República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9228-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-14993299-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-14993299-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada THYROGEN®/ TIROTROPINA ALFA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 53.493.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y el Decreto Nº 150/92.

Que en el IF-2019-78132555-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., los nuevos prospectos e

información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada THYROGEN®/ TIROTROPINA ALFA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 53.493.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-85941957-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-85042010-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 53.493, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-14993299-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.13 16:50:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.13 16:50:28 -03:00

Proyecto de información para paciente

Thyrogen®
Tirotropina alfa
Polvo liofilizado para inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thyrogen® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Thyrogen®
3. Cómo usar Thyrogen®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thyrogen®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thyrogen® y para qué se utiliza

Thyrogen® contiene el principio activo tirotropina alfa. Thyrogen® es una hormona estimulante tiroidea (TSH) humana fabricada mediante procesos de biotecnología.

Thyrogen® se utiliza para la detección de ciertos tipos de cáncer de tiroides en pacientes tiroidectomizados mantenidos con hormonas tiroideas. Uno de los efectos es que estimula a cualquier tejido tiroideo restante para que capte el yodo, lo cual es importante para la toma de imágenes con yodo radioactivo. También estimula la producción de tiroglobulina y hormonas tiroideas si hay algún tejido tiroideo residual, Estas hormonas se pueden medir en la sangre.

Thyrogen® también se usa con el tratamiento con yodo radioactivo para eliminar (ablacionar) los restos del tejido tiroideo después de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea (remanentes) en pacientes que no tienen crecimientos secundarios (metástasis) y que están recibiendo la hormona tiroidea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thyrogen®

No use Thyrogen®:
- si es alérgico a la hormona estimulante tiroidea (TSH) bovina o humana o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thyrogen®:

IF-2019-17207893-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-85922010-APN-DECBR#ANMAT
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Sanofi-Aventis Argentina S.A.

- si tiene enfermedad renal que requiera diálisis; su médico decidirá cuánto Thyrogen® debe administrarle, ya que puede que tenga más probabilidades de sufrir dolor de cabeza y náuseas.
- si su función renal está disminuida, su médico decidirá la cantidad de yodo radioactivo que se le ha de administrar.
- si su función hepática está disminuida, todavía podrá seguir recibiendo Thyrogen®.

Efecto sobre el crecimiento de tumores

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado casos de crecimiento tumoral durante la retirada de las hormonas tiroideas para procedimientos diagnósticos. Se pensó que este hecho estaba relacionado con los niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) durante un período más largo. Es posible que Thyrogen® también pueda causar el crecimiento del tumor. Esto no se vio en los ensayos clínicos.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen®, los pacientes con crecimiento de tumores secundarios (metástasis) pueden experimentar una hinchazón local o hemorragia en el lugar donde se encuentran dichas metástasis, que pueden aumentar de tamaño. Si las metástasis están presentes en espacios estrechos, p. ej.: intracerebrales (en el cerebro) o en la médula espinal, los pacientes pueden experimentar síntomas que pueden manifestarse rápidamente, como parálisis parcial que afecta a un lado del cuerpo (hemiparesia), problemas respiratorios o pérdida de visión.

Su médico decidirá si usted pertenece a uno de los grupos específicos de pacientes en los que hay que considerar un tratamiento previo con corticosteroides (por ejemplo, si tiene crecimiento de tumores secundarios en el cerebro o la médula espinal). Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

Niños

Debido a la falta de datos en el uso de Thyrogen® en niños, Thyrogen® se debe dar a niños sólo en circunstancias excepcionales.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario tomar ninguna precaución especial para pacientes de edad avanzada. Sin embargo, si la glándula tiroides no ha sido extirpada por completo y además sufre de cardiopatía, su médico le ayudará a decidir si debe recibir Thyrogen®.

Otros medicamentos y Thyrogen®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
No se conocen interacciones medicamentosas con Thyrogen® y las hormonas tiroideas que pudiera estar tomando.
Su médico determinará la actividad exacta de yodo radioactivo que se debe usar para la toma de imágenes, teniendo en consideración el hecho de que continúa tomando hormonas tiroideas.

Embarazo y lactancia

IF-2019-17207893-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-85042010-APN-DECBR#ANMAT
Página 191 de 209
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Gerzyme de Argentina S.A.

No tome Thyrogen® si está embarazada. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
Thyrogen® no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia. No debe reanudarse la lactancia hasta que el médico se lo indique.

