



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-0000-019049-11-4

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-19049-11-4 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMABIOTECH S.A.U. solicita la corrección de errores materiales en la Disposición DI-2017-13131-APN-ANMAT#MS de la especialidad medicinal denominada FOLITIME/ FOLITROPINA ALFA, Certificado N° 58.572.

Que los equívocos detectados recaen en el ítem presentaciones de la disposición y el certificado mencionados en el párrafo anterior y en el texto del IF-2017-29607938-APN-DECBR#ANMAT.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.1991).

Que a fs. 4916 se adjunta un informe técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del que no surgen objeciones del Área sobre la solicitud de la peticionante.

Que la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N°1.490/92 y N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Rectifícanse los errores materiales detectados en el Apartado identificado como Presentaciones de la Disposición DI-2017-13131-APN-ANMAT#MS y del Certificado de la Especialidad Medicinal para la especialidad medicinal denominada FOLITIME/ FOLITROPINA ALFA propiedad de la firma GEMABIOTECH S.A.U. según lo detallado en los Anexos de Autorización de Modificaciones y de prospectos integrantes de la presente.

ARTICULO 2º. - Dejase sin efecto el Anexo IF-2017-29607938-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3º. – Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-04835328-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTICULO 4º. – Acéptase el texto de prospecto que figura como documento IF-2018-04832909-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTICULO 5º. – Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciendo entrega de la presente Disposición y su Anexo. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-0000-019049-11-4

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GEMABIOTECH S.A.U. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.572, de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre Comercial /Genérico/s: FOLITIME/ FOLITROPINA ALFA

Forma/s farmacéutica/s: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE/ SOLUCION INYECTABLE.

DATO CARACTERÍSTICO:	DATO AUTORIZADO A LA FECHA DICE:	DATO MODIFICADO/ CORREGIDO DEBE DECIR:
Presentaciones	FOLITIME 75 UI: Envases que contienen 1, 6 o 12 blisters con 1, 6 o 12 jeringas prellenadas con diluyente y con 2 agujas de acero inoxidable en cada blíster. FOLITIME 300 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1 o 3 cartucho	FOLITIME 75 UI: Envases que contienen 1, 6 o 12 blisters con 1, 6 o 12 jeringas prellenadas con diluyente y con 2 agujas de acero inoxidable en cada blíster. FOLITIME 300 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1

	<p>de 300 UI y 8 agujas estériles para la administración. FOLITIME 450 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1 o 3 cartucho de 450 UI y 12 agujas estériles para la administración. FOLITIME 900 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1 o 3 cartucho de 900 UI y 20 agujas estériles para la administración.</p>	<p>cartucho de 300 UI y 8 agujas estériles para la administración, Envase conteniendo 1 cartucho de 300 UI y Envase conteniendo 3 cartuchos de 300 UI. FOLITIME 450 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1 cartucho de 450 UI y 12 agujas estériles para la administración, Envase conteniendo 1 cartucho de 450 UI y Envase conteniendo 3 cartuchos de 450 UI. FOLITIME 900 UI: Envase conteniendo 1 dispositivo inyector con 1 cartucho de 900 UI y 20 agujas estériles para la administración, Envase conteniendo 1 cartucho de</p>
--	---	---

		900 UI y Envase conteniendo 3 cartuchos de 900 UI.
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-0000-19049-11-4



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO RECTIF. DISPO 13131

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Folitime®
Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 75 UI
Polvo liofilizado para solución inyectable
Via subcutánea

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Folitime® se presenta en vial:

Cada vial contiene: Folitropina Alfa recombinante humana (r-hFSH) 75 UI y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrogeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidratado, L-Metionina y Polisorbato 20.

Cada jeringa contiene: Agua para solución inyectable c.s.p. 1 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución inyectable.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Folitime® es un preparado de hormona folículoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hormona Gonadotropina Coriónica humana (hCG). En pacientes varones con déficit de FSH se administra Folitropina alfa como inductor de la espermatogénesis concomitantemente con hCG durante 4 meses.

INDICACIONESEn mujeres adultas

- Anovulación, incluyendo la anovulación asociada al síndrome de ovario poliquístico (SOP), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con Folitime® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) y transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT).
- Folitime®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos

Mónica Bustos
 Farmacéutica - M.N. 16.259
 Directora Técnica / Apoderada
 Gemabiotec S.A.U.

- Folitime[®], está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con hCG.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

La Folitropina Alfa es un preparado de hormona folículoestimulante humana recombinante (r-hFSH) que se obtiene por tecnología recombinante de ADN en células CHO, modificadas por ingeniería genética. En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG. En pacientes varones con déficit de FSH se administra Folitropina alfa como inductor de la espermatogénesis concomitantemente con hCG durante 4 meses.

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

Código ATC: G03GA05.

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La vida media de distribución es de 2 horas y la vida media de eliminación, de aproximadamente 1 día. En estado de equilibrio plasmático, el volumen de distribución es de 10 L y el clearance total es de 0,6 L/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 70%. Tras la administración de dosis repetidas se produce una acumulación de 3 veces de folitropina alfa, alcanzando el estado de equilibrio plasmático en 3-4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula de manera efectiva el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, aún con niveles indetectables de LH.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Folitime[®] debe ser efectuado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Folitime[®] se administra por vía subcutánea.

La evaluación clínica de Folitime[®] indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorear el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los preparados de FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Mónica Bustos
Farmacéutica - N.M. 15.259
Directora Técnica | Apoderada
Genabiotec S.A.U.

