

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

**1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO****1.1 Nombre del producto farmacéutico****1.1.1 Nombre comercial****THYROGEN****1.1.2 Nombre genérico u oficial Tirotropina****Tirotropina alfa****1.1.3 Nombre químico****Hormona estimulante del tiroides recombinante humana****1.2 Fórmula Estructural**

Thyrogen (Tirotropina alfa) contiene hormona estimulante del tiroides recombinante humana (TSH) altamente purificada, una glicoproteína que se produce por tecnología DNA recombinante. La Tirotropina alfa se sintetiza en una línea de células de ovario de hámster Chino genéticamente modificadas. Tirotropina alfa es una glicoproteína heterodimérica compuesta por dos subunidades unidas no-covalentemente, una subunidad alfa de residuos de 92 aminoácidos que contiene dos sitios de glicosilación unidos por N y una subunidad beta de 118 residuos que contiene un sitio de glicosilación unido por N.

Tanto la TSH recombinante humana (Thyrogen) como la TSH naturalmente liberada por la pituitaria humana se sintetizan como una mezcla de variantes de glicosilación. A diferencia de la TSH pituitaria humana, la cual se secreta como una mezcla de formas sialiladas y sulfatadas, Thyrogen es sialilado pero no sulfatado. La fórmula molecular general de Thyrogen es C<sub>1039</sub>H<sub>1602</sub>N<sub>274</sub>O<sub>307</sub>S<sub>27</sub> y su peso molecular es aproximadamente 10205 daltons para la subunidad alfa y 13503 daltons para la subunidad beta.

**1.3 Clase Terapéutica Farmacológica**

- 1.3.1 WHO ATC (Organización Mundial de la Salud, Clasificación Anatómica Terapéutica) Código: H01AB01 (Hormonas y análogos del Lóbulo Anterior de la Pituitaria)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL****1.4 Composición conforme a la última fórmula aprobada en el registro**

Thyrogen está formulado en un buffer de 20 mM de fosfato de sodio, pH 7,0 que contiene 0,2% de cloruro de sodio previo a la liofilización. La composición cuantitativa del medicamento liofilizado por ampolla es:

**1.4.1 Ingrediente Activo**

<b>Tirotropina alfa</b>	<b>1,1 mg</b>
-------------------------	---------------

**1.4.2 Excipientes**

Manitol

Fosfato de Sodio:

Monobásico, monohidrato

Dibásico, heptahidrato

Cloruro de Sodio.

**1.5 Forma de Dosificación****1.5.1 Tipo**

Liofilizado para solución inyectable.

**1.5.2 Vía de Administración**

Inyección Intramuscular en las nalgas.

**1.5.3 Declaración de Esterilidad**

Thyrogen se proporciona como un producto estéril, no-pirogénico.

**1.6 Otra Información Física o Química Importante**

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril para inyección, la concentración de Tirotropina alfa es 0,9 mg/mL. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 7,0.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL****2. INFORMACION CLINICA****2.1 Indicaciones**

Thyrogen (Tirotropina alfa ) se indica para usar como herramienta diagnóstica complementaria para el análisis de tiroglobulina sérica (Tg) con o sin toma de imágenes a todo el cuerpo con yodo radioactivo para la detección de tiroides remanente y cáncer de tiroides bien diferenciado en los pacientes post-tiroidectomía mantenidos con terapia de supresión de hormona tiroidea (THST).

Thyrogen (Tirotropina alfa) se indica para usar como tratamiento complementario para la ablación de restos de tejido tiroideo con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado que se sometieron a una tiroidectomía total o parcial y en los que no tenían evidencia de cáncer de tiroides metastásico a distancia.

**2.2 Posología y Modo de Administración**

Se recomienda el régimen de dos inyecciones; Thyrogen 0,9 mg se administra vía intramuscular (IM), seguido por una segunda inyección IM de 0,9 mg 24 horas después.

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de Tirotropina alfa) por inyección intramuscular en la nalga.

Para la gammagrafía o el tratamiento con yodo radiactivo, éste debe administrarse 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. El escaneo diagnóstico se debe realizar 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que el escaneo post-tratamiento se puede retrasar algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo con Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Se debe utilizar una actividad diagnóstica de 4 mCi (148 MBq)  $\pm$ 10% de yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ).
- Las gammagrafías corporales totales se deben obtener durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140000 cuentas.
- Para imágenes únicas (*spot*) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos, o menor si se alcanza antes el número mínimo de cuentas (es decir, 60000 para una cámara de gran campo visual, 35000 cuentas para una de campo visual pequeño).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

Por favor ver párrafo 6 de la **Sección 3.2.1** para la selección de una actividad apropiada de  $^{131}\text{I}$  para la ablación de restos.

Para el análisis de tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero se debe obtener 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

**3. SEGURIDAD****3.1 Contraindicaciones**

Ninguna

**3.2 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO****3.2.1 Generales**

Consideraciones previas a la administración de Thyrogen

Thyrogen debe ser administrado por médicos expertos en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides.

Thyrogen sólo se debe administrar por vía intramuscular. NO se debe administrar por vía endovenosa.

Thyrogen se debe administrar con precaución a pacientes que han sido tratados anteriormente con TSH bovina, y en particular a aquellos pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a la TSH bovina.

Se sabe que Thyrogen produce un aumento transitorio pero significativo en la concentración plasmática de hormona tiroidea cuando se ha administrado a pacientes que aún tienen tejido tiroideo considerable in situ.

Por tanto, se debe realizar una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio individual para los pacientes con presencia significativa de tejido tiroideo residual.

Debido a la elevación de los niveles de TSH luego de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides con enfermedad metastásica, particularmente en espacios confinados (como cerebro, médula espinal, órbitas oculares o tejidos blandos del cuello), podrían sufrir edema local o hemorragia focal en las localizaciones de estas metástasis. En aquellos pacientes en quienes la expansión local del tumor pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar el pre-tratamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

con corticosteroides antes de la administración de Thyrogen. En cuanto a presentaciones específicas en cada localización, consulte la Sección 4 Efectos Indeseables (Reacciones Adversas).

