

FOLLISTIM® AQ Cartridge (follitropin beta injection) Guía de instrucciones

Follistim® AQ Cartridge
(follitropin beta injection) 300 IU, 600 IU, 900 IU
For use only with
Follistim Pen®



No es el tamaño real.

Antes de comenzar

Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas antes de reunir los suministros. Para aplicarse la inyección, necesitará lo siguiente:

- Un FOLLISTIM AQ Cartridge, un lapicero FOLLISTIM Pen® y una nueva aguja para lapicero BD Micro-Fine™ Pen Needle que se proporciona con el cartucho.
- Una superficie limpia y seca, alcohol y motas de algodón, o paños embebidos en alcohol, gasa estéril, jabón antibacterial y un recipiente a prueba de objetos punzantes para desechar los suministros usados.

FOLLISTIM AQ Cartridge es para uso exclusivo con el lapicero FOLLISTIM Pen. Lea atentamente todas las instrucciones antes de utilizar su lapicero FOLLISTIM Pen con FOLLISTIM AQ Cartridge. No hacerlo puede causar la administración de una dosis incorrecta.

Las indicaciones que se proporcionan aquí están abreviadas. Solo debe seguirlas una vez que haya recibido instrucciones detalladas de su profesional de la salud.

Cómo utilizar su FOLLISTIM AQ Cartridge

1. PREPARADOS Prepare el lapicero FOLLISTIM Pen®



Figura 1A

Montaje del lapicero FOLLISTIM Pen

- Retire el capuchón protector del cuerpo del lapicero (Figura 1A) y resérvelo sobre una superficie limpia y seca.
- Desenrosque la totalidad del cuerpo del lapicero del portacartuchos. Coloque el cuerpo del lapicero y el portacartuchos sobre una superficie limpia y seca.



Figura 1B

- Retire FOLLISTIM AQ Cartridge de su paquete y limpie la tapa de goma del cartucho con un paño embebido en alcohol.
- Inserte el cartucho en el portacartuchos (Figura 1B); coloque primero la tapa con borde metálico.



Figura 1C

- Enrosque completamente el cuerpo del lapicero en el portacartuchos que contiene el cartucho insertado (Figura 1C), y asegúrese de que no haya ningún espacio.
- Haga coincidir la flecha (▲) con el centro de la marca de alineación amarilla (■).



Figura 1D

Colocación de la aguja

- Limpie el extremo abierto del portacartuchos con un paño embebido en alcohol.
- Despegue el precinto protector de papel de la aguja para lapicero BD Micro-Fine™ Pen Needle que se encuentra en la tapa externa de la aguja.
- Coloque una nueva aguja para lapicero BD Micro-Fine Pen Needle después de haberse asegurado de que FOLLISTIM AQ Cartridge esté en el lapicero FOLLISTIM Pen.
- Empuje el extremo del portacartuchos dentro del portaagujas protector externo.
- Enrósqelos hasta que queden bien unidos (Figura 1D).

Su lapicero FOLLISTIM Pen ya está ensamblado y cargado. Recuerde:

1. Nunca toque la aguja y nunca deje una aguja destapada sobre ninguna superficie.
2. Debe usar una nueva aguja para lapicero BD Micro-Fine Pen con cada inyección.

Lea la [Información para el paciente o Patient Information](#) de Follistim AQ Cartridge que se adjunta y coméntela con su médico. [La Información de prescripción o Prescribing Information](#) para médicos también está disponible.

2. LISTOS Prepárese para la inyección y seleccione su dosis



Figura 2A



Figura 2B



Figura 2C



Figura 2D

Preparación para la inyección

- Utilice un paño embebido en alcohol para desinfectar un área de aproximadamente 2 pulgadas de piel en donde se introducirá la aguja. Los mejores lugares para aplicar la inyección son justo por debajo del ombligo o la zona superior externa del muslo.
- Retire suavemente el portaagujas protector externo, deje el capuchón protector interno en su lugar (Figura 2A), y resérvelo. No deseche el portaagujas protector externo.
- Retire cuidadosamente el capuchón protector interno (Figura 2B) y deséchelo. No toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie mientras se encuentra destapada.
- Sostenga el lapicero FOLLISTIM Pen con la aguja hacia arriba. Golpee suavemente el portacartuchos con el dedo para que las burbujas de aire suban a la parte superior de la aguja.

Selección de la dosis

- Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección.
- Debe observar una gota del medicamento en la punta de la aguja (Figura 2C). Si no hay ninguna gota, repita el paso anterior; de lo contrario, es posible que no reciba la dosis correcta.
- Si ya ha utilizado FOLLISTIM AQ Cartridge y necesita aplicarse otra dosis, coloque una nueva aguja para lapicero BD Micro-Fine Pen Needle y espere a que se forme una gota en la punta de la aguja. Si no hay ninguna gota, repita los 2 pasos anteriores.
- Para dosis de 50 unidades internacionales (UI) hasta 450 UI, gire la perilla de dosificación hasta que la dosis correcta coincida con los marcadores de dosis en cada lado del visor de dosificación (Figura 2D).
- Si al girar la perilla se pasa de su dosis, no gire la perilla de dosificación en el sentido contrario (no dañará el lapicero, pero se perderá medicamento). Continúe girando hasta que pase la marca de 450 UI, hasta que no gire más. La perilla de dosificación debe moverse libremente.
- Presione el botón de inyección lo que más se pueda. Comience a girar la perilla desde "0" hacia arriba hasta alcanzar la dosis correcta.



Ahora está preparado para completar la inyección. Recuerde:

1. Nunca intente corregir un error de indicación de dosis cuando la aguja se encuentra en su piel. Esto puede ocasionar una dosis incorrecta.
2. Si la dosis recetada excede la dosis administrable del lapicero FOLLISTIM Pen o excede la cantidad que queda en el cartucho, necesitará aplicarse más de una inyección.

3. INYECTAR Inyecte su FOLLISTIM AQ Cartridge



Figura 3A

- Pellizque el área de la piel desinfectada entre 2 dedos.
- Con la otra mano, introduzca toda la aguja del lapicero directamente en la piel a un ángulo de 90° (Figura 3A).
- Presione el botón de inyección hasta el fondo. Espere 5 segundos. En el centro del visor de dosificación debe aparecer un punto al lado del "0". Si no ve un "0" allí, siga las instrucciones que se brindan a continuación.*
- Retire la aguja de la piel rápidamente y presione con un paño embebido en alcohol sobre el lugar de inyección.
- Continúe manteniendo la presión y masajee suavemente el lugar.

* Si el número en el visor de dosificación no indica "0" y no puede presionar el botón de inyección hasta el fondo, no intente forzar el botón para que baje. Su FOLLISTIM AQ Cartridge probablemente esté vacío. Esto significa que no ha recibido la dosis completa. No ajuste el indicador en la escala de dosificación. El número en el visor de dosificación es la cantidad que necesita para completar la dosis recetada. Anote este número. Retire la aguja y deséchela en forma adecuada. Reinicie el visor de selección en "0" girando la perilla de dosificación hasta pasarse de la marca de 450 UI, lo máximo que pueda girarse, y presione el botón de inyección hasta el fondo. Para completar su dosis de FOLLISTIM AQ Cartridge, elija un nuevo lugar de inyección y repita todas las instrucciones hasta llegar a este paso.



¡Su inyección está completa!

Almacenamiento y eliminación: cada aguja para lapicero sirve solo para una inyección. Inmediatamente después de la inyección, retire y deseche la aguja para lapicero usada. La aguja para lapicero debe retirarse del lapicero FOLLISTIM Pen® antes de guardarlo.

Lea la [Información para el paciente o Patient Information](#) de Follistim AQ Cartridge que se adjunta y coméntela con su médico. [La Información de prescripción o Prescribing Information](#) para médicos también está disponible.

PATIENT INFORMATION

Follistim® (Fol'-lis-tim) AQ Cartridge (follitropin beta) injection for subcutaneous use

Read this Patient Information before you start using Follistim® AQ Cartridge and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is Follistim AQ Cartridge?

Follistim AQ is a prescription medicine that contains follicle-stimulating hormone (FSH). The medicine is taken with the Follistim Pen®.

Follistim AQ Cartridge is used:

In women:

- to help healthy ovaries to develop (mature) and release eggs
- as part of treatment programs that use special techniques (skills) to help women get pregnant by causing their ovaries to produce more mature eggs

In men:

- to help bring about the production and development of sperm

Who should not use Follistim AQ Cartridge?

Do not start using Follistim AQ Cartridge if you are a Woman or Man who:

- is allergic to recombinant human FSH products
- has a high level of FSH in your blood indicating that your ovaries (women only) or testes (men only) may be permanently damaged and do not work at all
- has uncontrolled thyroid, pituitary, or adrenal gland problems
- is allergic to streptomycin or neomycin (types of antibiotics)
- has a tumor of the hypothalamus, pituitary gland, breast, uterus (women only), ovary (women only), or testis (men only)

Do not start using Follistim AQ Cartridge if you are a Woman who:

- is pregnant or think you may be pregnant
- has heavy or irregular vaginal bleeding and the cause is not known
- has ovarian cysts or enlarged ovaries, not due to polycystic ovary syndrome (PCOS)

Talk to your healthcare provider before taking this medicine if you have any of the conditions listed above.

Before you use Follistim AQ, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an increased risk of blood clots (thrombosis)
- have ever had a blood clot (thrombosis), or anyone in your immediate family has ever had a blood clot (thrombosis)
- had stomach (abdominal) surgery
- had twisting of your ovary (ovarian torsion)
- had or have a cyst in your ovary
- have polycystic ovary disease
- have any other medical conditions
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if the medicine in Follistim AQ Cartridge passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take Follistim AQ Cartridge or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines may affect how Follistim AQ Cartridge works. Follistim AQ Cartridge may also affect how your other medicines work. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use Follistim AQ Cartridge?

- Be sure that you read, understand, and follow the "Patient Instructions for Use" that come with Follistim AQ Cartridge.
- Use Follistim AQ Cartridge exactly as your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider will tell you how much Follistim AQ Cartridge to use, how to inject it, and how often it should be injected.
- Do not inject Follistim AQ Cartridge at home until your healthcare provider has taught you the right way to put the cartridge and pen device together and to inject yourself.
- Do not mix any other medicines into the cartridge.
- Do not change your dose of Follistim AQ Cartridge unless your healthcare provider tells you to.
- Call your healthcare provider immediately if you use too much Follistim AQ Cartridge.
- If you miss or forget to take a dose, do not double your next dose. Ask your healthcare provider for instructions.
- Use Follistim AQ Cartridge only with the Follistim Pen.
- Do not use the Follistim Pen if you are blind or visually impaired unless you have assistance from an individual with good vision who is trained in the right way to use the pen.
- Do not re-use the BD Micro-Fine™ Pen Needle.
- Your healthcare provider will do blood and urine hormone tests while you are taking Follistim AQ Cartridge. Make sure you follow-up with your healthcare provider to have your blood and urine tested when told to do so.

Women:

- Your healthcare provider may do ultrasound scans of your ovaries. Make sure you follow-up with your healthcare provider to have your ultrasound scans.

Men:

- Your healthcare provider may test your semen while you are taking Follistim AQ Cartridge. Make sure you follow-up with your healthcare provider to give a semen sample for testing.

What are the possible side effects of Follistim AQ Cartridge?

Side effects are grouped by how serious they are and how often they may happen.

Serious side effects include:**In women:**

- Ovarian enlargement
- Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). OHSS is a serious medical problem that can happen when the ovaries are over stimulated. In rare cases it has caused death. OHSS causes fluid to build up suddenly in your stomach and chest areas and can cause blood clots to form.
- Lung problems. Follistim AQ Cartridge can cause you to have fluid in your lungs (atelectasis) and trouble breathing (acute respiratory distress syndrome).
- Blood clots. Follistim AQ Cartridge may increase your chance of having blood clots in your blood vessels. Blood clots can cause:
 - blood vessel problems (thrombophlebitis)
 - stroke
 - loss of your arm or leg
 - blood clot in your lungs (pulmonary embolus)
 - heart attack
- Ovarian torsion. Follistim AQ Cartridge may increase the chance of twisting of the ovaries in women with certain conditions such as OHSS, pregnancy and previous abdominal surgery. Twisting of the ovary could cause the blood flow to the ovary to be cut off.
- Pregnancy and birth of multiple babies. Having a pregnancy with more than one baby at a time increases the health risk for you and your babies. Discuss your chances of multiple births with your healthcare provider.
- Birth defects. A woman's age, certain sperm problems, genetic background of both parents and a pregnancy with multiple babies can increase the chance that your baby might have birth defects.
- Ectopic pregnancy (pregnancy outside of the womb). The chance of a pregnancy outside of the womb is increased in women with damaged fallopian tubes.
- Miscarriage. The chance of loss of an early pregnancy may be increased in women who have difficulty with becoming pregnant at all.

Call your healthcare provider right away if you develop any of the following:

- pain in your lower stomach area
- nausea
- vomiting
- weight gain
- diarrhea
- decreased urine output
- trouble breathing
- any other unusual symptoms that concern you

The most common side effects of Follistim AQ Cartridge include:**In women:**

- headache
- nausea
- stomach pain
- discomfort or pain in the lower stomach area
- cyst (closed sac) in the ovary
- feeling tired

In men:

- headache
- pain at the injection site
- bruising, swelling or redness at the injection site
- breast enlargement
- acne
- testicular cyst

These are not all the possible side effects of Follistim AQ Cartridge. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your healthcare provider immediately if you get worsening or strong pain in the lower stomach area (abdomen). Also, call your healthcare provider immediately if this happens some days after the last injection has been given.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Follistim AQ Cartridge?

- Store Follistim AQ Cartridge in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until the expiration date.
- Follistim AQ can be stored at or below 25°C (77°F) for 3 months or until the expiration date, whichever comes first. Once the rubber inlay of the Follistim AQ Cartridge has been pierced by a needle, the product may be stored only for a maximum of 28 days at 2°C to 25°C (36°F to 77°F).
- Keep Follistim AQ Cartridge away from light.
- Do not freeze.

Keep Follistim AQ Cartridge and all medicines out of the reach of children.

General information about Follistim AQ Cartridge

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information leaflet. Do not use Follistim AQ for a condition for which it was not prescribed. Do not give Follistim AQ Cartridge to other people, even if they have the same condition that you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about Follistim AQ Cartridge. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about Follistim AQ Cartridge that is written for healthcare professionals.

For more information, go to www.follistim.com or call 1-844-674-3200.

What are the ingredients in Follistim AQ Cartridge?

Active ingredient: follitropin beta

Inactive ingredients: benzyl alcohol NF-10 mg/mL (preservative), methionine, polysorbate 20, sodium citrate, sucrose, Water for Injection. Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide are used to adjust the pH.

Manufactured by: Organon USA LLC, a subsidiary of
 ORGANON & Co.,
Jersey City, NJ 07302, USA

U.S. License No. 2331

BD, BD Logo and BD Micro-Fine are trademarks of Becton, Dickinson and Company.

For patent information: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2024 Organon group of companies. All rights reserved.

Revised: 2/2024

usppi-og8328-SOi-2402r001

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Follistim® (Fol'-lis-tim) AQ Cartridge (follitropin beta injection) for subcutaneous use

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a usar Follistim® AQ Cartridge y cada vez que reciba un nuevo surtido. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza las conversaciones con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento.

¿Qué es Follistim AQ Cartridge?

Follistim AQ es un medicamento recetado que contiene la hormona foliculoestimulante (FSH). El medicamento se administra con el lapicero Follistim Pen®.

Follistim AQ Cartridge se utiliza:

En las mujeres:

- para ayudar a los ovarios sanos a desarrollar (madurar) y liberar óvulos
- como parte de programas de tratamiento que usan técnicas (destrezas) especiales para ayudar a las mujeres a quedar embarazadas, haciendo que sus ovarios produzcan más óvulos maduros

En los hombres:

- para ayudar a lograr la producción y el desarrollo del esperma

¿Quiénes no pueden usar Follistim AQ Cartridge?

No comience a usar Follistim AQ Cartridge si usted es una mujer o un hombre que:

- es alérgico(a) a productos de FSH humana recombinante
- tiene un alto nivel de FSH en la sangre, lo que indica que sus ovarios (solo mujeres) o sus testículos (solo hombres) pueden estar dañados de forma permanente y no funcionar del todo
- tiene problemas no controlados de tiroides, hipófisis o de la glándula suprarrenal
- es alérgico(a) a la estreptomina o la neomicina (tipos de antibióticos)
- tiene un tumor del hipotálamo, glándula pituitaria, mama, útero (solo mujeres), ovario (solo mujeres) o de los testículos (solo hombres)

No comience a usar Follistim AQ Cartridge si usted es una mujer que:

- está embarazada o cree que podría estarlo
- tiene sangrado vaginal irregular o fuerte y se desconoce la causa
- tiene quistes ováricos u ovarios agrandados cuya causa no es el síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Hable con su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento si tiene alguna de las afecciones indicadas anteriormente.

Antes de usar Follistim AQ, informe a su proveedor de atención médica todas las afecciones médicas, incluso si usted:

- tiene un mayor riesgo de formación de coágulos de sangre (trombosis)
- alguna vez ha tenido un coágulo de sangre (trombosis) o alguien en su familia cercana alguna vez ha tenido un coágulo de sangre (trombosis)
- se sometió a cirugía del estómago (abdominal)
- tuvo torsión ovárica
- tuvo o tiene un quiste en el ovario
- tiene enfermedad de ovario poliquístico
- tiene otras afecciones médicas
- si está amamantando o tiene pensado amamantar. Se desconoce si el medicamento en Follistim AQ Cartridge pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomar Follistim AQ Cartridge o amamantar. Usted no debe hacer ambos.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar la manera en que Follistim AQ Cartridge funciona. Además, Follistim AQ Cartridge puede afectar el funcionamiento de sus otros medicamentos. Haga una lista de ellos y muéstresela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

¿Cómo debo usar Follistim AQ Cartridge?

- Asegúrese de leer, comprender y seguir las "Instrucciones de uso del paciente" que vienen con Follistim AQ Cartridge.
- Use Follistim AQ Cartridge exactamente como su proveedor de atención médica le indique.
- Su proveedor de atención médica le dirá cuánto Follistim AQ Cartridge usar, cómo inyectarlo y con qué frecuencia debe inyectarse.
- No se inyecte Follistim AQ Cartridge en su hogar hasta que su proveedor de atención médica le enseñe la manera correcta de colocar el dispositivo de cartucho y lapicero juntos y cómo administrarse la inyección usted mismo(a).
- No agregue otros medicamentos al cartucho.
- No cambie su dosis de Follistim AQ Cartridge, a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si usted usa demasiado Follistim AQ Cartridge.
- Si omite o si olvida una dosis, no duplique su próxima dosis. Consulte a su proveedor de atención médica para obtener instrucciones.
- Follistim AQ Cartridge es para uso exclusivo con el lapicero Follistim Pen.
- No use el lapicero Follistim Pen si usted es ciego o tiene problemas visuales, a menos que usted cuente con la ayuda de un individuo con buena visión que esté capacitado en la forma correcta de usar el lapicero.
- No vuelva a usar la aguja del lapicero BD Micro-Fine™ Pen.
- Su proveedor de atención médica le hará análisis de hormonas de sangre y orina mientras está tomando Follistim AQ Cartridge. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para hacerse análisis de sangre y orina cuando se le indique.

Mujeres:

- Su proveedor de atención médica puede hacer ecografías de sus ovarios. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para realizarse ecografías.

Hombres:

- Su proveedor de atención médica puede ordenar análisis de su semen mientras está usando Follistim AQ Cartridge. Asegúrese de hacer un seguimiento con su proveedor de atención médica para proporcionar una muestra de semen para análisis.

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

Los efectos secundarios se clasifican según su gravedad y la frecuencia con la que pueden suceder.

Los efectos secundarios graves incluyen:**En las mujeres:**

- Agrandamiento de los ovarios
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). El OHSS es un problema médico grave que puede suceder cuando los ovarios son sobreestimulados. En raros casos, ha causado la muerte. El OHSS hace que se acumule líquido de forma repentina en el estómago y en las áreas del pecho, lo que puede provocar la formación de coágulos de sangre.
- Problemas pulmonares. Follistim AQ Cartridge puede hacer que tenga líquido en sus pulmones (atelectasia) y dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda).
- Coágulos de sangre. Follistim AQ Cartridge puede aumentar su probabilidad de tener coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos. Los coágulos de sangre pueden causar:
 - problemas de los vasos sanguíneos (tromboflebitis)
 - accidente cerebrovascular
 - pérdida de un brazo o una pierna
 - coágulo de sangre en los pulmones (embolia pulmonar)
 - ataque cardíaco
- Torsión ovárica. Follistim AQ Cartridge puede aumentar la probabilidad de torsión de los ovarios en mujeres con ciertas afecciones tales como OHSS, embarazo y cirugía abdominal anterior. La torsión de los ovarios podría hacer que el flujo de sangre hacia el ovario se vea interrumpido.
- El embarazo y el nacimiento de múltiples bebés. Un embarazo con más de un bebé a la vez aumenta el riesgo de salud para usted y sus bebés. Analice sus probabilidades de tener nacimientos múltiples con su proveedor de atención médica.
- Defectos congénitos. La edad de la mujer, ciertos problemas de espermatozoides, los antecedentes genéticos de ambos padres y un embarazo con múltiples bebés pueden aumentar las probabilidades de que su bebé pudiera tener defectos congénitos.
- Embarazo ectópico (embarazo fuera de la matriz). La probabilidad de un embarazo fuera de la matriz es mayor en mujeres con daño en las trompas de Falopio.
- Aborto espontáneo. La probabilidad de pérdida de un embarazo temprano puede ser mayor en mujeres con dificultades para quedar embarazadas.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes:

- dolor en la parte inferior del estómago
- náuseas
- vómitos
- aumento de peso
- diarrea
- disminución de la diuresis
- dificultad para respirar
- cualquier síntoma atípico que le genere preocupación

Los efectos secundarios más frecuentes de Follistim AQ Cartridge incluyen:**En las mujeres:**

- dolor de cabeza
- náuseas
- dolor de estómago
- molestia o dolor en la zona inferior del estómago
- quiste (saco cerrado) en el ovario
- sensación de cansancio

En los hombres:

- dolor de cabeza
- erupciones en el lugar de la inyección
- moretones, hinchazón o enrojecimiento en el lugar de la inyección
- agrandamiento de las mamas
- acné
- quistes testiculares

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Follistim AQ Cartridge. Para obtener más información, consulte al proveedor de atención médica o al farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si experimenta un empeoramiento o un fuerte dolor en la parte inferior del estómago (abdomen). Además, comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si esto sucede algunos días después de administrarse la última inyección.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene efectos secundarios que le causan molestias o no desaparecen.

