

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos principales 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 Estados Unidos: 1997

INDICACIONES Y USO

Follistim AQ Cartridge es una gonadotropina indicada:

En mujeres para:

- Inducción de la ovulación y del 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, por sus siglas en inglés) o de inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI, por sus siglas en inglés) (1.2)

En los hombres para:

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

En mujeres anovulatorias sometidas a inducción de la 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, por sus siglas en inglés) urinaria.
 - 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 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 urinaria.
 - 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 urinaria 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.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Follistim AQ Cartridge con 300 unidades internacionales por cada 0.36 ml en un cartucho de uso único (3)
Inyección: Follistim AQ Cartridge con 600 unidades internacionales por cada 0.72 ml en un cartucho de uso único (3)
Inyección: Follistim AQ Cartridge con 900 unidades internacionales por cada 1.08 ml en un cartucho de uso único (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 de ovario (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 Organon USA LLC, una filial de Organon & Co., al 1-844-674-3200 o con la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Consulte en la Sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.

Revisado: 7/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Inducción de la ovulación y del 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 una fertilización in vitro (IVF) o un ciclo de inyección de espermatozoides intracitoplasmática (ICSI)
- 1.3 Inducción de espermatogénesis en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) primario y secundario en quienes la infertilidad no se debe a una insuficiencia testicular primaria

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general sobre posología
- 2.2 Posología recomendada en mujeres anovulatorias sometidas a inducción de 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) 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 Análisis 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

8.3 Uso pediátrico

8.4 Uso geriátrico

9 SOBREDOSIS

10 DESCRIPCIÓN

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

11.2 Farmacocinética

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Inducción de la ovulación

13.2 Estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de espermatozoides intracitoplasmática (ICSI)

13.3 Inducción de espermatogénesis

14 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

La inyección Follistim® AQ Cartridge (follitropin beta) está indicada:

En mujeres para:

1.1 Inducción de la ovulación y del 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 una fertilización in vitro (IVF) o un ciclo 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 los hombres para:

1.3 Inducción de 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 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre posología

- Los productos farmacológicos para administración parenteral 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 de manera subcutánea con el lapicero Follistim Pen*

Administración de la dosis de FSH (hormona foliculoestimulante) recombinante liofilizada con ampollas o viales, usando una jeringa	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 UI más cercano.

2.2 Posología recomendada en mujeres anovulatorias sometidas a inducción de 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 diariamente por vía subcutánea durante los primeros 7 días, como mínimo [consulte Dosificación 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, se usan entre 5,000 y 10,000 unidades internacionales de hCG urinaria para inducir la maduración final de ovocitos y la ovulación.
La administración de hCG debe suspenderse en casos donde el control ovárico sugiere un aumento del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés) el último día de terapia con Follistim Cartridge [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.10)].
- Se recomienda que la mujer y su pareja tengan relaciones sexuales a diario, comenzando el día antes de la administración de hCG y hasta que la ovulación sea 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) de inyección de espermatozoides 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 Dosificación y administración (2.1)].
- Luego de los primeros 7 días de tratamiento, la dosis puede regularse según la respuesta ovárica de la mujer, 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.

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 urinaria a una dosis de entre 5,000 y 10,000 unidades internacionales. La administración de hCG debe suspenderse en casos donde el control ovárico sugiere un aumento del riesgo de OHSS el último día de 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 urinaria 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 urinaria, podrá aumentarse la dosis de hCG hasta 3,000 unidades internacionales dos veces por semana [consulte Estudios 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 Dosificación 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 y clara disponible como:

Inyección: 300 unidades internacionales por cada 0.36 ml en un cartucho de uso único

Inyección: 600 unidades internacionales por cada 0.72 ml en un cartucho de uso único

Inyección: 900 unidades internacionales por cada 1.08 ml en un cartucho de uso único

4 CONTRAINDICACIONES

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

- Hipersensibilidad previa a los productos con hFSH (hormona humana foliculoestimulante recombinante) recombinante
- Altos niveles de FSH que indican una 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) [consultar *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 *Dosificación y administración (2.2, 2.3, 2.4)*].