Los médicos usan un rango amplio de dosis de  $^{131}\text{I}$  para alcanzar ablación del remanente. En los estudios publicados sobre uso de Thyrogen para alcanzar ablación del remanente se han usado actividades de  $^{131}\text{I}$  de entre 30 mCi a 110 mCi (Barbaro, J Clin Endocrinol Metab, 2003; Pacini, J Clin Endocrinol Metab, 2002; Robbins, Thyroid, 2001; Robbins, J Nucl Med, 2002; Pacini, J Clin Endocrinol Metab, 2006; Pilli, J Clin Endocrinol Metab, 2007; Tuttle, J Nucl Med, 2008; Rosário, J Nucl Med, 2008; Remy, J Nucl Med, 2008; Elisei, J Clin Endocrinol Metab, 2009; Tuttle, Thyroid, 2010; Lee, Thyroid, 2010; Taïeb, J Clin Endocrinol Metab, 2010)- El estudio Genzyme (THYR-008-00) usó 100 mCi  $\pm$  10% en todos los pacientes (Pacini y cols., J Clin Endocrinol Metab, 2006). Dos estudios importantes, prospectivos, randomizados, controlados compararon el uso de 30 mCi versus 100 mCi en pacientes preparados para ablación usando ya sea Thyrogen o discontinuación de hormona tiroidea (Schlumberger, N Engl J Med, 2012, Mallick, N Engl J Med, 2012). La eficacia para ablación del remanente fue alta y fue comparable para ya sea 30 mCi o 100 mCi, o para estimulación de TSH con Thyrogen o discontinuación de hormona tiroidea. Hubo menos efectos colaterales tempranos para los pacientes que recibieron 30 mCi + Thyrogen que para aquellos que recibieron 100 mCi y ya sea Thyrogen o THW. (Mallick, N Engl J Med, 2012). ). Con actividades de  $^{131}\text{I}$  en el rango de 100 mCi o superiores se podría alcanzar ablación del remanente más frecuentemente que con actividades más bajas, pero asíciense pueden asociar con más frecuencia a complicaciones del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , como dolor e inflamación de las glándulas salivales, boca seca persistente, ojos secos o alteración del gusto. Múltiples factores contribuyen en la decisión acerca de qué actividad de  $^{131}\text{I}$  se debe administrar para un paciente dado, tales como tamaño del tejido remanente (una función de la agresividad del cirujano), y el riesgo percibido del paciente para la recurrencia del cáncer de tiroides (ej. una función de la edad del paciente, tipo y tamaño del tumor primario, extensión de la enfermedad). Al seleccionar la actividad de  $^{131}\text{I}$  que va a usar para alcanzar ablación del remanente en un paciente dado, los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios.

**Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen**

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumentó la tasa de detección para remanente de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, con Thyrogen se pueden presentar resultados falsos negativos. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, se debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

considerar la necesidad de realizar una GCT y un análisis de Tg confirmatorios de diagnóstico por discontinuación o post-terapia.

**Insuficiencia renal**

No se han identificado el/los órgano/s encargado/s del clearance de rhTSH en el hombre, pero los estudios de TSH derivada de pituitaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de vigilancia post-comercialización, así como información publicada (Jawa, 2003, Mazzaferri, 2000, Driedger, 2006 y Pitoia, 2006), sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD en inglés), produciendo una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede llevar a un aumento del riesgo de cefalea y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen en pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, la actividad de <sup>131</sup>I debe ser cuidadosamente seleccionada por el especialista en medicina nuclear.

**Uso Geriátrico**

Los resultados de los estudios controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años de edad.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con enfermedad cardíaca (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen, se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

**.Uso Pediátrico**

No se ha establecido en estudios clínicos ni la seguridad ni la efectividad en pacientes menores de 18 años.

**3.2.2 Pruebas de Laboratorio Útiles para el Monitoreo de los Pacientes**

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides después que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

niveles de TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25  $\mu$ U/mL en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de ese nivel varios días después de la inyección, pero esto no impacta la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

**3.2.3 Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada**

Ninguno del cual se tenga conocimiento hasta el presente.

**3.3 Interacciones****3.3.1 Fármaco/Fármaco**

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas, triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroideos en tratamiento con  $T_3$  y/o  $T_4$ . Los datos sobre la cinética con yodo radiactivo indican que la depuración del yodo radiactivo es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que durante el estado hipotiroideo, cuando la función renal está disminuida, lo que produce una menor retención de yodo radiactivo en el cuerpo al momento de la gammagrafía. Este factor se debe considerar cuando se selecciona la actividad de yodo radiactivo que se va a usar en la gammagrafía.

**3.3.2 Fármaco/Alimentos**

Ninguna conocida.

**3.3.3 Incompatibilidades Farmacéuticas**

Ninguna conocida. El material de inyección no se debe mezclar con otras sustancias.

**3.3.4 Fármaco/Análisis de Laboratorio**

En los estudios clínicos, el estándar de referencia para determinar si los pacientes tenían remanente tiroideo o cáncer presente fue una  $Tg \geq 2,0$  ng/mL hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o post-tratamiento) hipotiroidea. Este análisis evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica de análisis de Tg en pacientes con una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

Tg negativa con terapia de supresión de hormona tiroidea (TSHT) usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Se debe tener en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg hipotiroidea y, por tanto, los médicos pueden necesitar usar un nivel de corte de Tg menor cuando usan Thyrogen comparado con el que utilizarían con una Tg hipotiroidea.

**3.4 Embarazo y Lactancia****3.4.1 Embarazo**

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora. Thyrogen se debe administrar a mujeres embarazadas sólo en caso estrictamente necesario.

**3.4.2 Trabajo de parto y Parto**

No se tiene conocimiento. No ha sido estudiado ni reportado.