Llame a su médico para que lo aconseje sobre los efectos secundarios. Puede informar a la FDA sobre los efectos secundarios al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar el Follistim AQ Cartridge?

- Guarde el Follistim AQ Cartridge en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta la fecha de vencimiento.
- Follistim AQ puede almacenarse a o por debajo de 25 °C (77 °F) durante 3 meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Una vez que la tapa de goma de Follistim AQ Cartridge haya sido perforada por una aguja, el producto solo puede almacenarse durante un máximo de 28 días a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (entre 36 °F y 77 °F).
- Mantenga el Follistim AQ Cartridge lejos de la luz.
- No lo congele.

Mantenga el Follistim AQ Cartridge y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre Follistim AQ Cartridge

En ciertas ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los mencionados en el folleto informativo del paciente. No utilice Follistim AQ para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé Follistim AQ Cartridge a otras personas, aún si tienen la misma afección que usted tiene. Puede hacerles daño.

Este folleto informativo del paciente resume la información más importante acerca de Follistim AQ Cartridge. Si desea obtener más información, consulte con su proveedor de cuidados de la salud. Puede consultar con el farmacéutico o con su proveedor de atención médica para obtener mayor información sobre Follistim AQ Cartridge impresa para los profesionales de atención médica.

Para obtener más información, visite www.follistim.com o llame al 1-844-674-3200.

¿Cuáles son los ingredientes de Follistim AQ Cartridge?

Ingrediente activo: folitropina beta

Ingredientes inactivos: se utiliza alcohol bencílico NF-10 mg/ml (conservante), metionina, polisorbato 20, citrato de sodio, sacarosa, agua para inyección. Para regular el pH, se utilizan ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

Fabricado por: Organon USA LLC, una subsidiaria de
 ORGANON & Co.,
Jersey City, NJ 07302, EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 2331

BD, el logotipo de BD y BD Micro-Fine son marcas registradas de Becton, Dickinson and Company.

Para obtener información sobre patentes: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2024 Grupo de empresas Organon. Todos los derechos reservados.

Revisado: 2/2024

usppi-og8328-SOi-2402r001

INSTRUCTIONS FOR USE
FOLLISTIM® (Fol'-lis-tim) AQ Cartridge
(follitropin beta)
injection, for subcutaneous use

Read this Instructions for Use before you start using FOLLISTIM® AQ Cartridge and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

Important Information

- FOLLISTIM AQ Cartridge is injected subcutaneously (beneath the skin) only.
- FOLLISTIM AQ Cartridge is for single-patient-use only.
- FOLLISTIM AQ Cartridge is used with FOLLISTIM Pen (supplied separately).
- FOLLISTIM Pen is not recommended for use by the blind or visually impaired without the help of a person trained to use the injection device.
- Learn about all of the parts of the FOLLISTIM Pen (See Figure 1), FOLLISTIM AQ Cartridge (See Figure 2) and the BD Micro-Fine™ Pen Needle (See Figure 3).
- The BD Micro-Fine™ Pen Needle is for use only with the FOLLISTIM AQ Cartridge. Each needle is for 1 injection only.
- Do not add any other medicine to the FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Be very careful when handling the needle. If you are giving an injection to another person, accidental needle sticks with used needles can cause serious infections or infections that may lead to death.

Storing FOLLISTIM AQ Cartridge

- Store unused FOLLISTIM AQ Cartridge in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) until the expiration date.
- If needed, FOLLISTIM AQ Cartridge can be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for 3 months or until the expiration date, whichever comes first.
- After first use, store FOLLISTIM AQ Cartridge either in the refrigerator or at room temperature between 36°F to 77°F (2°C to 25°C). Throw away after 28 days, even if there is still medicine in the FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Keep FOLLISTIM AQ Cartridge in the original carton to protect from light.
- Do not freeze.



Figure 1. FOLLISTIM Pen and its Parts

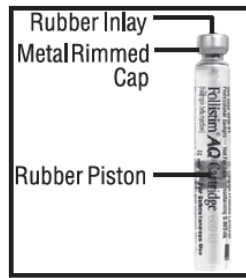


Figure 2. Parts of FOLLISTIM AQ Cartridge

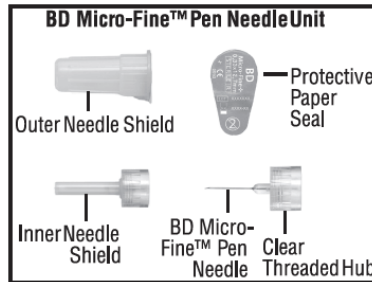


Figure 3. Parts of BD Micro-Fine Pen Needle Unit

A. Getting Ready

- Remove the FOLLISTIM AQ Cartridge out of the refrigerator.
- Injecting cold medicine can cause discomfort at the injection site. Allow the FOLLISTIM AQ Cartridge to reach room temperature before injecting.
- Check the liquid in the cartridge to make sure it is clear and colorless. **Do not use**, if the liquid is not clear and colorless or has particles in it.
- **Gather the supplies you will need for your injection. You will need:**
 - a clean dry surface
 - FOLLISTIM Pen
 - FOLLISTIM AQ Cartridge
 - BD Micro-Fine Pen Needle
 - alcohol pads
 - cotton balls or sterile gauze
 - a puncture-proof container to throw away the used cartridge and needle
- Wash your hands with soap and water and dry them before you use FOLLISTIM Pen and when you replace the cartridge.

B. Loading the FOLLISTIM Pen with the FOLLISTIM AQ Cartridge

- Hold the FOLLISTIM Pen Body firmly with one hand. With the other hand, pull the Protective Cap straight off with your other hand (See Figure 4). Put the cap aside on a clean, dry surface.



Figure 4

- Unscrew the Pen Body from the Cartridge Holder (See Figure 5). Place the Cartridge Holder and the Pen Body aside.

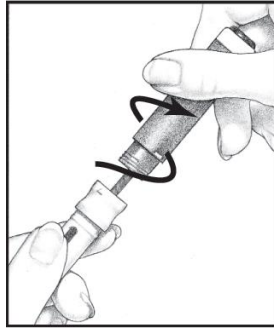


Figure 5

- Take the FOLLISTIM AQ Cartridge out of the package. Clean the rubber inlay on the cartridge with an alcohol pad. Put the FOLLISTIM AQ Cartridge into the Cartridge Holder (See Figure 6). The metal rimmed cap goes in first.

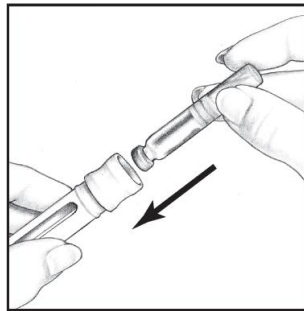


Figure 6

- Insert the Pen Body into the Cartridge Holder. The black rod must press against the Rubber Piston on the cartridge. Screw the Pen Body fully onto the Cartridge Holder (See Figure 7). Make sure there is no gap between the Pen Body and the Cartridge Holder. The arrow (▲) on the Cartridge Holder should point to the middle of the yellow alignment mark (■) on the Pen Body.

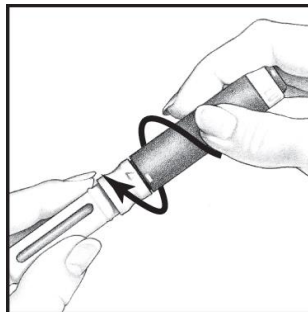


Figure 7

- Clean the open end of the Cartridge Holder with an alcohol pad (See Figure 8).

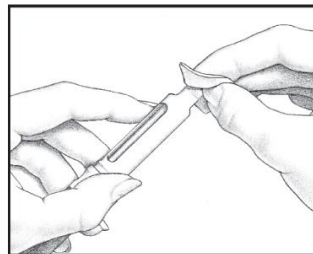


Figure 8

- Pick up a new BD Micro-Fine Pen Needle that is in its Outer Needle Shield. Peel off the protective paper seal (See Figure 9). **Do not** touch the needle. **Do not** place the open needle on any surface. **Use only the BD Micro-Fine 0.33 mm × 12.7 mm (29G) Pen Needles as supplied with the FOLLISTIM AQ Cartridge.**
- Use a new BD Micro-Fine Pen Needle with each injection. Never reuse a needle. Attach a new BD Micro-Fine Pen Needle after you make sure there is a FOLLISTIM AQ Cartridge in the Cartridge Holder.

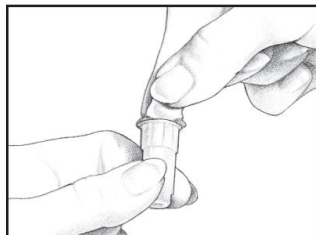


Figure 9

- Hold the Outer Needle Shield firmly in one hand while holding the Cartridge Holder firmly in the other hand. Push the end of the Cartridge Holder into the Outer Needle Shield. Screw them tightly together (See Figure 10). Place your FOLLISTIM Pen aside.

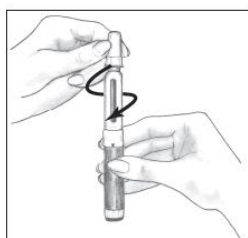


Figure 10

C. Preparing the Injection Site

- When giving a subcutaneous injection, follow your healthcare provider's instructions about changing the site for each injection. This will help lower your chances of having a skin reaction.
- **Do not** inject FOLLISTIM AQ Cartridge into an area that is tender, red, bruised, or hard.
- The recommended sites for injecting FOLLISTIM AQ Cartridge are:
 - just below your belly button (navel) (See Figure 11)

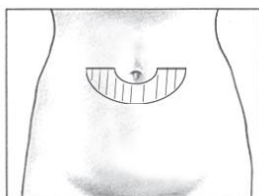


Figure 11

- the upper outer area of your thigh (See Figure 12)

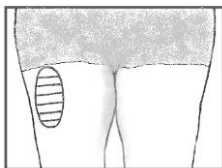


Figure 12

- Choose an injection site. Clean the skin at the injection site with an alcohol wipe. Clean about two inches around the injection site where the needle will be inserted. Do not touch the cleaned area of skin.

D. Dialing the Dose Before You Give the Injection

- Your healthcare provider will decide on the dose of FOLLISTIM AQ Cartridge to be given. This dose may be increased or decreased as your treatment progresses depending on your individual type of treatment.

- FOLLISTIM AQ Cartridge using FOLLISTIM Pen can be injected subcutaneously (beneath the skin) in prescribed doses from 50 International Units (IU) up to 450 IU, in marked 25 IU increments. The Dosage Scale on the Pen has numbers and audible clicks to help you set the correct dose.
- Hold the FOLLISTIM Pen and pull off the outer needle shield. Leave the Inner Needle Shield in place over the needle attached to the Pen (See Figure 13). Do not throw away the Outer Needle Shield, you will need it later when you throw away the needle.

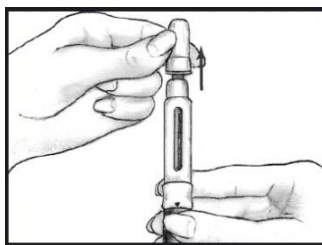


Figure 13

- Carefully remove the Inner Needle Shield and throw it away (discard) (See Figure 14). **Do not** touch the needle or let the needle touch any surface while uncapped.

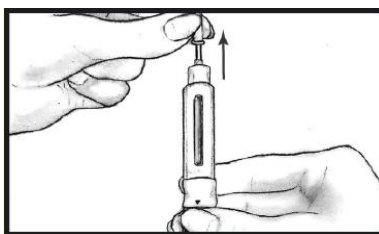


Figure 14

- Hold the FOLLISTIM Pen with the needle pointing upwards. Tap the Cartridge Holder gently with your finger to help air bubbles rise to the top of the needle. The small amount of air bubbles will not affect the amount of medicine you receive.
- With an unused cartridge loaded:
 1. Dial the Dosage Knob until you hear 1 click. With the needle pointing upwards, push in the Injection Button.
 2. Look for a droplet of medicine at the tip of the needle (See Figure 15). If you see the droplet, then you can dial in your dose.
 3. If you do **not** see a droplet, repeat number 1 (above) until you see droplet.

You must **make sure you see a droplet** of medicine (**check the flow of medicine**) or you may **not** inject the correct dose amount.

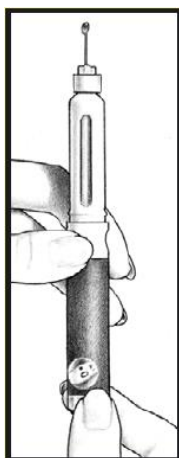


Figure 15

- With a partially used cartridge, to give yourself another dose of medicine you will need to attach a new BD Micro-Fine Pen Needle and look for a droplet forming at the tip of the needle (See Figure 15). If you see a droplet, then you can dial in your dose.

If **no** droplet:

1. Dial the Dosage Knob until you hear one click. With the needle pointing upwards, push in the Injection Button.
 2. Look for a droplet at the tip of the needle. If you see the droplet, then you can dial in your dose.
- Your FOLLISTIM AQ Cartridge should be one of the following:
 - Silver Metal Cap – 300 international units
 - Gold Metal Cap – 600 international units
 - Blue Metal Cap – 900 international units

If you do **not** have one of the cartridges above, please contact your healthcare provider.

- For doses of 50 IU up to 450 IU, turn the Dosage Knob until the correct dosage aligns with the dosage markers on each side of the Dosage Window (See Figure 16).

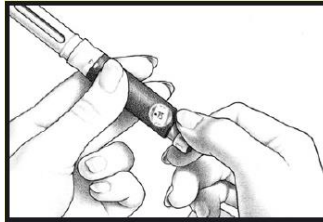


Figure 16

- If by mistake you dial past the correct dose number, **do not** try to turn the Dosage Knob backward to fix the mistake. Continue to turn the Dosage Knob in the same direction past the 450 IU mark, as far as it will turn. The Dosage Scale must move freely. Push the Injection Button in all the way (See Figure 17). Start to dial again starting from "0" upwards. By following these directions, you will not lose any medicine from the FOLLISTIM AQ Cartridge (See "Checking the Medicine Level Remaining").

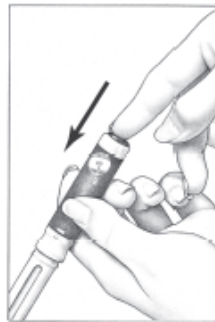
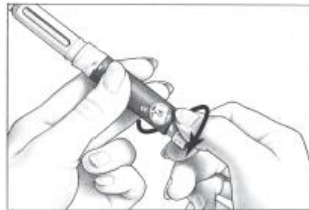


Figure 17

- If you turn the Dosage Knob backward to correct the mistake, it will not damage the FOLLISTIM Pen, but you will lose some medicine from the FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Never dial your dose or try to correct a dialing mistake when the needle is still in your skin. You may receive an incorrect dose.
- If your prescribed dose is more than the deliverable dose of FOLLISTIM Pen or more than the amount remaining in the cartridge, you will need to give yourself more than 1 injection.

E. Giving Yourself an Injection

- Pinch a fold of skin at the cleaned injection site with one hand. **Do not** touch the cleaned area of skin.
- With the other hand hold the FOLLISTIM Pen with FOLLISTIM AQ Cartridge loaded and BD Micro-Fine Needle. Use a quick “dart-like” motion to insert the needle straight up and down (90° angle).
- Press the injection button all the way in to make sure you give yourself a full injection (See Figure 18). Wait for 5 seconds before pulling the needle out of the skin. The middle of the Dosage Window should display a dot next to the "0".



Figure 18

If the injection button does **not** push in all the way, and the number in the Dosage Window does not read "0", it means there is not enough medicine left in the cartridge to complete your prescribed dose. The number in the Dosage Window will give you the amount of medicine needed to complete your dose. Write this number down. This will be the number you dial for the completion of your dose. **Start over** with a new FOLLISTIM AQ Cartridge and a new needle and follow all the instructions up to this step (See “Giving Yourself an Injection”). Make sure you choose a different injection site to complete your prescribed dose of medicine FOLLISTIM AQ Cartridge.

- Remove the BD Micro-Fine Needle from your skin and firmly press down on the injection site with an alcohol swab. Be very careful when handling the needle. If you are giving an injection to another person, accidental needle sticks with used needles can cause serious infections or infections that may lead to death.
- Carefully follow these instructions. Place the Outer Needle Shield on a flat table surface with the opening pointing up. The opening of the Outer Needle Shield is the wider end with the rim. Without holding on to the Outer Needle Shield, carefully insert the needle (attached to the FOLLISTIM Pen) straight into the center of the opening of the Outer Needle Shield and push down firmly (See Figure 19). Be sure the Outer Needle Shield is completely covering the entire needle.

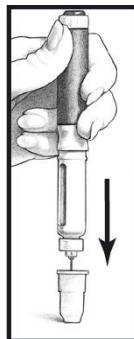


Figure 19

- Grip the Outer Needle Shield carefully and use it to unscrew the needle from the Cartridge Holder (See Figure 20).

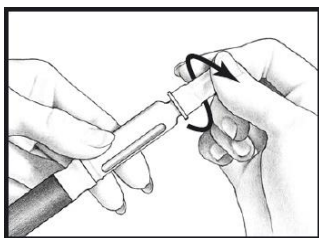


Figure 20

- Throw away the Outer Needle Shield with the used needle right away. Do not throw away in a trash can. (See “How Do I Throw Away Used Cartridges and Needles?”)
- If there is medicine left in the FOLLISTIM AQ Cartridge for more injections, put the Pen Cap back on the Pen Body and store your FOLLISTIM Pen in a safe place in the refrigerator (not in the freezer) or at room temperature. Never store the FOLLISTIM Pen with a needle attached to it.
- Unscrew the Pen Body from the Cartridge Holder with the **empty** FOLLISTIM AQ Cartridge (See Figure 21).

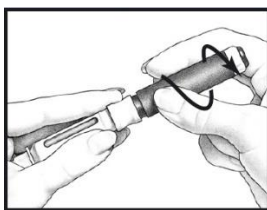


Figure 21

- Remove the empty FOLLISTIM AQ Cartridge from the Cartridge Holder (See Figure 22). Safely, throw away (dispose of) the empty FOLLISTIM AQ Cartridge right away. **Do not** put the cartridge in your household trash. (See “How Do I Throw Away Used Cartridges and Needles?”)

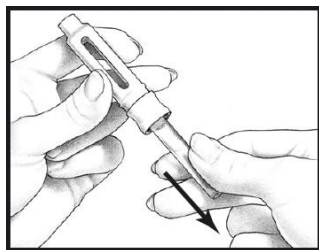


Figure 22

F. Checking the Medicine Level Remaining

For women and men:

Have your healthcare provider advise you of the number of prescribed doses that are in the full unused FOLLISTIM AQ Cartridge.

- **Do not** use the cartridge beyond the advised number of doses. Otherwise, there may not be enough medicine for your prescribed dose.

For women only:

- Keep a FOLLISTIM Pen Treatment Diary as follows:
 1. Record the FOLLISTIM AQ Cartridge content on Day 1. This will either be 300, 600 or 900 international units depending on what your healthcare provider has prescribed for you.
 2. Record the dose you have been prescribed for your injection.
 3. Subtract your Day 1 dose from the FOLLISTIM AQ Cartridge content (300, 600 or 900 international units). (See Figure 23.) This will give you the **remaining** FOLLISTIM AQ Cartridge content after the Day 1 dose is taken.

4. Place the number determined as the content after Day 1 (See number 3) in the box as the FOLLISTIM AQ Cartridge content **available** for Day 2. (See Figure 23.)
5. Subtract your Day 2 dose from the FOLLISTIM AQ Cartridge content you recorded in Step 4. This will give you the **remaining** FOLLISTIM AQ Cartridge content after Day 2. Record this number of units. (See Figure 23.)
6. Repeat the steps to determine the FOLLISTIM AQ Cartridge content **available** and FOLLISTIM AQ Cartridge **remaining** for each day of use.

Day	Date	Dose Prescribed	FOLLISTIM AQ Cartridge Content Available	FOLLISTIM AQ Cartridge Content Remaining
1	month/day/year	150	600	450
2	month/day/year	150	450	300
3	month/day/year	150	300	150
4	month/day/year	150	150	0

Figure 23. Example of Treatment Diary Starting with a 600 International Unit Cartridge

If you do not know if there is not enough medicine left in the FOLLISTIM AQ Cartridge for your next prescribed dose, see section “If There is Not Enough FOLLISTIM AQ in the Cartridge”.

G. If There is Not Enough FOLLISTIM AQ in the Cartridge

1. If you realize **before** you inject that you do not have enough medicine remaining in your FOLLISTIM AQ Cartridge for your complete dose, follow either Option 1 or Option 2. **Do not** follow both.
 - Option 1:
 - Dial your dose and inject the remaining medicine in the FOLLISTIM AQ Cartridge. The Dosage Knob Injection Button will not push in all the way (do not try to force down the button) and the Dosage Window number will not read “0” but will read the number of units you will need to complete your prescribed dose.
 - Write down the number of units needed to complete your dose.
 - Remove the needle and throw it away (dispose of it) properly (see “How Do I Throw Away Used Cartridges and Needles?”).
 - Using the Dosage Knob, reset the Dial Window to “0” by turning the Dosage Knob past the 450 IU mark as far as it will turn and push the Injection Button in all the way.
 - Before you replace a FOLLISTIM AQ Cartridge, be sure that a BD Micro-Fine Pen Needle is not attached to the FOLLISTIM Pen.
 - Insert a new cartridge into the FOLLISTIM Pen and attach a new BD Micro-Fine needle.
 - Dial to the number of units you have written down to complete your prescribed dose.
 - Prepare a different injection site and inject the remaining medicine to complete your dose (See “Giving Yourself an Injection”).
 - Option 2:
 - Remove the FOLLISTIM AQ Cartridge.
 - **Start over** with a new FOLLISTIM AQ Cartridge and Insert into the FOLLISTIM Pen.
 - Follow the instructions for “Dialing the Dose” and “Giving Yourself an Injection.”
2. If you realize **after** you have inserted the needle at the injection site that you do not have enough medicine remaining in your FOLLISTIM AQ Cartridge for your complete dose:
 - Inject the remaining content in the FOLLISTIM AQ Cartridge. The Injection Button will not push in all the way and the number in the Dosage Window will not read “0” but will read the number of units you will need to complete your prescribed dose.
 - Wait 5 seconds before removing the needle from your skin and gently apply pressure to the injection site with an alcohol pad.