**Tratamiento para anovulación (incluyendo SOP, Síndrome de ovario poliquístico):**

El objetivo del tratamiento con Folitime® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro que liberará el óvulo tras la administración de hCG. Folitime® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En pacientes que menstrúan el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento depende de la respuesta del paciente, según tamaño folicular observado y medido en la ecografía y/o la secreción de estrógenos. El inicio del tratamiento puede hacerse con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa en 37,5 ó 75 UI, a intervalos de 7 días o, preferentemente, 14 días, si fuera necesario, para obtener una respuesta adecuada. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH.

En caso de no tenerse respuesta a las 4 semanas de tratamiento, debe interrumpirse y se deberá iniciar nuevamente el tratamiento partiendo de una dosis inicial mayor. Si la respuesta es óptima, debe administrarse una única dosis de 250 µg de r-hCG ó 5000 UI a las 24-48 horas de la última aplicación de Folitime®. Se recomienda que el coito o la inseminación intra-uterina se efectúen el mismo día de la aplicación de hCG, así como al día siguiente. Cuando la respuesta a la dosis propuesta es excesiva, deberá interrumpirse el tratamiento de FSH y de hCG y reanudarse al ciclo siguiente con una dosis más baja.

Tratamiento de estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro (FIV) u otras técnicas de reproducción asistida:

La dosis inicial propuesta para inducir superovulación es de 150-225 UI de Folitime® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado, dependiendo de los niveles séricos de estrógenos y/o de la ecografía; las dosis posteriores se ajustaran en función de la respuesta de la paciente, sin superar 450 UI diarias. Habitualmente el folículo se desarrolla adecuadamente antes del día diez del tratamiento (entre 5 y 20 días). La dosis de r-hCG de 250 µg de ó de 5000 UI a 10.000 UI se aplicarán a las 24-48 horas de la última inyección de Folitime®, para inducir la maduración folicular final.

El médico podría sugerir el bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a fin de suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de Folitime®, se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de Folitime® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxitos del tratamiento es estable durante los primeros cuatro intentos y disminuye posteriormente de forma gradual.

Tratamientos en mujeres con déficit severo de LH y FSH:

En las mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo del tratamiento con Folitime® asociado a hormona luteinizante (LH) es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Folitime® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, junto con LH. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento dado que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos.

Mónica Bustos
Farmacóloga - M.N. 15.259
Directora Técnica | Apoderada
Gamabiotech S.A.U.



Se recomienda comenzar con 75 UI de LH por día junto con 75 - 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Se puede prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de Folitime® y LH. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar Inseminación IntraUterina (IIU). La deficiencia de sustancias con actividad luteotrópica (LH/hCG) después de la ovulación puede producir un fracaso prematuro del cuerpo lúteo por lo que se debe considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja.

Tratamiento en varones hipogonadismo hipogonadotrópico:

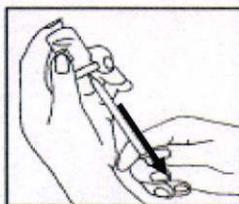
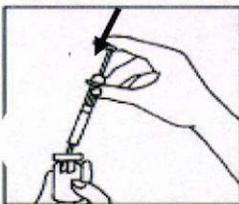
Se recomienda la administración de Folitime® en dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado. La experiencia clínica acumulada indica que para lograr la espermatogénesis se puede requerir tratamiento durante 18 meses.

Instrucciones de uso:

El polvo de Folitime® 75 UI debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el diluyente suministrado. Para evitar la inyección de grandes volúmenes, pueden disolverse hasta 3 viales de producto en 1 ml de diluyente.

Aplíquese Folitime® todos los días a la misma hora.

1. Lea las instrucciones.
2. Lávese las manos e higienice la zona donde apoyará los elementos.
3. Reúna los elementos que va a necesitar: envase completo de con jeringa prellenada que contiene el diluyente + vial con polvo liofilizado de Folitime® + algodón + alcohol + recipiente plástico para descarte de los elementos.
4. Prepare la solución de la siguiente manera:
 - Retire el precinto de aluminio que protege al vial con polvo liofilizado
 - Retire el capuchón protector de la jeringa prellenada
 - Coloque la aguja para la preparación en la jeringa precargada con diluyente, introdúzcala en el vial de polvo liofilizado e inyecte lentamente todo el diluyente. Gírelo lentamente, sin quitar la jeringa. **No lo agite.**
5. Compruebe que la solución resultante es límpida y no contiene partículas.
6. Ponga el vial boca abajo y extraiga suavemente la solución con la jeringa, tirando del émbolo.



7. Retire la jeringa del vial y deposítela con cuidado. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.

8. Retire la aguja que utilizó para extraer el líquido y cuidadosamente coloque en la jeringa la aguja pequeña para aplicación subcutánea.
8. Elimine las burbujas de aire que pueda haber mediante golpes suaves en la jeringa. Empuje el émbolo suavemente hacia arriba hasta que desaparezcan las burbujas de aire.
9. Inyéctese la solución inmediatamente con la asistencia del médico o enfermero, o como le hayan indicado realizarlo. Zonas de aplicación: abdomen, parte delantera del muslo. Evite irritaciones eligiendo una zona diferente para cada aplicación.
10. Higienice la piel realizando movimientos circulares mediante una bola de algodón empapado en alcohol.
11. Pellizque la zona levantando suavemente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°.
12. Empuje el émbolo suavemente hasta introducir todo el líquido. No inyecte directamente en una vena.
13. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel donde ha realizado la inyección con otra bola de algodón con alcohol, realizando un movimiento circular.
14. Descarte los elementos utilizados en un recipiente apropiado para tal fin. Los remanentes de solución no utilizados también deben ser descartados.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las jeringas, las agujas y todo material utilizado deberán ser descartados después de ser utilizado en un recipiente plástico destinado para ese fin.
Cada jeringa con la solución reconstituida debe ser usada una sola vez.
La solución de la jeringa sólo debe usarse si tiene un aspecto transparente, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

