻¹kg⁻¹).

La farmacocinética de Follistim[®] no ha sido determinada en poblaciones especiales como pacientes geriátricos, pediátricos, o con función renal y hepática deficientes.

Estudios clínicos

Se estableció la eficacia de Follistim[®] en cuatro estudios clínicos controlados [tres estudios de tecnologías de reproducción asistida (ART, por sus siglas en inglés) y un estudio de inducción de la ovulación], tres de los cuales son descritos a continuación. En los resultados de estos estudios comparativos, no existieron diferencias clínicamente importantes entre los grupos de tratamiento.

Tecnologías de reproducción asistida (ART)

Se estudió Follistim[®] en un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en múltiples centros, para evaluar la eficacia y seguridad en 981 mujeres estériles tratadas por un ciclo con fecundación *in vivo* con Follistim[®] o urofollitropina luego de la supresión pituitaria con un agonista de GnRH. Los resultados con Follistim[®] se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en múltiples centros, para evaluar la eficacia y seguridad de Follistim[®] en mujeres estériles tratadas con fecundación *in vitro* luego de una supresión pituitaria con un agonista de GnRH¹

Parámetro	Follistim [®] (n=585)
Cantidad total de ovocitos recuperados	10.9
Tasa/intento de embarazo continuo ^{2,3}	22.2%
Tasa/transferencia de embarazo continuo ^{2,3,4}	26.0%

¹Todos los valores son promedio

²Un embarazo simple o múltiple se denominaba continuo, cuando el investigador confirmaba un embarazo al menos 12 semanas después de la transferencia de embriones (ET, por sus siglas en inglés)

³El estudio no se realizó para demostrar estos criterios de valoración final secundarios

⁴Las transferencias se limitaron a un máximo de tres embriones

También se evaluó Follistim[®] en un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en un centro, para evaluar la eficacia y seguridad en 89 mujeres estériles tratadas con fecundación *in vitro* con Follistim[®] o menotropinas sin supresión pituitaria con un agonista de GnRH. Los resultados con Follistim[®] se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en un centro, para evaluar la eficacia y seguridad de Follistim[®] en mujeres estériles tratadas con fecundación *in vitro* sin supresión pituitaria¹

Parámetro	Follistim [®] (n=54)
Cantidad total de ovocitos recuperados	9.9
Tasa/intento de embarazo continuo ^{2,3}	22.2%
Tasa/transferencia de embarazo continuo ^{2,3,4}	30.8%

¹Todos los valores son promedio

²Un embarazo simple o múltiple se denominaba continuo, cuando el investigador confirmaba un embarazo al menos 12 semanas después de la transferencia de embriones (ET)

³El estudio no se realizó para demostrar estos criterios de valoración final secundarios

⁴Las transferencias se limitaron a un máximo de tres embriones

Inducción de la ovulación

En las Tablas 3 y 4 se resumen los resultados de un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en múltiples centros, para evaluar la eficacia y seguridad de Follistim[®] en 172 mujeres anovulatorias crónicas quienes no han podido ovular o concebir durante el tratamiento con citrato de clomifeno.

Tabla 3. Tasas acumulativas de ovulación

Ciclo	Follistim® (n=105)
Primer ciclo de tratamiento	72%
Segundo ciclo de tratamiento	82%
Tercer ciclo de tratamiento	85%

Tabla 4. Tasas acumulativas de embarazo continuo^{1,2}

Ciclo	Follistim® (n=105)
Primer ciclo de tratamiento	14%
Segundo ciclo de tratamiento	19%
Tercer ciclo de tratamiento	23%

¹Todos los embarazos continuos fueron confirmados luego de al menos 12 semanas después de la inyección de hCG

²El estudio no se realizó para demostrar este resultado

INDICACIONES Y USO

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) está indicado para el desarrollo de múltiples folículos en pacientes ovulatorias que participan en un programa de tecnologías de reproducción asistida. Follistim® AQ también está indicado para la inducción de la ovulación y del embarazo en pacientes estériles anovulatorias cuya causa de infertilidad es funcional y no debida a una insuficiencia ovárica primaria.

Selección de pacientes

Antes del tratamiento con Follistim® AQ se debe realizar:

- Una evaluación ginecológica y endocrina exhaustivas de la paciente. La evaluación debe incluir un histerosalpingograma (para descartar patologías uterinas y en las trompas) y documentación de anovulación mediante la revisión de los antecedentes de la paciente, la realización de exámenes médicos, la determinación de los niveles séricos de hormonas según se indique y, opcionalmente, la realización de una biopsia endometrial. Las pacientes con patologías en las trompas deberán recibir Follistim® AQ sólo si están inscritas en un programa de tecnologías de reproducción asistida.
- La insuficiencia ovárica primaria se debe excluir mediante la determinación de los niveles de gonadotropina circulante.
- Los exámenes deben realizarse en forma cuidadosa para descartar embarazos precoces.
- Se debe incluir la evaluación del potencial de fecundidad de la pareja en el procedimiento del estudio.

CONTRAINDICACIONES

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) está contraindicada para mujeres que presentan:

- Hipersensibilidad anterior a los productos de la hFSH recombinante.
- Niveles altos de FSH que indican insuficiencia ovárica primaria.
- Tiroides no controlada o disfunción suprarrenal.
- Tumor en el ovario, las mamas, el útero, el hipotálamo o la glándula pituitaria.
- Embarazo.
- Sangrado vaginal abundante o irregular de origen indeterminado.
- Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios que no es consecuencia del síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).
- Reacciones de hipersensibilidad a la estreptomina o neomicina. Follistim® AQ puede contener rastros de estos antibióticos y podría ocasionar reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.

ADVERTENCIAS

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) debe ser utilizado sólo por médicos con experiencia en el tratamiento de la infertilidad. Follistim® AQ es una potente sustancia gonadotrópica capaz de ocasionar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés) (consulte ADVERTENCIAS: Sobreestimulación del ovario durante el tratamiento con Follistim® AQ) con o sin complicaciones pulmonares o vasculares (consulte ADVERTENCIAS: Complicaciones pulmonares y vasculares) y partos múltiples (consulte ADVERTENCIAS: Partos múltiples). El tratamiento con gonadotropinas requiere la disponibilidad de instalaciones para el control apropiadas (consulte PRECAUCIONES: Análisis de laboratorio).