- Throw away (dispose of) the used needle (See “How Do I Throw Away Used Cartridges and Needles?”).
- Write down the number of units needed to complete your dose.
- Using the Dosage Knob, reset the Dial Window to "0" by turning the Dosage Knob past the 450 IU mark as far as it will turn and push the Injection Button in all the way.
- Insert a new cartridge into the FOLLISTIM Pen and attach a new BD Micro-Fine needle.
- Dial to the number you have recorded to complete your prescribed dose.
- Prepare a different injection site and inject the remaining medicine to complete your dose (See “Giving Yourself an Injection”).

H. How to Solve Problems with FOLLISTIM AQ Cartridge and FOLLISTIM Pen

If you have problems with using the FOLLISTIM AQ Cartridge and the FOLLISTIM Pen, see the following chart. If you still have problems after following the chart or if your problem is not on the chart, contact your healthcare provider.

PROBLEM	POSSIBLE CAUSES	WHAT TO DO
The Pen Body will not screw tightly into the Cartridge Holder.	Is something in the way?	Take out the FOLLISTIM Cartridge and check the Cartridge Holder to see if anything is in the way. Follow the instructions in this pamphlet to Screw the Pen Body fully onto the Cartridge Holder.
No medicine is coming out while checking the flow.	The Cartridge Holder and the Pen Body are not properly screwed together.	Remove the current needle. Carefully follow instructions (Fig. 19 and Fig. 20) to prevent accidental needle sticks. Tighten the Pen Body to the Cartridge Holder ensuring the arrow on the Cartridge Holder is pointing to the middle of the yellow alignment mark on the Pen Body. Attach a new needle to the Pen. Recheck the flow as follows: a. Dial the Dosage Knob until you hear one click. With needle pointing upwards, push in the Injection Button. b. Look for a droplet at the tip of the needle.
	Is the FOLLISTIM Cartridge empty?	Change to a new cartridge.
	Has the needle been properly attached to the FOLLISTIM Pen?	Remove needle and replace with a new one, ensuring that the needle is screwed on tightly to the Pen. Recheck the flow as follows: a. Dial the Dosage Knob until you hear one click. With needle pointing upwards, push in the Injection Button. b. Look for a droplet at the tip of the needle.

PROBLEM	POSSIBLE CAUSES	WHAT TO DO
You are concerned that you can turn the Dosage Knob to the next number without clicking and the Injection Button spins freely.	This is not a problem.	The system is in the reset mode. The Injection Button and Dosage Knob must be pushed all the way down to '0' to re-engage the mechanism and the correct dose can now be set. A click will be heard for each setting in the viewing window.
The Dosage Knob does not go back to '0' while you are injecting.	Is the FOLLISTIM Cartridge empty?	Change to a new cartridge.
	Is the needle blocked?	a. Remove the needle from the skin and dispose of safely. b. Check the Dosage Window and note how much remaining medicine to inject. c. Attach a new needle. Recheck the flow as follows: a. Dial the Dosage Knob until you hear one click. With needle pointing upwards, push in the Injection Button. b. Look for a droplet at the tip of the needle. c. Dial remaining dose.
Some of the medicine is dripping out of the needle when you withdraw it from your skin.	Did you take the needle out of your skin before waiting 5 seconds as directed in Step 15?	If this happens you should inform your doctor. To avoid this problem again, you should always wait 5 seconds after you push the Injection Button before you withdraw the needle from your skin.
The needle is left on the FOLLISTIM Pen.	Have you missed any of the instructions?	Dispose of the needle in a properly secured container as instructed by your doctor. Carefully follow instructions (Fig. 19 and Fig. 20) to prevent accidental needle sticks. Change to a new FOLLISTIM Cartridge and a new needle.
After your last injection, a remaining volume may be left in the cartridge in addition to the normal quantity of medicine dispensed.	The cartridge contains extra volume for checking the medicine flow.	This is not a problem.
You cannot get the cartridge out of the FOLLISTIM Pen.	Is the needle attached?	Remove the needle from the FOLLISTIM Pen and dispose of properly. (Unscrew the Cartridge Holder from the Pen Body and take out the cartridge.)

PROBLEM	POSSIBLE CAUSES	WHAT TO DO
You are not sure how much medicine is left in the cartridge, and you do not want to start an injection and then find out that there is not enough medicine.	Have you kept good records of your doses?	In case of any doubt, you should load a new, unused FOLLISTIM Cartridge into the FOLLISTIM Pen. See “If There is Not Enough FOLLISTIM AQ in the Cartridge.” To avoid this problem again, you should record your injections. (Women should use a treatment diary.)

Important: If you have a question, always mention the Lot number of your FOLLISTIM Pen as printed on the Pen Body. If you have a complaint, please do not discard any product or packaging.

For questions on information contained in this leaflet, call 1-844-674-3200.

www.follistim.com

How Do I Throw Away Used Cartridges and Needles?

- Put **your used cartridges and needles in** an FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not** throw away (dispose of) loose needles and cartridges in your household trash.
- If you do not have an FDA-cleared sharps container, you may use a household container that is:
 - made of heavy-duty plastic,
 - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
 - upright and stable during use,
 - leak resistant, and
 - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used cartridges and needles. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.

Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. **Do not** recycle your used sharps disposal container.

How Do I Care for the FOLLISTIM Pen?

1. Clean all exposed parts of the FOLLISTIM Pen with a clean, damp cloth such as a paper towel. Never wash it in water, detergent, or strong medical cleaners.
2. Handle the FOLLISTIM Pen carefully to avoid causing damage. You could damage the FOLLISTIM Pen by dropping it or handling it roughly.
3. Keep the FOLLISTIM Pen away from dust and dirt.
4. Never store the FOLLISTIM Pen with a needle attached to it. If you store the FOLLISTIM Pen with the needle attached, the medicine could leak out and there is risk of contamination.
5. If the FOLLISTIM Pen breaks or is damaged, do not try to fix it yourself. Contact your healthcare provider.
6. Do not share your FOLLISTIM Pen with another person.

Keep FOLLISTIM Pen, FOLLISTIM AQ Cartridge, any other supplies and all medicines out of the reach of children.

Manufactured by: Organon USA LLC, a subsidiary of
 ORGANON & Co.,
 Jersey City, NJ 07302, USA
 U.S. License No. 2331

BD, BD Logo, and BD Micro-Fine are trademarks of Becton, Dickinson and Company.

For patent information: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2024 Organon group of companies. All rights reserved.

This Instructions for Use was approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: February 2024

usppi-og8328-SOi-2402r001

INSTRUCCIONES DE USO
FOLLISTIM® (Fol'-lis-tim) AQ Cartridge
(follitropin beta)
inyección, para uso subcutáneo

Lea las instrucciones de uso antes de comenzar a usar FOLLISTIM® AQ Cartridge y cada vez que reciba un nuevo surtido. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza las conversaciones con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento.

Información importante

- FOLLISTIM AQ Cartridge se inyecta únicamente por vía subcutánea (debajo de la piel).
- FOLLISTIM AQ Cartridge es solo para uso de un solo paciente.
- FOLLISTIM AQ Cartridge se utiliza con el lapicero FOLLISTIM Pen (se suministra por separado).
- No se recomienda el uso del lapicero FOLLISTIM Pen en personas ciegas o con problemas visuales sin la ayuda de una persona capacitada para usar el dispositivo de inyección.
- Conozca todas las partes del lapicero FOLLISTIM Pen (Consulte la Figura 1), FOLLISTIM AQ Cartridge (Consulte la Figura 2) y BD Micro-Fine™ Pen Needle (Consulte la Figura 3).
- La aguja de BD Micro-Fine™ se debe utilizar únicamente con el cartucho FOLLISTIM AQ Cartridge. Cada aguja es para una sola inyección.
- No agregue otros medicamentos en FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Tenga mucho cuidado al manipular la aguja. Si está administrando una inyección a otra persona, los pinchazos accidentales con agujas usadas pueden causar infecciones graves o infecciones que pueden causar la muerte.

Almacenamiento de FOLLISTIM AQ Cartridge

- Guarde FOLLISTIM AQ Cartridge sin usar en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) hasta la fecha de vencimiento.
- Si es necesario, FOLLISTIM AQ Cartridge se puede guardar a temperatura ambiente hasta 77 °F (25 °C) durante 3 meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que suceda primero.
- Después del primer uso, guarde FOLLISTIM AQ Cartridge en el refrigerador o a temperatura ambiente entre 36 °F y 77 °F (entre 2 °C y 25 °C). Deséchelo después de 28 días, incluso si todavía hay medicamento en FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Mantenga FOLLISTIM AQ Cartridge en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No lo congele.



Figura 1. El lapicero FOLLISTIM Pen y sus componentes



Figura 2. Componentes de FOLLISTIM AQ Cartridge

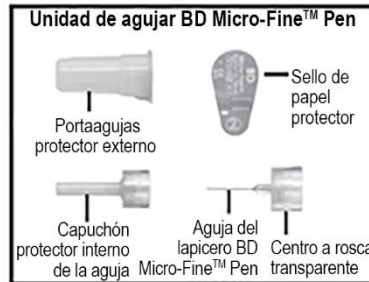


Figura 3. Partes de la unidad de aguja del lapicero BD Micro-Fine Pen

A. Cómo prepararse

- Retire FOLLISTIM AQ Cartridge del refrigerador.
- Es probable que inyectarse el fármaco frío cause molestias en el lugar de la inyección. Permita que FOLLISTIM AQ Cartridge alcance la temperatura ambiente antes de administrarse la inyección.
- Verifique el líquido en el cartucho para asegurarse de que sea transparente e incoloro. **No se debe utilizar** la solución si esta no es clara e incolora o si tiene partículas dentro.
- **Reúna los suministros que necesitará para su inyección. Necesitará:**
 - una superficie limpia y seca
 - el lapicero FOLLISTIM Pen
 - FOLLISTIM AQ Cartridge
 - aguja para el lapicero BD Micro-Fine Pen
 - toallitas con alcohol
 - bolas de algodón o gasa esterilizada
 - recipientes a prueba de perforaciones para desechar jeringas y agujas usadas
- Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas antes de usar el lapicero FOLLISTIM Pen y cuando reemplace el cartucho.

B. Cómo cargar el lapicero FOLLISTIM Pen con el FOLLISTIM AQ Cartridge

- Sostenga firmemente el cuerpo del lapicero FOLLISTIM Pen con una mano. Con la otra mano, quite la tapa protectora directamente (consulte la Figura 4). Coloque la tapa en una superficie limpia y seca.



Figura 4

- Desenrosque todo el cuerpo del portacartuchos (consulte la Figura 5). Coloque el portacartuchos y el cuerpo del lapicero a un lado.

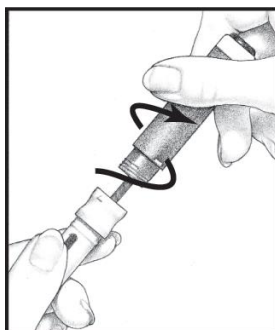


Figura 5

- Saque el FOLLISTIM AQ Cartridge de su paquete. Limpie la tapa de goma del cartucho con un paño con alcohol. Coloque el FOLLISTIM AQ Cartridge en el portacartuchos (consulte la Figura 6). La tapa con borde de metal entra primero.

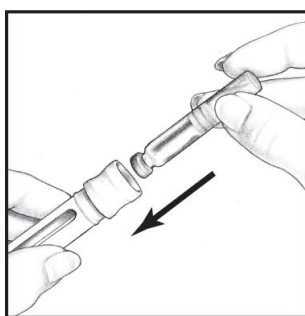


Figura 6

- Inserte el cuerpo del lapicero en el portacartuchos. El vástago negro debe presionar contra el pistón de goma del cartucho. Enrosque el cuerpo del lapicero completamente en el portacartuchos (consulte la Figura 7). Asegúrese de que no exista ningún espacio entre el cuerpo del lapicero y el portacartuchos. La flecha (▲) del portacartuchos debe apuntar al medio de la marca de alineación de color amarillo (■) en el cuerpo del lapicero.

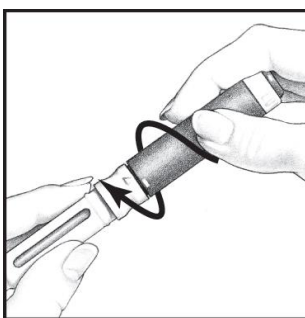


Figura 7

- Limpie el extremo abierto del portacartuchos con un paño con alcohol (consulte la Figura 8).

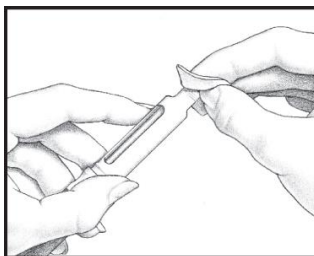


Figura 8

- Tome una nueva aguja para el lapicero BD Micro-Fine Pen que se encuentra en el portaagujas protector externo. Despegue el sello de papel protector (consulte la Figura 9). **No toque la aguja. No coloque la aguja abierta sobre ninguna superficie. Use solamente las agujas del lapicero BD Micro-Fine Pen de 0.33 mm × 12.7 mm (29G) suministradas con el FOLLISTIM AQ Cartridge.**
- Debe usar una nueva aguja para lapicero BD Micro-Fine Pen con cada inyección. Nunca vuelva a usar una aguja. Coloque una nueva aguja para el lapicero BD Micro-Fine Pen después de haberse asegurado de que FOLLISTIM AQ Cartridge está en el portacartuchos.

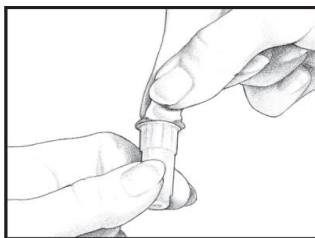


Figura 9

- Sostenga el portaagujas protector externo firmemente con una mano mientras sostiene el portacartuchos de manera firme en la otra mano. Empuje el extremo del portacartuchos dentro del portaagujas protector externo. Enrósquelos, apretándolos bien (consulte la Figura 10). Coloque el lapicero FOLLISTIM Pen a un lado.

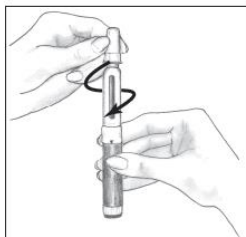


Figura 10

C. Preparación del lugar de la inyección

- Al administrar una inyección subcutánea, siga las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre cómo cambiar el lugar de cada inyección. Esto ayudará a disminuir sus probabilidades de tener una reacción en la piel.
- **No** inyecte FOLLISTIM AQ Cartridge en una zona que esté sensible, enrojecida, tenga moretones o durezas.
- Los lugares recomendados para la inyección de FOLLISTIM AQ Cartridge son:
 - justo por debajo del ombligo (consulte la Figura 11)

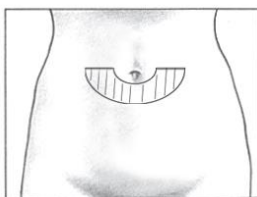


Figura 11

- la parte superior externa del muslo (consulte la Figura 12)

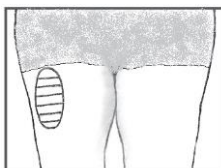


Figura 12

- Elija un lugar para poner la inyección. Limpie la piel donde se va a administrar la inyección con una toallita con alcohol. Limpie aproximadamente dos pulgadas alrededor del lugar de la inyección donde se insertará la aguja. No toque el área limpia de la piel.

D. Cómo girar la perilla de dosificación antes de administrarse la inyección

- Su proveedor de atención médica decidirá la dosis de FOLLISTIM AQ Cartridge que recibirá. Esta dosis puede aumentarse o disminuirse según su tratamiento progresa, dependiendo del tipo de tratamiento individual.
- Con el lapicero FOLLISTIM Pen se puede administrar FOLLISTIM AQ Cartridge por vía subcutánea (debajo de la piel) en las dosis recetadas de 50 unidades internacionales (UI) hasta 450 UI, en incrementos marcados de 25 UI. La escala de dosificación en el lapicero tiene números y se escuchan clics para ayudar a configurar la dosis correcta.
- Sostenga el lapicero FOLLISTIM Pen y retire el portaagujas protector externo. Deje el capuchón protector interno de la aguja en su lugar, sobre la aguja colocada en el lapicero (consulte la Figura 13). No deseche el portaagujas protector externo ya que lo necesitará más adelante cuando deseche la aguja.

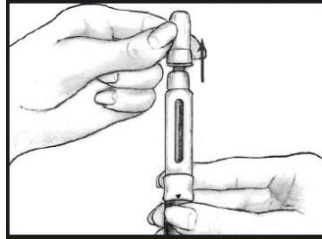


Figura 13

- Retire cuidadosamente el capuchón interno de la aguja y deséchelo (tírelo) (consulte la Figura 14). **No** toque la aguja ni permita que esta toque ninguna superficie mientras se encuentra destapada.

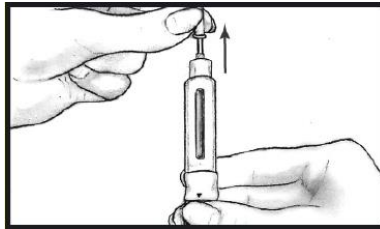


Figura 14

- Sostenga el lapicero FOLLISTIM Pen con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee suavemente el portacartuchos con el dedo para ayudar a que las burbujas de aire suban a la parte superior de la aguja. La pequeña cantidad de burbujas de aire no afectará la cantidad de medicamento que recibe.
- Con un cartucho sin usar cargado:
 1. Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección.
 2. Busque una gota del medicamento en la punta de la aguja (consulte la Figura 15). Si usted ve la gota, entonces puede girar la perilla para configurar su dosis.
 3. Si **no** ve ninguna gota, repita el paso 1 (como se describe anteriormente) hasta que vea la gota. Debe **asegurarse de ver una gota** de medicamento (**verifique el flujo del medicamento**) o es posible que **no** inyecte la cantidad correcta de medicamento.

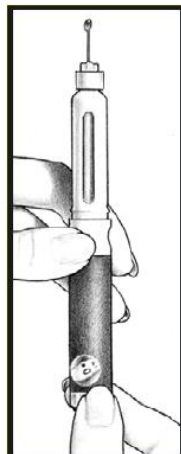


Figura 15

- Para administrarse otra dosis de medicamento con un cartucho parcialmente tendrá que colocar una nueva aguja del lapicero BD Micro-Fine Pen y detectar la formación de una gota en la punta de la aguja (consulte la Figura 15). Si ve la gota, entonces puede girar la perilla de dosificación.
Si **no** se forma una gota:
 1. Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección.
 2. Busque una gota en la punta de la aguja. Si usted ve la gota, entonces puede girar la perilla para configurar su dosis.
- Su FOLLISTIM AQ Cartridge debe ser uno de los siguientes:
 - Tapa de metal plateada: 300 unidades internacionales
 - Tapa de metal dorada: 600 unidades internacionales
 - Tapa de metal azul: 900 unidades internacionales

Si **no** tiene uno de los cartuchos mencionados anteriormente, comuníquese con su proveedor de atención médica.
- Para dosis de 50 UI hasta 450 UI, gire la perilla de dosificación hasta que la dosis correcta coincida con los marcadores de dosis en cada lado del visor de dosificación (consulte la Figura 16).

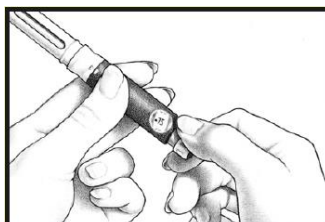


Figura 16

- Si por error se pasa del número correcto, **no** intente volver a girar la perilla de dosificación en el sentido contrario para corregir el error. Continúe girando la perilla de dosificación en la misma dirección, pasando la marca de 450 UI, hasta que no gire más. La perilla de dosificación debe moverse libremente. Presione el botón de inyección hasta el fondo (consulte la Figura 17). Comience a girar nuevamente la perilla de "0" hacia arriba. Al seguir estas instrucciones, usted no perderá nada de medicamento del FOLLISTIM AQ Cartridge (consulte "Verificar los niveles de medicamento restantes").

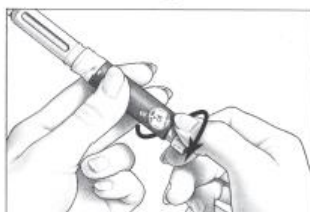


Figura 17

- Si gira la perilla de dosificación hacia atrás para corregir el error, no dañará el lapicero FOLLISTIM Pen, pero usted perderá algo de medicamento del FOLLISTIM AQ Cartridge.
- Nunca gire la perilla de dosificación ni trate de corregir un error de indicación de dosis cuando la aguja todavía se encuentra en su piel, ya que esto puede ocasionar que usted reciba una dosis incorrecta.
- Si la dosis prescrita excede la dosis administrable del lapicero FOLLISTIM Pen o excede la cantidad que queda en el cartucho, necesitará aplicarse más de 1 inyección.

E. Cómo administrarse la inyección

- Pellizque la piel en el lugar de inyección limpio con una mano. **No** toque el área limpia de la piel.
- Con la otra mano sostenga el lapicero FOLLISTIM Pen con el FOLLISTIM AQ Cartridge cargado y la aguja BD Micro-Fine. Use un movimiento rápido tipo “dardo” para insertar la aguja hacia arriba y hacia abajo (ángulo de 90° grados).
- Oprima el botón de inyección hasta el fondo para asegurarse de administrar la inyección completa (consulte la Figura 18). Espere cinco segundos antes de retirar la aguja de la piel. Debe aparecer un punto al lado del “0” en el medio del visor de dosificación.



Figura 18

Si el botón de inyección **no** se llega hasta el fondo y el número en el visor de dosificación no está en “0”, significa que no hay suficiente medicamento en el cartucho para completar la dosis recetada. El número en el visor de dosificación es la cantidad de medicamento que necesita para completar la dosis recetada. Anote este número. Este será el número que seleccionará para completar su dosis. **Comience nuevamente** con un nuevo FOLLISTIM AQ Cartridge y una nueva aguja y siga todas las instrucciones hasta este paso (consulte “Cómo administrarse una inyección”). Asegúrese de elegir un lugar de inyección diferente para completar su dosis recetada del medicamento FOLLISTIM AQ Cartridge.

- Retire la aguja BD Micro-Fine de la piel y presione firmemente hacia abajo en el lugar de la inyección con un algodón con alcohol. Tenga mucho cuidado al manipular la aguja. Si está administrando una inyección a otra persona, los pinchazos accidentales con agujas usadas pueden causar infecciones graves o infecciones que pueden causar la muerte.
- Siga cuidadosamente estas instrucciones. Coloque el portaagujas protector externo en la superficie plana de una mesa, con la abertura hacia arriba. La abertura del portaagujas protector externo es el extremo más amplio con el borde. Sin agarrar el portaagujas protector externo, inserte cuidadosamente la aguja (colocada en el lapicero FOLLISTIM Pen) en la abertura del portaagujas protector externo y empuje firmemente (consulte la Figura 19). Asegúrese de que el portaagujas protector exterior cubra toda la aguja.