CONTRAINDICACIONES

Folitime® no debe utilizarse en caso de:

- Hipersensibilidad a Folitropina alfa, FSH o a cualquiera de los excipientes
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no relacionados con SOP (Síndrome de ovario poliquístico)
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario

Folitime® no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz en casos de fallo ovárico primario, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo y fallo testicular primario.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación por parte de todos los profesionales involucrados, y de instalaciones apropiadas para monitoreo y control de las pacientes. El tratamiento con Folitime® debe ser realizado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Folitime® es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). Las respuestas a Folitime® debe ser monitoreadas mediante ecografías, solas o combinadas, preferentemente, con la determinación regular de los



niveles de estradiol sérico. El grado de respuesta en las pacientes puede variar. Tanto en varones como en mujeres, se debe usar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Folitime® será realizado por pacientes debidamente capacitados por lo profesionales para ello.

Los pacientes con porfiria o con historia familiar de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Folitime®. El daño a causa de dicha enfermedad o su desarrollo inicial podría requerir la interrupción del tratamiento.

Folitime® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está prácticamente "libre de sodio".

Para el inicio del tratamiento deberá valorarse en mujeres el tipo de infertilidad de la pareja y las posibles existencias de contraindicaciones para el embarazo. Se deberá evaluar la preexistencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, e instaurar el tratamiento específico adecuado.

Un incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento. El cuadro de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) es distinto del aumento de tamaño ovárico no complicado. Este síndrome presenta diferentes grados según la gravedad con síntomas tales como aumento ovárico marcado, niveles elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural o pericárdica.

El SHO puede progresar rápidamente hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG. En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado generalmente se resuelve de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas, hospitalizar a la paciente e iniciar sin demora el tratamiento adecuado.

En el embarazo múltiple hay un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Con el uso de Folitime® se eleva la incidencia de embarazos múltiples y del tipo gemelar. Este riesgo puede minimizarse con la monitorización del ovario. Los embarazos múltiples son habituales en los tratamientos con técnicas de reproducción asistida (TRA). Las pacientes sometidas a terapias hormonales y TRA, están expuestas a una mayor probabilidad de embarazo múltiple.

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica tienen riesgo de embarazo ectópico. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de padecer algún tumores en pacientes infértiles.

Las mujeres que presentan antecedentes tromboembólicos, tienen un mayor riesgo de padecer estos problemas cuando se someten a tratamientos con gonadotropinas. En estos casos deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento. Debe considerarse también que el embarazo por sí mismo genera riesgos de tromboembólicos.

En varones, los niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario, lo que impide una respuesta efectiva al tratamiento con FSH/hCG. Se recomienda practicar espermogramas 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento para evaluar la respuesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La respuesta folicular puede estar aumentada por la interacción por citrato de clomifeno.

Mónica Burgos
Farmacéutica - M.N. 5.259
Directora Técnica y Coordinadora
Gamabiotec S.A.U.

La dosis de Folitime® puede verse incrementada por la acción concomitante con fármacos agonistas de GnRH para provocar desensibilización hipofisaria. No se han descrito otras interacciones significativas en el tratamiento con Folitime®. No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Embarazo y lactancia

No hay indicación para utilizar Folitime® durante el embarazo. En caso de exposición a Folitime®, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico aún sin haber descrito algún efecto concreto sobre la aparición de malformaciones. Los ensayos sobre animales no han mostrado efectos teratogénicos en las crías. No está indicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de utilizar máquinas

No se ha estudiado la relación entre la administración del fármaco y el uso de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Es frecuente la aparición de reacciones locales (dolor, enrojecimiento, hematomas, irritación) en la zona de aplicación de la inyección.

Se observa con frecuencia el síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado, lo que debe ser considerado como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente. Otros efectos adversos y su frecuencia se presentan en la siguiente Tabla:

Efecto adverso	Tipos	Frecuencia
Tratamiento en mujeres	Quistes Ováricos – Reacciones leves en la zona de administración	Muy Frecuentes
	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica – Dolor Abdominal – Nauseas – Vómitos – Diarrea – Distensión abdominal	Frecuentes
	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave	Poco frecuente
	Torsión ovárica – Complicaciones del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	Raras
	Tromboembolismo – Reacciones alérgicas sistémicas leves (eritema – erupción – Edema facial)	Muy raras
Tratamientos en Varones	Ginecomastia – acné – aumento de peso	Frecuentes

Tabla 1. Descripción de las RAM.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos obtenidos en los estudios preclínicos no muestran riesgos para seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis única y a dosis repetidas y genotoxicidad adicionales a los descritos.

En algunas ratas se describieron trastornos en la fertilidad cuando fueron expuestas a dosis farmacológicas de Folitropina (≥ 40 UI/kg/día) en largos períodos, evidenciando una disminución de la fecundidad.

En la administración de dosis altas Folitropina (≥ 5 UI/kg/día) se produjeron descensos en el número de fetos viables, sin efectos teratogénicos, pero los partos fueron



anormales, similar a lo observado con la hormona Gonadotropina Menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, debido a que Folitime® está contraindicado en embarazo estos eventos no tienen relevancia.

SOBREDOSIS

En casos de sobredosis podría producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/ 0800-333-0160

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

Naturaleza y contenido del envase

Folitime® se presenta en vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado de Folitropina alfa humana recombinante (r-hFSH) para reconstituir.