**3.4.3 Lactancia**

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

**4. REACCIONES ADVERSAS**

Los datos de reacción adversa se derivaron de la vigilancia post-comercialización y de los estudios clínicos. Los porcentajes que figuran en la tabla que se presenta a continuación representan las reacciones adversas presentadas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en un total de 6 estudios clínicos de Thyrogen: 4 estudios para uso diagnóstico y estudios para ablación. La mayoría de los pacientes recibieron 2 inyecciones intramusculares, de 0,9 mg de Tirotopina alfa, separadas por 24 horas.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento para la ablación de remanente de tejidos tiroideos con yodo radiactivo y que habían sido sometidos a una tiroidectomía por cáncer de tiroides bien diferenciado, es similar al de los pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos.

Las reacciones adversas más comunes reportadas (>5%) en los estudios clínicos fueron náuseas



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

(11,0%) y cefalea (6,0%). Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes, en los estudios combinados se resumen abajo. En algunos estudios, un paciente individual puede haber participado tanto en la Fase Eutiroida (Thyrogen) como en la Fase Hipotiroida (discontinuación de hormona tiroidea).

**Resumen de Reacciones Adversas\* Durante la Fase Eutiroida en los Estudios Clínicos  
Agrupados ( $\geq$ )**

<b>Término Preferido MedDRA</b>	<b>Fase Eutiroida 481 Pacientes n (%)</b>
<b>Reacciones Adversas Muy Comunes (<math>\geq 10\%</math>)</b>	
Náuseas	53 (11,0)
<b>Reacciones Adversas Comunes (<math>\geq 1\%</math> y <math>&lt; 10\%</math>)</b>	
Cefalea	29 (6,0)
Fatiga	11 (2,3)
Vómitos	11 (2,3)
Mareos	9 (1,9)
Astenia	5 (1,0)

\* Reacciones adversas se refieren a las experiencias adversas que se tienen una relación causal, determinada por un investigador..

Además, las reacciones adversas no comunes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) reportadas en al menos 2 pacientes en estudios clínicos incluyeron influenza, parestesia, bochornos, ageusia, diarrea, disgeusia, y dolor cervical.

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios ( $< 48$  horas) similares a los de influenza [también llamados síntomas pseudogripales], que pueden incluir fiebre ( $> 38$  °C), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, cefalea (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito post-comercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada se han reportado no comúnmente manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, rash, prurito, bochornos y signos y síntomas respiratorios.

En los estudios clínicos ningún paciente ha desarrollado anticuerpos a Tirotropina alfa, ya sea después de un uso único o repetido (27 pacientes) del producto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

Después del tratamiento con Thyrogen se puede producir un crecimiento del tejido tiroideo residual o metástasis. Esto puede llevar a síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia o pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También se han reportado, después de la administración de Thyrogen, edema laríngeo, dolor en el sitio de la metástasis y distress respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión local del tumor pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de reacción adversa post-comercialización de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento para la ablación de remanentes de tejido tiroideo con yodo radiactivo y que habían sido sometidos a una tiroidectomía para cáncer de tiroides bien diferenciado, y de los pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos es similar a los datos de reacción adversa de los estudios clínicos. Estas reacciones adversas incluyen cefalea, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia, diarrea y reacciones en el sitio de inyección (ej. discomfort, dolor y prurito en el sitio de inyección).

Se han reportado muy raros casos de accidente vascular encefálico de la experiencia post-comercialización mundial en pacientes mujeres. La relación con la administración de Thyrogen se desconoce.

**5. SOBREDOSIS**

Los datos sobre la exposición a dosis mayores de las recomendadas se limitan a los estudios clínicos y a un programa especial de tratamiento. Tres pacientes de los estudios clínicos y un paciente del programa especial de tratamiento presentaron síntomas después de recibir dosis de Thyrogen mayores que las recomendadas. Dos pacientes tuvieron náuseas después de recibir una dosis de 2,7 mg IM y, en uno de estos pacientes, el evento estuvo también acompañado de debilidad, mareos y cefalea. El tercer paciente presentó náuseas, vómitos y bochornos después de recibir una dosis de 3,6 mg IM. En el programa especial de tratamiento, un paciente de 77 años de edad recibió 4 dosis de Thyrogen de 0,9 mg durante 6 días, presentó fibrilación auricular, descompensación cardíaca e infarto al miocardio terminal 2 días después.

Un paciente adicional reclutado en un estudio clínico presentó síntomas después de recibir Thyrogen por vía intravenosa. Este paciente recibió 0,3 mg de Thyrogen como un único bolo intravenoso (IV) y, 15 minutos después, presentó náuseas severas, vómitos, diaforesis, hipotensión y taquicardia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

No existe terapia específica para sobredosis de Thyrogen. Se recomiendan cuidados de apoyo.

**6. ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA**

No existen reportes de pacientes de abuso o dependencia con Thyrogen.

**7. FARMACOLOGIA CLINICA****7.1 Farmacodinamia**

Thyrogen tiene propiedades bioquímicas comparables a las de la hormona tiroestimulante (TSH) hipofisaria humana. La unión de Tirotropina alfa a los receptores de TSH en las células epiteliales tiroideas normales o en el tejido del cáncer de tiroides bien diferenciado estimula la captación y la organificación del yodo, y la síntesis y secreción de tiroglobulina (Tg), triyodotironina (T<sub>3</sub>) y tiroxina (T<sub>4</sub>).

A los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado generalmente se les practica una tiroidectomía subtotal o total, seguido por terapia de reemplazo o supresora con tiroxina. La mayoría de los pacientes también reciben yodo radiactivo para la ablación del tejido tiroideo remanente (tiroides remanente). El yodo radiactivo se debe suministrar cuando el TSH sérico está elevado, así entonces el tejido captará el yodo. Anteriormente la elevación del TSH sérico se alcanzaba discontinuando o suspendiendo la tiroxina, así los pacientes se vuelven hipotiroideos. Con Thyrogen, los pacientes se mantienen con tiroxina y son eutiroideos, y así ellos evitan los síntomas de hipotiroidismo.