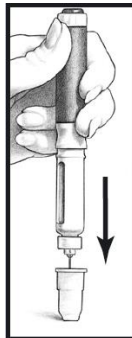


Figura 19

- Agarre cuidadosamente el portaagujas protector externo y úselo para desenroscar la aguja del portacartuchos (consulte la Figura 20).

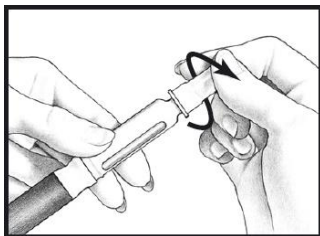


Figura 20

- Deseche el portaagujas protector externo con la aguja usada de inmediato. No lo deseche en el basurero. (consulte “¿Cómo desechar las agujas y los cartuchos usados?”)
- Si hay medicamento FOLLISTIM AQ Cartridge restante para más inyecciones, coloque la tapa del lapicero nuevamente en el cuerpo del lapicero y guarde el lapicero FOLLISTIM Pen en un lugar seguro en el refrigerador (no en el congelador) o a temperatura ambiente. Nunca guarde el lapicero FOLLISTIM Pen con una aguja colocada en este.
- Desenrosque el cuerpo del lapicero del portacartuchos con el FOLLISTIM AQ Cartridge **vacío** (consulte la Figura 21).

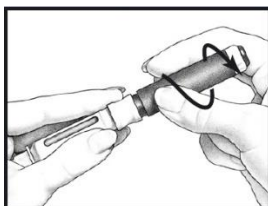


Figura 21

- Retire el FOLLISTIM AQ Cartridge del portacartuchos (consulte la Figura 22). Seguridad: deseche (tírelo) el FOLLISTIM AQ Cartridge vacío de inmediato. **No** coloque el cartucho en la basura doméstica. (consulte “¿Cómo desechar las agujas y los cartuchos usados?”)

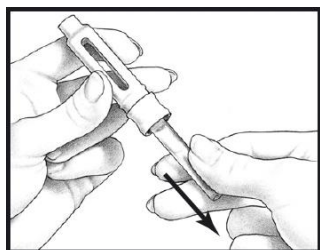


Figura 22

F. Cómo verificar los niveles de medicamento restante

En el caso de las mujeres y los hombres:

Pídale a su proveedor de atención médica que le informe el número de dosis recetadas que pueden extraerse del FOLLISTIM AQ Cartridge lleno y sin usar.

- **No** use el cartucho más allá del número dosis recomendadas. De lo contrario, correrá el riesgo de que no haya suficiente cantidad de fármaco para su dosis recetada.

Para mujeres solamente:

- Mantenga un diario de tratamiento con el lapicero FOLLISTIM Pen de la siguiente manera:
 1. Registre el contenido del FOLLISTIM AQ Cartridge en el día 1. Este será de 300, 600 o 900 unidades internacionales, según lo que su proveedor de atención médica le ha recetado.
 2. Registre la dosis de inyección que le fue recetada.
 3. Reste la dosis del día 1 del contenido de FOLLISTIM AQ Cartridge (300, 600 o 900 unidades internacionales). (Consulte la Figura 23). Esto le dará el contenido **restante** de FOLLISTIM AQ Cartridge después de administrar la dosis del día 1.

- Coloque el número determinado como el contenido después del día 1 (consulte el paso 3) en la caja, como el contenido de FOLLISTIM AQ Cartridge **disponible** para el día 2. (consulte la Figura 23).
- Reste la dosis del día 2 del contenido de FOLLISTIM AQ Cartridge que registró en el paso 4. Esto le dará el contenido **restante** de FOLLISTIM AQ Cartridge después del día 2. Registre esta cantidad de unidades. (consulte la Figura 23).
- Repita los pasos para determinar el contenido de FOLLISTIM AQ Cartridge **disponible** y el contenido de FOLLISTIM AQ Cartridge **restante** para cada día de uso.

Día	Fecha	Dosis recetada	Contenido disponible de FOLLISTIM AQ Cartridge	Contenido restante de FOLLISTIM AQ Cartridge
1	mes/día/año	150	600	450
2	mes/día/año	150	450	300
3	mes/día/año	150	300	150
4	mes/día/año	150	150	0

Figura 23. Ejemplo de un diario de tratamiento comenzando con un cartucho de 600 unidades internacionales

Si usted no sabe si hay suficiente medicamento restante en el FOLLISTIM AQ Cartridge para su próxima dosis recetada, consulte la sección “Si no hay suficiente FOLLISTIM AQ en el cartucho”.

G. Si no hay suficiente FOLLISTIM AQ en el cartucho

- Si **antes** de inyectarse descubre que no tiene una cantidad suficiente de medicamento restante en su FOLLISTIM AQ Cartridge para su dosis completa, siga la opción 1 o la opción 2. **No** siga ambas.

- Opción 1:

- Seleccione su dosis e inyecte el medicamento restante en el FOLLISTIM AQ Cartridge. El botón de inyección de la perilla de dosificación no llegará hasta el fondo (no intente forzar el botón) y el número del visor de dosificación no será “0”, pero indicará la cantidad de unidades que necesitará para completar la dosis recetada.
- Anote el número de unidades necesarias para completar su dosis.
- Retire la aguja y deséchela (tírela) debidamente (consulte “¿Cómo desechar las agujas y los cartuchos usados?”).
- Usando la perilla de dosificación, ponga el visor de selección en “0”, girando la perilla de dosificación hasta pasarse de la marca de 450 UI, lo máximo que pueda girarse, y presione el botón de inyección hasta el fondo.
- Antes de reemplazar el FOLLISTIM AQ Cartridge, asegúrese de que una aguja del BD Micro-Fine Pen no esté colocada en el lapicero FOLLISTIM Pen.
- Inserte un cartucho nuevo en el lapicero FOLLISTIM Pen y coloque una nueva aguja BD Micro-Fine Pen.
- Seleccione el número de unidades que anotó para completar la dosis que le fue recetada.
- Prepare un lugar diferente para la inyección e inyecte el fármaco restante para completar su dosis (consulte “Cómo administrarse una inyección usted mismo”).

- Opción 2:

- Retire el FOLLISTIM AQ Cartridge.
- **Comience nuevamente** con un FOLLISTIM AQ Cartridge nuevo e insértelo en el lapicero FOLLISTIM Pen.
- Siga las instrucciones para “Seleccionar la dosis” y “Cómo administrarse una inyección usted mismo”.

2. Si **después** de insertarse la aguja en el lugar de la inyección descubre que usted no tiene suficiente medicamento restante en su FOLLISTIM AQ Cartridge para su dosis completa:
- Inyecte el contenido restante en el FOLLISTIM AQ Cartridge. El botón de inyección no llegará hasta el fondo y el número del visor de dosificación no indicará “0”, pero indicará la cantidad de unidades que necesitará para completar la dosis que le fue recetada.
 - Espere 5 segundos antes de retirar la aguja de la piel y aplique presión suavemente sobre el lugar de la inyección con un paño con alcohol.
 - Deseche (tire) la aguja usada (consulte “¿Cómo desechar las agujas y los cartuchos usados?”).
 - Anote el número de unidades necesarias para completar su dosis.
 - Usando la perilla de dosificación, ponga el visor de selección en “0”, girando la perilla de dosificación hasta pasarse de la marca de 450 UI, lo máximo que pueda girarse, y presione el botón de inyección hasta el fondo.
 - Inserte un cartucho nuevo en el lapicero FOLLISTIM Pen y coloque una nueva aguja BD Micro-Fine Pen.
 - Marque el número que usted anotó para completar la dosis que le fue recetada.
 - Prepare un lugar diferente para la inyección e inyecte el fármaco restante para completar su dosis (consulte “Cómo administrarse una inyección usted mismo”).

H. Cómo resolver los problemas con FOLLISTIM AQ Cartridge y el lapicero FOLLISTIM Pen

Si tiene problemas al usar el FOLLISTIM AQ Cartridge y el lapicero FOLLISTIM Pen, consulte el siguiente diagrama. Si aún tiene problemas después de seguir la tabla o si su problema no aparece en la tabla, comuníquese con su proveedor de atención médica.

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	QUÉ DEBE HACER
El cuerpo del lapicero no enrosca bien en el portacartuchos.	¿Hay algo que lo impide?	Saque el FOLLISTIM Cartridge y verifique el portacartuchos para ver si hay algo que impide enroscarlo. Siga las instrucciones en este folleto para enroscar el cuerpo del lapicero por completo en el portacartuchos.
El fármaco no sale mientras se verifica el flujo.	El portacartuchos y el cuerpo del lapicero no están adecuadamente enroscados.	Retire la aguja actual. Siga cuidadosamente las instrucciones (Fig. 19 y Fig. 20) para evitar pinchazos accidentales con la aguja. Apriete el cuerpo del lapicero en el portacartuchos asegurándose de que la flecha en el portacartuchos apunte al medio de la marca de alineación amarilla en el cuerpo del lapicero. Coloque una nueva aguja en el lapicero. Vuelva a verificar el flujo de la siguiente manera: a. Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección. b. Busque una gota en la punta de la aguja.
	¿Está vacío el FOLLISTIM Cartridge?	Coloque un cartucho nuevo.

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	QUÉ DEBE HACER
	¿Se colocó correctamente la aguja en el lapicero FOLLISTIM Pen?	Retire la aguja y reemplácela por una nueva, asegurándose de que la aguja esté bien enroscada en el lapicero. Vuelva a verificar el flujo de la siguiente manera: - Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección. - Busque una gota en la punta de la aguja.
Usted está preocupado de que pueda girar la perilla de dosificación al próximo número sin que se haga clic y que el botón de inyección gire libremente.	Esto no es un problema.	El sistema se encuentra en el modo de restablecer. El botón de inyección y la perilla de dosificación deben empujarse hasta el fondo para que el "0" vuelva a reiniciar el mecanismo y pueda configurarse nuevamente la dosis correcta. Se escucha un clic para cada configuración en el visor.
La perilla de dosificación no regresa a "0" mientras se está inyectando.	¿Está vacío el FOLLISTIM Cartridge?	Coloque un cartucho nuevo.
	¿Se bloqueó la aguja?	- Retire la aguja de la piel y deséchala de manera segura. - Verifique el visor de dosificación y fíjese cuánto fármaco restante queda por inyectar. - Coloque una nueva aguja. Vuelva a verificar el flujo de la siguiente manera: - Gire la perilla de dosificación hasta oír un clic. Con la aguja apuntando hacia arriba, presione el botón de inyección. - Busque una gota en la punta de la aguja. - Seleccione la dosis restante.
El fármaco está goteando fuera de la aguja cuando se retira de la piel.	¿Sacó la aguja de la piel antes de esperar 5 segundos como se indicó en el paso 15?	Si esto sucede, debe informarlo a su médico. Para evitar este problema nuevamente, antes de retirar la aguja de su piel, siempre debe esperar 5 segundos después de presionar el botón de inyección.
La aguja se dejó en el lapicero FOLLISTIM Pen.	¿Omitió alguna de las instrucciones?	Deseche la aguja en un recipiente seguro de manera adecuada, según lo indicado por su médico. Siga cuidadosamente las instrucciones (Fig. 19 y Fig. 20) para evitar pinchazos accidentales con la aguja. Coloque un nuevo FOLLISTIM Cartridge y una nueva aguja.

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	QUÉ DEBE HACER
Además de la cantidad normal de fármaco administrado, después de su última inyección, puede quedar un volumen restante en el cartucho.	El cartucho contiene volumen adicional para controlar el flujo del fármaco.	Esto no es un problema.
Usted no puede sacar el cartucho del lapicero FOLLISTIM Pen.	¿La aguja está colocada?	Retire la aguja del lapicero FOLLISTIM Pen y deséchela correctamente. (Desenrosque el portacartuchos del cuerpo del lapicero y retire el cartucho).
No está seguro de qué cantidad de fármaco queda en el cartucho y no desea comenzar una inyección y que luego no haya suficiente fármaco.	¿Ha mantenido buenos registros de las dosis?	En caso de cualquier duda, debe cargar un nuevo FOLLISTIM Cartridge sin usar en el lapicero FOLLISTIM Pen. Consulte “Si no hay suficiente FOLLISTIM AQ Cartridge” . Para evitar este problema nuevamente, usted debe registrar sus inyecciones. (Las mujeres deben usar un diario de tratamiento).

Importante: Si tiene alguna pregunta, siempre mencione el número de lote de su FOLLISTIM Pen tal como aparece impreso en el cuerpo del lapicero. Si tiene una queja, no deseche ningún producto ni el empaque.

Si tiene preguntas sobre la información incluida en este folleto, llame al 1-844-674-3200.

www.follistim.com

¿Cómo desechar las agujas y los cartuchos usados?

- Coloque **las agujas y los cartuchos usados** en un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso.
No deseche (tire) agujas ni cartuchos sueltos en el cesto de basura de su casa.
- Si no cuenta con un recipiente para eliminación de objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente de uso doméstico que:
 - esté hecho de plástico resistente;
 - pueda cerrarse con una tapa hermética, resistente a perforaciones y por donde no salgan los objetos punzantes;
 - se mantenga en posición vertical y estable durante su uso;
 - sea resistente a pérdidas, y
 - esté debidamente etiquetado para advertir la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.
- Cuando su recipiente para eliminación de objetos punzantes esté casi lleno, siga las pautas de su comunidad para conocer la forma correcta de desechar el recipiente. Es posible que existan leyes estatales o locales acerca de cómo desechar las agujas y los cartuchos usados. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzantes y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) en: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.

No coloque su recipiente para eliminación de objetos punzantes usados en el cesto de basura de su casa, a menos que las pautas de la comunidad lo permitan. **No** recicle su recipiente para eliminación de objetos punzantes usados.

¿Cómo limpio el lapicero FOLLISTIM Pen?

1. Limpie todas las superficies expuestas del lapicero FOLLISTIM Pen con un paño limpio y húmedo, como toalla de papel. Nunca lo lave con agua, detergente o limpiadores de uso médico fuertes.
2. Manipule con cuidado el lapicero FOLLISTIM Pen para evitar dañarlo. Podría dañar el lapicero FOLLISTIM Pen si lo deja caer o lo manipula de manera brusca.
3. Mantenga el lapicero FOLLISTIM Pen lejos del polvo y de la suciedad.
4. Nunca guarde el lapicero FOLLISTIM Pen con una aguja colocada en este. Si guarda el lapicero FOLLISTIM Pen con la aguja colocada, el fármaco podría filtrarse y existe el riesgo de contaminación.
5. Si el lapicero FOLLISTIM Pen se rompe o daña, no intente repararlo usted mismo. Comuníquese con su proveedor de atención médica.
6. No comparta su lapicero FOLLISTIM Pen con otra persona.

Mantenga el lapicero FOLLISTIM Pen, el FOLLISTIM AQ Cartridge y cualquier otro suministro y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

 Fabricado por: Organon USA LLC, una subsidiaria de
ORGANON & Co.,
Jersey City, NJ 07302, EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 2331

BD, el logotipo de BD y BD Micro-Fine son marcas registradas de Becton, Dickinson and Company.

Para obtener información sobre patentes: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2024 Grupo de empresas Organon. Todos los derechos reservados.

Estas instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos Revisado: Febrero de 2024

usppi-og8328-SOI-2402r001

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FOLLISTIM AQ Cartridge safely and effectively. See full prescribing information for FOLLISTIM AQ Cartridge.

FOLLISTIM® AQ Cartridge (follitropin beta) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 1997

INDICATIONS AND USAGE

Follistim AQ Cartridge is a gonadotropin indicated:

In Women for:

- Induction of Ovulation and Pregnancy in Anovulatory Infertile Women in Whom the Cause of Infertility is Functional and Not Due to Primary Ovarian Failure (1.1)
- Pregnancy in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle (1.2)

In Men for:

- Induction of Spermatogenesis in Men with Primary and Secondary Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) in Whom the Cause of Infertility is Not Due to Primary Testicular Failure (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

See Dose Conversion Table 1 for Follistim AQ Cartridge with Pen Injector (2.1)

In Anovulatory Women Undergoing Ovulation Induction (2.2):

- Starting daily dose of 50 international units of Follistim AQ Cartridge is administered subcutaneously for at least the first 7 days. The dose is increased by 25 or 50 international units at weekly intervals until follicular growth and/or serum estradiol levels indicate an adequate response.
 - When an acceptable pre-ovulatory state is achieved, final oocyte maturation is achieved with 5,000 to 10,000 international units of urinary human chorionic gonadotropin (hCG).
 - The woman and her partner should have intercourse daily, beginning on the day prior to the administration of hCG and until ovulation becomes apparent.

In Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Cycle (2.3):

- Starting dose of 200 international units (actual cartridge doses) of Follistim AQ Cartridge is administered subcutaneously for at least the first 7 days of treatment. Subsequent doses can be adjusted down or up based upon ovarian response as determined by ultrasound evaluation of follicular growth and serum estradiol levels. Dosage reduction in high responders can be considered from the 6th day of treatment onward according to individual response.
 - Final oocyte maturation is induced with a dose of 5,000-10,000 international units of urinary hCG.
 - Oocyte (egg) retrieval is performed 34 to 36 hours later.

Induction of Spermatogenesis in Men (2.4):

- Pretreatment with urinary hCG alone (1,500 international units twice weekly) is required. If serum testosterone levels have not normalized after 8 weeks of hCG treatment, the dose may be increased to 3,000 international units twice a week.
- After normalization of serum testosterone levels, administer 450 international units per week (225 international units twice weekly or 150 international units three times weekly) of Follistim AQ Cartridge

subcutaneously with the same pre-treatment hCG dose used to normalize testosterone levels.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: Follistim AQ Cartridge 300 International Units per 0.36 mL in a single-patient-use cartridge (3)
Injection: Follistim AQ Cartridge 600 International Units per 0.72 mL in a single-patient-use cartridge (3)
Injection: Follistim AQ Cartridge 900 International Units per 1.08 mL in a single-patient-use cartridge (3)

CONTRAINDICATIONS

Women and men who exhibit:

- Prior hypersensitivity to recombinant hFSH products (4)
- High levels of FSH indicating primary gonadal failure (4)
- Presence of uncontrolled non-gonadal endocrinopathies (4)
- Hypersensitivity reactions related to streptomycin or neomycin (4)
- Tumors of the ovary, breast, uterus, testis, hypothalamus or pituitary gland (4)

Women who exhibit:

- Pregnancy (4, 8.1)
- Heavy or irregular vaginal bleeding of undetermined origin (4)
- Ovarian cysts or enlargement not due to polycystic ovary syndrome (PCOS) (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Treatment with Follistim AQ may result in:

- Abnormal Ovarian Enlargement (5.1)
- Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) (5.2)
- Pulmonary and Vascular Complications (5.3)
- Ovarian Torsion (5.4)
- Multi-fetal Gestation and Birth (5.5)
- Congenital Anomalies (5.6)
- Ectopic Pregnancy (5.7)
- Spontaneous Abortion (5.8)
- Ovarian Neoplasms (5.9)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥2%) in women undergoing ovulation induction are ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian cyst, abdominal discomfort, abdominal pain and lower abdominal pain. (6.1)

The most common adverse reactions (≥2%) in women undergoing controlled ovarian stimulation as part of an IVF or ICSI cycle are pelvic discomfort, headache, ovarian hyperstimulation syndrome, pelvic pain, nausea and fatigue. (6.1)

The most common (≥2%) adverse reactions in men undergoing induction of spermatogenesis are headache, acne, injection site reaction, injection site pain, gynecomastia, rash and dermoid cyst. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Organon USA LLC, a subsidiary of Organon & Co., at 1-844-674-3200 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: It is not known whether this drug is excreted in human milk. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Induction of Ovulation and Pregnancy in Anovulatory Infertile Women in Whom the Cause of Infertility is Functional and Not Due to Primary Ovarian Failure
- 1.2 Pregnancy in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle
- 1.3 Induction of Spermatogenesis in Men with Primary and Secondary Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) in Whom the Cause of Infertility is Not Due to Primary Testicular Failure

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Recommended Dosing in Anovulatory Women Undergoing Ovulation Induction
- 2.3 Recommended Dosing in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle
- 2.4 Recommended Dosing for Induction of Spermatogenesis in Men

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Abnormal Ovarian Enlargement
- 5.2 Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)
- 5.3 Pulmonary and Vascular Complications
- 5.4 Ovarian Torsion
- 5.5 Multi-fetal Gestation and Birth
- 5.6 Congenital Anomalies

- 5.7 Ectopic Pregnancy
- 5.8 Spontaneous Abortion
- 5.9 Ovarian Neoplasms
- 5.10 Laboratory Tests
- 5.11 Follistim Pen

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Study Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Ovulation Induction
- 14.2 Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle
- 14.3 Induction of Spermatogenesis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Follistim® AQ Cartridge (follitropin beta) injection, is indicated:

In Women for:

1.1 Induction of Ovulation and Pregnancy in Anovulatory Infertile Women in Whom the Cause of Infertility is Functional and Not Due to Primary Ovarian Failure

Prior to initiation of treatment with Follistim AQ Cartridge:

- Women should have a complete gynecologic and endocrinologic evaluation.
- Primary ovarian failure should be excluded.
- The possibility of pregnancy should be excluded.
- Tubal patency should be demonstrated.
- The fertility status of the male partner should be evaluated.

1.2 Pregnancy in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle

Prior to initiation of treatment with Follistim AQ Cartridge:

- Women should have a complete gynecologic and endocrinologic evaluation and diagnosis of cause of infertility.
- The possibility of pregnancy should be excluded.
- The fertility status of the male partner should be evaluated.

In Men for:

1.3 Induction of Spermatogenesis in Men with Primary and Secondary Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) in Whom the Cause of Infertility is Not Due to Primary Testicular Failure

Prior to initiation of treatment with Follistim AQ Cartridge:

- Men should have a complete medical and endocrinologic evaluation.
- Hypogonadotropic hypogonadism should be confirmed and primary testicular failure should be excluded.
- Serum testosterone levels should be normalized with human chorionic gonadotropin (hCG) treatment.
- The fertility status of the female partner should be evaluated.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If the solution is not clear and colorless or has particles in it, the solution should not be used.
- Do not add any other medicines into the Follistim AQ Cartridge.
- Follistim AQ Cartridge with the pen injector device delivers on average an 18% higher amount of follitropin beta when compared to reconstituted Follistim delivered with a conventional syringe and needle. When administering Follistim AQ Cartridge, a lower starting dose and lower dose adjustments (as compared to reconstituted Follistim) should be considered. For that purpose the following Dose Conversion Table is provided:

**Table 1: Follistim AQ Cartridge Administered Subcutaneously with the Follistim Pen
Dose Conversion Table***

Lyophilized recombinant FSH dosing with ampules or vials, using conventional syringe	Follistim AQ Cartridge dosing with the Follistim Pen
75 IU	50 IU
150 IU	125 IU
225 IU	175 IU
300 IU	250 IU
375 IU	300 IU
450 IU	375 IU

* Each value represents an 18% difference rounded to the nearest 25 IU increment.