El envase incluye un blister con un vial con polvo liofilizado, una jeringa de vidrio tipo I, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable que contiene 1 ml de solución para reconstituir, y otra aguja para la aplicación subcutánea.

Folitime® se presenta en envases que contienen 1, 6 ó 12 blisters con 1, 6 ó 12 viales y 1, 6 ó 12 jeringas prellenadas con diluyente y 2 agujas de acero inoxidables en cada blister.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25°C en envase original. Proteger de la luz.

Para un solo y único uso.

Deberá ser utilizado inmediatamente luego de reconstituir la solución.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema de salud actual. No se lo recomiende a otras personas.



Reporte de reacciones adversas

Puede informar los eventos adversos a GEMABIOTECH S.A.U. llamando en forma gratuita al **0-800-888-0009** o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com.

Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°:

GEMABIOTECH S.A.U

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, CP: B1636AKJ, Bs. As, Argentina.

Directora Técnica: Monica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Bs. As, Argentina.

Última revisión:



PROYECTO DE PROSPECTO

Folitime®

**Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 300 UI / 0,5 ml
(22 microgramos/0,5 ml).**

**Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 450 UI / 0,75 ml
(33 microgramos/0,75 ml).**

**Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 900 UI / 1,5 ml
(66 microgramos/1,5 ml).**

**Solución Inyectable en cartucho prellenado
Vía subcutánea**

Industria Argentina.

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Folitime® se presenta en cartucho prellenado.

Cada cartucho de Folitime® 300 UI contiene: Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 22microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrogeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, , L-Metionina, Poloxámero 188, M-Cresol y Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada cartucho de Folitime® 450 UI contiene: Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 33 microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrogeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, L-Metionina, Poloxámero 188, M-Cresol y Agua para inyectables c.s.p. 0,75 ml.

Cada cartucho de Folitime® 900 UI contiene: Folitropina alfa recombinante humana (r-hFSH) 66 microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrogeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, L-Metionina, Poloxámero 188, M-Cresol y Agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable en cartucho prellenado.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Folitime® es un preparado de hormona folículoestimulante humana recombinante (r-hFSH) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hormona Gonadotropina Coriónica humana (hCG). En pacientes varones con déficit de

FSH se administra Folitropina alfa como inductor de la espermatogénesis concomitantemente con hCG durante 4 meses.

INDICACIONES

En mujeres adultas

- Anovulación, incluyendo la asociada al síndrome de ovario poliquístico (SOP), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento con Folitime® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) y transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT).
- Folitime®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena < 1,2 UI/l.

En varones adultos

- Folitime®, está indicado para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con hCG.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

La Folitropina alfa es un preparado de hormona folículoestimulante humana recombinante (r-hFSH) que se obtiene por tecnología recombinante de ADN en células CHO, modificadas por ingeniería genética. En mujeres, el efecto más importante que se produce tras la administración parenteral de FSH es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación, el objetivo del tratamiento es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de hCG. En pacientes varones con déficit de FSH se administra Folitropina alfa como inductor de la espermatogénesis concomitantemente con hCG durante 4 meses.

Grupo farmacoterapéutica: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

Código ATC: G03GA05.

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa la folitropina alfa se distribuye en el espacio extracelular. La vida media de distribución es de 2 horas y la vida media de eliminación, de aproximadamente 1 día. En estado de equilibrio plasmático, el volumen de distribución es de 10 L y el clearance total es de 0,6 L/h. La octava parte de la dosis de folitropina alfa administrada se excreta en la orina.



Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 70%. Tras la administración de dosis repetidas se produce una acumulación de 3 veces de folitropina alfa, alcanzando el estado de equilibrio plasmático en 3-4 días. En mujeres con supresión de la secreción endógena de gonadotropinas, la folitropina alfa estimula de manera efectiva el desarrollo folicular y la esteroidogénesis, aún con niveles indetectables de LH.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Folitime® debe ser efectuado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Folitime® se administra por vía subcutánea.

La evaluación clínica de Folitime® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorear el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los preparados de FSH urinaria. Se aconseja adherir a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Tratamiento para anovulación (incluyendo SOP - Síndrome de ovario poliquístico):

El objetivo del tratamiento con Folitime® es desarrollar un único folículo de Graaf maduro que liberará el óvulo tras la administración de hCG. Folitime® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En pacientes que menstrúan el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento depende de la respuesta del paciente, según tamaño folicular observado y medido en la ecografía y/o la secreción de estrógenos. El inicio del tratamiento puede hacerse con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa en 37,5 ó 75 UI, a intervalos de 7 días o, preferentemente, 14 días, si fuera necesario, para obtener una respuesta adecuada. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH.

En caso de no tenerse respuesta a las 4 semanas de tratamiento, debe interrumpirse y se deberá iniciar nuevamente el tratamiento partiendo de una dosis inicial mayor. Si la respuesta es óptima, debe administrarse una única dosis de 250 µg de r-hCG ó 5000 UI a 10.000 UI de hCG a las 24-48 horas de la última aplicación de Folitime®. Se recomienda que el coito o la inseminación intra-uterina se efectúen el mismo día de la aplicación de hCG, así como al día siguiente. Cuando la respuesta a la dosis propuesta es excesiva, deberá interrumpirse el tratamiento de FSH y de hCG y reanudarse al ciclo siguiente con una dosis más baja.