Conducción y uso de máquinas
Algunos pacientes pueden sentir mareos o dolores de cabeza después de la administración de Thyrogen® que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Thyrogen® contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Thyrogen®

Un médico o enfermera le inyectará su medicamento.
Su tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en cáncer de tiroides. El polvo de Thyrogen® tiene que disolverse en agua para inyección. Sólo se requiere un vial de Thyrogen® por inyección. Thyrogen® sólo se debe administrar en las nalgas. Esta solución nunca se debe inyectar en una vena. Thyrogen® no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección.
La dosis recomendada de Thyrogen® consiste en dos dosis administradas con un intervalo de 24 horas entre sí. Su médico o enfermera le inyectará 1,0 ml de la solución de Thyrogen®.
Para la extirpación (ablación) o toma de imágenes con yodo radioactivo, su médico le administrará el yodo radioactivo 24 horas después de la última inyección de Thyrogen®.
La exploración diagnóstica se debe realizar de 48 a 72 horas después de la administración del yodo radioactivo (de 72 a 96 horas después de la última inyección de Thyrogen®).
La exploración posterior al tratamiento podría posponerse unos días para permitir que se reduzca la radiactividad general.
Para el análisis de tiroglobulina (Tg), su médico o enfermera le tomarán una muestra de suero 72 horas después de la última inyección de Thyrogen®.

Uso en niños
El médico de su hijo le ayudará a decidir si se debe administrar Thyrogen® a su hijo.

Si usa más Thyrogen® del que debe
Los pacientes que recibieron demasiado Thyrogen® accidentalmente han descrito náuseas, debilidad, mareos, dolor de cabeza, vómitos y rubor.
En caso de sobredosis se recomienda un tratamiento que reestablezca el balance de fluidos, así como la administración de un antiemético.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Se han notificado los siguientes efectos con Thyrogen®:

IF-2019-17207893-APN-DGA#ANMAT

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- vómitos
- fatiga
- mareos
- dolor de cabeza
- debilidad

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- sensación de calor
- ronchas (urticaria)
- erupción cutánea
- síntomas gripales
- fiebre
- escalofríos
- dolor de espalda
- diarrea
- sensación de picor u hormigueo (parestesia)
- dolor de cuello
- falta del sentido del gusto (ageusia)
- alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- gripe

No conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)
- hinchazón del tumor
- dolor (incluyendo dolor en el lugar de las metástasis (crecimiento de tumores secundarios))
- temblor
- ictus
- palpitaciones
- rubor
- falta de aliento
- picazón (prurito)
- sudoración excesiva
- dolor muscular o articular
- reacciones en la zona de inyección (incluyendo: enrojecimiento, molestia, picor, dolor o escozor locales y erupción cutánea con picor)
- TSH baja
- hipersensibilidad (reacciones alérgicas), estas reacciones incluyen ronchas (urticaria), picazón, rubor, dificultad al respirar y erupción cutánea.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de **hipertiroidismo** (aumento de la actividad de la glándula tiroides) o de **fibrilación atrial** cuando se ha administrado Thyrogen® a pacientes que no han sufrido una extirpación total o parcial de la glándula tiroides.
Se han notificado casos muy raros de ictus en mujeres. No se puede asegurar que el ictus esté relacionado con la administración de Thyrogen®.

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
En Argentina también puede comunicarlos directamente a través 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.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thyrogen®

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Conservar refrigerado (entre 2ºC y 8ºC)
Mantener el vial dentro de la caja para protegerlo de la luz.
Se recomienda que Thyrogen® sea inyectado dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. La solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a temperatura entre 2ºC y 8ºC, protegida de la luz y evitando la contaminación bacteriana.

No utilizar este medicamento si observa partículas extrañas, turbidez o alteración del color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües, ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thyrogen®
El principio activo es tirotropina alfa.
Cada vial contiene 0,9 mg de tirotropina alfa cuando es reconstituido con 1,2 ml de agua para inyección.
Sólo se debe extraer 1ml igual a 0,9 mg de tirotropina alfa.

Los demás componentes son:
- manitol
- fosfato de sodio monobásico,
- monohidrato fosfato de sodio dibásico, heptahidrato
- cloruro de sodio.

Thyrogen® contiene sodio, ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase
Polvo para solución inyectable.
Polvo liofilizado de color blanquecino.

Elaborado por:
Genzyme Ireland Ltd. IDA Industrial Park Old Kilmeaden Road
Waterford, Irlanda

Importado y distribuido por:

En Argentina:

Thyrogen _PIP_EMA

María Pilar Barra
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

140

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161, (B1609JEB)
Boulogne, Buenos Aires, Argentina
Teléfono: 011-4708-6900
Correo electrónico: genzymear@genzyme.com
Director Técnico: María Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 53.493
Venta bajo receta archivada

En Uruguay:
Representante e importador: sanofi-aventis Uruguay S.A.
Francisco García Cortinas 2357 - Piso 7 Montevideo - Uruguay
D.T.: Q.F. M. J. Bocage
Ley 15443 - Reg. M.S.P. N° 42787.
Venta bajo receta profesional