2.2 Recommended Dosing in Anovulatory Women Undergoing Ovulation Induction

The dosing scheme is stepwise and is individualized for each woman [see *Clinical Studies* (14.1)].

- A starting daily dose of 50 international units of Follistim AQ Cartridge is administered [see *Dosage and Administration* (2.1)] subcutaneously daily for at least the first 7 days.
- Subsequent dosage adjustments are made at weekly intervals based upon ovarian response. If an increase in dose is indicated by the ovarian response, the increase should be made by 25 or 50 international units of Follistim AQ Cartridge at weekly intervals until follicular growth and/or serum estradiol levels indicate an adequate ovarian response.

The following should be considered when planning the woman's individualized dose:

- Appropriate Follistim AQ Cartridge dose adjustment(s) should be used to prevent multiple follicular growth and cycle cancellation.
- The maximum, individualized, daily dose of Follistim AQ Cartridge is 250 international units.
- Treatment should continue until ultrasonic visualizations and/or serum estradiol determinations approximate the pre-ovulatory conditions seen in normal individuals.
- When pre-ovulatory conditions are reached, 5,000 to 10,000 international units of urinary hCG are used to induce final oocyte maturation and ovulation.

The administration of hCG must be withheld in cases where the ovarian monitoring suggests an increased risk of OHSS on the last day of Follistim AQ Cartridge therapy [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.10)].

- The woman and her partner should be encouraged to have intercourse daily, beginning on the day prior to the administration of hCG and until ovulation becomes apparent [see *Warnings and Precautions* (5.10)].
- During treatment with Follistim AQ Cartridge and during a two-week post-treatment period, the woman should be assessed at least every other day for signs of excessive ovarian stimulation. It is recommended that Follistim AQ Cartridge administration be stopped if the ovarian monitoring suggests an increased risk of OHSS or abdominal pain occurs. Most OHSS occurs after treatment has been discontinued and reaches its maximum at about seven to ten days post-ovulation.

2.3 Recommended Dosing in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle

The dosing scheme follows a stepwise approach and is individualized for each woman.

- A starting dose of 200 international units (actual cartridge doses) of Follistim AQ Cartridge is administered [see *Dosage and Administration* (2.1)] subcutaneously daily for at least the first 7 days of treatment.
- Subsequent to the first 7 days of treatment, the dose can be adjusted down or up based upon the woman's ovarian response as determined by ultrasound evaluation of follicular growth and serum estradiol levels. Dosage reduction in high responders can be considered from the 6th day of treatment onward according to individual response.

The following should be considered when planning the woman's individualized dose:

- For most normal responding women, the daily starting dose can be continued until pre-ovulatory conditions are achieved (seven to twelve days).
- For low or poor responding women, the daily dose should be increased according to the ovarian response. The maximum, individualized, daily dose of Follistim AQ Cartridge is 500 international units.
- For high responding women [those at particular risk of abnormal ovarian enlargement and/or ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)], decrease or temporarily stop the daily dose, or discontinue the cycle according to individual response [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.10)].
- When a sufficient number of follicles of adequate size are present, dosing of Follistim AQ Cartridge is stopped and final maturation of the oocytes is induced by administering urinary hCG at a dose of 5,000 to 10,000 international units. The administration of hCG should be withheld in cases where the ovarian monitoring suggests an increased risk of OHSS on the last day of Follistim AQ Cartridge therapy [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.10)].
- Oocyte (egg) retrieval should be performed 34 to 36 hours following the administration of hCG.

2.4 Recommended Dosing for Induction of Spermatogenesis in Men

- Pretreatment with hCG is required prior to concomitant therapy with Follistim AQ Cartridge and hCG. An initial dosage of 1,500 international units of urinary hCG should be administered at twice weekly intervals to normalize serum testosterone levels. If serum testosterone levels have not normalized after 8 weeks of hCG treatment, the urinary hCG dose can be increased to 3,000 international units twice weekly [see *Clinical Studies* (14.3)].
- After normal serum testosterone levels have been reached, Follistim AQ Cartridge should be administered by subcutaneous injection concomitantly with hCG treatment. Follistim is given at a dosage of 450 international units per week, as either 225 international units twice weekly or 150 international units three times per week, in combination with the same hCG dose used to normalize testosterone levels. Based on delivery of a higher dose of follitropin beta with the Follistim AQ Cartridge and pen injector [see *Dosage and Administration* (2.1)], a lower dose of Follistim AQ Cartridge may be considered.

The concomitant therapy should be continued for at least 3 to 4 months before any improvement in spermatogenesis can be expected. If a man has not responded after this period, the combination therapy may be continued. Treatment response has been noted at up to 12 months.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Follistim AQ Cartridge is a clear and colorless solution available as:

Injection: 300 international units per 0.36 mL in a single-patient-use cartridge

Injection: 600 international units per 0.72 mL in a single-patient-use cartridge

Injection: 900 international units per 1.08 mL in a single-patient-use cartridge

4 CONTRAINDICATIONS

Follistim AQ Cartridge is contraindicated in women and men who exhibit:

- Prior hypersensitivity to recombinant hFSH products
- High levels of FSH indicating primary gonadal failure
- Presence of uncontrolled non-gonadal endocrinopathies (e.g., thyroid, adrenal, or pituitary disorders) [see *Indications and Usage* (1.1, 1.2, 1.3)]
- Hypersensitivity reactions to streptomycin or neomycin. Follistim AQ may contain traces of these antibiotics
- Tumors of the ovary, breast, uterus, testis, hypothalamus or pituitary gland

Follistim AQ Cartridge is also contraindicated in women who exhibit:

- Pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)]
- Heavy or irregular vaginal bleeding of undetermined origin
- Ovarian cysts or enlargement not due to polycystic ovary syndrome (PCOS)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Follistim AQ Cartridge should be used only by physicians who are experienced in infertility treatment. Follistim AQ Cartridge contains a potent gonadotropic substance capable of causing Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) [see *Warnings and Precautions* (5.2)] with or without pulmonary or vascular complications [see *Warnings and Precautions* (5.3)] and multiple births [see *Warnings and Precautions* (5.5)]. Gonadotropin therapy requires the availability of appropriate monitoring facilities [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

Careful attention should be given to the diagnosis of infertility and in the selection of candidates for Follistim AQ Cartridge therapy [see *Indications and Usage* (1.1, 1.2, 1.3) and *Dosage and Administration* (2.2, 2.3, 2.4)].

Switching to Follistim AQ Cartridge from other brands (manufacturer), types (recombinant, urinary), and/or methods of administration (Follistim Pen, conventional syringe) may necessitate an adjustment of the dose [see *Dosage and Administration* (2)].

5.1 Abnormal Ovarian Enlargement

In order to minimize the hazards associated with abnormal ovarian enlargement that may occur with Follistim AQ therapy, treatment should be individualized and the lowest effective dose should be used [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)]. Use of ultrasound monitoring of ovarian response and/or measurement of serum estradiol levels is important to minimize the risk of overstimulation [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

If the ovaries are abnormally enlarged on the last day of Follistim AQ therapy, hCG should not be administered in order to reduce the chances of developing Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Intercourse should be prohibited in patients with significant ovarian enlargement after ovulation because of the danger of hemoperitoneum resulting from ruptured ovarian cysts [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

5.2 Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

OHSS is a medical entity distinct from uncomplicated ovarian enlargement and may progress rapidly to become a serious medical condition. OHSS is characterized by a dramatic increase in vascular permeability, which can result in a rapid accumulation of fluid in the peritoneal cavity, thorax, and potentially, the pericardium. The early warning signs of OHSS developing are severe pelvic pain, nausea, vomiting, and weight gain. Abdominal pain, abdominal distension, gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting and diarrhea, severe ovarian enlargement, weight gain, dyspnea, and oliguria have been reported with OHSS. Clinical evaluation may reveal hypovolemia, hemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, hemoperitoneum, pleural effusions, hydrothorax, acute pulmonary distress, and thromboembolic reactions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Transient liver function test abnormalities suggestive of hepatic dysfunction with or without morphologic changes on liver biopsy have also been reported in association with OHSS.

OHSS occurs after gonadotropin treatment has been discontinued, and it can develop rapidly, reaching its maximum about seven to ten days following treatment. Usually, OHSS resolves spontaneously with the onset of menses. If there is a risk for OHSS evident prior to hCG administration [see *Warnings and Precautions* (5.1)], the hCG must be withheld. Cases of OHSS are more common, more severe, and more protracted if pregnancy occurs; therefore, women should be assessed for the development of OHSS for at least two weeks after hCG administration.

If serious OHSS occurs, gonadotropins, including hCG, should be stopped and consideration should be given as to whether the patient needs to be hospitalized. Treatment is primarily symptomatic and overall should consist of bed rest, fluid and electrolyte management, and analgesics (if needed). Because the use of diuretics can accentuate the diminished intravascular volume, diuretics should be avoided except in the late phase of resolution as described below. The management of OHSS may be divided into three phases as follows:

- **Acute Phase:**

Management should be directed at preventing hemoconcentration due to loss of intravascular volume to the third space and minimizing the risk of thromboembolic phenomena and kidney damage. Fluid intake and output, weight, hematocrit, serum and urinary electrolytes, urine specific gravity, BUN and creatinine, total proteins with albumin: globulin ratio, coagulation studies, electrocardiogram to monitor for hyperkalemia, and abdominal girth should be thoroughly assessed daily or more often based on the clinical need. Treatment, consisting of limited intravenous fluids, electrolytes, and human serum albumin is intended to normalize electrolytes while maintaining an acceptable but somewhat reduced intravascular volume. Full correction of the intravascular volume deficit may lead to an unacceptable increase in the amount of third space fluid accumulation.

- **Chronic Phase:**

After the acute phase is successfully managed as above, excessive fluid accumulation in the third space should be limited by instituting severe potassium, sodium, and fluid restriction.

- **Resolution Phase:**

As third space fluid returns to the intravascular compartment, a fall in hematocrit and increasing urinary output are observed in the absence of any increase in intake. Peripheral and/or pulmonary edema may result if the kidneys are unable to excrete third space fluid as rapidly as it is mobilized. Diuretics may be indicated during the resolution phase, if necessary, to combat pulmonary edema.

OHSS increases the risk of injury to the ovary. The ascitic, pleural, and pericardial fluid should not be removed unless there is the necessity to relieve symptoms such as pulmonary distress or cardiac tamponade. Pelvic examination may cause rupture of an ovarian cyst, which may result in hemoperitoneum, and should therefore be avoided. If bleeding occurs and requires surgical intervention, the clinical objective should be to control the bleeding and retain as much ovarian tissue as possible.

During clinical trials with Follistim or Follistim AQ Cartridge therapy, OHSS occurred in 7.6% of 105 women (OI) and 6.4% of 751 women (IVF or ICSI) treated with Follistim and Follistim AQ Cartridge, respectively.

5.3 Pulmonary and Vascular Complications

Serious pulmonary conditions (e.g., atelectasis, acute respiratory distress syndrome) have been reported in women treated with gonadotropins. In addition, thromboembolic reactions both in association with, and separate from OHSS have been reported following gonadotropin therapy. Intravascular thrombosis, which may originate in venous or arterial vessels, can result in reduced blood flow to vital organs or the extremities. Women with generally recognized risk factors for thrombosis, such as a personal or family history, severe obesity, or thrombophilia, may have an increased risk of venous or arterial thromboembolic events, during or following treatment with gonadotropins. Sequelae of such reactions have included venous thrombophlebitis, pulmonary embolism, pulmonary infarction, cerebral vascular occlusion (stroke), and arterial occlusion resulting in loss of limb and rarely in myocardial infarction. In rare cases, pulmonary complications and/or thromboembolic reactions have resulted in death. In women with recognized risk factors, the benefits of ovulation induction, in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment need to be weighed against the risks. It should be noted that pregnancy itself also carries an increased risk of thrombosis.

5.4 Ovarian Torsion

Ovarian torsion has been reported after treatment with Follistim AQ Cartridge and after intervention with other gonadotropins. This may be related to OHSS, pregnancy, previous abdominal surgery, past history of ovarian torsion, previous or current ovarian cyst and polycystic ovaries. Damage to the ovary due to reduced blood supply can be limited by early diagnosis and immediate detorsion.

5.5 Multi-fetal Gestation and Birth

Multi-fetal gestation and births have been reported with all gonadotropin treatments including Follistim AQ Cartridge treatment. The woman and her partner should be advised of the potential risk of multi-fetal gestation and births before starting treatment.

5.6 Congenital Anomalies

The incidence of congenital malformations after IVF or ICSI may be slightly higher than after spontaneous conception. This slightly higher incidence is thought to be related to differences in parental characteristics (e.g., maternal age, sperm characteristics) and to the higher incidence of multi-fetal gestations after IVF or ICSI. There are no indications that the use of gonadotropins during IVF or ICSI is associated with an increased risk of congenital malformations.

5.7 Ectopic Pregnancy

Since infertile women undergoing IVF or ICSI often have tubal abnormalities, the incidence of ectopic pregnancies might be increased. Early confirmation of an intrauterine pregnancy should be determined by β -hCG testing and transvaginal ultrasound.

5.8 Spontaneous Abortion

The risk of spontaneous abortions (miscarriage) is increased with gonadotropin products. However, causality has not been established. The increased risk may be a factor of the underlying infertility.

5.9 Ovarian Neoplasms

There have been infrequent reports of ovarian neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple drug regimens for controlled ovarian stimulation; however, a causal relationship has not been established.

5.10 Laboratory Tests

For Women:

In most instances, treatment with Follistim AQ Cartridge will result only in follicular growth and maturation. In order to complete the final phase of follicular maturation and to induce ovulation, hCG must be given following the administration of Follistim AQ Cartridge or when clinical assessment indicates that sufficient follicular maturation has occurred. The degree of follicular maturation and the timing of hCG administration can both be determined with the use of sonographic visualization of the ovaries and endometrial lining in conjunction with measurement of serum estradiol levels. The combination of transvaginal ultrasonography and measurement of serum estradiol levels is also useful for minimizing the risk of OHSS and multi-fetal gestations.

The clinical confirmation of ovulation is obtained by the following direct or indirect indices of progesterone production as well as sonographic evidence of ovulation.

Direct or indirect indices of progesterone production are:

- Urinary or serum luteinizing hormone (LH) rise
- A rise in basal body temperature
- Increase in serum progesterone
- Menstruation following the shift in basal body temperature

The following provide sonographic evidence of ovulation:

- Collapsed follicle
- Fluid in the cul-de-sac
- Features consistent with corpus luteum formation

Sonographic evaluation of the early pregnancy is also important to rule out ectopic pregnancy.

For Men:

Clinical monitoring for spermatogenesis utilizes the following indirect or direct measures:

- Serum testosterone level
- Semen analysis

5.11 Follistim Pen

The Follistim Pen is intended only for use with Follistim AQ Cartridge. The Follistim Pen is not recommended for the blind or visually impaired without the assistance of an individual with good vision who is trained in the proper use of the injection device.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Abnormal Ovarian Enlargement *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Ovarian Hyperstimulation Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Atelectasis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Ovarian Torsion *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Multi-fetal Gestation and Birth *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Congenital Anomalies *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Ectopic Pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Spontaneous Abortion *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Ovarian Neoplasms *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Study Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trial of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Ovulation Induction

In a single cycle, multi-center, assessor-blind, parallel group, comparative study, a total of 172 chronic anovulatory women who had failed to ovulate and/or conceive with clomiphene citrate therapy, were randomized and treated with Follistim (105) or a urofollitropin comparator. Adverse reactions with an incidence of greater than 2% in either treatment group are listed in Table 2.

Table 2: Common Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 2\%$ in an Assessor-Blind, Comparative Study of Anovulatory Women Receiving Ovulation Induction

System Organ Class/Adverse Reactions	Treatment Number (%) of Women	
	Follistim N=105 n (%)	Comparator N=67 n (%)
Gastrointestinal disorders		
Abdominal discomfort	3 (2.9)	1 (1.5)
Abdominal pain	3 (2.9)	2 (3.0)
Abdominal pain lower	3 (2.9)	1 (1.5)
Reproductive system and breast disorders		
Ovarian cyst	3 (2.9)	2 (3.0)
Ovarian hyperstimulation syndrome	8 (7.6)	3 (4.5)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	0 (0.0)	2 (3.0)

Adverse reactions reported commonly (greater than or equal to 2% of women treated with Follistim) in other ovulation induction clinical trials were headache, abdominal distension, constipation, diarrhea, nausea, pelvic pain, uterine enlargement, vaginal hemorrhage and injection site reaction.

In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection

In a single cycle, multi-center, double-blind, parallel group, comparative study, a total of 1509 women were randomized to receive controlled ovarian stimulation with either Follistim AQ Cartridge (751 women were treated with Follistim AQ Cartridge) or a comparator and pituitary suppression with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist as part of an in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle. Table 3 lists adverse reactions with an incidence of greater than 2% in the group of women treated with Follistim AQ Cartridge.

Table 3: Common Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 2\%$ in a Randomized, Double-blind, Active-controlled, Comparative Study of Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Cycle

System Organ Class/Adverse Reactions	Follistim AQ Cartridge Treatment N = 751 n ^a (%)
Nervous System disorders	
Headache	55 (7.3%)
Gastrointestinal disorders	
Nausea	29 (3.9%)
Reproductive system and breast disorders	
Ovarian Hyperstimulation Syndrome	48 (6.4%)
Pelvic discomfort	62 (8.3%)
Pelvic Pain	41 (5.5%)
General disorders and Administration site conditions	
Fatigue	17 (2.3%)

^a n = number of women with the adverse reaction

Induction of Spermatogenesis

In an open-label, non-comparative clinical trial, 49 men with hypogonadotropic hypogonadism were enrolled to receive pretreatment with hCG, followed by combination therapy with hCG and Follistim for induction of spermatogenesis. Of the 49 men, 30 received weekly Follistim doses of 450 international units; 24 of these 30 men received a total of 48 weeks of treatment with Follistim. Adverse reactions occurring with an incidence of greater than 2% in the 30 men treated with Follistim are listed in Table 4.

Table 4: Common Adverse Reactions Reported at a Frequency of $\geq 2\%$ in an Open-Label Clinical Trial in Men with Hypogonadotropic Hypogonadism

System Organ Class/Adverse Reactions	Follistim Treatment N=30 n (%)
Nervous system disorders	
Headache	2 (6.7)
General disorders and administration site disorders	
Injection site reaction	2 (6.7)
Injection site pain	2 (6.7)
Skin and cutaneous tissue disorders	
Acne	2 (6.7)
Rash	1 (3.3)
Reproductive system and breast disorders	
Gynecomastia	1 (3.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	
Dermoid cyst	1 (3.3)

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Follistim and/or Follistim AQ Cartridge. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal disorders

Abdominal distension, abdominal pain, constipation, diarrhea

General disorders and administration site conditions

Injection site reaction

Reproductive system and breast disorders

Breast tenderness, metrorrhagia, ovarian enlargement, vaginal hemorrhage

Skin and subcutaneous tissue disorders

Rash

Vascular disorders

Thromboembolism [see Warnings and Precautions (5.3)]

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been performed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Follistim AQ Cartridge is contraindicated for use in pregnant women and offers no benefit during pregnancy.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether this drug is excreted in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Follistim AQ Cartridge and any potential adverse effects on the breastfed child from Follistim AQ Cartridge or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Follistim AQ Cartridge is not indicated for use in pediatric patients. Clinical studies have not been conducted in the pediatric population.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Follistim AQ Cartridge have not been conducted in patients 65 years of age and older.

10 OVERDOSAGE

Aside from the possibility of Ovarian Hyperstimulation Syndrome [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)] and multiple gestations [see Warnings and Precautions (5.5)], there is no additional information concerning the consequences of acute overdosage with Follistim AQ Cartridge.

11 DESCRIPTION

Follitropin beta, a gonadotropin [human follicle-stimulating hormone (hFSH)], is a glycoprotein hormone produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) cell line. It has a dimeric structure containing two glycoprotein subunits (alpha and beta). The alpha and beta subunits have 92 and 111 amino acids, respectively, and their primary and tertiary structures are indistinguishable from that of hFSH. The molecular weight is approximately 40 kDa.

Follistim AQ Cartridge (follitropin beta) injection is a sterile clear and colorless solution, containing either 300 International Units, 600 International Units, or 900 International Units of follitropin beta in disposable single-patient-use cartridges for subcutaneous use only with the Follistim Pen.

Each cartridge delivers 300 International Units in 0.36 mL and the inactive ingredients: benzyl alcohol (3.6 mg; preservative), methionine (0.18 mg), polysorbate 20 (0.072 mg), sodium citrate (4.64 mg), sucrose (18 mg), and Water for Injection USP. Hydrochloric acid NF and/or sodium hydroxide NF are used to adjust the pH to 7.

Each cartridge delivers 600 International Units in 0.72 mL and the inactive ingredients: benzyl alcohol (7.2 mg; preservative), methionine (0.36 mg), polysorbate 20 (0.144 mg), sodium citrate (9.3 mg), sucrose (36 mg), and Water for Injection USP. Hydrochloric acid NF and/or sodium hydroxide NF are used to adjust the pH to 7.

Each cartridge delivers 900 International Units in 1.08 mL and the inactive ingredients: benzyl alcohol (10.8 mg; preservative), methionine (0.54 mg), polysorbate 20 (0.216 mg), sodium citrate (13.9 mg), sucrose (54 mg), and Water for Injection USP. Hydrochloric acid NF and/or sodium hydroxide NF are used to adjust the pH to 7.

Under current storage conditions, Follistim AQ may contain up to 11% of oxidized follitropin beta.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Women:

Follicle-stimulating hormone (FSH), the active component in Follistim AQ Cartridge, is required for normal follicular growth, maturation, and gonadal steroid production.

In women, the level of FSH is critical for the onset and duration of follicular development, and consequently for the timing and number of follicles reaching maturity. Follistim AQ Cartridge stimulates ovarian follicular growth in women who do not have primary ovarian failure. In order to effect the final phase of follicle maturation, resumption of meiosis and rupture of the follicle in the absence of an endogenous LH surge, human chorionic gonadotropin (hCG) must be given following treatment with Follistim AQ Cartridge when patient monitoring indicates appropriate follicular development parameters have been reached.