Tratamiento de estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida:

La dosis inicial propuesta para inducir superovulación es de 150-225 UI de Folitime® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado, dependiendo de los niveles séricos de estrógenos y/o de la ecografía; las dosis posteriores se ajustaran en función de la respuesta de la paciente, sin superar 450 UI diarias. Habitualmente el folículo se desarrolla adecuadamente antes del día diez del tratamiento (entre 5 y 20 días). La dosis de r-hCG de 250 µg de ó de 5000 UI a 10.000 UI se aplicarán a las 24-48 horas de la última inyección de Folitime®, para inducir la maduración folicular final.

El médico podría sugerir el bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a fin de suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de Folitime®, se

inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150-225 UI de Folitime® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxitos del tratamiento es estable durante los primeros cuatro intentos y disminuye posteriormente de forma gradual.

Tratamientos en mujeres con déficit severo de LH y FSH:

En las mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo del tratamiento con Folitime® asociado a hormona luteinizante (LH) es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Folitime® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, junto con LH. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento dado que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos.

Se recomienda comenzar con 75 UI de LH por día junto con 75-150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería realizarse a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5-75 UI. Se puede prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24-48 horas después de la última inyección de Folitime® y LH. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU). La deficiencia de sustancias con actividad luteotrópica (LH/hCG) después de la ovulación puede producir un fracaso prematuro del cuerpo lúteo por lo que se debe considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja.

Tratamiento en varones con hipogonadismo hipogonadotrópico:

Se recomienda la administración de Folitime® en dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado. La experiencia clínica acumulada indica que para lograr la espermatogénesis se puede requerir tratamiento durante 18 meses.

Instrucciones de uso.

La solución no debe administrarse si contiene partículas o no es límpida. Cualquier porción de producto remanente debe desecharse luego de 28 días de su apertura. Las agujas utilizadas deben desecharse inmediatamente tras la inyección.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Si se va a administrar Folitime® usted mismo, lea con detenimiento las siguientes instrucciones:

Los cartuchos prellenados en inyectores deben ser utilizados por un solo paciente. Prepare el inyector de Folitime® e inyecte la solución una vez que haya seleccionado la dosis. La siguiente inyección debe ponerse a la misma hora, al siguiente día.

Su médico le ha recetado una dosis de Folitime® en UI.

1. ¿Cómo usar el cartucho prellenado en inyector Dispositivo inyector?

- El cartucho prellenado para dispositivo inyector es solo de uso personal, no permita que nadie más lo use.
- Los números en el indicador de dosis expresan la cantidad de medicamento a ser administrada. Su médico le indicará la dosis que debe inyectarse cada día.
- Su médico le dirá cuántos cartuchos prellenados necesita para su completo tratamiento.
- Se incluye un diario de tratamiento. Usted puede mantener un registro de cada inyección.
- Aplíquese la inyección siempre en el mismo horario indicado por su médico.

2. Antes de comenzar a usar el cartucho prellenado para Dispositivo Inyector

- Lávese las manos perfectamente antes de utilizar el inyector. Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén limpios.
- Reúna todo lo que vaya a necesitar, busque un lugar limpio y prepare los siguientes elementos: dos torundas de algodón empapadas en alcohol, el cartucho prellenado, el inyector y una aguja estéril para la administración.

3. Preparación del cartucho prellenado para la inyección

- 3.1. Sujete firmemente la unidad dosificadora del inyector con una mano y con la otra quite el capuchón del inyector dejándolo en una superficie limpia y seca.
- 3.2. Desenrosque la unidad dosificadora del alojamiento del cartucho dejándolos en una superficie limpia y seca.
- 3.3. Saque el cartucho de su envase, limpie el tapón de goma del cartucho con alcohol. Tome el alojamiento del cartucho y colóquelo en su interior insertando primero el extremo del precinto metálico.
- 3.4. Tome la unidad dosificadora y enrósquelo con el alojamiento del cartucho, de manera tal que la varilla negra presione contra el pistón de goma del cartucho.

4. Preparación del cartucho prellenado en inyector para su primer uso

Una burbuja de aire es grande si se llena completamente la punta del cartucho mientras se sostiene el cartucho prellenado con el sello metálico apuntando hacia arriba.

Si usted ve una gran burbuja de aire dentro del cartucho es necesario quitarla. Puede haber unas pequeñas burbujas de aire que se adhieren a la pared interior del cartucho. No se preocupe acerca de las pequeñas burbujas de aire, no necesitan ser removidas.

- Mire cuidadosamente el cartucho.
- Si usted no nota una gran burbuja de aire, el cartucho prellenado puede ser colocado en el inyector, realizar los pasos del punto 4.1 y luego 4.2 para verificar el flujo de la medicación.

4.1. Colocación de la aguja

- Tome siempre una aguja nueva para cada inyección, solo utilizar las agujas "de un solo uso".
- Antes de acoplar una nueva aguja, el alojamiento del cartucho siempre debe contener un cartucho dentro.
- Repasar con alcohol el extremo del alojamiento del cartucho antes de acoplar la aguja. Tome la aguja (que se encuentra dentro del capuchón protector), compruebe que el sello despegable de la funda externa de la aguja no esté dañado o suelto.
- Retire la cubierta protectora, no toque la aguja ni la apoye en superficie alguna.
Nota: si la pestaña está dañada o suelta, utilice otra aguja.
- Sujete firmemente el capuchón exterior de la aguja mientras sujeta con la otra mano el inyector. Introduzca la aguja en el extremo del alojamiento del cartucho, haga presión para perforar el sello y enrósquelos juntos firmemente. Puede dejar el inyector con la aguja acoplada en una superficie plana, limpia y seca.