Sobreestimulación del ovario durante el tratamiento con Follistim® AQ

A fin de minimizar los peligros asociados con el ocasional aumento anormal del tamaño del ovario que se puede presentar en el tratamiento con Follistim® AQ, se deben utilizar las dosis eficaces más bajas (consulte DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La realización de ecografías para controlar la respuesta ovárica o la medición de los niveles séricos de estradiol puede minimizar aun más el riesgo de sobreestimulación.

Si los ovarios aumentan de tamaño de forma anormal durante el último día de tratamiento con Follistim® AQ, no se debe administrar hCG en este tratamiento, de modo de reducir las probabilidades de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS): El síndrome de hiperestimulación ovárica es una entidad médica distinta al aumento de tamaño de los ovarios sin complicaciones y puede evolucionar rápidamente y convertirse en una reacción médica grave. El síndrome de hiperestimulación ovárica se caracteriza por un drástico aumento en la permeabilidad vascular, lo que puede ocasionar una rápida acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, en el tórax y posiblemente en el pericardio. Las señales tempranas de advertencia de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica son: dolor intenso en la pelvis, náuseas, vómitos y aumento de peso. Se han informado los siguientes síntomas en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica: dolor abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, aumento grave de tamaño del ovario, aumento de peso, disnea y oliguria. Las evaluaciones clínicas pueden revelar

hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios electrolíticos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, insuficiencia pulmonar aguda y eventos tromboembólicos (consulte ADVERTENCIAS: Complicaciones pulmonares y vasculares). En la prueba de función hepática transitoria se ha informado de anomalías que sugieren disfunción hepática, la cual puede acompañarse de cambios morfológicos en la biopsia de hígado, asociadas al síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

Durante los estudios clínicos del tratamiento con Follistim®, el síndrome de hiperestimulación ovárica se presentó en 53 (5.2%) de las 1029 mujeres tratadas y de éstas, 29 (2.8%) fueron hospitalizadas. Los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica son más comunes, más graves y más prolongados si ocurre en embarazo, por lo tanto, las pacientes debieran ser controladas durante al menos dos semanas después de la administración de hCG. A menudo, el síndrome de hiperestimulación ovárica ocurre luego que el tratamiento ha sido suspendido y se puede desarrollar rápidamente, alcanzando su máximo cerca de 7 a 10 días después del tratamiento. Generalmente, el síndrome de hiperestimulación ovárica desaparece en forma espontánea junto con el inicio de la menstruación. Si existe evidencia de que el síndrome de hiperestimulación ovárica se puede estar desarrollando antes de la administración de hCG (consulte PRECAUCIONES: Análisis de laboratorio), la hCG debe ser suspendida.

Si se presenta un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, se debe interrumpir el tratamiento y la paciente debe ser hospitalizada. El tratamiento es principalmente sintomático y debe consistir en reposo en cama, mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, y analgésicos (si fuesen necesarios). Puede ocurrir hemoconcentración asociada con la pérdida de líquido en la cavidad peritoneal, la cavidad pleural y la cavidad pericardial, lo cual debe ser evaluado exhaustivamente de la siguiente manera: 1) consumo y eliminación de líquido; 2) peso; 3) hematocritos; 4) electrolitos séricos y urinarios; 5) gravedad específica de la orina; 6) BUN y creatinina; 7) proteínas totales con proporción de albúmina; globulina 8) estudios de coagulación; 9) electrocardiograma para detectar hipercaliemia y 10) circunferencia abdominal. Estas determinaciones se deben tomar diariamente o más a menudo según las necesidades clínicas.

El síndrome de hiperestimulación ovárica aumenta el riesgo de lesión en el ovario. El líquido ascítico, pleural y pericardial no debe ser retirado a menos que exista la necesidad de aliviar síntomas como insuficiencia pulmonar o taponamiento cardíaco. Los exámenes pélvicos pueden causar la ruptura de un quiste ovárico, lo que puede ocasionar hemoperitoneo, por lo que se deben evitar. Si se presenta sangrado y se requiere intervención quirúrgica, el objetivo clínico debe ser controlar el sangrado y retener tanto tejido ovárico como sea posible. Las relaciones sexuales deberán prohibirse en pacientes con un aumento importante en el tamaño del ovario después de la ovulación, debido al peligro de hemoperitoneo a causa de la ruptura de quistes ováricos.

El control del síndrome de hiperestimulación ovárica se puede dividir en tres fases: una fase aguda, una fase crónica y una fase de resolución. Dado que el uso de diuréticos puede acentuar el disminuido volumen intravascular, se deben evitar los diuréticos, excepto en la última fase de resolución, según se describe a continuación.

Fase aguda: El control durante la fase aguda debe dirigirse a la prevención de la hemoconcentración a causa de la pérdida de volumen intravascular al tercer espacio y la minimización del riesgo de eventos tromboembólicos y daño renal. La finalidad del tratamiento es normalizar los electrolitos al mismo tiempo que se mantiene un volumen intravascular aceptable, pero un tanto reducido. La corrección completa del déficit en el volumen intravascular puede producir un aumento inaceptable de la cantidad de líquido acumulado en el tercer espacio.

El control incluye la administración de líquidos intravenosos limitados, electrolitos, albúmina sérica humana y un control estricto de la ingesta y eliminación de líquidos. Se recomienda controlar el desarrollo de hipercaliemia.

Fase crónica: Luego de estabilizar a la paciente durante la fase aguda, se debe limitar la acumulación excesiva de líquido en el tercer espacio mediante la estricta restricción de la ingesta de potasio, sodio y líquidos.