Men:

Follistim when administered with hCG stimulates spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism. FSH, the active component of Follistim, is the pituitary hormone responsible for spermatogenesis.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters for Follistim AQ Cartridge were evaluated in an open-label, single-center, randomized study in 20 healthy women. Serum FSH values from a single subcutaneous injection of reconstituted Follistim lyophilized powder administered by conventional syringe were compared to those values following a single subcutaneous injection of Follistim AQ Cartridge administered with the Follistim Pen injector. Administration of follitropin beta with the Follistim Pen resulted an 18% increase in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . The 18% difference in serum FSH concentrations resulting from administration of the two formulations was due to differences between the anticipated and actual volume delivered with the conventional syringe. The pharmacokinetic parameters for Follistim AQ Cartridge are as follows:

Table 5: Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters of a Single Subcutaneous Injection of 150 IU of Follistim AQ Cartridge (n=20)

	$AUC_{0-\infty}$ (IU/L*h)	C_{max} (IU/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{app} (L/h/kg)
Follistim AQ Cartridge	215.1 (45.8)	3.4 (0.7)	12.9 (6.2)	33.4 (4.2)	0.01 (0.003)

$AUC_{0-\infty}$ Area under the curve

C_{max} Maximum concentration

t_{max} Time to maximum concentration

$t_{1/2}$ Elimination half-life

CL_{app} Clearance

Absorption:

Women:

The bioavailability of Follistim following subcutaneous and intramuscular administration was investigated in healthy, pituitary-suppressed women given a single 300 international units dose. In these women, the area under the curve (AUC), expressed as the mean $\pm$ SD, was equivalent between the subcutaneous (455.6 ± 141.4 IU*h/L) and intramuscular (445.7 ± 135.7 IU*h/L) routes of administration. However, equivalence could not be established with respect to the peak serum FSH levels (C_{max}). The C_{max} achieved after subcutaneous administration and intramuscular administration was 5.41 ± 0.72 international units/L and 6.86 ± 2.90 international units/L, respectively. After subcutaneous or intramuscular injection the apparent dose absorbed was 77.8% and 76.4%, respectively.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single, intramuscular dose (300 international units) of Follistim were also investigated in a group (n=8) of gonadotropin-deficient, but otherwise healthy women. In these women, FSH (mean $\pm$ SD) AUC was 339 ± 105 international units*h/L, C_{max} was 4.3 ± 1.7 international units/L. C_{max} occurred at approximately 27 ± 5.4 hours after intramuscular administration.

A multiple dose, dose proportionality, pharmacokinetic study of Follistim was completed in healthy, pituitary-suppressed, female subjects given subcutaneous doses of 75, 150, or 225 international units for 7 days. Steady-state blood concentrations of FSH were reached with all doses after 5 days of treatment based on the trough concentrations of FSH just prior to dosing (C_{trough}). Peak blood concentrations with the 75, 150, and 225 international units dose were 4.30 ± 0.60 international units/L, 8.51 ± 1.16 international units/L and 13.92 ± 1.81 international units/L, respectively.

Men:

No PK studies were conducted using Follistim AQ Cartridge in men. Exposures of follitropin beta from Follistim AQ Cartridge and Follistim are expected to be equivalent after adjusting for the 18% difference in dose [see Dosage and Administration (2)].

Serum levels of FSH were measured in a clinical study that compared the effects of two different dosing schedules of Follistim (150 international units three times a week or 225 international units twice a week) administered by subcutaneous injection concurrently with chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men. Administration of Follistim was started at Week 17. Mean serum trough concentrations of FSH remained fairly constant over the treatment period. At the end of treatment (Week 64), the mean serum trough concentrations of FSH were 2.09 international units/L in the 150 international units group and 3.22 international units/L in the 225 international units group. Serum trough concentrations of FSH measured prior to the first Follistim injection on the Mondays of active treatment period (Weeks 17 to 64) and one week after the end of treatment period are presented in Figure 1.

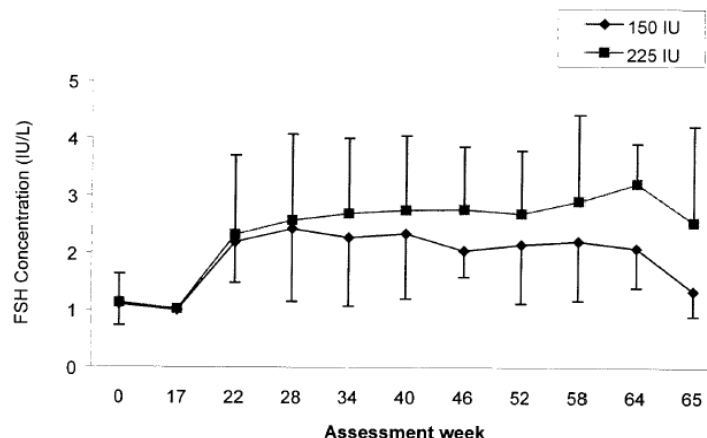


Figure 1: Mean (SD) Serum Trough Concentrations of FSH in Men Following Subcutaneous Administration of Follistim Using Two Different Dosing Schedules (150 International Units Three Times a Week or 225 International Units Twice a Week)

Distribution:

The volume of distribution of Follistim in healthy, pituitary-suppressed, women following intravenous administration of a 300 international units dose was approximately 8 L.

Metabolism:

The recombinant FSH in Follistim AQ Cartridge is biochemically very similar to urinary FSH and it is therefore anticipated that it is metabolized in the same manner.

Elimination:

The elimination half-life ($t_{1/2}$) following a single subcutaneous injection of 150 IU of Follistim AQ Cartridge in women was 33.4 (4.2) hours. The clearance was 0.01 (0.003) L/h/kg.

Use in Specific Populations:

Body weight: The effect of body weight on the pharmacokinetics of Follistim was evaluated in a group of European and Japanese women who were significantly different in terms of body weight. The European women had a body weight of (mean $\pm$ SD) 67.4 $\pm$ 13.5 kg and the Japanese subjects were 46.8 $\pm$ 11.6 kg. Following a single intramuscular dose of 300 international units of Follistim, the AUC was significantly smaller in European women (339 $\pm$ 105 international units*h/L) than in Japanese women (544 $\pm$ 201 international units*h/L). However, clearance per kg of body weight was essentially the same for the respective groups (0.014 and 0.013 L/hr/kg).

Geriatric Use: The pharmacokinetics of Follistim has not been studied in geriatric subjects.

Pediatric Use: The pharmacokinetics of Follistim has not been studied in pediatric subjects.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of Follistim has not been studied.

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of Follistim has not been studied.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term toxicity studies in animals have not been performed with Follistim to evaluate the carcinogenic potential of the drug. Follistim was not mutagenic in the Ames test using *S. typhimurium* and *E. coli* tester strains and did not produce chromosomal aberrations in an *in vitro* assay using human lymphocytes.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Ovulation Induction

The efficacy of Follistim for ovulation induction was evaluated in a randomized, assessor-blind, parallel-group comparative, multicenter safety and efficacy study of 172 chronic anovulatory women (105 subjects on Follistim) who had previously failed to ovulate and/or conceive during clomiphene citrate treatment. The study results for ovulation rates are summarized in Table 6 and those for pregnancy rates are summarized in Table 7.

Table 6: Cumulative Ovulation Rates

Cycle	Follistim (n=105)
First treatment cycle	72%
Second treatment cycle	82%
Third treatment cycle	85%

Table 7: Cumulative Ongoing^{*,†} Pregnancy Rates

Cycle	Follistim (n=105)
First treatment cycle	14%
Second treatment cycle	19%
Third treatment cycle	23%

* All ongoing pregnancies were confirmed after at least 12 weeks after the hCG injection.

† Study was not powered to demonstrate this outcome.

14.2 Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization (IVF) or Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Cycle

The efficacy of Follistim AQ Cartridge was evaluated in a randomized, double-blind, active-controlled study of 1,509 healthy normal ovulatory women (mean age, body weight, and body mass index of 32 years, 68 kg and 25 kg/m², respectively) treated for one cycle with controlled ovarian stimulation and pituitary suppression with a GnRH antagonist as part of an in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection cycle. This 2008 study was conducted in Europe and North America (United States and Canada). Approximately 54% of the subjects were from North America. The overall results, as well as the results from North America only, for clinical pregnancy are summarized in Table 8.

Table 8: Pregnancy Results from Treatment With Follistim AQ Cartridge and a GnRH Antagonist in Normal Ovulatory Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation as Part of an In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Cycle.* Intent-to-Treat Population (ITT)

Parameter	Follistim AQ Cartridge Overall data (n=750)	Follistim AQ Cartridge North American data (n=403)
Clinical pregnancy rate/cycle initiation [†]	41.1%	48.9%

* Single treatment cycle results

† Clinical pregnancy was assessed ≥6 weeks after transfer of one or two embryos.

14.3 Induction of Spermatogenesis

The safety and efficacy of Follistim administered by subcutaneous injection concomitantly with chorionic gonadotropin for injection (hCG) has been examined in a multicenter, open-label, non-comparator clinical study for induction of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men. The study compared the effects of two different Follistim dosing schedules on semen parameters and serum levels of follicle stimulating hormone (FSH). The multicenter study involved a 16-week pretreatment phase with urinary hCG at a dosage of 1,500 international units twice a week to normalize serum testosterone levels. If serum testosterone levels did not normalize after 8 weeks of hCG treatment, the urinary hCG dose could have been increased to 3,000 international units twice a week. This phase was followed by a 48-week treatment phase. Men who were still azoospermic after the pretreatment phase were randomized to receive either 225 international units Follistim together with 1,500 international units urinary hCG twice a week or 150 international units Follistim three times a week together with 1,500 international units urinary hCG twice weekly. Men who required 3,000 international units of urinary hCG twice a week in the pretreatment phase were continued on that dosage during the treatment phase. The mean age of patients in both treatment groups was approximately 30 years (range 18 to 47 years). At baseline, mean left and right testis volumes were 4.61 ± 2.94 mL and 4.57 ± 3.00 mL, respectively, in the group receiving three weekly injections of Follistim. For the group receiving two weekly injections of Follistim, the mean left and right testis volumes were 6.54 ± 2.45 mL and 7.21 ± 2.94 mL, respectively, at baseline. The primary efficacy endpoint was the percentage of patients with a mean sperm density of ≥1 × 10⁶/mL on their last two treatment assessments. The outcomes of treatment in the 30 men enrolled in the treatment phase are summarized in Table 9.

Table 9: Number of Men Receiving Follistim Who Achieved a Mean Sperm Density of ≥10⁶/mL on Their Last Two Treatment Assessments

	Follistim 150 international units three times a week (n=15)		Follistim 225 international units twice a week (n=15)		Overall (n=30)	
Sperm Density of ≥10 ⁶ /mL	n	%	n	%	n	%
Yes	6	40	7	47	13	43
No	9	60	8	53	17	57

Overall, the median time to reach a sperm concentration of 10⁶ per mL was 165 days (range 25 to 327 days) in patients who demonstrated a sperm concentration of at least 10⁶ per mL. The median time to reach a sperm concentration of at least 10⁶ per mL was 186 days (range 25 to 327 days) for the 150 international units group and 141 days (range 43 to 204 days) for the 225 international units group. No pregnancy data were collected during the trial.

The local tolerance data were comparable between the two treatment groups. The mean percentage of days without pain calculated for all subjects in the treatment period was 91.3% for patients in the 150 international units (three times a week) and 76.0% for patients in the 225 international units (two times a week) Follistim treatment groups. In the 225 international units (twice per week) group, local symptoms judged as severe by the investigator were: itching in 1 patient (7%), pain in 2 patients (13%), bruising in 2 patients (13%), swelling in 2 patients (13%), and redness in 1 patient (7%). In the 150 international units (three times per week) group, 1 event in 1 patient (bruising, 7%) was judged as severe. No patient discontinued treatment due to injection site reaction or injection site pain.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Follistim AQ Cartridge (follitropin beta) injection is a clear and colorless solution in a disposable, prefilled single-patient-use glass cartridge with grey rubber piston and an aluminum crimp-cap with grey rubber inlay supplied in a box containing disposable, 29 gauge, ultra-fine, ½-inch, sterile BD Micro-Fine™ Pen Needles (for use with Follistim Pen available separately) and in the following presentations:

NDC 78206-129-01 Follistim AQ Cartridge 300 international units per 0.36 mL with silver crimp-caps and 5 BD Micro-Fine Pen Needles

NDC 78206-130-01 Follistim AQ Cartridge 600 international units per 0.72 mL with gold crimp-caps and 7 BD Micro-Fine Pen Needles

NDC 78206-131-01 Follistim AQ Cartridge 900 international units per 1.08 mL with blue crimp-caps and 10 BD Micro-Fine Pen Needles

Pharmacy Storage: Store refrigerated 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until dispensed. Do not freeze.

Patient Storage: Store unused cartridge refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until the expiration date, or at room temperature at up to 25°C (77°F) for 3 months or until expiration date, whichever occurs first. After first use, store at 2°C to 25°C (36°F to 77°F) and discard after 28 days. Store in the original carton to protect from light. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Dosing and Use of Follistim AQ Cartridge with Pen

Instruct women and men on the correct usage and dosing of Follistim AQ Cartridge in conjunction with the Follistim Pen. Make sure that individuals who have used other gonadotropin products delivered by a syringe are aware of differences arising from use of the pen. Women and men should read and follow all instructions in the Follistim Pen “Instructions for Use” Manual prior to administration of Follistim AQ Cartridge.

Advise women and men of the number of doses which can be extracted from the full unused Follistim AQ Cartridge that you have prescribed.

Therapy Duration and Necessary Monitoring in Women and Men Undergoing Treatment

Prior to beginning therapy with Follistim AQ Cartridge, inform women and men about the time commitment and monitoring procedures necessary to undergo treatment [see *Dosage and Administration (2)*, *Warnings and Precautions (5.10)*].

Instructions on a Missed Dose

Inform women and men that if they miss or forget to take a dose of Follistim AQ Cartridge, the next dose should not be doubled and they should call the healthcare provider for further dosing instructions.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Inform women regarding the risks with use of Follistim AQ Cartridge of Ovarian Hyperstimulation Syndrome [see *Warnings and Precautions (5.2)*] and associated symptoms including lung and blood vessel problems [see *Warnings and Precautions (5.3)*] and ovarian torsion [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Multi-fetal Gestation and Birth

Inform women regarding the risk of multi-fetal gestations with the use of Follistim AQ Cartridge [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Manufactured by: Organon USA LLC, a subsidiary of
 ORGANON & Co.,
Jersey City, NJ 07302, USA
U.S. License No.2331

BD, BD Logo and BD Micro-Fine are trademarks of Becton, Dickinson and Company.

For patent information: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.

uspi-og8328-SOI-2307r000

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar FOLLISTIM AQ Cartridge de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para FOLLISTIM AQ Cartridge.

FOLLISTIM® AQ Cartridge (follitropin beta injection), for subcutaneous use
Aprobación inicial en los EE. UU.: 1997

INDICACIONES Y USO

Follistim AQ Cartridge es una gonadotropina indicada:

En mujeres para:

- Inducción de la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles anovulatorias en quienes la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria (1.1)
- Embarazo en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI) (1.2)

En hombres para:

- Inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) primario y secundario en quienes la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Consulte la Tabla de conversión de dosis 1 para Follistim AQ Cartridge con inyector de lapicero (2.1)

En mujeres anovulatorias sometidas a inducción de ovulación (2.2):

- Una dosis diaria inicial de 50 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge se administra por vía subcutánea durante los primeros 7 días, como mínimo. La dosis aumenta hasta 25 o 50 unidades internacionales en intervalos semanales hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles de estradiol en suero indiquen una respuesta adecuada.
 - Cuando se alcanza un estado preovulatorio aceptable, se logra la maduración final de los ovocitos con 5,000 a 10,000 unidades internacionales de gonadotropina coriónica humana (hCG) en orina.
 - La mujer y su pareja deben tener relaciones sexuales diariamente, a partir del día previo a la administración de hCG y hasta que la ovulación se vuelva aparente.

En mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de una fertilización in vitro o a un ciclo de inyección de esperma intracitoplasmática (2.3):

- Una dosis inicial de 200 unidades internacionales (dosis reales de cartuchos) de Follistim AQ Cartridge se administra por vía subcutánea durante los primeros 7 días de tratamiento, como mínimo. Las dosis posteriores pueden regularse según la respuesta ovárica, de acuerdo con lo determinado por la evaluación ecográfica del crecimiento folicular y los niveles de estradiol en suero. Se puede considerar la reducción de las dosis en personas con buenos resultados a partir del 6.º día del tratamiento, de acuerdo con la respuesta individual.
 - La maduración final de los ovocitos se induce con una dosis de entre 5,000 y 10,000 unidades internacionales de hCG en orina.
 - La recuperación de ovocitos (óvulos) se realiza entre 34 y 36 horas después.

Inducción de la espermatogénesis en hombres (2.4):

- Se requiere el tratamiento previo con hCG en orina sola (1,500 unidades internacionales dos veces a la semana). Si los niveles de testosterona sérica no se normalizan después de 8 semanas de tratamiento con hCG, podrá aumentarse la dosis hasta 3,000 unidades internacionales dos veces por semana.
- Después de la normalización de los niveles de testosterona sérica, administrar 450 unidades internacionales por semana (225 unidades internacionales dos veces por semana o 150 unidades internacionales tres veces por semana) de Follistim AQ Cartridge por vía subcutánea con la misma dosis de hCG del tratamiento previo usada para normalizar los niveles de testosterona.

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 300 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge por 0.36 ml en un cartucho para uso de un solo paciente (3)
Inyección: 600 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge por 0.72 ml en un cartucho para uso de un solo paciente (3)
Inyección: 900 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge por 1.08 ml en un cartucho para uso de un solo paciente (3)

CONTRAINDICACIONES

Mujeres y hombres que presentan:

- Hipersensibilidad previa a los productos con hFSH recombinante (4)
- Altos niveles de FSH que indican insuficiencia gonadal primaria (4)
- Presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (4)
- Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con streptomycin o neomycin (4)
- Tumor de ovario, seno, útero, testículo, hipotálamo o hipófisis (4)

Mujeres que presentan:

- Embarazo (4, 8.1)
- Sangrado vaginal abundante o irregular de origen indeterminado (4)
- Quistes ováricos u ovarios agrandados cuya causa no es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento con Follistim AQ puede causar:

- Agrandamiento ovárico anormal (5.1)
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) (5.2)
- Complicaciones pulmonares y vasculares (5.3)
- Torsión ovárica (5.4)
- Parto y gestación multifetales (5.5)
- Anomalías congénitas (5.6)
- Embarazo ectópico (5.7)
- Aborto espontáneo (5.8)
- Neoplasias ováricas (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) en mujeres que se someten a la inducción de la ovulación son síndrome de hiperestimulación ovárica, quiste ovárico, malestar abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal inferior. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) en mujeres que se someten a la estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de IVF o ICSI son malestar pélvico, dolor de cabeza, síndrome de hiperestimulación ovárica, dolor pélvico, náuseas y fatiga. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) en hombres que se someten a la inducción de la espermatogénesis son dolor de cabeza, acné, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, ginecomastia, erupción cutánea y quiste dermoide. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Organon USA LLC, una subsidiaria de Organon & Co. al 1-844-674-3200 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES y el prospecto para los pacientes autorizado por la FDA.

Revisado: 7/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Inducción de la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles anovulatorias en quienes la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria
- 1.2 Embarazo en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de espermatozoides intracitoplasmática (ICSI)
- 1.3 Inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) primario y secundario en quienes la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general sobre posología
- 2.2 Posología recomendada en mujeres anovulatorias sometidas a inducción de la ovulación
- 2.3 Posología recomendada en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de espermatozoides intracitoplasmática (ICSI)
- 2.4 Posología recomendada para la inducción de la espermatogénesis en los hombres

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Agrandamiento ovárico anormal
- 5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)
- 5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares
- 5.4 Torsión ovárica
- 5.5 Parto y gestación multifetales
- 5.6 Anomalías congénitas

- 5.7 Embarazo ectópico
- 5.8 Aborto espontáneo
- 5.9 Neoplasias ováricas
- 5.10 Pruebas de Laboratorio
- 5.11 Follistim Pen

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Inducción de la ovulación
- 14.2 Estimulación ovárica controlada como parte de una fertilización in vitro (IVF) o un ciclo de inyección de espermatozoides intracitoplasmática (ICSI)
- 14.3 Inducción de la espermatogénesis

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Follistim® AQ Cartridge (follitropin beta injection) está indicado:

En mujeres para:

1.1 Inducción de la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles anovulatorias en quienes la causa de la infertilidad es funcional y no se debe a una insuficiencia ovárica primaria

Antes del inicio del tratamiento con Follistim AQ Cartridge:

- Las mujeres deben realizarse una evaluación ginecológica y endocrinológica completa.
- Se debe excluir la insuficiencia ovárica primaria.
- Se debe excluir la posibilidad de embarazo.
- Se debe demostrar la permeabilidad tubárica.
- Se debe evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina.

1.2 Embarazo en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI)

Antes del inicio del tratamiento con Follistim AQ Cartridge:

- Las mujeres deben realizarse una evaluación ginecológica y endocrinológica completa y contar con un diagnóstico de la causa de la infertilidad.
- Se debe excluir la posibilidad de embarazo.
- Se debe evaluar el estado de fertilidad de la pareja masculina.

En hombres para:

1.3 Inducción de la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) primario y secundario en quienes la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria

Antes del inicio del tratamiento con Follistim AQ Cartridge:

- Los hombres deben realizarse una evaluación médica y endocrinológica completa.
- Se debe confirmar el hipogonadismo hipogonadotrópico y se debe excluir la insuficiencia testicular primaria.
- Los niveles de testosterona sérica se deben normalizar con el tratamiento de gonadotropina coriónica humana (hCG).
- Se debe evaluar el estado de fertilidad de la pareja femenina.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre posología

- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No se debe utilizar la solución si esta no está clara e incolora, o si tiene partículas dentro.
- No agregue otros medicamentos en Follistim AQ Cartridge.
- Follistim AQ Cartridge con el dispositivo inyector del lapicero proporciona, en promedio, un 18% más de follitropina beta en comparación con Follistim reconstituido proporcionado con una jeringa y aguja convencionales. Al administrar Follistim AQ Cartridge, se debe considerar comenzar con una dosis más baja y realizar ajustes más bajos de las dosis (en comparación con Follistim reconstituido). Con este fin, se brinda la siguiente Tabla de conversión de dosis:

Tabla 1: Tabla de conversión de dosis de Follistim AQ Cartridge administrado por vía subcutánea con el lapicero Follistim Pen*

Administración de la dosis de FSH (hormona foliculoestimulante) recombinante liofilizada con ampollas o viales, usando una jeringa convencional	Administración de la dosis de Follistim AQ Cartridge con el lapicero FOLLISTIM Pen
75 UI	50 UI
150 UI	125 UI
225 UI	175 UI
300 UI	250 UI
375 UI	300 UI
450 UI	375 UI

* Cada valor representa una diferencia del 18% redondeada al incremento de 25 IU más cercano.