4.2. Para eliminar una gran burbuja de aire y verificar el flujo de medicación

1. Retire la tapa exterior tirando con cuidado. Deje el protector interior de la aguja en su posición.
No tire la tapa exterior de la aguja, ya que la necesitará para retirar la aguja del inyector después de la inyección.
2. Suavemente gire el botón de ajuste de la dosis hacia abajo hasta que lea el primer punto (●) en el indicador de dosis. (Si pasa esta posición no vuelva para atrás, sino, gire el botón de ajuste de la dosis hasta el final y luego enrósquelo nuevamente en sentido inverso hasta la posición inicial y repita este paso desde el inicio)
3. Con la aguja apuntando hacia arriba realizar pequeños golpes para que las burbujas de aire suban hacia la aguja.
4. Retire cuidadosamente el capuchón interior. No toque la aguja ni deje que la misma toque ninguna superficie mientras este destapada
5. Presione lentamente el botón de ajuste de la dosis por completo.

6. Una gota de líquido debe aparecer en la punta de la aguja, lo que demuestra que se ha removido la burbuja de aire y que el medicamento fluye a través de la aguja, el cartucho prellenado está listo para la inyección.
7. Si no ve ningún líquido y la ventana de dosificación indica 0, repita desde paso 2 hasta el final, tantas veces como sea necesario para que aparezca la gota. Si la ventana de dosificación no indica 0, puede ser que la aguja esté tapada y debe ser reemplazada. Ver paso 9.

5. Preparación del lugar de inyección

- Elija una zona de inyección de acuerdo con las instrucciones que le haya dado su médico. Para minimizar la irritación de su piel, seleccione un lugar de inyección diferente cada día.
- Utilice una torunda de algodón humedecido con alcohol para limpiar la zona donde se introducirá la aguja. Limpiar unos 5 cm alrededor de la zona a inyectar, deje secar unos segundos antes de inyectar el medicamento.

6. Fijación de la dosis

- Establecer la dosis que necesita girando el botón de ajuste de la dosis hasta que pueda leer la dosis que fue prescrita por su médico a través de la ventana de dosificación. No empuje ni tire del botón de ajuste de la dosis mientras que lo gira.
- En caso de que pase su dosis, simplemente siga girando el botón hasta el final y luego retrocédalo en sentido inverso e inicie la operación de ajuste desde el comienzo hasta alcanzar la dosis correcta.
- Ahora el indicador de dosis debe mostrar la dosis que ha sido prescrita por su médico.

7. Inyección de la dosis

- Compruebe de nuevo la dosis que muestra el indicador de dosis. Si no es la prescrita, debe ajustarla como se indica en el punto 6.
- Pellizque con los dedos la zona previamente limpia con alcohol.
- Con la mano que posee el inyector introduzca con decisión la aguja en la piel. Presione el botón de inyección hasta el final asegurándose que se administra la inyección completa. Permita que la aguja permanezca en la piel, con el botón de ajuste de la dosis apretado, al menos durante 10 segundos.
- Mantenga apretado el botón de inyección hasta que haya sacado la aguja de la piel. Esto asegura que se ha inyectado toda la dosis.
- Extraiga el inyector en conjunto con la aguja y presione firmemente en el lugar de la inyección con un algodón embebido en alcohol. Soltar el botón.
- **NOTA:** Sea cuidadoso al extraer la aguja de la piel, los pinchazos accidentales con aguja pueden transmitir infecciones potencialmente graves.

8. Después de la inyección

- Asegúrese de que usted se ha dado una inyección completa; compruebe que la ventana de dosificación muestre 0. Esto confirma que la dosis se ha completado.

Precaución:

Si el indicador de dosis muestra un número mayor que 0, esto indica que el cartucho prellenado está vacío y que no se ha administrado la dosis completa (Ver punto 10, "Extracción del cartucho vacío"). Si esto sucede haga lo siguiente:

- El número que aparece en el indicador de dosis indica la cantidad de medicación que falta para completar la dosis. Esta es la dosis que usted necesita administrarse con un nuevo cartucho. Anotar este valor en el diario de tratamiento
- Para completar su dosis, siga los puntos 9 y 10 y luego complete los pasos descritos desde el punto 2. "Antes de comenzar a usar el cartucho prellenado en inyector" hasta el paso 6 "Fijación de dosis".
- La dosis a fijar corresponde al valor anotado en el diario de tratamiento en el punto anterior. Una vez hecho esto inyecte esta cantidad con el nuevo cartucho (punto 7). Recuerde que debe cambiar la aguja.

9. Extracción de la aguja

- Coloque el capuchón exterior de la aguja en una superficie plana con el extremo abierto hacia arriba. Sin sujetar el capuchón externo de la aguja, tomar el inyector e insertar la aguja cuidadosamente en la abertura del capuchón y empuje hacia abajo con firmeza. El capuchón exterior de la aguja debe quedar acoplado al alojamiento del cartucho y la aguja debe quedar cubierta.
- Tome el capuchón exterior de la aguja sosteniendo el cuerpo de la lapicera con la otra mano y desenrosquelo del alojamiento del cartucho.
- Deseche con precaución el capuchón exterior conteniendo la aguja usada. Si todavía queda contenido dentro del cartucho para más inyecciones, póngale la tapa al inyector y conserve el dispositivo en un lugar seguro a la temperatura de conservación indicada para el medicamento.

10. Extracción del cartucho vacío

- Desenrosque la unidad dosificadora del alojamiento del cartucho. (
- Coloque la unidad dosificadora sobre una superficie limpia y extraiga el cartucho vacío del alojamiento del cartucho. Deseche el cartucho vacío inmediatamente.
- Seguido a esta operación usted puede guardar el equipo montado sin cartucho para la siguiente inyección conservando el dispositivo en un lugar seguro en las condiciones de conservación indicadas.