La disminución de la depuración de yodo, específicamente <sup>131</sup>I, en pacientes hipotiroideos comparado con pacientes eutiroideos está bien documentada. Hlad y Bricker (1954) demostraron una correlación directa entre una disminución en la tasa de filtración glomerular y disminuciones en la depuración de <sup>131</sup>I. Montenegro et al, (1996) estudiaron la función renal evaluada por clearance de creatinina en 41 pacientes. Los resultados demostraron una disminución de 50% en el clearance de creatinina (CrCl) cuando los pacientes eran hipotiroideos versus eutiroideos (90 ± 3 mL/min. versus 62 ± 4 mL/min. p<0.05). En estudios clínicos con Thyrogen, clearance disminuidos de <sup>131</sup>I durante el estado hipotiroideo complicaron las comparaciones entre la captación de <sup>131</sup>I observada en la cama de tiroides cuando el paciente era eutiroideo después de la administración de Thyrogen versus captación mientras el paciente estaba en un estado hipotiroideo.

**7.2 Farmacocinética**

La farmacocinética de Thyrogen se estudió en 16 pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

luego de una inyección intramuscular (IM) de una dosis única de 0,9 mg. Después de la inyección, la media del pico de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) obtenida fue de  $116 \pm 38$  mU/L y se alcanzó aproximadamente  $13 \pm 8$  horas después de la administración. La vida media de eliminación fue de  $22 \pm 9$  horas. El(los) órgano(s) de depuración de TSH en humanos no se ha(n) identificado, pero estudios de TSH derivados de la pituitaria sugieren el involucramiento del hígado y los riñones.

En dos estudios clínicos fase 3 se midieron los niveles de TSH. En un estudio, los niveles séricos medios de TSH fueron de  $101 \pm 60$  mU/L y  $132 \pm 89$  mU/L 24 horas después de la primera y segunda dosis respectivamente, y de  $16 \pm 12$  mU/L 72 horas después de la segunda dosis de 0,9 mg IM de Thyrogen. El TSH en el estado basal fue de  $0,2 \pm 0,3$  mU/L antes de la administración de Thyrogen (Ladenson et al 1997). En el segundo estudio fase 3, Thyrogen se administró como 0,9 mg cada 24 horas por dos dosis (esquema de 2 dosis) o 0,9 mg cada 72 horas por tres dosis (esquema de 3 dosis). El nivel sérico máximo de TSH fue de  $124 \pm 59$  mU/L 24 horas después de la segunda dosis en el esquema de 2 dosis (valor basal  $0,08 \pm 0,17$  mU/L); los niveles de TSH se mantuvieron sobre 25 mU/L durante aproximadamente cuatro días. El nivel sérico máximo de TSH fue de  $102 \pm 44$  mU/L 24 horas después de la dosis final en el esquema de 3 dosis (valor basal  $0,10 \pm 0,13$  mU/L); los niveles de TSH fueron  $\geq 25$  mU/L por aproximadamente nueve días (Haugen et al 1999).

**8. NO-CLINICA****8.1 Farmacología No-Clínica**

Los efectos farmacodinámicos de Thyrogen se han evaluado por medición de captación de yodo radiactivo y evaluación de función tiroidea (niveles de T3, T4, Tg y TSH séricos) después de la administración intramuscular de una dosis única y repetida a monos rhesus; la medición de niveles plasmáticos de T4 después de la administración intraperitoneal a ratones y la medición de la producción de c-AMP en una preparación microsomal de bovino in vitro.

En monos rhesus, la captación de yodo radiactivo aumentó aproximadamente 2-veces después de administración múltiple en 2/2 animales pero los resultados fueron equívocos después de una administración única ya que sólo 1/2 animales demostró captación aumentada. En todos los casos, la captación fue mayor a las 20 horas post-administración de yodo radiactivo que a las 6 horas.

En ratones, la estimulación de niveles de T4 fue suficientemente consistente para permitir el uso de este modelo como un bioensayo. La administración exógena de rhTSH estimuló la secreción de T4 en ratones con TSH-suprimido en una forma dosis-dependiente. Thyrogen también mostró que modula la producción

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

de cAMP en una preparación microsomal bovina, y se usa para determinar la actividad de rhTSH.

Los estudios de rhTSH en monos rhesus mostraron un aumento en los niveles séricos de TSH seguidos por elevaciones en las concentraciones séricas de T3 y T4 y elevación de la captación de yodo radiactivo por el tiroides. Estos estudios muestran que Thyrogen puede modular un sinnúmero de procesos fisiológicamente relevantes e importantes en una forma predecible y consistente.

La farmacocinética de Thyrogen se ha evaluado en una serie de estudios en monos cinomolgus después de una administración única intravenosa y administración repetida intramuscular.

Después de una administración única intravenosa de rhTSH, se encontró que el clearance del plasma tiene un proceso bifásico. Existió una fase rápida de vida media de eliminación de cerca de 35 minutos y una fase post-distribución de cerca de 10 horas. El período de eliminación de fase rápida fue similar a los valores obtenidos de los estudios en humanos eutiroideos con TSH purificada derivada de la pituitaria humana, que entregó valores entre 54 y 100 minutos. Estos datos indican que el régimen clínico propuesto, en el cual los pacientes podrían ser screeneados dos veces al año por hasta 10 años, no produciría ninguna acumulación de Thyrogen.

La relación entre la dosis de rhTSH y Cmax fue lineal después de administraciones intramusculares única y múltiples, pero no hubo relación consistente para Tmax.

Comparaciones de los datos toxicocinéticos y farmacocinéticos de dosis única en monos y humanos con dosis comparable muestran que, aunque se alcanzaron niveles similares de peak plasmáticos, el tiempo para alcanzar el peak de concentraciones fue mayor en el hombre que en el mono. Similarmente, la vida media plasmática en el hombre fue mayor que en el mono, que es el resultado esperado del efecto de escalamiento alométrico del peso corporal sobre la tasa de clearance plasmático. La similaridad en los valores de Cmax llevó a la conclusión que la exposición del órgano en el primate sería similar a lo obtenido en el hombre con una dosis equivalente. En humanos, generalmente se acepta que la respuesta dinámica deseada se alcance cuando los niveles de TSH de >25 mU/L sean alcanzados.