Fase de resolución: Se observa una caída en el hematocrito y un aumento en la eliminación urinaria sin un aumento en la ingesta, debido a la reabsorción del líquido del tercer espacio en el compartimiento intravascular. Puede producirse un edema periférico o pulmonar si los riñones no pueden excretar el líquido del tercer espacio con la misma rapidez con que fluye. Pueden indicarse diuréticos durante la fase de resolución, de ser necesarios, para combatir el edema pulmonar.

Complicaciones pulmonares y vasculares

Se han informado afecciones pulmonares graves (por ejemplo, atelectasia, síndrome de dificultad respiratoria aguda) en mujeres tratadas con gonadotropinas. Además, después del tratamiento con gonadotropinas, se han informado eventos tromboembólicos relacionados y no relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica. La trombosis intravascular, que puede originarse en los vasos arteriales o venosos, puede tener como consecuencia un flujo sanguíneo reducido hacia los órganos vitales o las extremidades. Entre las secuelas de dichos eventos se han incluido tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión cerebrovascular (accidente cerebrovascular) y oclusión arterial que tiene como consecuencia la pérdida de una extremidad. En casos aislados, las complicaciones pulmonares o los eventos tromboembólicos han provocado la muerte.

Partos múltiples

Se han informado partos múltiples para todos los tratamientos con FSH incluyendo el tratamiento con Follistim® AQ (inyección de folitropina beta). Se debe advertir a la paciente y su pareja del posible riesgo de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

PRECAUCIONES

General

Se debe tener especial cuidado con el diagnóstico de infertilidad y la selección de candidatas para el tratamiento con Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) (consulte INDICACIONES Y USO: Selección de pacientes).

Información para la paciente

Antes del tratamiento con Follistim® AQ, se debe informar a las pacientes la duración del tratamiento y los procedimientos de control que se usarán. Se deben analizar los riesgos del síndrome de hiperestimulación ovárica y los partos múltiples (consulte ADVERTENCIAS) y otras posibles reacciones adversas (consulte REACCIONES ADVERSAS).

Análisis de laboratorio

En muchos casos, el tratamiento con Follistim® AQ sólo producirá el crecimiento y la maduración folicular. A fin de completar la fase final de la maduración folicular e inducir la ovulación, se debe administrar la hCG después de la administración de Follistim® AQ o cuando la evaluación clínica de la paciente indique que ha ocurrido una maduración folicular suficiente. Esto se puede determinar directamente mediante la visualización ecográfica de los ovarios y el revestimiento endometrial, o la medición de los niveles séricos de estradiol. La combinación de ecografía y medición de los niveles de estradiol es útil para controlar el crecimiento y desarrollo de folículos, programar la administración de hCG y minimizar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestaciones múltiples. La confirmación clínica de la ovulación se obtiene mediante índices directos e indirectos de producción de progesterona. Los índices utilizados con mayor frecuencia son los siguientes:

- un aumento en la temperatura corporal basal;
- un aumento en la progesterona sérica; y
- menstruación luego del cambio en la temperatura corporal basal.

Cuando se utilizan en conjunto con índices de producción de progesterona, la visualización ecográfica de los ovarios ayudará a determinar si se ha producido la ovulación. La evidencia ecográfica de la ovulación puede incluir lo siguiente:

- líquido en el fondo de saco;
- el folículo muestra una marcada disminución en tamaño; y
- folículo colapsado.

Interacciones entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacción entre medicamentos.

Carcinogénesis y mutagénesis, problemas de fecundidad

No se han realizado estudios de reacciones adversas a largo plazo en animales con Follistim® para evaluar el potencial carcinógeno del medicamento. Follistim® no resultó mutagénico en la prueba de Ames usando *S. typhimurium* y los tipos de *E. coli* de ensayo y no produjo aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* utilizando linfocitos humanos.

Embarazo

Categoría X para el embarazo: (Consulte CONTRAINDICACIONES).

Madres que amamantan

Se desconoce si el medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y a causa de las posibles reacciones adversas graves de Follistim® AQ en los bebés que se amamantan, se deberá tomar una decisión, ya sea de suspender el amamantamiento o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Follistim® no incluyeron a sujetos de 65 años y más.

REACCIONES ADVERSAS

Tecnologías de reproducción asistida (ART)

En la Tabla 5 se resumen las tasas de efectos adversos de un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en múltiples centros, para evaluar la eficacia y seguridad de Follistim® en 989 mujeres estériles tratadas con fecundación *in vitro* con Follistim® o urofollitropina luego de la supresión pituitaria con un agonista de GnRH.

Tabla 5. Incidencia de experiencias clínicas adversas (>1%)

Reacción adversa	Follistim® (n=591)
Aborto espontáneo	11.0%
Síndrome de hiperestimulación ovárica	5.2%
Embarazo ectópico	3.0%
Dolor abdominal	2.5%
Dolor en el lugar de la inyección	1.7%
Hemorragia vaginal	1.5%

Inducción de la ovulación

En la Tabla 6 se resumen las tasas de reacciones adversas de un estudio aleatorio, ciego al evaluador, con un comparativo grupal, realizado en múltiples centros, para evaluar la eficacia y seguridad de Follistim® en 172 mujeres anovulatorias crónicas quienes no han podido ovular o concebir durante el tratamiento con citrato de clomifeno.

Tabla 6. Incidencia de experiencias clínicas adversas (>1%)

Reacción adversa	Follistim® (n=105)
Aborto espontáneo	9.5%
Síndrome de hiperestimulación ovárica	7.6%
Malestar abdominal	2.9%
Dolor en la parte baja del abdomen	2.9%
Dolor abdominal	1.9%
Quistes ováricos	2.9%

Se han informado las siguientes reacciones adversas en las mujeres tratadas con gonadotropinas: complicaciones pulmonares y vasculares (consulte ADVERTENCIAS), hemoperitoneo, torsión adnexal (como una complicación del aumento en el tamaño de los ovarios), mareos, taquicardia, disnea, taquipnea, reacciones febriles; síntomas parecidos a la gripe (incluyendo fiebre, escalofríos, dolores musculoesqueléticos, dolor de articulaciones, náuseas, dolor de cabeza y malestar), sensibilidad en las mamas y síntomas dermatológicos (piel seca, eritema, sarpullido corporal, caída del cabello y urticaria).