Ref: SmPC 22/02/2019

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Thyrogen _PIP_EMA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-85042010-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2019-14993299 INF. PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.19 15:28:44 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.19 15:28:45 -03'00'

SANOFI GENZYME

Proyecto de prospecto para prescribir

Thyrogen®
Tirotropina alfa
Polvo liofilizado para inyectable

Industria irlandesa

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene polvo liofilizado para reconstituir:
Principio activo: Tirotropina alfa 1,1 mg. Dosis extraíble 0,9 mg.
Excipientes: Manitol 36 mg; fosfato monobásico de sodio monohidrato 1,4 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 3,7 mg; cloruro de sodio 2,4 mg.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo liofilizado para reconstituir en una solución inyectable para uso intramuscular (IM). 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) mediante inyección intramuscular en la nalga. Se obtiene una solución de pH aproximadamente de 7,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Thyrogen® (tirotropina alfa) contiene una forma recombinante altamente purificada de la hormona tiroestimulante humana (TSH), una glucoproteína que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. La tirotropina alfa se sintetiza en una línea de células de ovario de hámster chino modificada genéticamente.

La tirotropina alfa es una glucoproteína heterodimérica formada por dos subunidades unidas mediante enlaces no covalentes: una subunidad alfa de 92 residuos de aminoácidos que contiene dos sitios de N-glicosilación y una subunidad beta de 118 residuos que contiene un sitio de N-glicosilación. La secuencia de aminoácidos de la tirotropina alfa es idéntica a la de la TSH hipofisaria humana.

Tanto la tirotropina alfa recombinante como la TSH hipofisaria humana natural se sintetizan como una mezcla de variantes de glucosilación. A diferencia de la TSH hipofisaria humana, que se secreta como una mezcla de formas sulfatadas y sialiladas, Thyrogen está sialilada pero no sulfatada. La fórmula molecular general de Thyrogen es $C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$; el peso molecular de la subunidad alfa es de aproximadamente 10.205 daltons y el de la subunidad beta es de 13.503 daltons.

La actividad biológica de la tirotropina alfa se determina por un bioensayo con células. En este ensayo, unas células que expresan un receptor funcional de TSH y un elemento de respuesta al AMPc acoplado a un gen heterólogo indicador (luciferasa) permiten la medición de la actividad de la TSH recombinante humana (rhTSH) por medición de la respuesta de la luciferasa. La actividad específica de la tirotropina alfa se determina en relación con el estándar de referencia interna de Genzyme que fue calibrado en comparación con el estándar de referencia de la TSH humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

INDICACIONES
Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado:

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

- Como tratamiento complementario de la ablación con iodo radiactivo de restos de tejido tiroideo en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total o casi total debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y que no presentaron evidencia de cáncer tiroideo metastásico a distancia.

- Como herramienta complementaria de diagnóstico para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica con o sin gammagrafía corporal total con iodo radiactivo realizada para la detección de cáncer de tiroides diferenciado y restos tiroideos en pacientes tiroidectomizados a quienes se mantiene en tratamiento de supresión de hormona tiroidea.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico: Hormonas de la hipófisis y del hipotálamo y sus análogos. Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, código ATC: H01AB01.

Thyrogen tiene propiedades bioquímicas comparables a las de la hormona tiroestimulante (TSH) hipofisaria humana. La unión de la tirotropina alfa a los receptores de TSH de las células epiteliales tiroideas normales o del tejido del cáncer tiroideo bien diferenciado estimula la captación y la organificación del iodo, y la síntesis y secreción de tiroglobulina (Tg), triiodotironina (T_3) y tiroxina (T_4).

Los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado generalmente se someten a una tiroidectomía total o casi total seguida de un tratamiento de reemplazo o de supresión con tiroxina. La mayoría de los pacientes además reciben iodo radiactivo para conseguir la ablación del tejido tiroideo remanente. El iodo radiactivo se debe administrar cuando se presentan niveles elevados de TSH sérica para beneficiar la captación de iodo del tejido. Inicialmente, el aumento de los niveles séricos de TSH se lograba suspendiendo o interrumpiendo la administración de tiroxina, de modo que los pacientes presentan hipotiroidismo. Con Thyrogen, los pacientes permanecen con el tratamiento de tiroxina y están eutiroideos, de este modo, evitan los síntomas del hipotiroidismo.
Una depuración disminuida del iodo, específicamente ^{131}I, en pacientes hipotiroideos en comparación con pacientes eutiroideos está bien documentada. Hlad y Bricker (1954) mostraron la existencia de una correlación directa entre una disminución en la tasa de filtración glomerular y disminuciones en la depuración de 131I. Montenegro et al (1996) estudiaron la función renal evaluada mediante la depuración de creatinina en 41 pacientes. Los resultados revelaron una reducción del 50% en la depuración de la creatinina (CrCl) cuando los pacientes eran hipotiroideos frente a los eutiroideos (90 ± 3 mL/min. frente a 62 ± 4 mL/min., $p < 0,05$). En los estudios clínicos realizados con Thyrogen, una depuración disminuida de 131I durante el estado hipotiroideo dificultó realizar comparaciones entre la captación de 131I observada en el lecho tiroideo cuando el paciente era eutiroideo tras la administración de Thyrogen y la captación registrada mientras el paciente se encontraba en un estado hipotiroideo