2.2 Posología recomendada en mujeres anovulatorias sometidas a inducción de la ovulación

El esquema de dosis es escalonado y está individualizado para cada mujer [consulte Estudios clínicos (14.1)].

- Una dosis diaria inicial de 50 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge se administra por vía subcutánea durante los primeros 7 días, como mínimo [consulte Posología y administración (2.1)].
- Los ajustes de las dosis posteriores se realizan en intervalos semanales según la respuesta ovárica. Si se indica un aumento en la dosis debido a la respuesta ovárica, dicho aumento debe ser de hasta 25 o 50 unidades internacionales de Follistim AQ Cartridge a intervalos semanales hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles de estradiol en suero indiquen una respuesta ovárica adecuada. Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos al planificar la dosis individualizada de la mujer:
 - Se deben utilizar los ajustes adecuados de la dosis de Follistim AQ Cartridge para prevenir el crecimiento folicular múltiple y la cancelación cíclica.
 - La dosis diaria, máxima, individualizada de Follistim AQ Cartridge es de 250 unidades internacionales.
- El tratamiento debe continuar hasta que las visualizaciones ecográficas y/o las determinaciones del estradiol en suero se asemejen a las condiciones ovulatorias previas que se observan en individuos normales.

- Cuando se alcanzan las condiciones ovulatorias previas, las 5,000 a 10,000 unidades internacionales de hCG en orina se usan para inducir la maduración final de ovocitos y la ovulación.
Se debe suspender la administración de hCG en los casos en que el control ovárico sugiera un mayor riesgo de sufrir síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) el último día del tratamiento con Follistim AQ Cartridge [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.10)].
- Se debe recomendar a la mujer y su pareja que tengan relaciones sexuales diariamente, a partir del día previo a la administración de la hCG y hasta que la ovulación se vuelva aparente [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].
- Durante el tratamiento con Follistim AQ Cartridge y durante un período de dos semanas posterior al tratamiento, se debe evaluar a la mujer al menos día por medio para detectar si hay signos de estimulación ovárica excesiva.
Se recomienda suspender la administración de Follistim AQ Cartridge si el control ovárico sugiere un mayor riesgo de OHSS o si hay dolor abdominal. La mayoría de los casos de OHSS ocurren después de que se ha suspendido el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente entre siete y diez días después de la ovulación.

2.3 Posología recomendada en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI)

El esquema de dosis sigue un enfoque escalonado y está individualizado para cada mujer.

- Una dosis inicial de 200 unidades internacionales (dosis reales de cartuchos) de Follistim AQ Cartridge se administra por vía subcutánea diariamente durante los primeros 7 días de tratamiento, como mínimo [consulte Posología y administración (2.1)].
- Luego de los primeros 7 días de tratamiento, la dosis puede ajustarse hacia abajo o hacia arriba según la respuesta ovárica de la mujer de acuerdo con lo determinado por la evaluación ecográfica de crecimiento folicular y los niveles de estradiol sérico. Se puede considerar la reducción de las dosis en personas con buenos resultados a partir del 6.º día del tratamiento, de acuerdo con la respuesta individual.

Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos al planificar la dosis individualizada de la mujer:

- Para la mayoría de las mujeres que responden normalmente, se puede continuar con la dosis inicial diaria hasta que se alcancen las condiciones ovulatorias previas (entre siete y doce días).
- Para las mujeres con una respuesta baja o deficiente, la dosis diaria se puede aumentar de acuerdo con la respuesta ovárica. La dosis diaria, máxima, individualizada de Follistim AQ Cartridge es de 500 unidades internacionales.
- Para las mujeres con una respuesta alta [aquellas con un riesgo determinado de agrandamiento ovárico anormal y/o síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)], disminuir o suspender temporalmente la dosis diaria, o discontinuar el ciclo de acuerdo con la respuesta individual [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.10)].
- Cuando hay una cantidad suficiente de folículos de tamaño adecuado, se suspende la dosis de Follistim AQ Cartridge y se induce la maduración final de los ovocitos mediante la administración de hCG en orina a una dosis de entre 5,000 y 10,000 unidades internacionales. Se debe suspender la administración de hCG en los casos en que el control ovárico sugiera un mayor riesgo de sufrir síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) el último día de la terapia con Follistim AQ Cartridge [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.10)].
- La recuperación de los ovocitos (óvulos) se debe realizar entre 34 y 36 horas después de la administración de la hCG.

2.4 Posología recomendada para la inducción de la espermatogénesis en los hombres

- Se requiere el tratamiento previo con hCG antes de la terapia concomitante con Follistim AQ Cartridge y hCG. Se debe administrar una dosis inicial de 1,500 unidades internacionales de hCG en orina a intervalos de dos veces por semana para normalizar los niveles de testosterona sérica. Si los niveles de testosterona sérica no se han normalizado después de 8 semanas de tratamiento con hCG, podrá aumentarse la dosis de hCG en orina hasta 3,000 unidades internacionales dos veces por semana [consulte Estudio clínicos (14.3)].
- Después de que se hayan alcanzado los niveles normales de testosterona sérica, Follistim AQ Cartridge debe administrarse mediante inyección subcutánea de forma concomitante con el tratamiento de hCG. Follistim debe administrarse a una dosis de 450 unidades internacionales por semana, ya sea como 225 unidades internacionales dos veces por semana o 150 unidades internacionales tres veces por semana, en combinación con la misma dosis de hCG usada para normalizar los niveles de testosterona. Sobre la base de una dosis más alta de folitropina beta con Follistim AQ Cartridge y el inyector del lapicero [consulte Posología y administración (2.1)], se puede considerar una dosis más baja de Follistim AQ Cartridge.

La terapia concomitante debe continuar durante 3 a 4 meses, como mínimo, antes de que pueda esperarse cualquier mejora en la espermatogénesis. Si un hombre no ha respondido después de este período, puede continuar la terapia de combinación. Se ha observado una respuesta al tratamiento de hasta 12 meses.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Follistim AQ Cartridge es una solución transparente e incolora disponible en las siguientes formas:

Inyección: 300 unidades internacionales por 0.36 ml en un cartucho para uso de un solo paciente

Inyección: 600 unidades internacionales por 0.72 ml en un cartucho para uso de un solo paciente

Inyección: 900 unidades internacionales por 1.08 ml en un cartucho para uso de un solo paciente

4 CONTRAINDICACIONES

Follistim AQ Cartridge está contraindicado en mujeres y hombres que presentan:

- Hipersensibilidad previa a los productos con hFSH recombinante
- Altos niveles de FSH que indican insuficiencia gonadal primaria
- Presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (p. ej., trastornos tiroideos, suprarrenales o hipofisarios) [consulte Indicaciones y uso (1.1, 1.2, 1.3)]
- Reacciones de hipersensibilidad a streptomycin o neomycin. Follistim AQ puede contener rastros de estos antibióticos
- Tumor de ovario, seno, útero, testículo, hipotálamo o hipófisis

Follistim AQ Cartridge también está contraindicado en mujeres que presentan:

- Embarazo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]
- Sangrado vaginal abundante o irregular de origen indeterminado
- Quistes ováricos u ovarios agrandados cuya causa no es el síndrome de ovario poliquístico (SOP)

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Solo los médicos que tienen experiencia en tratamientos de infertilidad deben utilizar Follistim AQ Cartridge. Follistim AQ Cartridge es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] con o sin complicaciones pulmonares o vasculares [consulte Advertencias y precauciones (5.3)] y partos múltiples [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]. La terapia con gonadotropina requiere la disponibilidad de instalaciones de supervisión adecuadas [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Se debe prestar especial *atención* al diagnóstico de infertilidad y a la selección de candidatos para la terapia con Follistim AQ Cartridge [*consulte Indicaciones y uso (1.1, 1.2, 1.3) y Posología y administración (2.2, 2.3, 2.4)*].

El cambio a Follistim AQ Cartridge desde otras marcas (fabricante), tipos (recombinante, urinario) o métodos de administración (lapicero Follistim Pen, jeringa convencional) puede requerir un ajuste de la dosis [*consulte Posología y administración (2)*].

5.1 Agrandamiento ovárico anormal

A fin de minimizar los riesgos relacionados con los ovarios agrandados anormales que pueden ocurrir con la terapia con Follistim AQ, se debe individualizar el tratamiento y se debe usar la dosis efectiva más baja [*consulte Posología y administración (2.2, 2.3)*]. El uso del control ecográfico de la respuesta ovárica y/o la medición de los niveles de estradiol en suero son importantes para minimizar el riesgo de sobreestimulación [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

La administración de hCG debe suspenderse si los ovarios se agrandan de forma anormal el último día de la terapia con Follistim AQ para reducir las probabilidades de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Se deben prohibir las relaciones sexuales en pacientes con agrandamiento de ovario significativo después de la ovulación, debido al riesgo de hemoperitoneo resultante de la ruptura de quistes ováricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.2 Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)

El OHSS es una afección médica distinta del agrandamiento de ovario no complicado que puede progresar rápidamente y convertirse en una afección médica grave. El OHSS se caracteriza por un aumento drástico en la permeabilidad vascular, lo cual puede derivar en una rápida acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, tórax y, potencialmente, el pericardio. Los signos de advertencia tempranos de la aparición de OHSS son dolor pélvico severo, náuseas, vómitos y aumento de peso. Se han informado dolor abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales, incluidos náuseas, vómitos y diarrea, agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea y oliguria con el OHSS. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax, dificultad pulmonar aguda y reacciones tromboembólicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. En relación con el OHSS, también se han informado anomalías transitorias en la prueba de la función hepática que sugieren una insuficiencia hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia hepática.

El OHSS se presenta luego de que se haya interrumpido el tratamiento con gonadotropina, puede desarrollarse rápidamente y alcanzar su nivel máximo aproximadamente siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, el OHSS se resuelve espontáneamente con la aparición de la menstruación. Si existe un riesgo evidente de OHSS antes de la administración de la hCG [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*], la hCG debe suspenderse. Se ha informado que los casos de OHSS son más frecuentes, más graves y más prolongados si se produce el embarazo; por lo tanto, las mujeres deben ser evaluadas para detectar el desarrollo de OHSS durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, las gonadotropinas, incluida la hCG, se deben interrumpir y se debe considerar si el paciente necesita ser hospitalizado. El tratamiento es principalmente sintomático y, en general, debería consistir en hacer reposo, el manejo de líquidos y electrolitos y analgésicos (si es necesario). Debido a que el uso de diuréticos puede acrecentar la disminución del volumen intravascular, deben evitarse los diuréticos, excepto en la fase tardía de resolución, como se describe a continuación. El manejo de OHSS puede dividirse en tres fases, de la siguiente manera:

- **Fase aguda:**

El manejo debe estar dirigido a la prevención de la hemoconcentración debida a la pérdida de volumen intravascular al tercer espacio y a minimizar el riesgo de fenómenos tromboembólicos y daño renal. Según la necesidad clínica, se deben evaluar exhaustivamente a diario o con una frecuencia mayor el consumo y la eliminación de líquidos, el peso, los hematocritos, los electrolitos séricos y urinarios, la gravedad específica de la orina, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina, las proteínas totales con la relación albúmina:globulina, estudios de coagulación, electrocardiograma para controlar la hiperpotasemia y la circunferencia abdominal. El tratamiento, que consiste en electrolitos, albúmina sérica humana y líquidos intravenosos limitados, está diseñado para normalizar los electrolitos mientras se mantiene un volumen intravascular aceptable, aunque algo disminuido. La corrección completa del déficit del volumen intravascular puede llevar a un incremento inaceptable de la cantidad de acumulación de líquido en el tercer espacio.

- **Fase crónica:**

Después de manejar exitosamente la fase aguda, como se describe anteriormente, el exceso de acumulación de líquido en el tercer espacio debe limitarse al imponer estrictas restricciones de potasio, sodio y líquidos.

- **Fase de resolución:**

Al retornar el líquido del tercer espacio al compartimiento intravascular, se observan una caída del hematocrito y un aumento de la producción urinaria en ausencia de cualquier aumento en la ingesta. El edema pulmonar y/o periférico puede ocurrir si los riñones no pueden eliminar el líquido del tercer espacio tan rápidamente como este regresa. Se pueden indicar diuréticos durante la fase de resolución, si es necesario, para combatir el edema pulmonar.

El OHSS aumenta el riesgo de lesión en el ovario. El líquido ascítico, pleural y pericárdico no se debe retirar a menos que exista la necesidad de aliviar síntomas, tales como la dificultad pulmonar o el taponamiento cardíaco. El examen pélvico debe evitarse, ya que puede causar la ruptura de un quiste ovárico, lo que puede derivar en hemoperitoneo. Si se produce sangrado y se requiere una intervención quirúrgica, el objetivo clínico debe ser controlar el sangrado y conservar tanto tejido ovárico como sea posible.

Durante los ensayos clínicos de la terapia con Follistim o Follistim AQ Cartridge, el OHSS ocurrió en el 7.6% de 105 mujeres (inducción de la ovulación [OI]) y en el 6.4% de 751 mujeres (IVF o ICSI) tratadas con Follistim y Follistim AQ Cartridge, respectivamente.

5.3 Complicaciones pulmonares y vasculares

Se han informado afecciones pulmonares graves, (por ejemplo, la atelectasia, el síndrome de malestar respiratorio agudo) en mujeres tratadas con gonadotropinas. Además, se han informado reacciones tromboembólicas tanto en asociación con, como separadas de OHSS luego de la terapia con gonadotropina. La trombosis intravascular, que puede originarse en los vasos venosos o arteriales, puede derivar en una reducción del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o las extremidades. Las mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para la trombosis, como antecedentes personales o familiares, obesidad grave o trombofilia, podrían tener un mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. Las secuelas de dichas reacciones han incluido tromboflebitis venosa, embolia pulmonar, infarto pulmonar, oclusión vascular cerebral (accidente cerebrovascular) y oclusión arterial que deriva en la pérdida de una extremidad y, rara vez, en infarto de miocardio. En casos poco frecuentes, las complicaciones pulmonares y/o reacciones tromboembólicas han ocasionado la muerte. En las mujeres con factores de riesgo reconocidos, deben sopesarse los beneficios de la inducción de la ovulación, el tratamiento de fertilización in vitro (IVF) o la inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI) con respecto a los riesgos. Se debe tener en cuenta que el embarazo en sí también implica un mayor riesgo de trombosis.

5.4 Torsión ovárica

Se ha informado torsión ovárica después del tratamiento con Follistim AQ Cartridge y después de intervenciones con otras gonadotropinas. Esto podría estar relacionado con el OHSS, el embarazo, una cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quiste ovárico anterior o actual y ovarios poliquísticos. Se puede limitar el daño a los ovarios debido a una reducción del suministro de sangre a través de un diagnóstico temprano y la resolución inmediata de la torsión.

5.5 Parto y gestación multifetales

Se han informado partos y gestación multifetales con todos los tratamientos con gonadotropinas, incluido el tratamiento con Follistim AQ Cartridge. Antes de comenzar el tratamiento, se debe informar a la mujer y a su pareja sobre el posible riesgo de parto y gestación multifetales.

5.6 Anomalías congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después del tratamiento de IVF o ICSI puede ser levemente superior que después de una concepción espontánea. Se cree que esta incidencia levemente superior está relacionada con diferencias en las características parentales (p. ej., edad de la madre, características del esperma) y con la mayor incidencia de gestaciones multifetales después de un tratamiento de IVF o una ICSI. No hay indicaciones de que el uso de gonadotropinas durante el tratamiento de IVF o ICSI esté vinculado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas.

5.7 Embarazo ectópico

Ya que las mujeres infértiles que se someten a un tratamiento de IVF o ICSI a menudo presentan anomalías en las trompas de Falopio, la incidencia de embarazos ectópicos podría ser mayor. La confirmación temprana de un embarazo intrauterino debe determinarse mediante una prueba cuantitativa de β -hCG y una ecografía transvaginal.

5.8 Aborto espontáneo

El riesgo de abortos espontáneos aumenta con los productos de gonadotropina. Sin embargo, no se ha establecido la causalidad. El aumento del riesgo puede ser un factor de la infertilidad subyacente.

5.9 Neoplasias ováricas

Ha habido informes poco frecuentes de neoplasias ováricas, tanto benignas como malignas, en mujeres que se han sometido a varios regímenes farmacológicos para la estimulación ovárica controlada; no obstante, no se ha establecido una relación causal.

5.10 Pruebas de Laboratorio

Para las mujeres:

En la mayoría de los casos, el tratamiento con Follistim AQ Cartridge únicamente producirá crecimiento y maduración folicular. A fin de completar la fase final de la maduración folicular y de inducir la ovulación, la hCG debe darse después de la administración de Follistim AQ Cartridge o cuando la evaluación clínica indica que se ha producido suficiente maduración folicular. El grado de maduración folicular y el momento de la administración de hCG pueden determinarse con el uso de visualización ecográfica de los ovarios y del revestimiento del útero (endometrio), en conjunto con la medición de los niveles de estradiol en suero. La combinación de una ecografía transvaginal y la medición de los niveles de estradiol en suero también es útil para minimizar el riesgo de OHSS y gestaciones multifetales.

La confirmación clínica de la ovulación se obtiene mediante los siguientes índices directos o indirectos de la producción de progesterona, así como la evidencia ecográfica de la ovulación.

Los índices directos o indirectos de la producción de progesterona son los siguientes:

- Elevación de la lutropina (LH) en orina o en suero
- Un aumento en la temperatura corporal basal
- Aumento en la progesterona sérica
- Menstruación después del cambio en la temperatura corporal basal

Los siguientes proporcionan evidencia ecográfica de la ovulación:

- Folículo colapsado
- Líquido en fondo de saco
- Características que concuerdan con la formación del cuerpo lúteo

Las evaluaciones ecográficas de la etapa temprana del embarazo también son importantes para descartar un embarazo ectópico.

Para los hombres:

El monitoreo clínico de la espermatogénesis utiliza las siguientes medidas directas o indirectas:

- Nivel de testosterona en suero
- Análisis de semen

5.11 Follistim Pen

El lapicero Follistim Pen solo debe utilizarse con el Follistim AQ Cartridge. No se recomienda el lapicero Follistim Pen para usuarios ciegos o con problemas de visión sin la asistencia de una persona con buena visión que esté capacitada para usar correctamente el dispositivo de inyección.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otra parte del prospecto:

- Agrandamiento ovárico anormal [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Síndrome de hiperestimulación ovárica [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Atelectasia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Tromboembolia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Torsión ovárica [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Parto y gestación multifetales [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Anomalías congénitas [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Embarazo ectópico [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Aborto espontáneo [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Neoplasias ováricas [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas del ensayo clínico de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Inducción de la ovulación

En un estudio comparativo, de ciclo único, multicéntrico, con grupos paralelos y de cegamiento para el evaluador, un total de 172 mujeres anovulatorias crónicas que anteriormente no habían ovulado ni concebido con la terapia con citrato de clomifeno se aleatorizó y trató con Follistim (105) o un comparador de urofollitropina. En la Tabla 2, se describen las reacciones adversas con una incidencia mayor que 2% en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes informadas con una frecuencia de $\geq 2\%$ en un estudio comparativo, de cegamiento para el evaluador de mujeres anovulatorias que recibieron inducción de la ovulación

Clasificación por órganos y sistemas/reacciones adversas	Cantidad (%) de mujeres del tratamiento	
	Follistim N = 105 n (%)	Comparador N = 67 n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Malestar abdominal	3 (2.9)	1 (1.5)
Dolor abdominal	3 (2.9)	2 (3.0)
Dolor abdominal inferior	3 (2.9)	1 (1.5)
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		
Quiste ovárico	3 (2.9)	2 (3.0)
Síndrome de hiperestimulación ovárica	8 (7.6)	3 (4.5)
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		
Pirexia	0 (0.0)	2 (3.0)

Las reacciones adversas informadas frecuentemente (superiores o iguales al 2% de mujeres tratadas con Follistim) en otros ensayos clínicos de inducción de la ovulación fueron dolor de cabeza, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor pélvico, agrandamiento uterino, hemorragia vaginal y reacción en el lugar de la inyección.

Fertilización in vitro/inyección de esperma intracitoplasmática

En un estudio comparativo, de un ciclo, multicéntrico, doble ciego, con grupos paralelos, un total de 1,509 mujeres fueron aleatorizadas para recibir estimulación ovárica controlada con Follistim AQ Cartridge (751 mujeres fueron tratadas con Follistim AQ Cartridge) o con un comparador y supresión hipofisaria con un agonista de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI). En la Tabla 3, se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que 2% en el grupo de mujeres tratadas con Follistim AQ Cartridge.

Tabla 3: Reacciones adversas frecuentes informadas con una frecuencia de $\geq 2\%$ en un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro o de inyección de esperma intracitoplasmática

Clasificación por órganos y sistemas/reacciones adversas	Tratamiento con Follistim AQ Cartridge N = 751 n ^a (%)
Trastornos del sistema nervioso dolor de cabeza	55 (7.3%)
Trastornos gastrointestinales Náuseas	29 (3.9%)
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Síndrome de hiperestimulación ovárica Incomodidad pélvica Dolor pélvico	48 (6.4%) 62 (8.3%) 41 (5.5%)
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración Fatiga	17 (2.3%)

^a n = cantidad de mujeres con la reacción adversa

Inducción de la espermatogénesis

En un ensayo clínico, de etiqueta abierta, no comparativo, se inscribieron 49 hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico para recibir tratamiento previo con hCG, seguido de una terapia de combinación con hCG y Follistim para la inducción de espermatogénesis. De los 49 hombres, 30 recibieron dosis de Follistim de 450 unidades internacionales semanalmente; 24 de estos 30 hombres recibieron un total de 48 semanas de tratamiento con Follistim. En la Tabla 4, se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor que 2% en los 30 hombres tratados con Follistim.