Se ha informado en forma poco frecuente de neoplasias ováricas benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a regímenes de múltiples medicamentos para la inducción de la ovulación; sin embargo, no se ha establecido una relación causa-efecto.

Anomalías congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de las tecnologías de reproducción asistida puede ser levemente más alta que luego de una concepción espontánea. Se cree que la incidencia levemente más alta está relacionada con las diferencias en las características de los padres (por ejemplo, la edad de la madre, las características de los espermatozoides) y con la incidencia más alta de gestaciones múltiples luego de las tecnologías de reproducción asistida. No existen indicaciones que asocien el uso de gonadotropinas durante las tecnologías de reproducción asistida con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

No se han registrado informes de abuso o dependencia con Follistim® AQ (inyección de folitropina beta).

SOBREDOSIS

Aparte de la posibilidad de síndrome de hiperestimulación ovárica (consulte ADVERTENCIAS: Sobreestimulación del ovario durante el tratamiento con Follistim® AQ) y las múltiples gestaciones (consulte ADVERTENCIAS: Partos múltiples), no existe información adicional con respecto a las consecuencias de sobredosis aguda con Follistim® AQ (inyección de folitropina beta).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Tecnologías de reproducción asistida (ART)

Se recomienda una dosis inicial de 150 a 225 IU de Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) por al menos los primeros 4 días de tratamiento. Después de esto, la dosis puede ser ajustada para cada paciente en forma individual en base a su respuesta ovárica. En los estudios clínicos con pacientes que están respondiendo al tratamiento, se demostró que las dosis de mantenimiento diario de 75 a 300 IU durante 6 a 12 días son suficientes, aunque puede ser necesario un tratamiento más largo. Sin embargo, en pacientes que presentaron una respuesta deficiente o insuficiente, se administraron dosis de mantenimiento de 375 a 600 IU de acuerdo a cada respuesta. Esta última categoría estuvo compuesta de aproximadamente el 10% de las mujeres evaluadas durante los estudios clínicos. La dosis máxima diaria individualizada de Follistim® que ha sido utilizada en los estudios clínicos es de 600 IU. Cuando está presente un número suficiente de folículos de tamaño adecuado, la maduración final de los folículos es inducida por la administración de hCG en una dosis de 5000 IU a 10,000 IU. La recuperación de los ovocitos (óvulo) se realiza 34 a 36 horas después. La administración de hCG se debe suspender en casos donde los ovarios hayan aumentado de tamaño en forma anormal durante el último día de tratamiento con Follistim® AQ. Esto reducirá las probabilidades de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Inducción de la ovulación

En los estudios donde se usó Follistim®, se utilizó un esquema de aumento escalonado y gradual de las dosis. La dosis inicial fue de 75 IU de Follistim® por hasta 14 días. Entonces la dosis se aumentó en 37.5 IU de Follistim® en intervalos semanales hasta que el crecimiento folicular o los niveles de estradiol sérico indicaron una respuesta adecuada. Durante los estudios clínicos, la dosis máxima diaria individualizada de Follistim® que ha sido utilizada con toda seguridad para la inducción de la ovulación en las pacientes es de 300 IU. El tratamiento deberá continuar hasta que las visualizaciones ecográficas o las determinaciones de estradiol sérico indiquen que las condiciones preovulatorias son equivalentes o superiores a aquellas de la persona normal seguida de hCG, 5000 a 10,000 IU. Si los ovarios aumentan de tamaño de forma anormal durante el último día del tratamiento con Follistim® AQ, se debe suspender la hCG en este tratamiento; esto reducirá las probabilidades de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Durante el tratamiento con Follistim® AQ y durante un período de dos semanas posteriores al tratamiento, las pacientes deberán ser examinadas al menos día por medio para buscar signos de estimulación ovárica excesiva. Se recomienda la interrupción de la administración de Follistim® AQ si los ovarios aumentan su tamaño de forma anormal o se presenta dolor abdominal. El síndrome de hiperestimulación ovárica se produce, en gran parte, después de que se ha descontinuado el tratamiento, y alcanza su punto máximo de 7 a 10 días después de la ovulación.

Para la inducción de la ovulación, se recomienda que la pareja tenga relaciones sexuales diariamente, comenzando el día anterior a la administración de hCG y hasta que la ovulación se haga aparente por los índices empleados para la determinación de actividad progesterona (consulte PRECAUCIONES: Análisis de laboratorio). Se debe tener cuidado, a fin de garantizar la inseminación. En vista de los índices y parámetros mencionados anteriormente, debiera ser obvio que un médico no debe utilizar Follistim® AQ, a menos que esté dispuesto a dedicar un tiempo considerable a estas pacientes y a familiarizarse y realizar estos estudios de laboratorio necesarios.

Instrucciones para el uso de Follistim® AQ

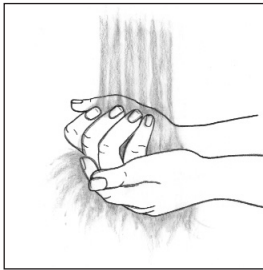
Aviso importante

- Lea estas instrucciones cuidadosamente antes de usar Follistim® AQ.
- Antes de comenzar, revise el líquido del recipiente. Si la solución no está transparente e incolora o si tiene partículas, **NO LA USE**. Consulte a su proveedor de atención médica.
- Es probable que la inyección de un medicamento frío ocasione malestar. Por lo tanto, se recomienda que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de administrar la inyección.

Instrucciones de uso

Antes de usar Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) por primera vez, lea estas instrucciones cuidadosamente. Mantenga este folleto en un lugar seguro y consúltelo si surgen preguntas.

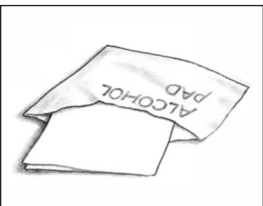
1. Antes de comenzar, lávese las manos minuciosamente con jabón antibacteriano y agua.