Las concentraciones plasmáticas de T3 y T4 estaban elevadas en una forma dosis-relacionada después de administraciones tanto únicas como repetidas. Después de ambos regímenes, los valores de T4 permanecieron elevados 24 horas después de la dosis, aunque la rhTSH se redujo enormemente en este tiempo, y volvió a niveles cercanos al estado basal en aproximadamente 48 horas después de una administración única y 144 horas después de una administración repetida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

Disminuciones en el suero, que se asocian con aumento de los niveles de hormona tiroidea, fueron similares en todos los niveles y no se relacionaron con el número de administraciones. La ausencia de una dosis-respuesta sugiere que un efecto máximo se alcanzó con la dosis más baja. Se observó una disminución en los triglicéridos séricos después de la administración de dosis repetidas, pero no única, sugiriendo que se requieren elevaciones sostenidas en T3 y/o T4 para inducir un efecto sobre los triglicéridos.

Las diferencias en farmacocinética, que se han observado entre rhTSH y TSH derivado de pituitaria humana pueden ser atribuibles a diferencias en la fracción de carbohidrato. Szkudlinski et al. (1995) han mostrado que la biodisponibilidad de rhTSH, que es altamente sialilada, excede la de TSH de pituitaria humana que es predominantemente sulfatada. Estos autores observaron que en ratas, la rhTSH se elimina principalmente por el riñón mientras que la TSH de pituitaria humana se depura principalmente por el hígado.

**8.2 Datos de Seguridad No-Clínica****8.2.1 Carcinogénesis**

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo con Thyrogen en animales para determinar el potencial carcinogénico del medicamento.

**8.2.2 Mutagénesis**

Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de Mutación Inversa en Bacterias.

**8.2.3. Deterioro de la Fertilidad**

No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

**8.2.4 Toxicología**

Cuatro estudios toxicológicos, dos en roedores y dos en primates, se han realizado usando tanto inyecciones diarias única como repetidas de rhTSH. En un estudio de dosis única utilizando ratas machos y hembras, se les colocó inyecciones en bolos en niveles hasta 7,14IU/kg (equivalente a 50x la dosis única humana esperada). No hubo efectos, ya sea macroscópico o microscópico, en este estudio que pudieran ser atribuidos a la administración de rhTSH. En un estudio de dosis repetida, se les colocó rhTSH a las ratas en la forma de 5 inyecciones intramusculares diarias en niveles hasta 1,43 IU/kg (equivalente a 10x la dosis única humana esperada) sin efectos tóxicos dosis relacionados observados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

Un estudio de dosis única en monos cynomolgus machos y hembras usando inyecciones intramusculares únicas de rhTSH en niveles equivalentes a 0,25x, 1x, y 4x la dosis única humana esperada. No hubo cambios que fueran considerados como indicativos de una respuesta adversa o tóxica a rhTSH. A los monos cynomolgus también se les administró rhTSH como tres inyecciones intramusculares en bolos consecutivos diarias en niveles extendidos a 4x la dosis en humanos. No hubo cambios que se consideren que indican una respuesta adversa o tóxica a rhTSH.

Se justifican limitados análisis de toxicidad pre-clínica, como lo reconoce la ICH Guideline S6, dada la similaridad de la biofarmacéutica con la hormona que se produce naturalmente. La Tirotropina alfa parece que se comporta como una proteína de naturaleza idéntica a la humana.

**9. ESTUDIOS CLINICOS****9.1 Estudios Clínicos de Thyrogen como Herramienta Complementaria de Diagnóstico**

Mediante gammagrafía corporal total (GCT) con yodo radiactivo, determinación de Tg y una combinación de las dos modalidades, se ha examinado la eficacia de Thyrogen para el diagnóstico de cáncer de tiroides y tejido tiroideo remanente.

La GCT con yodo radiactivo usando Thyrogen se examinó en dos estudios Fase 3. En uno de estos estudios se examinaron dos esquemas posológicos: 0,9 mg IM cada 24 horas para dos dosis (0,9 mg x 2) y 0,9 mg IM cada 72 horas para tres dosis (0,9 mg x 3). Ambos esquemas posológicos fueron efectivos y no estadísticamente diferentes con la deprivación de hormona tiroidea, para estimular la captación de yodo radiactivo para imágenes diagnósticas, aunque hubo una tendencia hacia la detección de un mayor número de lesiones con la deprivación de hormona tiroidea.

El análisis de tiroglobulina usando Thyrogen se examinó en un estudio Fase 3 en que se usó tanto regímenes de 0,9 mg x 2 como 0,9 mg x 3. Usando cualquiera de los dos esquemas, el uso de Thyrogen aumentó significativamente la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg para los pacientes en terapia de reemplazo de hormona tiroidea que no tenían anticuerpos anti-Tg. El análisis de Tg estimulado con Thyrogen detectó todos los pacientes con enfermedad metastásica.

El uso de Thyrogen para la GCT y el análisis de Tg se examinaron también en un estudio Fase 3. Combinando los datos obtenidos de la GCT y el análisis de Tg se obtuvo una mayor sensibilidad general para la detección de enfermedad comparado con ya sea GCT o análisis de Tg solos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL****Resultados de la Gammagrafía Corporal Total Diagnóstica con Yodo Radiactivo**

La siguiente tabla resume los datos de la gammagrafía en pacientes con gammagrafías positivas después de la deprivación de hormona tiroidea de los estudios Fase 3 de diagnóstico:

	<b># Pares de Gammagrafías por Categoría de Enfermedad</b>	<b>Concordancia de pares de gammagrafías entre gammagrafía con Thyrogen y gammagrafía con deprivación de hormona tiroidea</b>
<b>Estudio 1 (0,9 mg IM qd x2)</b>		
Positivo para remanente o cáncer en el lecho tiroideo	48	81%
Positivo para enfermedad metastásica	15	73%
Gammagrafías positivas totales por deprivación <sup>a,b</sup>	63	79%
<b>Estudio 2 (0,9 mg IM qd x2)</b>		
Positivo para remanente o cáncer en el lecho tiroideo	35	86%
Positivo para enfermedad metastásica	9	67%
Gammagrafías positivas totales por deprivación <sup>a,b</sup>	44	82%



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

<sup>a</sup>A través de ambos estudios, se detectó captación en la gammagrafía con Thyrogen pero no se observó en la gammagrafía después de la deprivación de hormona tiroidea en 5 pacientes con remanente o cáncer en el lecho tiroideo.