El cambio a Follistim AQ Cartridge desde otras marcas (fabricante), tipos (recombinante, urinario) y/o métodos de administración (lapicero Follistim Pen, jeringa convencional) puede requerir un ajuste de la dosis [consulte *Dosificación 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 *Dosificación y administración (2.2, 2.3)*]. El uso de una ecografía 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 y puede progresar rápidamente, convirtiéndose 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, el 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 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 y puede desarrollarse rápidamente, alcanzando 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 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. La ingesta de líquidos y diuresis, el peso, el hematocrito, los electrolitos séricos y urinarios, la gravedad específica de la orina, el BUN (nitrógeno ureico en sangre) y la creatinina, las proteínas totales con la relación albúmina: globulina, los estudios de coagulación, el electrocardiograma para monitorear la hiperpotasemia y la circunferencia abdominal deben ser cuidadosamente evaluados diariamente o más a menudo en función de la necesidad clínica. 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, por sus siglas en inglés]) 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 gestación y nacimientos 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 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 Análisis 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, por sus siglas en inglés) 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:

- Foliculo 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 de ovario [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 ≥ 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	Tratamiento Cantidad (%) de mujeres	
	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 de ovario	3 (2.9)	2 (3.0)
Síndrome de hiperestimulación ovárica	8 (7.6)	3 (4.5)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la 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, por sus siglas en inglés) 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 ≥ 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	48 (6.4 %)
Incomodidad pélvica	62 (8.3 %)
Dolor pélvico	41 (5.5 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Fatiga	17 (2.3 %)

^a n = cantidad de mujeres con la reacción adversa

Inducción de 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 en el lugar de la 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 cutánea	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 son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales

Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la 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 del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

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 riesgo

Follistim AQ Cartridge está contraindicado para el uso en mujeres embarazadas y no ofrece beneficios durante el embarazo.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar Follistim AQ Cartridge y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado derivado de Follistim AQ Cartridge por la afección subyacente materna.

8.3 Uso pediátrico

Follistim AQ Cartridge no está indicado para usarlo en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos en la población pediátrica.

8.4 Uso geriátrico

No se han llevado a cabo estudios clínicos con Follistim AQ Cartridge en pacientes de 65 años o más.

9 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 sobredosis aguda con Follistim AQ Cartridge.

10 DESCRIPCIÓN

Follistim beta, una gonadotropina (hormona humana foliculoestimulante [hFSH]) es una hormona de glicoproteína producida mediante la tecnología de ADN recombinante en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés). Tiene una estructura dimérica que contiene dos subunidades de glicoproteína (alfa y beta). Las subunidades alfa y beta de 92 aminoácidos y 111 aminoácidos, respectivamente, y sus estructuras primarias y terciarias se diferencian de la de hFSH. El peso molecular es de aproximadamente 40 kDa.

La inyección Follistim AQ Cartridge (folitropina beta) es una solución estéril transparente y clara, que contiene ya sea 300 unidades internacionales, 600 unidades internacionales o 900 unidades internacionales de folitropina beta en cartuchos de uso único desechables para uso subcutáneo solo mediante el lapicero Follistim Pen.

Cada cartucho proporciona 300 unidades internacionales en 0.36 ml e ingredientes inactivos: alcohol de benzol (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 USP. El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NF se utilizan para regular el pH a 7.

Cada cartucho proporciona 600 unidades internacionales en 0.72 ml e ingredientes activos: alcohol de benzol (7.2 mg; conservante), metionina (0.36 mg), polisorbato 20 (0.144 mg), citrato de sodio (9.3 mg), sacarosa (54 mg) y agua para inyección USP. El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NF se utilizan para regular el pH a 7.

Cada cartucho proporciona 900 unidades internacionales en 1.08 ml e ingredientes activos: alcohol de benzol (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 USP. El ácido clorhídrico NF y/o el hidróxido de sodio NE se utilizan para regular el pH a 7.

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

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 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.

11.2 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 folitropina beta con el lapicero Follistim Pen dio como resultado un aumento del 18 % en el AUC_{0-∞} y la C_{máx}. 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-∞} (IU/L*h)	C _{máx} (UI/l)	t _{máx} (h)	t _½ (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-∞} Área bajo la curva

C_{máx} Concentración máxima

t_{máx} Tiempo hasta la concentración máxima

t_½ 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, por sus siglas en inglés), expresada como ± la 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_{máx}). La C_{máx} 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 (± SD media) fue de 339 ± 105 unidades internacionales*h/l, la C_{máx} fue de 4.3 ± 1.7 unidades internacionales/l. La C_{máx} ocurrió a aproximadamente 27 ± 5.4 horas después de la administración 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_{mínima}). 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 *Dosificación 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 del tratamiento.