2. Quite la tapa plástica de la ampolla y limpie el tapón de goma con un hisopo con alcohol.

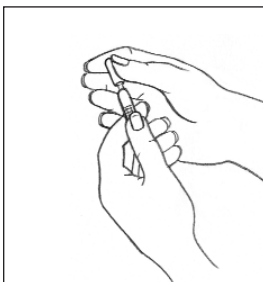


3. Utilice un nuevo hisopo con alcohol para limpiar 2 pulgadas alrededor del lugar de la inyección donde será insertada la aguja, como se lo explicó su proveedor de atención médica (consulte el Paso 6 a continuación).



Permita que el alcohol se seque en su piel por al menos un minuto antes de inyectar el medicamento.

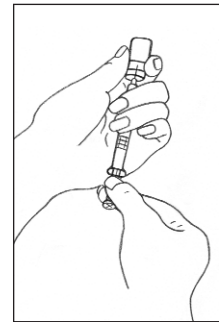
4. a. Coloque una aguja en la jeringa. Quite cuidadosamente la tapa de la aguja y perfora el tapón de goma de la ampolla.



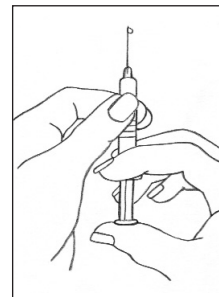
¿Qué necesitará antes de autoinyectarse?

- Utilice sólo la jeringa y la agujas recetadas por su médico.
- Alcohol, bolitas de algodón o gasas o hisopos con alcohol, gasa estéril, jabón antibacteriano y un recipiente de seguridad especial para desechar las agujas u otros suministros usados.
- Una superficie limpia y seca para la preparación de su inyección.

- b. Extraiga el volumen de Follistim® AQ en la jeringa como fue recetado por su proveedor de atención médica.



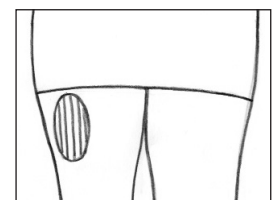
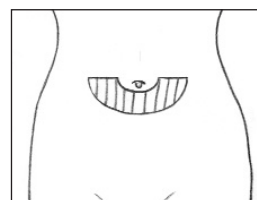
5. Sujete la jeringa apuntando hacia arriba y dele unos golpecitos suaves al costado para hacer que cualquier burbuja de aire suba a la superficie, luego apriete el émbolo suavemente hasta que el aire haya sido eliminado y aparezca una gota de solución de Follistim® AQ en la punta de la aguja.



6. Follistim® AQ está diseñado para ser inyectado de forma **SUBCUTÁNEA** o **INTRAMUSCULAR**. Su proveedor de atención médica decidirá qué tipo de inyección es mejor para usted.

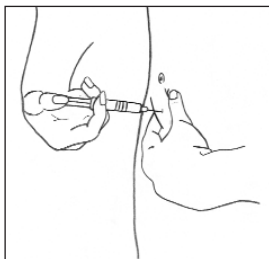
a. INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

- Siga cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica para administrar Follistim® AQ de forma subcutánea. El mejor lugar para la **INYECCIÓN SUBCUTÁNEA** es el área justo debajo del ombligo o la parte superior del muslo (parte superior de la pierna).



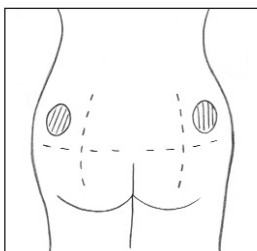
- Cambie el lugar de inyección un poco con cada inyección para disminuir sus probabilidades de presentar reacciones en la piel.

- Para la inyección **SUBCUTÁNEA**, pellizque un área grande de la piel con el dedo índice y el pulgar. La aguja debe ser insertada en un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel.

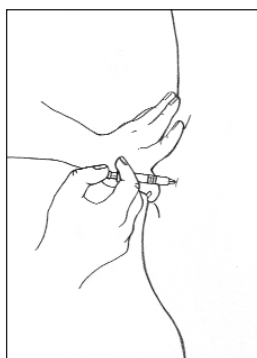


b. INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

- Siga cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica para administrar Follistim® AQ de forma intramuscular. Quizá deba considerar pedir la ayuda de otra persona. El mejor lugar para la inyección **INTRAMUSCULAR** de Follistim® AQ es el cuadrante exterior superior del glúteo. Estirar la piel ayuda a que la aguja entre más fácilmente y empuja el tejido debajo de la piel para que ésta no estorbe. Esto ayuda a que la solución se disperse correctamente.

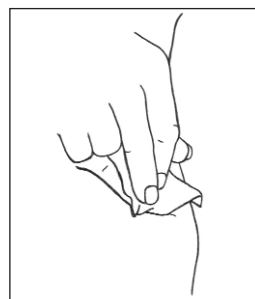


- Primero relaje el músculo cambiando su peso a la pierna opuesta al músculo que inyectará. La aguja para la inyección **INTRAMUSCULAR** debe ser insertada completamente hasta el centro de la aguja, en un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel.



- Tire del émbolo hacia atrás suavemente. Si la aguja está en la posición correcta, será difícil tirar del émbolo hacia atrás. Si entra sangre en la jeringa significa que la punta de la aguja ha penetrado un vaso sanguíneo. Si esto ocurre, retire la jeringa, cubra el lugar de la inyección con un hisopo con alcohol y aplique presión. El lugar debiera dejar de sangrar en un par de minutos. Deseche la aguja original y reemplácela con una nueva aguja estéril. Repita los pasos anteriores para la administración intramuscular en un lugar distinto.

7. Una vez que la aguja está en la posición adecuada, presione el émbolo **lenta** y constantemente de modo de inyectar la solución en la forma correcta.
8. Saque la jeringa rápidamente y aplique presión en el lugar con un hisopo con alcohol. Masajee cuidadosamente el lugar mientras lo mantiene presionado, para ayudar a dispersar la solución de Follistim® AQ y así aliviar cualquier malestar.