<sup>b</sup>En los dos estudios clínicos los resultados de la gammagrafía con yodo radiactivo usando deprivación de hormona tiroidea se tomaron como el status clínico real de cada paciente y como el comparador para las gammagrafías con Thyrogen. Las gammagrafías con trazas positiva con deprivación de hormona tiroidea se calificaron conservadoramente como positiva sin margen para falsos positivos.

A través de dos estudios clínicos, la gammagrafía con Thyrogen falló para detectar remanente y/o cáncer localizado en el lecho tiroideo en 17% (14/83) de los pacientes en los cuales se detectó por una gammagrafía después de deprivación de hormona tiroidea. Además, la gammagrafía con Thyrogen falló para detectar enfermedad metastásica en 29% (7/24) de los pacientes en quienes se detectó por una gammagrafía después de deprivación de hormona tiroidea.

**Resultados de Tiroglobulina (Tg):****Análisis de Tg con Thyrogen Solo y en Combinación con Imagenología Diagnóstica con Yodo Radiactivo – Comparación con los Resultados después de Deprivación de Hormona Tiroidea**

En los pacientes con anticuerpos anti-Tg negativo con un remanente tiroideo o cáncer definido por una deprivación de Tg  $\geq 2,5$  ng/mL o una gammagrafía positiva (después de deprivación de hormona tiroidea o después de terapia con yodo radiactivo), la Tg con Thyrogen fue  $\geq 2,5$  ng/mL en 69% (40/58) de los pacientes después de 2 dosis de Thyrogen y en 80% (53/66) de los pacientes después de 3 dosis de Thyrogen. A través de ambos grupos de dosificación, 45% tuvo una Tg  $\geq 2,5$  ng/mL con THST.

En estos mismos pacientes, agregando la gammagrafía corporal total incrementó la tasa de detección de remanente o cáncer tiroideo a 84% (49/58) de los pacientes después de 2 dosis de Thyrogen y a 94% (62/66) de los pacientes después de 3 dosis de Thyrogen.

**Análisis de Tg con Thyrogen Solo y en Combinación con Imagenología Diagnóstica con Yodo Radiactivo en Pacientes con Enfermedad Metastásica Confirmada**

Se confirmó enfermedad metastásica por una gammagrafía post-tratamiento o por biopsia de nódulo linfático en 35 pacientes. La Tg con Thyrogen fue  $\geq 2,5$  ng/mL en todos los 35 pacientes, mientras que la Tg con THST fue  $\geq 2,5$  ng/mL en 79% de estos pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

En esta misma cohorte de 35 pacientes con enfermedad metastásica confirmada, los niveles de Tg con Thyrogen estaban bajo 10 ng/mL en 27% (3/11) de los pacientes después de 2 dosis de Thyrogen y en 13% (3/24) de los pacientes después de 3 dosis de Thyrogen. Los niveles de Tg correspondientes después de deprivación de hormona tiroidea en estos 6 pacientes fueron 15,6 y 137 ng/mL. La gammagrafía con Thyrogen detectó enfermedad metastásica en 1 de estos 6 pacientes.

Al igual que con deprivación de hormona tiroidea, no se ha estudiado la reproducibilidad intra-paciente del análisis con Thyrogen, tanto en relación con la estimulación de Tg como con la imagenología con yodo radiactivo.

**Calidad de Vida (Indicación Diagnóstica):**

La calidad de vida (QoL) se midió usando la Encuesta de Salud SF-36, un instrumento estandarizado y auto-administrado por el paciente con el que se evalúa la QoL a través de ocho dominios que miden tanto el funcionamiento físico como mental. Después de la administración de Thyrogen, se observaron pequeños cambios con respecto al estado basal en cualquiera de los ocho dominios de QoL de la SF-36. Después de la deprivación de hormona tiroidea se observaron cambios negativos estadísticamente significativos en los ocho dominios de QoL de la SF-36. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) para los ocho dominios de QoL, favoreciendo a Thyrogen sobre la deprivación de hormona tiroidea.

**Signos y Síntomas Hipotiroideos (Indicación Diagnóstica):**

La administración de Thyrogen no se asoció con los signos y síntomas de hipotiroidismo (sudoración disminuida, piel seca, intolerancia al frío, aumento de peso, constipación, ronquera, parestesia, sordera, movimientos lentos, piel rugosa, piel fría, inflamación periorbital, enlentecimiento del reflejo del tobillo y disminución en la frecuencia del pulso) que acompañaron la deprivación de hormona tiroidea medidos por la escala de Billewicz. Durante la fase hipotiroidea/deprivación se observó un empeoramiento estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ) en todos los signos y síntomas.

**9.2 Estudios Clínicos de Thyrogen como Complemento a la Terapia con Yodo Radiactivo para Lograr la Ablación del Remanente Tiroideo**

Se ha realizado un estudio clínico prospectivo aleatorizado que compara las tasas de ablación de remanente tiroideo alcanzados después de la preparación de los pacientes ya sea con hipotiroidismo o

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL

con Thyrogen. Pacientes (n = 63) con cáncer de tiroides bien diferenciado de bajo riesgo se sometieron a tiroidectomía subtotal, luego se los aleatorizó equitativamente al grupo hipotiroideo (TSH sérica >25  $\mu$ U/mL) o al de reemplazo de tiroxina (grupo eutiroideo; TSH sérica <5  $\mu$ U/mL). Los pacientes en el grupo eutiroideo recibieron a continuación 0,9 mg IM diarios de Thyrogen durante dos días consecutivos, y posteriormente yodo radiactivo 24 horas después de la segunda dosis de Thyrogen. Todos los pacientes recibieron 100 mCi de  $^{131}$ I  $\pm$ 10% con el fin de conseguir la ablación de cualquier remanente de tejido tiroideo. El éxito de la ablación se evaluó 8 meses después por una gammagrafía con yodo radiactivo estimulada con Thyrogen, y los pacientes se consideraron con ablación exitosa por el objetivo primario de captación no visible en el lecho tiroideo en la gammagrafía, o si era visible, la captación era <0,1%. El éxito de la ablación también se midió usando dos criterios adicionales: Tg sérica estimulada con Thyrogen <2 ng/mL (en pacientes sin anticuerpos o con bajos niveles de anticuerpos anti-Tg) y captación no visible en el lecho tiroideo en la gammagrafía con yodo radiactivo. La tabla siguiente resume los resultados de esta evaluación:

Grupo <sup>1</sup>	Media de Edad (años)	Género (F:M)	Tipo de Cáncer (Pap: Fol)	Ablación según Varios Criterios [n/N (%)]		
				Actividad en el Lecho Tiroideo <0,1%	Tg sérica <2 ng/mL <sup>2,3</sup>	Actividad No Visible en el Lecho Tiroideo <sup>4,5</sup>
THW (N=28)	43	24:6	29:1	28/28 (100)	18/21 (86)	24/28 (86)
rhTSH (N=32)	44	26:7	32:1	32/32 (100)	23/24 (96)	24/32 (75)

<sup>1</sup> 60 pacientes por protocolo con datos de gammagrafía interpretables

<sup>2</sup> Análisis limitado a los pacientes sin anticuerpos anti-Tg en el screening.

<sup>3</sup> 95% IC para la diferencia en las tasas de ablación, rhTSH menos THW, = -6,9% a 27,1%.

<sup>4</sup> Interpretación por 2 de 3 revisores.

<sup>5</sup> 95% IC para la diferencia en las tasas de ablación, rhTSH menos THW, = -30,5% a 9,1%.

Abreviaturas: Fol = Folicular, Pap = Papilar, THW = Deprivación de hormona tiroidea

Los pacientes en el grupo eutiroideo presentaron menos exposición a la radiación en la sangre, ya que el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

tiempo de permanencia del yodo radiactivo fue más corto en pacientes eutiroideos. La dosis media en sangre fue 33% menor en el grupo eutiroideo que en el hipotiroideo ( $p < 0,0001$ ) (Pacini 2006, Hanscheid 2006).

Se realizó un estudio de seguimiento en pacientes que previamente completaron el estudio inicial para confirmar el status de la ablación del remanente tiroideo después de una mediana de seguimiento de 3,7 años (rango 3,4 a 4,4 años) después de la ablación con yodo radiactivo.

Se reclutaron cincuenta y un pacientes en este estudio de seguimiento; 48 recibieron Thyrogen para la imagenología de cuello/cuerpo entero del remanente y/o análisis de Tg. Los pacientes todavía se consideraron tener una ablación exitosa si hubo captación no visible del lecho tiroideo en la gammagrafía, o si es visible, la captación fue menos de 0,1%. Por gammagrafía, 18/18 (100%) de los pacientes en el anterior grupo hipotiroideo, y 25/25 (100%) de los pacientes en el anterior grupo eutiroideo tratado con rhTSH se confirmaron que habían tenido ablación de sus remanentes tiroideos.

Un total de 17 pacientes en el anterior grupo hipotiroideo y 20 pacientes en el anterior grupo eutiroideo fueron evaluables para niveles de Tg ya que ellos tenían niveles de anticuerpos antitiroglobulina  $< 5$  unidades/mL. De estos pacientes, 16/17 (94%) de los pacientes en el anterior grupo hipotiroideo y 19/20 (95%) de los pacientes en el anterior grupo eutiroideo tenían niveles de tiroglobulina sérica estimulada de  $< 2$  ng/mL, indicando éxito en el largo plazo del procedimiento de ablación.

No hubo pacientes que tuvieran una recurrencia definitiva del cáncer durante los 3,7 años de seguimiento.

En resumen, en el estudio inicial de ablación y en el estudio de seguimiento, Thyrogen fue no-inferior a la privación de hormona tiroidea para elevación de los niveles de TSH como terapia complementaria al yodo radiactivo para ablación post-quirúrgica del remanente de tejido tiroideo. Además, este éxito clínico se alcanzó usando Thyrogen para evitar los síntomas de hipotiroidismo.

También se ha publicado evidencia de apoyo adicional en favor del uso de Thyrogen para ablación. El seguimiento por 2,5 años de pacientes sometidos a ablación en el Memorial Sloan-Kettering ha mostrado que el uso de Thyrogen produce una baja tasa de recurrencia de tumor que es comparable a la tasa observada después del uso de privación de tiroxina. (Tuttle 2008)

**Calidad de Vida (Ablación de Remanente):**

Se observó una reducción estadísticamente significativa de la calidad de vida (QoL) para el grupo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

hipotiroideo comparado con el grupo eutiroideo en 5 de los 8 dominios (funcionamiento físico, rol físico, vitalidad, funcionamiento social y salud mental) de la Encuesta de Salud SF-36.

**Signos y Síntomas Hipotiroideos (Ablación del Remanente):**

También se observó un aumento estadísticamente significativo en los signos y síntomas hipotiroideos usando la escala de Billewicz (diferencia en el puntaje total medio,  $p < 0,0001$ ). La diferencia entre los dos grupos fue más amplia para los siguientes síntomas: intolerancia al frío, aumento de peso, constipación, movimientos lentos, piel fría e inflamación periorbital.

**9.3 Estudios Clínicos de Thyrogen como un Complemento a Uso Especial de Tratamiento**

Un análisis retrospectivo se realizó en 115 pacientes con cáncer tiroideo que habían recibido Thyrogen junto con terapia con yodo radiactivo como parte del North American Compassionate Use Program (Programa de Uso Compasivo de Norte América). Estos pacientes habían sido previamente tiroidectomizados, pero no fueron capaces de aumentar sus niveles de TSH endógeno en respuesta a la privación de hormona tiroidea ( $n=41$ ), o estaban en significativo riesgo para complicaciones de hipotiroidismo ( $n=76$ ). Thyrogen se entregó para aumentar el TSH sérico para mejorar la terapia con yodo radiactivo para la ablación de los remanentes tiroideos y/o para tratar localmente o ampliamente el cáncer tiroideo diferenciado metastásico. Los pacientes recibieron Thyrogen 0,9 mg IM en dos días consecutivos (Día 1 y 2), seguido por yodo radiactivo (Día 3) para una gammagrafía diagnóstica, y unos pocos días después recibieron Thyrogen 0,9 mg IM en dos días consecutivos seguidos al día siguiente por la administración de dosis alta de  $^{131}\text{I}$  (rango 50 a 631 mCi) para tratamiento.