11. ¿Cómo usar el diario de tratamiento?

Desde el principio del tratamiento, se aconseja utilizar el diario de tratamiento incluido en el instructivo para registrar la cantidad de dosis que se emplea cada vez. Esto le permitirá calcular si la cantidad de dosis que queda en el cartucho es suficiente o si tendrá que utilizar otro cartucho para completar la siguiente dosis dependiendo de lo que le haya prescrito su médico.

Anote la fecha de su inyección y el contenido del cartucho. Anote la dosis prescrita en la columna "Dosis administrada" y restar la dosis que se ha inyectado ese día del número en la columna "Contenido del cartucho" para obtener el "Contenido restante del cartucho". Este número debe registrarse después en la línea siguiente, en la columna "Contenido del cartucho".

Diario de tratamiento

Día	Fecha	Contenido del cartucho	Dosis administrada	Contenido restante del cartucho
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				

Mantenimiento del DISPOSITIVO INYECTOR

Su DISPOSITIVO INYECTOR es preciso y seguro. Pero debe cuidar de el:

- No deje caer ni golpee el DISPOSITIVO INYECTOR contra superficies duras. Si se le cae o sospecha que algo no funciona correctamente, coloque una nueva aguja



desechable y compruebe el flujo de hormona de crecimiento siempre antes de inyectarse.

- No intente reparar o desmontar el DISPOSITIVO INYECTOR.
- No esponga el DISPOSITIVO INYECTOR al polvo, suciedad o cualquier clase de líquido.
- No intente poner a remojo, lavar o lubricar el DISPOSITIVO INYECTOR. Si fuese necesario, límpielo con un detergente suave mediante un trapo humedecido.
- Mantenga siempre su DISPOSITIVO INYECTOR y agujas fuera del alcance de otros y especialmente de los niños.
- Los usuarios deben extremar el cuidado al manipular agujas usadas para no pincharse con ellas.

Cuidados:

No esponga el DISPOSITIVO INYECTOR al polvo, ni lo ensucie.

Limpie todas las superficies expuestas del DISPOSITIVO INYECTOR con un paño limpio y húmedo. Nunca lo limpie bajo el agua con detergente ni con desinfectantes potentes.

Maneje el DISPOSITIVO INYECTOR cuidadosamente. Podría dañarla si se cae o la maneja con rudeza.

Conservación:

El DISPOSITIVO INYECTOR debe protegerse de la luz.

Una vez que haya finalizado su tratamiento, guarde el DISPOSITIVO INYECTOR tal como le haya indicado su médico o personal idóneo.

Precauciones de seguridad y almacenamiento

No utilizar en caso que haya pasado la fecha de validez del DISPOSITIVO INYECTOR.

No accionar sin un cartucho o con un cartucho vacío.

No accionar el botón de inyección del DISPOSITIVO INYECTOR hasta estar listo para dar una inyección.

Mantenga la precaución de no apuntar la aguja hacia usted o a otras personas mientras manipula el DISPOSITIVO INYECTOR.

Nunca seleccionar su dosis ni intentar corregir la misma con la aguja ya inyectada en su piel, ya que puede causar una dosificación incorrecta.

En caso de rotura por caída se debe desechar y ser reemplazado por uno nuevo.

Antes de comenzar a utilizar el equipo, asegurarse que la medicación sea la que se pretende administrar,

No usar y/o modificar el DISPOSITIVO INYECTOR para usos diferentes de la finalidad para el cual fue diseñado. Utilizar solamente con la medicación que ha sido recetada por un médico.

Ante cualquier duda sobre el uso del equipo o una finalidad no prevista del mismo no aclarado en el instructivo, consultar con su médico.

Antes de utilizar el producto, verificar que se encuentra en buenas condiciones y asegurarse que se encuentran todas las partes

Limpiar la superficie del DISPOSITIVO INYECTOR con un paño limpio humedecido con agua u alcohol y secarlo inmediatamente. Realizar la limpieza antes y después de cada uso.

No limpiar el equipo con otros productos que no sean los indicados.

No dejar las agujas en lugares donde alguien pueda tomarlas.

CONTRAINDICACIONES:

Folitime® no debe utilizarse en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a cualquiera de los excipientes
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no relacionados con SOP (Síndrome de ovario poliquístico)
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario

Folitime® no debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz en casos de fallo ovárico primario, malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo y fallo testicular primario.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación por parte de todos los profesionales involucrados, y de instalaciones apropiadas para monitoreo y control de las pacientes. El tratamiento con Folitime® debe ser realizado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Folitime® es una gonadotropina potente capaz de causar reacciones adversas (ver Reacciones Adversas). Las respuestas a Folitime® debe ser monitoreadas mediante ecografías, solas o combinadas, preferentemente, con la determinación regular de los niveles de estradiol sérico. El grado de respuesta en las pacientes puede variar. Tanto en varones como en mujeres, se debe usar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Folitime® será realizado por pacientes debidamente capacitados por los profesionales para ello.



Los pacientes con porfiria o con historia familiar de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Folitime®. El daño a causa de dicha enfermedad o su desarrollo inicial podría requerir la interrupción del tratamiento.

Folitime® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está prácticamente "libre de sodio".

Para el inicio del tratamiento deberá valorarse en mujeres el tipo de infertilidad de la pareja y las posibles existencias de contraindicaciones para el embarazo. Se deberá evaluar la preexistencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, e instaurar el tratamiento específico adecuado.