9. Use la jeringa, la aguja y la ampolla de Follistim® AQ sólo una vez y deséchelas en forma adecuada de acuerdo a las instrucciones de proveedor de atención médica.

Información general sobre Follistim® AQ

- Si se salta u olvida una dosis, no duplique su siguiente dosis. Comuníquese con su proveedor de atención médica para obtener recomendaciones.
- No mezcle Follistim® AQ con ningún otro medicamento en la misma ampolla o en la misma jeringa.

PRESENTACIÓN

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) se suministra como una solución acuosa, estéril en las siguientes concentraciones y envases:

Follistim® AQ en ampolla de dosis única 75 IU/0.5 ml	
Caja de 1	NDC 0052-0308-02
Follistim® AQ en ampolla de dosis única 150 IU/0.5 ml	
Caja de 1	NDC 0052-0309-02

Almacenamiento

Almacene en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta que se vaya a administrar. Luego de ser administrado, el producto puede ser almacenado por la paciente a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta la fecha de vencimiento, o a una temperatura máxima de 25 °C (77 °F) por 3 meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Protéjalo de la luz, mantenga el recipiente en su caja. No lo congele.

Para obtener más detalles acerca de la información presente en este folleto, llame al número 1-866-836-5633.

www.follistim.com

Follistim® es una marca registrada de N.V. Organon.

Sólo



Elaborado para Organon USA Inc.
Roseland, NJ 07068
por Organon (Ireland) Ltd.
Swords, Co. Dublín, Irlanda

Follistim® AQ

(inyección de folitropina beta)

Tenga presente que las siguientes instrucciones son para Follistim® AQ envasado en una ampolla de dosis única, y no deben confundirse con las de Follistim® AQ en cartucho para uso con Follistim Pen®. Antes de continuar, si su médico le recetó Follistim® AQ en cartucho, consulte el folleto de información para la paciente y el folleto INSTRUCCIONES DE USO que se adjunta a dicho producto.

Lea cuidadosamente la información para la paciente antes de comenzar a utilizar Follistim® AQ (inyección de folitropina beta). Esta información no reemplaza las conversaciones con su proveedor de atención médica sobre su enfermedad o tratamiento.

¿Qué es Follistim® AQ?

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) es un medicamento que contiene la hormona foliculoestimulante (FSH, por sus siglas en inglés). La FSH ayuda (estimula) a la producción de óvulos en los ovarios sanos.

¿Para qué se usa Follistim® AQ?

Los médicos que se especializan en el tratamiento de mujeres que tienen problemas para quedar embarazadas utilizan Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) en pacientes que necesitan ayuda médica para tener hijos, porque:

- Tienen problemas con la ovulación (producción y liberación de óvulos). Follistim® AQ no será de ayuda para las mujeres cuyos ovarios no funcionan en lo absoluto (insuficiencia ovárica primaria).
- Están participando en un programa de tecnologías de reproducción asistida (ART, por sus siglas en inglés), como la fecundación *in vitro*, para ayudar a que sus ovarios produzcan más óvulos.

Follistim® AQ deberá ser utilizado sólo en mujeres que buscan quedar embarazadas. Follistim® AQ puede ser uno de varios medicamentos que le serán recetados como parte del programa de tratamiento. Siempre siga las instrucciones de dosificación de su médico cuando se administre Follistim® AQ. Su médico ha individualizado la dosis que se administrará en base a su historia clínica. No cambie su dosis a menos que sea de acuerdo a lo indicado por su médico.

¿Quién no debería usar Follistim® AQ?

No utilice Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) si usted:

- Es alérgica a productos de la FSH humana recombinante (consulte la lista de ingredientes de Follistim® AQ en la parte final de este folleto).
- Presenta insuficiencia ovárica primaria (sus ovarios no funcionan en lo absoluto).
- Está embarazada o cree que puede estarlo.
- Tiene problemas de tiroides o en la glándula suprarrenal no controlados.
- Tiene tumores en los ovarios, mamas, útero, hipotálamo o glándula pituitaria.
- Presenta sangrado vaginal abundante o irregular de origen desconocido.
- Tiene quistes ováricos o un aumento de tamaño de los ovarios que no son consecuencia del síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).
- Es alérgica a la estreptomina o neomicina. Follistim® AQ puede contener rastros de estos antibióticos y podría ocasionar reacciones alérgicas.

Informe a su proveedor de atención médica si usted está amamantando.

Se desconoce si Follistim® AQ se traspaasa a la leche materna.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Follistim® AQ?

Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) y otros productos de la FSH pueden causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).** El síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés) es un problema médico grave que puede presentarse cuando los ovarios son sobreestimulados. En casos aislados ha ocasionado la muerte. El síndrome de hiperestimulación ovárica provoca la acumulación repentina de líquido en el área del estómago y del tórax.

Suspenda el uso de Follistim® AQ y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor intenso en la pelvis (área baja del estómago).
- Náuseas.
- Vómitos.
- Aumento de peso repentino.
- Reducción en la eliminación de orina.

- **Problemas en los pulmones y vasos sanguíneos.** Follistim® AQ y otros productos de la FSH pueden causar graves problemas pulmonares, como líquido en los pulmones, problemas para respirar y empeoramiento del asma. Follistim® AQ y otros productos de la FSH también podrían causar coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos (tromboflebitis), accidentes cerebrovasculares, la pérdida de una extremidad o un coágulo sanguíneo en el pulmón (embolia pulmonar).
- **Partos múltiples.** Follistim® AQ y otros productos de la FSH podrían causar partos múltiples. Su proveedor de atención médica analizará sus probabilidades de tener partos múltiples.

Otros efectos secundarios con Follistim® AQ incluyen dolor de estómago, gases, dolor en la pelvis, náuseas, dolor de mamas, problemas en el lugar de la inyección, inflamación estomacal, dolor de espalda, estreñimiento, dolor de cabeza y dolor en los ovarios. Si usted presenta cualquier efecto secundario que le preocupe, comuníquese con su proveedor de atención médica.