Después de Thyrogen, los niveles séricos de TSH subieron a  $\geq 25 \mu\text{U/mL}$  en cada paciente en que los niveles se midieron. Para los pacientes que recibieron Thyrogen IM en los Días 1 y 2 antes de la terapia con yodo radiactivo, la mediana del pico del nivel sérico de TSH fue  $150 \mu\text{U/mL}$  (Día 3). La mediana del nivel sérico de TSH cayó a  $19 \mu\text{U/mL}$  el Día 5. Al menos 105 de los 115 pacientes tenían gammagrafías de cuerpo entero positivas en los que Thyrogen permitió la captación de yodo radiactivo por los remanentes tiroideos o las metástasis del cáncer de tiroides.

A setenta y seis ( $N = 76$ ) pacientes se les colocó Thyrogen porque sus médicos pensaron que la administración de Thyrogen puede reducir el potencial riesgo de eventos clínicos serios (Robbins, 2006). De estos, veinticinco pacientes ( $n=25$ ) previamente presentaron eventos clínicos serios específicos (ej., compromiso respiratorio, complicaciones en SNC, agravamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de arteria coronaria o empeoramiento de enfermedad psiquiátrica, y otros no especificados)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

durante la privación de hormona tiroidea. Médicos de 51 de los 76 pacientes habían solicitado el uso de Thyrogen porque ellos creían que sus pacientes estaban en riesgo para una complicación seria, aunque los pacientes no habían presentado previamente la complicación especificada. Durante la terapia con Thyrogen, estos tipos de eventos pre-especificados ocurrieron en 3/25 (12%) de los pacientes con eventos clínicos serios previos y 4/51 (8%) que no tenían eventos clínicos serios previos.

Sesenta y tres de los 115 pacientes tenían síntomas relacionados a su cáncer de tiroides en el estado basal. Los síntomas fueron calificados como mejorados de acuerdo a lo indicado por los médicos en 23%, 29%, 14%, y 24% de aquellos pacientes evaluados a los 3, 6, 9, y 12 meses, respectivamente, después de Thyrogen y yodo radioactivo. De los 20 pacientes con dolor óseo crónico significativo debido a metástasis en el estado basal, el dolor óseo fue reportado como mejorado en 10 pacientes (50%) durante los meses después de Thyrogen más yodo radioactivo. Varios de estos pacientes presentaron un empeoramiento transitorio del dolor óseo por unos pocos días durante el tratamiento, pero luego habían reducido el dolor óseo. Diez de los pacientes con síntomas pulmonares al ingreso (n=31) se sintieron mejorados.

El cambio en los valores séricos de Tg a través del tiempo pudo ser evaluado en 51 pacientes. El tratamiento con Thyrogen y yodo radioactivo causó disminución del nivel sérico de Tg (o no cambió si el nivel basal de Tg había estado en el límite más bajo de detección) cuando se comparó con el valor basal en 65%, 78%, 46%, y 73% de los pacientes evaluados a los 3, 6, 9, y 12 meses después del tratamiento.

En este análisis retrospectivo de los 115 pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo, la comparación de gammagrafía de todo el cuerpo a través del tiempo se evaluó en 16 pacientes que tenían una gammagrafía basal y de seguimiento diagnóstico, y en 21 pacientes que tenían gammagrafía basal y una o más gammagrafías de seguimiento post-terapia. La gammagrafía diagnóstica se comparó a la gammagrafía diagnóstica más reciente, y fue calificada como mejorada en 0%, 75%, 50%, y 63% de los pares de gammagrafía evaluados a los 3, 6, 9, y 12 meses, respectivamente. Cuando se comparó la gammagrafía post-terapia previa, la gammagrafía de seguimiento post-terapia fue calificada como mejorada en 50%, 17%, 44%, y 43% de los pares de gammagrafía evaluados a los 3, 6, 9, y 12 meses, respectivamente.

**10. COMO SE SUMINISTRA****10.1 Dosis disponible**

Cada frasco ampolla de Thyrogen contiene 1,1 mg de Tirotopina alfa (dosis extraíble de 0,9 mg por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****THYROGEN LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 0,9 mg/mL**

frasco ampolla).

**10.2 Naturaleza y Contenido del Envase**

Disponible como un kit que contiene dos frascos ampolla de 1,1 mg de Thyrogen (Tirotropina alfa).

**10.3 Precauciones de almacenamiento**

Thyrogen se debe conservar refrigerado **entre** 2-8°C.

Proteger de la luz.

**10.4 Vida Útil**

- NO USAR Thyrogen después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco ampolla.
- Vida útil después de la dilución o reconstitución de acuerdo a las indicaciones: **Si es necesario, la solución reconstituida se puede conservar por hasta 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, protegido de la luz, y evitando contaminación microbiana.**
- Vida útil después de abrir el empaque: N/A

**10.5 Condiciones Especiales de Manejo: Instrucciones de Uso**

Thyrogen se usa por inyección intramuscular en la nalga.

El polvo se debe reconstituir inmediatamente previo al uso con 1,2 mL de Agua Estéril para Inyección. Gire el contenido del frasco ampolla hasta que todos los materiales se disuelvan. No agite la solución.

Cada frasco ampolla de Thyrogen está desarrollado para uso único.

Después de la reconstitución con el diluyente, cada frasco ampolla se debe inspeccionar visualmente para materias particuladas o decoloración antes de su uso. No se debe usar el frasco ampolla si exhibe material particulado o decoloración.

No usar después de la fecha de vencimiento del frasco ampolla.

**Mantener fuera del alcance de los niños**

Este medicamento se debe usar exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.