Tabla 4: Reacciones adversas frecuentes informadas con una frecuencia de $\geq 2\%$ en un ensayo clínico de etiqueta abierta en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico

Clasificación por órganos y sistemas/reacciones adversas	Tratamiento con Follistim N = 30 n (%)
Trastornos del sistema nervioso dolor de cabeza	2 (6.7)
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración Reacción en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección	2 (6.7) 2 (6.7)
Trastornos de la piel y de los tejidos cutáneos acné Erupción	2 (6.7) 1 (3.3)
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Ginecomastia	1 (3.3)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Quiste dermoide	1 (3.3)

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Follistim y/o Follistim AQ Cartridge. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar, de forma confiable, su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales

Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración

Reacción en el lugar de la inyección

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Sensibilidad de las mamas, metrorragia, ovarios agrandados, hemorragia vaginal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Erupción

Trastornos vasculares

Tromboembolia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se realizaron estudios de interacciones farmacológicas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Follistim AQ Cartridge está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas y no proporciona ningún beneficio durante el embarazo.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Los beneficios del amamantamiento para el desarrollo y la salud deben evaluarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Follistim AQ Cartridge y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado provocado por Follistim AQ Cartridge o por la afección materna de fondo.

8.4 Uso Pediátrico

Follistim AQ Cartridge no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. No se han realizado estudios clínicos en la población pediátrica.

8.5 Uso Geriátrico

No se han realizado estudios clínicos de Follistim AQ Cartridge en pacientes de 65 años o más.

10 SOBREDOSIS

Aparte de la posibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica [consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)] y las gestaciones múltiples [consulte Advertencias y precauciones (5.5)], no hay información adicional sobre las consecuencias de la sobredosis aguda con Follistim AQ Cartridge.

11 DESCRIPCIÓN

La folitropina beta, una gonadotropina [hormona humana foliculoestimulante (hFSH)], es una hormona de glicoproteína producida mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Tiene una estructura dimérica que contiene dos subunidades de glicoproteína (alfa y beta). Las subunidades alfa y beta tienen 92 y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primarias y terciarias son indistinguibles con respecto a aquellas de la hFSH. El peso molecular es de aproximadamente 40 kDa.

Follistim AQ Cartridge (folitropina beta) injection es una solución estéril transparente e incolora que contiene 300, 600 o 900 unidades internacionales de folitropina beta en cartuchos desechables para uso de un solo paciente y que se administra de forma subcutánea únicamente con el lapicero FOLLISTIM Pen.

Cada cartucho contiene 300 unidades internacionales en 0.36 ml y los ingredientes inactivos: alcohol bencílico (3.6 mg; conservante), metionina (0.18 mg), polisorbato 20 (0.072 mg), citrato de sodio (4.64 mg), sacarosa (18 mg) y agua para inyección, Farmacopea de los EE. UU. (USP). El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NF se utilizan para regular el pH a 7.

Cada cartucho contiene 600 unidades internacionales en 0.72 ml y los ingredientes inactivos: alcohol bencílico (7.2 mg; conservante), metionina (0.36 mg), polisorbato 20 (0.144 mg), citrato de sodio (9.3 mg), sacarosa (36 mg) y agua para inyección, Farmacopea de los EE. UU. (USP). El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NF se utilizan para regular el pH a 7.

Cada cartucho contiene 900 unidades internacionales en 1.08 ml y los ingredientes inactivos: alcohol bencílico (10.8 mg; conservante), metionina (0.54 mg), polisorbato 20 (0.216 mg), citrato de sodio (13.9 mg), sacarosa (54 mg) y agua para inyección, Farmacopea de los EE. UU. (USP). El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NF se utilizan para regular el pH a 7.

En condiciones de almacenamiento actuales, Follistim AQ puede contener hasta un 11% de folitropina beta oxidada.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Mujeres:

La hormona foliculoestimulante (FSH), el componente activo en Follistim AQ Cartridge, se requiere para el crecimiento y la maduración foliculares normales, y la producción de esteroides gonadales.

En las mujeres, el nivel de FSH es esencial para el inicio y la duración del desarrollo folicular y, consecuentemente, para los plazos y la cantidad de folículos que alcanzan la madurez. Follistim AQ Cartridge estimula el crecimiento folicular ovárico en mujeres que no tienen una insuficiencia ovárica primaria. A fin de poner en marcha la fase final de la maduración de folículos, la reanudación de la meiosis y la ruptura del folículo en ausencia de un aumento repentino de LH endógena, se debe suministrar gonadotropina coriónica humana (hCG) después del tratamiento con Follistim AQ Cartridge cuando el monitoreo del paciente indique que se han alcanzado los parámetros de desarrollo folicular adecuados.

Hombres:

Cuando Follistim se administra con hCG estimula la espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico. La FSH, el componente activo de Follistim, es la hormona hipofisaria responsable de la espermatogénesis.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de Follistim AQ Cartridge se evaluaron en un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de un solo centro realizado en 20 mujeres sanas. Los valores de FSH sérica de una sola inyección subcutánea de polvo liofilizado de Follistim reconstituido administrado mediante una jeringa convencional se compararon con los valores luego de una sola inyección subcutánea de Follistim AQ Cartridge administrada con el inyector del lapicero Follistim Pen. La administración de follitropina beta con el lapicero Follistim Pen dio como resultado un aumento del 18% en el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$. La diferencia del 18% en las concentraciones de FSH sérica que resulta de la administración con las dos formulaciones se produjo debido a las diferencias entre el volumen anticipado y real proporcionado con la jeringa convencional. Los parámetros farmacocinéticos de Follistim AQ Cartridge son los siguientes:

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos promedio (SD) de una sola inyección subcutánea de 150 UI de Follistim AQ Cartridge (n = 20)

	$AUC_{0-\infty}$ (UI/l*h)	$C_{m\acute{a}x}$ (UI/l)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{app} (L/h/kg)
Follistim AQ Cartridge	215.1 (45.8)	3.4 (0.7)	12.9 (6.2)	33.4 (4.2)	0.01 (0.003)

$AUC_{0-\infty}$ Área bajo la curva

$C_{m\acute{a}x}$ Concentración máxima

$t_{m\acute{a}x}$ Tiempo hasta la concentración máxima

$t_{1/2}$ Semivida de eliminación

CL_{app} Depuración

Absorción:

Mujeres:

Se investigó la biodisponibilidad de Follistim después de la administración subcutánea e intramuscular en mujeres sanas con supresión de la hipófisis que habían recibido una dosis única de 300 unidades internacionales. En estas mujeres, el área bajo la curva (AUC), expresada como $\pm$ SD (desviación estándar) media, fue equivalente entre las vías de administración subcutánea (455.6 ± 141.4 UI*h/l) e intramuscular (445.7 ± 135.7 UI*h/l). Sin embargo, no se pudo establecer la equivalencia con respecto a los niveles de FSH sérica máximos ($C_{m\acute{a}x}$). La $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada después de la administración subcutánea y la administración intramuscular fue de 5.41 ± 0.72 unidades internacionales/l y de 6.86 ± 2.90 unidades internacionales/l, respectivamente. Después de la inyección subcutánea o intramuscular, la dosis aparente absorbida fue de 77.8% y 76.4%, respectivamente.

La farmacocinética y la farmacodinámica de una dosis intramuscular única (300 unidades internacionales) de Follistim también se investigaron en un grupo (n = 8) de mujeres con deficiencias de gonadotropina, pero de otro modo sanas. En estas mujeres, el AUC de la FSH ($\pm$ SD media) fue de 339 ± 105 unidades internacionales*h/l y la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 4.3 ± 1.7 unidades internacionales/l. La $C_{m\acute{a}x}$ se produjo aproximadamente 27 ± 5.4 horas después de la administración por vía intramuscular.

Se completó un estudio farmacocinético, con dosis múltiples y proporcionalidad de la dosis de Follistim en mujeres sanas con supresión de la hipófisis que recibieron dosis subcutáneas de 75, 150 o 225 unidades internacionales durante 7 días. Las concentraciones de FSH en sangre en estado estable se alcanzaron con todas las dosis después de 5 días de tratamiento según las concentraciones mínimas de FSH justo antes de la administración de la dosis ($C_{m\acute{a}x}$). Las concentraciones máximas en sangre con la dosis de 75, 150 y 225 unidades internacionales fueron de 4.30 ± 0.60 unidades internacionales/l, 8.51 ± 1.16 unidades internacionales/l y 13.92 ± 1.81 unidades internacionales/l, respectivamente.

Hombres:

No se realizaron estudios farmacocinéticos con Follistim AQ Cartridge en hombres. Se espera que las exposiciones a follitropina beta de Follistim AQ Cartridge y Follistim sean equivalentes luego de ajustar la diferencia del 18% en la dosis [consulte Posología y administración (2)].

Se midieron los niveles séricos de FSH en un estudio clínico que comparó los efectos de dos cronogramas de dosis diferentes de Follistim (150 unidades internacionales tres veces por semana o 225 unidades internacionales dos veces por semana) administradas por inyección subcutánea de forma conjunta con la gonadotropina coriónica para la inducción de la espermatogénesis en hombres hipogonadales hipogonadotrópicos. La administración de Follistim se inició en la semana 17. Las concentraciones mínimas séricas medias de FSH se mantuvieron bastante constantes durante todo el período de tratamiento. Al final del tratamiento (semana 64), las concentraciones mínimas séricas medias de la FSH fueron de 2.09 unidades internacionales/l en el grupo de 150 unidades internacionales y de 3.22 unidades internacionales/l en el grupo de 225 unidades internacionales. En la Figura 1, se presentan las concentraciones mínimas séricas de la FSH medidas antes de la primera inyección de Follistim los lunes del período de tratamiento activo (semanas 17 a 64) y una semana después de la finalización del período de tratamiento.

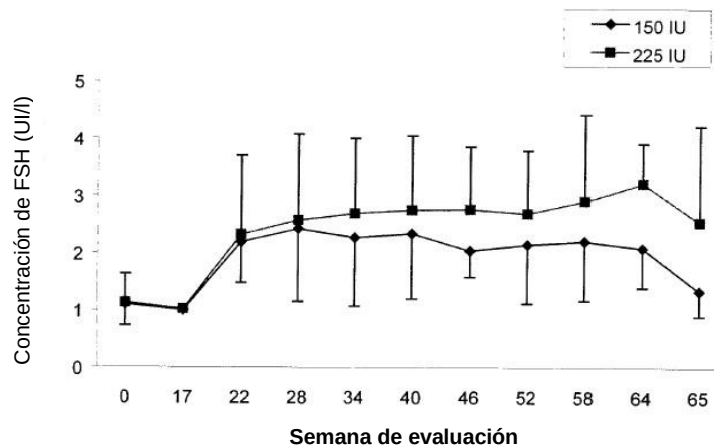


Figura 1: Concentraciones mínimas séricas medias (SD) de FSH en hombres después de la administración subcutánea de Follistim usando dos cronogramas de dosis diferentes (150 unidades internacionales tres veces por semana o 225 unidades internacionales dos veces por semana)

Distribución:

El volumen de distribución de Follistim en mujeres sanas con supresión de la hipófisis después de la administración intravenosa de una dosis de 300 unidades internacionales fue aproximadamente 8 l.

Metabolismo:

La FSH recombinante en Follistim AQ Cartridge es muy similar bioquímicamente a la FSH urinaria y, por lo tanto, se anticipa que se metabolizará de la misma manera.

Eliminación:

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) después de una inyección subcutánea única de 150 UI de Follistim AQ Cartridge en mujeres fue de 33.4 (4.2) horas. La depuración fue de 0.01 (0.003) l/h/kg.

Uso en poblaciones específicas:

Peso corporal: Se evaluó el efecto del peso corporal en la farmacocinética de Follistim en un grupo de mujeres europeas y japonesas que eran considerablemente diferentes en términos de peso corporal. Las mujeres europeas tenían un peso corporal de ($\pm$ SD media) 67.4 ± 13.5 kg y las japonesas, de 46.8 ± 11.6 kg. Después de una dosis intramuscular única de 300 unidades internacionales de Follistim, el AUC fue significativamente menor en las mujeres europeas (339 ± 105 unidades internacionales* h/l) que en las japonesas (544 ± 201 unidades internacionales* h/l). Sin embargo, la depuración por kg de peso corporal fue esencialmente la misma para los respectivos grupos (0.014 y 0.013 l/h/kg).

Uso geriátrico: No se ha estudiado la farmacocinética de Follistim en sujetos geriátricos.

Uso pediátrico: No se ha estudiado la farmacocinética de Follistim en sujetos pediátricos.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Follistim.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Follistim.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales con Follistim para evaluar el potencial carcinogénico del fármaco. Follistim no fue mutagénico en la prueba de Ames usando las cepas de prueba *S. typhimurium* y *E. coli*, y tampoco produjo aberraciones cromosómicas en un análisis *in vitro* con linfocitos humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Inducción de la ovulación

Se evaluó la eficacia de Follistim para la inducción de la ovulación en un estudio de seguridad y eficacia aleatorizado, con cegamiento para el evaluador, comparativo, de grupos paralelos, multicéntrico de 172 mujeres anovulatorias crónicas (105 sujetos con Follistim) que anteriormente no habían ovulado ni concebido durante el tratamiento con citrato de clomifeno. En la Tabla 6, se resumen los resultados del estudio de los índices de ovulación y en la Tabla 7 se resumen los resultados de los índices de embarazo.

Tabla 6: Índices de ovulación acumulados

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

Tabla 7: Índices de embarazos en curso^{*†} acumulados

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

*Todos los embarazos en curso se confirmaron al menos 12 semanas después de la inyección de hCG.

† El estudio no brindó la posibilidad de demostrar este resultado.

14.2 Estimulación ovárica controlada como parte de una fertilización in vitro (IVF) o un ciclo de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI)

Se evaluó la eficacia de Follistim AQ Cartridge en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo realizado en 1,509 mujeres ovulatorias normales sanas (edad, peso corporal e índice de masa corporal medios de 32 años, 68 kg y 25 kg/m², respectivamente) tratadas durante un ciclo con estimulación ovárica controlada y supresión hipofisaria con un antagonista GnRH como parte de un ciclo de fertilización in vitro o de inyección de esperma intracitoplasmática. Este estudio realizado en 2008 se llevó a cabo en Europa y América del Norte (Estados Unidos y Canadá). Aproximadamente, el 54% de los sujetos eran de América del Norte. En la Tabla 8 se resumen los resultados generales, así como los resultados de los embarazos clínicos, exclusivamente de América del Norte.

Tabla 8: Resultados de embarazo debido al tratamiento con Follistim AQ Cartridge y un antagonista GnRH en mujeres ovulatorias normales sometidas a una estimulación ovárica controlada como parte de una fertilización in vitro o un ciclo de inyección de esperma intracitoplasmática.* Población según intención de tratar (ITT)

Parámetro	Datos generales de Follistim AQ Cartridge (n = 750)	Datos de América del Norte de Follistim AQ Cartridge (n = 403)
Inicio de la tasa/ciclo de embarazo clínico [†]	41.1%	48.9%

*Resultados del ciclo de tratamiento único

† El embarazo clínico se evaluó ≥6 semanas después de la transferencia de uno o dos embriones.

14.3 Inducción de la espermatogénesis

Se han examinado la seguridad y eficacia de Follistim administrado por inyección subcutánea de forma concomitante con gonadotropina coriónica para inyección (hCG) en un estudio clínico, multicéntrico, de etiqueta abierta, sin comparador para la inducción de espermatogénesis en hombres hipogonadales hipogonadotrópicos. El estudio comparó los efectos de dos cronogramas diferentes de dosis de Follistim en parámetros de semen y niveles séricos de la hormona foliculoestimulante (FSH). El estudio multicéntrico incluyó una fase previa al tratamiento de 16 semanas con hCG en orina a una dosis de 1,500 unidades internacionales dos veces por semana para normalizar los niveles de testosterona sérica. Si los niveles de testosterona sérica no se hubieran normalizado después de 8 semanas de tratamiento con hCG, podría haberse aumentado la dosis de hCG en orina hasta 3,000 unidades internacionales dos veces por semana. Esta fase fue seguida de una fase de tratamiento de 48 semanas. Los hombres que todavía tenían azoospermia después de una fase de tratamiento previo fueron aleatorizados para recibir 225 unidades internacionales de Follistim junto con 1,500 unidades internacionales de hCG en orina dos veces por semana, o 150 unidades internacionales de Follistim tres veces por semana junto con 1,500 unidades internacionales de hCG en orina dos veces por semana. Los hombres que requirieron 3,000 unidades internacionales de hCG en orina dos veces por semana en la fase de tratamiento previo continuaron con esa dosis durante la fase de tratamiento. La edad media de los pacientes en ambos grupos de tratamiento fue aproximadamente de 30 años (rango de 18 a 47 años). Al inicio, los volúmenes medios de los testículos izquierdo y derecho fueron de 4.61 ± 2.94 ml y 4.57 ± 3.00 ml, respectivamente, en el grupo que recibió tres inyecciones semanales de Follistim. Para el grupo que recibió dos inyecciones semanales de Follistim, los volúmenes medios de los testículos izquierdo y derecho fueron de 6.54 ± 2.45 ml y 7.21 ± 2.94 ml, respectivamente, al inicio. El criterio de valoración de eficacia primario fue el porcentaje de pacientes con una densidad espermática media de ≥1 x 10⁶/ml en sus dos últimas evaluaciones de tratamiento. En la Tabla 9, se resumen los resultados del tratamiento en los 30 hombres inscritos en la fase de tratamiento.

Tabla 9: Cantidad de hombres que recibieron Follistim y alcanzaron una densidad espermática media de ≥10⁶/ml en sus dos últimas evaluaciones del tratamiento

	150 unidades internacionales de Follistim tres veces por semana (n = 15)		225 unidades internacionales de Follistim dos veces por semana (n = 15)		Total (n = 30)	
Densidad espermática de ≥10 ⁶ /ml	n	%	n	%	n	%
Sí	6	40	7	47	13	43
No	9	60	8	53	17	57

En general, el tiempo medio para alcanzar una concentración espermática de 10⁶ por ml fue de 165 días (rango de 25 a 327 días) en pacientes que demostraron una concentración espermática de al menos 10⁶ por ml. El tiempo mediano para alcanzar una concentración espermática de al menos 10⁶ por ml fue de 186 días (rango de 25 a 327 días) para el grupo de 150 unidades internacionales y de 141 días (rango de 43 a 204 días) para el grupo de 225 unidades internacionales. Durante el ensayo, no se recopilaron datos de embarazo.

Los datos de tolerancia local fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento. El porcentaje medio de días sin dolor calculado para todos los sujetos en el período de tratamiento fue de 91.3% para los pacientes en el grupo de tratamiento con Follistim de 150 unidades internacionales (tres veces por semana) y de 76.0% para los pacientes en el grupo de tratamiento con 225 unidades internacionales (dos veces por semana). En el grupo de 225 unidades internacionales (dos veces por semana), los síntomas locales que el investigador consideró graves fueron: picazón en 1 paciente (7%), dolor en 2 pacientes (13%), hematomas en 2 pacientes (13%), hinchazón en 2 pacientes (13%) y enrojecimiento en 1 paciente (7%). En el grupo de 150 unidades internacionales (tres veces por semana), se consideró grave 1 evento en 1 paciente (hematomas, 7%). Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a una reacción en el lugar de la inyección o dolor en el lugar de la inyección.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Follistim AQ Cartridge (follitropin beta injection) es una solución transparente e incolora que se proporciona en un cartucho precargado desechable de vidrio, para uso de un solo paciente, con émbolo de goma gris y una tapa con reborde de aluminio que presenta una incrustación de goma gris. Se suministra en una caja que contiene agujas para lapicero BD MicroFine™ Pen Needles estériles, desechables, de calibre 29, ultrafinas, de ½ pulgada (que se usan con el lapicero FOLLISTIM Pen, disponible por separado) y se ofrece en las siguientes presentaciones:

NDC 78206-129-01 Follistim AQ Cartridge, 300 unidades internacionales por 0.36 ml con tapas corrugadas plateadas y 5 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen Needles

NDC 78206-130-01 Follistim AQ Cartridge, 600 unidades internacionales por 0.72 ml con tapas corrugadas doradas y 7 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen Needles

NDC 78206-131-01 Follistim AQ Cartridge, 900 unidades internacionales por 1.08 ml con tapas corrugadas azules y 10 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen Needles

Almacenamiento en la farmacia: almacenar el producto refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) hasta la entrega. No lo congele.

Almacenamiento por parte del paciente: almacenar el cartucho sin usar refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) hasta la fecha de vencimiento, o a una temperatura ambiente máxima de 25 °C (77 °F) durante 3 meses o hasta la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Después del primer uso, almacenar a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (36 °F y 77 °F) y desechar después de 28 días. Conserve en el envase original para protegerlo de la luz. No lo congele.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende al paciente leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el Paciente).

Posología y uso de Follistim AQ Cartridge con el lapicero

Instruya a mujeres y hombres sobre el uso y la posología correctos de Follistim AQ Cartridge en conjunto con el lapicero Follistim Pen. Asegúrese de que las personas que hayan utilizado otros productos de gonadotropina proporcionados con una jeringa estén al tanto de las diferencias que surgen debido al uso del lapicero. Las mujeres y los hombres deben leer y seguir todas las instrucciones del manual de "Instrucciones de uso" del lapicero Follistim Pen antes de la administración de Follistim AQ Cartridge.

Informe a las mujeres y los hombres sobre la cantidad de dosis que puede extraerse de Follistim AQ Cartridge lleno no utilizado que se le ha recetado.

Duración de la terapia y monitoreo necesario en mujeres y hombres que se someten al tratamiento

Antes de comenzar la terapia con Follistim AQ Cartridge, informe a las mujeres y los hombres sobre el compromiso de tiempo y los procedimientos de monitoreo necesarios para someterse al tratamiento [*consulte Posología y administración (2), Advertencias y precauciones (5.10)*].

Instrucciones en caso de omisión de dosis

Informe a los hombres y las mujeres que si omiten o si olvidan una dosis de Follistim AQ Cartridge, no deben duplicar la próxima dosis y deben llamar al proveedor de atención médica para recibir más instrucciones sobre las dosis.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Informe a las mujeres con respecto a los riesgos del síndrome de hiperestimulación ovárica con el uso de Follistim AQ Cartridge [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*] y los síntomas relacionados, que incluyen problemas de pulmón y de los vasos sanguíneos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*] y torsión ovárica [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Parto y gestación multifetales:

Informe a las mujeres con respecto al riesgo de gestaciones multifetales con el uso de Follistim AQ Cartridge [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Fabricado por: Organon USA LLC, una subsidiaria de
 ORGANON & Co.,
Jersey City, NJ 07302, EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 2331

BD, el logotipo de BD y BD Micro-Fine son marcas registradas de Becton, Dickinson and Company.

Para obtener información sobre patentes: www.organon.com/our-solutions/patent/

© 2023 Grupo de empresas Organon. Todos los derechos reservados.

uspi-og8328-SOI-2307r000