Éstos no son todos los efectos secundarios de Follistim® AQ. Comuníquese inmediatamente con su médico u otro proveedor de atención médica si está experimentando síntomas como un dolor abdominal considerable o si los síntomas se desarrollan algunos días después que se ha administrado la última inyección (consulte: “¿Quién no debería usar Follistim® AQ?”).

¿Cómo debería yo usar Follistim® AQ?

- Utilice Follistim® AQ (inyección de folitropina beta) como se le ha recetado. Su proveedor de atención médica decidirá la dosis de Follistim® AQ más apropiada para usted. Esta dosis puede aumentar o disminuir a medida que su tratamiento avanza, lo cual dependerá del tipo de tratamiento. No cambie la dosis de Follistim® AQ a menos que se lo indique su proveedor de atención médica. Es muy importante que siga exactamente las instrucciones del proveedor de atención médica.
- Follistim® AQ se administra mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) o en un músculo (inyección intramuscular).
- Su proveedor de atención médica le enseñará cómo autoinyectarse. Consulte las “INSTRUCCIONES DE USO” en la parte final de este folleto. No se inyecte Follistim® AQ en casa hasta que su profesional de atención médica le haya enseñado a hacerlo correctamente.

Los cuidados exhaustivos brindados por su proveedor de atención médica son muy importantes. Generalmente, se realizan ecografías de los ovarios con regularidad, al igual que se toman muestras de sangre y orina. Los resultados de estos análisis le permiten a su proveedor de atención médica elegir la dosis correcta para usted de Follistim® AQ cada día. Esto es muy importante. Una dosis muy alta de FSH podría producir problemas poco frecuentes pero graves, como se analizó anteriormente. Los controles constantes de su respuesta al tratamiento con FSH ayudan a su proveedor de atención médica a disminuir sus probabilidades de sobreestimulación ovárica.

- Si utiliza demasiado Follistim® AQ, **comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato.**
- Si presenta un fuerte dolor abdominal comuníquese con su proveedor de atención médica inmediatamente. También comuníquese de inmediato con su proveedor de atención médica si esto ocurre algunos días después que se ha administrado la última inyección.
- No use Follistim® AQ para una afección para la cual no fue recetado.
- No dé Follistim® AQ a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

LEA ESTAS INSTRUCCIONES CUIDADOSAMENTE ANTES DE USAR FOLLISTIM® AQ.

- Antes de comenzar, revise el líquido del recipiente. Si la solución no es transparente e incolora o si tiene partículas, **NO LA USE**. Consulte a su proveedor de atención médica.
- Es probable que la inyección de un medicamento frío ocasione malestar. Por lo tanto, se recomienda que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de administrar la inyección.

QUÉ NECESITARÁ PARA AUTOINYECTARSE

- Utilice sólo la jeringa y las agujas recetadas por su médico.
- Alcohol, bolitas de algodón o gasas o hisopos con alcohol, gasa estéril, jabón antibacteriano y un recipiente de seguridad especial para desechar las agujas u otros suministros usados.
- Una superficie limpia y seca para la preparación de su inyección.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DE FOLLISTIM® AQ

Aviso importante

- Lea estas instrucciones cuidadosamente antes de usar Follistim® AQ.
- Antes de comenzar, revise el líquido del recipiente. Si la solución no es transparente e incolora o si tiene partículas, **NO LA USE**. Consulte a su proveedor de atención médica.
- Es probable que la inyección de un medicamento frío ocasione malestar. Por lo tanto, se recomienda que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de administrar la inyección.

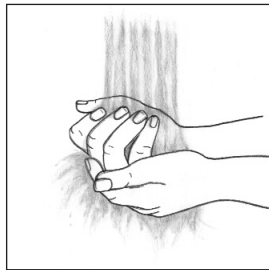
¿Qué necesitará antes de autoinyectarse?

- Utilice sólo la jeringa y las agujas recetadas por su médico.
- Alcohol, bolitas de algodón o gasas o hisopos con alcohol, gasa estéril, jabón antibacteriano y un recipiente de seguridad especial para desechar las agujas u otros suministros usados.
- Una superficie limpia y seca para la preparación de su inyección.

INSTRUCCIONES DE USO

Antes de usar Follistim® AQ (inyección de follitropina beta) por primera vez, lea estas instrucciones cuidadosamente. Mantenga este folleto en un lugar seguro y consúltelo si surgen preguntas.

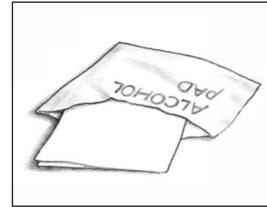
1. Antes de comenzar, lávese las manos minuciosamente con jabón antibacteriano y agua.



2. Quite la tapa plástica de la ampolla y limpie el tapón de goma con un hisopo con alcohol.

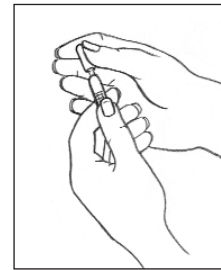


3. Utilice un nuevo hisopo con alcohol para limpiar 2 pulgadas alrededor del lugar de la inyección donde será insertada la aguja, como se lo explicó su proveedor de atención médica (consulte el Paso 6 a continuación).

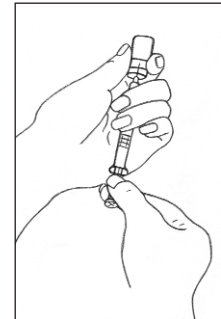


Permita que el alcohol se seque en su piel por al menos un minuto antes de inyectar el medicamento.

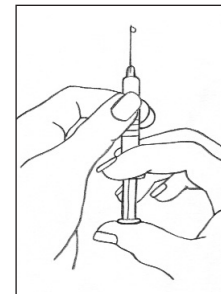
4. a. Coloque una aguja en la jeringa. Quite cuidadosamente la tapa de la aguja y perforo el tapón de goma de la ampolla.