Un incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento. El cuadro de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) es distinto del aumento de tamaño ovárico no complicado. Este síndrome presenta diferentes grados según la gravedad con síntomas tales como aumento ovárico marcado, niveles elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural o pericárdica.

El SHO puede progresar rápidamente hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de 7 a 10 días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos 2 semanas tras la administración de hCG. En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado generalmente se resuelve de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas, hospitalizar a la paciente e iniciar sin demora el tratamiento adecuado.

En el embarazo múltiple hay un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Con el uso de Folitime® se eleva la incidencia de embarazos múltiples y del tipo gemelar. Este riesgo puede minimizarse con la monitorización del ovario. Los embarazos múltiples son habituales en los tratamientos con técnicas de reproducción asistida (TRA). Las pacientes sometidas a terapias hormonales y TRA, están expuestas a una mayor probabilidad de embarazo múltiple.

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de embarazo ectópico. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de padecer algún tumor en pacientes infértiles.

Las mujeres que presentan antecedentes tromboembólicos, tienen un mayor riesgo de padecer estos problemas cuando se someten a tratamientos con gonadotropinas. En estos casos deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento. Debe considerarse también que el embarazo por sí mismo genera riesgos tromboembólicos.

En varones, los niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario, lo que impide una respuesta efectiva al tratamiento con FSH/hCG. Se recomienda practicar espermogramas 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento para evaluar la respuesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La respuesta folicular puede estar aumentada por la interacción por citrato de clomifeno. La dosis de Folitime® puede verse incrementada por la acción concomitante con fármacos agonistas de GnRH para provocar desensibilización hipofisaria. No se han descrito otras interacciones significativas en el tratamiento con Folitime®.

Embarazo y lactancia

No hay indicación para utilizar Folitime® durante el embarazo. En caso de exposición a Folitime®, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico aún sin haber descrito algún efecto concreto sobre la aparición de malformaciones. Los ensayos sobre animales no han mostrado efectos teratogénicos en las crías. No está indicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de utilizar máquinas

No se ha estudiado la relación entre la administración del fármaco y el uso de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Es frecuente la aparición de reacciones locales (dolor, enrojecimiento, hematomas, irritación) en la zona de aplicación de la inyección.

Se observa con frecuencia el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) leve o moderado, lo que debe ser considerado como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente. Otros efectos adversos y su frecuencia se presentan en la siguiente Tabla:

Efecto adverso	Tipos	Frecuencia
Tratamiento en mujeres	Quistes Ováricos – Reacciones leves en la zona de administración	Muy Frecuentes
	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica – Dolor Abdominal – Nauseas – Vómitos – Diarrea – Distensión abdominal	Frecuentes
	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave	Poco frecuente
	Torsión ovárica – Complicaciones del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	Raras
	Tromboembolismo – Reacciones alérgicas sistémicas leves (eritema – erupción – Edema facial)	Muy raras
Tratamientos en Varones	Ginecomastia – acné – aumento de peso	Frecuentes

Tabla 1. Descripción de RAM

Mónica Bustos
Farmacéutica - M.N. 15.259
Directora Técnica | Apoderada
Gemabiotec S.A.U.

Datos preclínicos sobre seguridad

En algunas ratas se describieron trastornos en la fertilidad cuando fueron expuestas a dosis farmacológicas de Folitropina (≥ 40 UI/kg/día) en largos períodos, evidenciando una disminución de la fecundidad.

En la administración de dosis altas Folitropina (≥ 5 UI/kg/día) se produjeron descensos en el número de fetos viables, sin efectos teratogénicos, pero los partos fueron anormales, similar a lo observado con la hormona Gonadotropina Menopáusica (hMG) urinaria. Sin embargo, debido a que Folitime® está contraindicado en embarazo estos eventos no tienen relevancia.

Sobredosis

En casos de sobredosis podría producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

**Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/
4658-7777/ 0800-333-0160**

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

Naturaleza y contenido del envase

Cartucho prellenado de 3 ml (vidrio tipo I) conteniendo 300 UI/0,5ml, 450 UI/0,75ml y 900 UI/1,5ml.

Envase conteniendo 1 DISPOSITIVO INYECTOR con 1 cartucho 300 UI y 8 agujas estériles para la administración,

Envase conteniendo 1 cartucho de 300 UI.

Envase conteniendo 3 cartuchos de 300 UI.

Envase conteniendo 1 DISPOSITIVO INYECTOR con 1 cartucho 450 UI y 12 agujas estériles para la administración,

Envase conteniendo 1 cartucho de 450 UI.

Envase conteniendo 3 cartuchos de 450 UI.

Envase conteniendo 1 DISPOSITIVO INYECTOR con 1 cartucho 900 UI y 20 agujas estériles para la administración.

Envase conteniendo 1 cartucho de 900 UI.

Envase conteniendo 3 cartuchos de 900 UI.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a 2 – 8°C (en heladera). No debe congelarse.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Se puede conservar a no más de 25°C durante 28 días.
Una vez abierto se puede conservar a 2-8°C (en heladera) durante 28 días o hasta la fecha de vencimiento, si esta es anterior.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema de salud actual. No se lo recomiende a otras personas.

Reporte de reacciones adversas

Puede informar los eventos adversos a GEMABIOTECH S.A.U llamando en forma gratuita al **0-800-888-0009** o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com.

Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:

GEMABIOTECH S.A.U

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Bs. As, CP: B1636AKJ, Argentina

Directora Técnica: Mónica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, Bs. As, CP B1667JHM, Argentina

Última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO II RECTIF DISPO 13131

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.