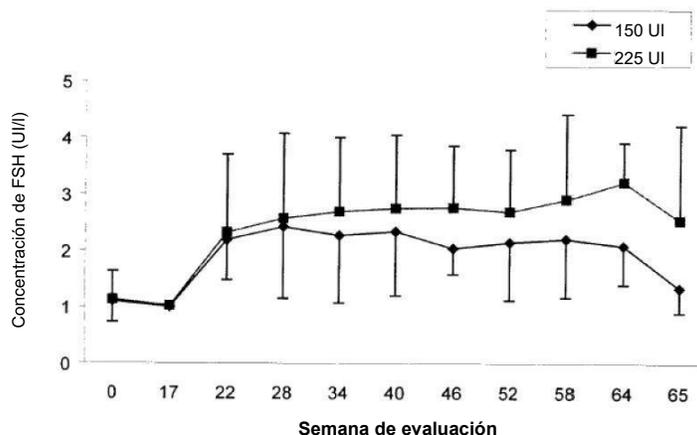


Figura 1: Concentraciones mínimas séricas medias (SD) de FSH en hombres después de la administración subcutánea de Follistim usando dos cronogramas de dosis diferentes (150 unidades internacionales tres veces por semana o 225 unidades internacionales dos veces por semana)

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 mujeres japonesas pesaban 46.8 ± 11.6 kg. Después de una dosis intramuscular única de 300 unidades internacionales de Follistim, el AUC fue significativamente más pequeña en las mujeres europeas (339 ± 105 unidades internacionales \cdot h/l) que en las mujeres japonesas (544 ± 201 unidades internacionales \cdot 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.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, 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.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 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 para los índices de ovulación y en la Tabla 7 se resumen los resultados para 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.

13.2 Estimulación ovárica controlada como parte de un ciclo de fertilización in vitro (IVF) o de inyección de espermatozoides 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 espermatozoides 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 espermatozoides intracitoplasmática.* Población según intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)

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

*Resultados del ciclo de tratamiento único clínico

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

13.3 Inducción de 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 urinaria 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 urinaria, podría haberse aumentado la dosis de hCG 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 urinaria dos veces por semana, o 150 unidades internacionales de Follistim tres veces por semana junto con 1,500 unidades internacionales de hCG urinaria dos veces por semana. Los hombres que requirieron 3,000 unidades internacionales de hCG urinaria 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 \pm 2.94 ml y 4.57 \pm 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 \pm 2.45 ml y 7.21 \pm 2.94 ml, respectivamente, al inicio. El criterio de valoración de eficacia primario fue el porcentaje de pacientes con una densidad espermática media de $\geq 1 \times 10^6$ /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 $\geq 10^6$ /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)	
	n	%	n	%	n	%
Densidad espermática de $\geq 10^6$ /ml						
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 10^6 por ml fue de 165 días (rango de 25 a 327 días) en pacientes que demostraron una concentración espermática de al menos 10^6 por ml. El tiempo medio para alcanzar una concentración espermática de al menos 10^6 por ml fue de 186 días (rango de 25 a 327 días) para el grupo de 150 unidades internacionales y 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 considerados graves por el investigador fueron los siguientes: 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.

14 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección Follistim AQ Cartridge (folitropina beta) es una solución transparente y clara en un cartucho precargado desechable de vidrio con un pistón de goma gris y una tapa con reborde de aluminio y goma gris, que se suministra en una caja que contiene agujas estériles desechables de calibre 29, ultrafinas, de 1/2 pulgada para el lapicero BD Micro-Fine™ Pen (para el uso con el lapicero Follistim Pen, disponible por separado) y que viene en las siguientes presentaciones:

- NDC 78206-129-01 Follistim AQ Cartridge 300 unidades internacionales por cada 0.36 ml con tapas corrugadas con reborde plateado y 5 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen
- NDC 78206-130-01 Follistim AQ Cartridge 600 unidades internacionales por cada 0.72 ml con tapas con reborde dorado y 7 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen
- NDC 78206-131-01 Follistim AQ Cartridge 900 unidades internacionales por 1.08 ml con tapas con reborde azul y 10 agujas para lapicero BD Micro-Fine Pen

Almacenamiento farmacéutico: almacenar refrigerado, entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta la entrega. No congelar.

Almacenamiento para pacientes: almacenar el cartucho sin usar a temperaturas de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta la fecha de vencimiento, o a temperaturas ambiente 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 (entre 36 °F y 77 °F) y desecharlo después de 28 días. Guardar en el paquete original para protegerlo de la luz. No congelar.

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Debe indicarle al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado 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 hombres y mujeres 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 *Dosificación 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 Inc., una filial de
ORGANON & Co.,
Jersey City, NB 07302, EE. UU.
Número de licencia de EE. UU.: 2331

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

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

© 2023 Organon group of companies. Todos los derechos reservados.

uspi-og8328-SOI-2307r000

US-XPU-110195