- b. Extraiga el volumen de Follistim® AQ en la jeringa como fue recetado por su proveedor de atención médica.



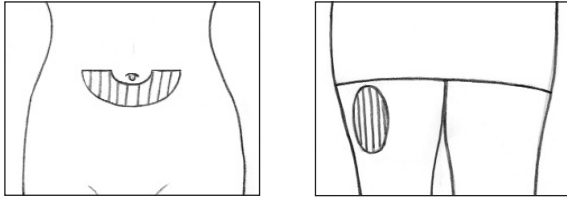
5. Sujete la jeringa apuntando hacia arriba y dele unos golpecitos suaves al costado para hacer que cualquier burbuja de aire suba a la superficie, luego apriete el émbolo suavemente hasta que el aire haya sido eliminado y aparezca una gota de solución de Follistim® AQ en la punta de la aguja.



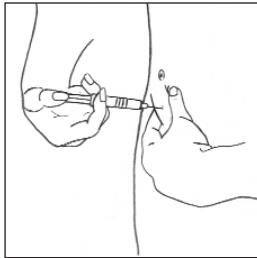
6. Follistim® AQ está diseñado para ser inyectado de forma **SUBCUTÁNEA** o **INTRAMUSCULAR**. Su proveedor de atención médica decidirá qué tipo de inyección es mejor para usted.

a. INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

- Siga cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica para administrar Follistim® AQ de forma subcutánea. El mejor lugar para la **INYECCIÓN SUBCUTÁNEA** es el área justo debajo del ombligo o la parte superior del muslo (parte superior de la pierna).

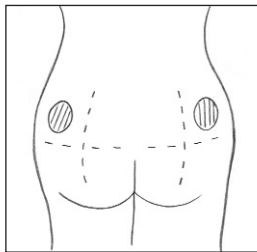


- Cambie el lugar de inyección un poco con cada inyección para disminuir las probabilidades de presentar reacciones en la piel.
- Para la inyección **SUBCUTÁNEA**, pellizque un área grande de la piel con el dedo índice y el pulgar. La aguja debe ser insertada en un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel.

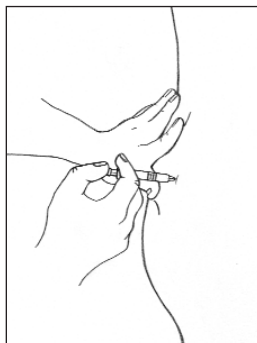


b. INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

- Siga cuidadosamente las instrucciones de su proveedor de atención médica para administrar Follistim® AQ de forma intramuscular. Quizá deba considerar pedir la ayuda de otra persona. El mejor lugar para la inyección **INTRAMUSCULAR** de Follistim® AQ es el cuadrante exterior superior del glúteo. Estirar la piel ayuda a que la aguja entre más fácilmente y empuja el tejido debajo de la piel para que éste no estorbe. Esto ayuda a que la solución se disperse correctamente.

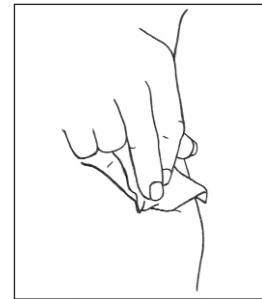


- Primero relaje el músculo cambiando su peso a la pierna opuesta al músculo que inyectará. La aguja para la inyección **INTRAMUSCULAR** debe ser insertada completamente hasta el centro de la aguja, en un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel.



- Tire del émbolo hacia atrás suavemente. Si la aguja está en la posición correcta, será difícil tirar del émbolo hacia atrás. Si entra sangre en la jeringa significa que la punta de la aguja ha penetrado un vaso sanguíneo. Si esto ocurre, retire la jeringa, cubra el lugar de la inyección con un hisopo con alcohol y aplique presión. El lugar debiera dejar de sangrar en un par de minutos. Deseche la aguja original y reemplácela con una nueva aguja estéril. Repita los pasos anteriores para la administración intramuscular en un lugar distinto.

7. Una vez que la aguja está en la posición adecuada, presione el émbolo **lenta** y constantemente de modo de inyectar la solución en la forma correcta.
8. Saque la jeringa rápidamente y aplique presión en el lugar con un hisopo con alcohol. Masajea suavemente el lugar mientras lo mantiene presionado, para ayudar a dispersar la solución de Follistim® AQ y así aliviar cualquier malestar.



9. Use la jeringa, la aguja y la ampolla de Follistim® AQ sólo una vez y deséchelas en forma adecuada de acuerdo a las instrucciones del proveedor de atención médica.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE FOLLISTIM® AQ

- Si se salta u olvida una dosis, no duplique su siguiente dosis. Comuníquese con su proveedor de atención médica para obtener recomendaciones.
- No mezcle Follistim® AQ con ningún otro medicamento en la misma ampolla o en la misma jeringa.

Ingredientes de Follistim® AQ

Follistim® AQ contiene el ingrediente activo folitropina beta. Los ingredientes inactivos incluyen sacarosa, citrato de sodio, L-metionina, polisorbato 20, agua para inyección, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Almacenamiento de Follistim® AQ

Almacene en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta que se vaya a administrar. Luego de ser administrado, el producto puede ser almacenado por la paciente a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta la fecha de caducidad, o a una temperatura máxima de 25 °C (77 °F) por 3 meses o hasta la fecha de caducidad, lo que ocurra primero. Protéjalo de la luz, mantenga el recipiente en su caja. No lo congele.

Este folleto resume la información importante para pacientes sobre Follistim® AQ. Si desea más información, consulte a su proveedor de atención médica. Haga cualquier pregunta que pueda tener antes de comenzar el tratamiento. Para obtener más detalles sobre la información presente en este folleto, llame al 1-866-836-5633 o visite www.follistim.com.

Sólo \mathcal{R}

Follistim® es una marca registrada de N.V. Organon.



Elaborado para Organon USA Inc.
Roseland, NJ 07068
por Organon (Ireland) Ltd.
Swords, Co. Dublín, Irlanda