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

La vida media efectiva del 131I retenido en el tejido tiroideo remanente fue significativamente más prolongada con Thyrogen que con el retiro de la hormona tiroidea (67,6 ± 48,8 frente a 48,0 ± 52,6h, respectivamente; P = 0,01). Esto explica por qué Thyrogen tiene una eficacia comparable al retiro de la hormona tiroidea aunque permite una menor exposición a la radiación de la sangre o los órganos del cuerpo (Hanscheid 2006). Estos factores deben tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del iodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Farmacocinética

La farmacocinética de Thyrogen se estudió en 16 pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado luego de la inyección intramuscular (IM) de una dosis única de 0,9 mg. Después de la inyección, el pico de concentración (Cmáx) media obtenida fue de 116 ± 38 mU/L y se alcanzó aproximadamente a las 13 ± 8 horas después de la inyección. La vida media de eliminación fue de 22 ± 9 horas. El(los) órgano(s) de depuración de TSH en humanos no se ha(n) identificado, pero estudios de TSH de origen hipofisario sugieren el involucramiento del hígado y los riñones.

En dos estudios clínicos de fase 3 se determinaron los niveles de TSH. En un estudio, los niveles séricos medios de TSH a las 24 horas de la primera y segunda dosis fueron de 101 ± 60 mU/L y 132 ± 89 mU/L, respectivamente, y de 16 ± 12 mU/L a las 72 horas de la segunda dosis de 0,9 mg IM de Thyrogen. El valor basal de TSH fue de 0,2 ± 0,3 mU/L antes de la administración de Thyrogen. En el segundo estudio de fase 3 se administraron 0,9 mg de Thyrogen cada 24 horas en dos dosis (esquema de 2 dosis) o 0,9 mg cada 72 horas en tres dosis (esquema de 3 dosis). En el esquema de 2 dosis, el nivel sérico máximo de TSH fue de 124 ± 59 mU/L a las 24 horas de la segunda dosis (valor basal 0,08 ± 0,17 mU/L); los niveles de TSH se mantuvieron arriba de 25 mU/L durante aproximadamente cuatro días. En el esquema de 3 dosis, el nivel sérico máximo de TSH fue de 102 ± 44 mU/L a las 24 horas después de la última dosis (valor basal 0,10 ± 0,13 mU/L); los niveles de TSH se mantuvieron ≥ 25 mU/L durante aproximadamente nueve días.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Thyrogen son dos inyecciones intramusculares de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas con un intervalo de 24 horas.

Thyrogen se administra por vía intramuscular en el glúteo.
El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso con 1,2 ml de agua estéril para inyección. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el contenido. No agitar la solución.

Cada frasco ampolla de Thyrogen está diseñado para un único uso.

Después de la reconstitución con el diluyente, cada frasco ampolla debe ser inspeccionado visualmente para verificar que no tenga material en suspensión o cambio de color antes de usar. Los frascos ampolla que muestren material en suspensión o cambio de color no se deben usar.

Para la gammagrafía o el tratamiento con iodo radiactivo, éste debe administrarse 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del iodo

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-85907993-APN-DNPM#ANMAT

SANOFI GENZYME

radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.
Para la gammagrafía diagnóstica con iodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) +/- 10% de iodo radiactivo (^{131}I).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 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, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 cuentas para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de ^{131}I para la ablación de restos, consulte las **Consideraciones previas a la administración de Thyrogen**.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la hormona estimulante de tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de los excipientes.
- Embarazo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Generales

Consideraciones previas a la administración de Thyrogen

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

Thyrogen sólo debe administrarse por vía intramuscular. <u>NO ADMINISTRAR</u> por vía endovenosa.

Thyrogen debe administrarse con cautela a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con TSH bovina, y en particular a aquellos pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la TSH bovina.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-87907997-APN-DNPM#ANMAT

SANOFI GENZYME

Debido a la elevación de los niveles de TSH luego de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides que tengan metástasis, particularmente en espacios confinados (como el cerebro, la médula espinal, las órbitas oculares y el tejido blando del cuello), podrían sufrir edema local o hemorragia focal en las localizaciones de dichas metástasis. En aquellos pacientes en quienes la expansión local del tumor pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar el pretratamiento con corticosteroides antes de la administración de Thyrogen. En cuanto a las presentaciones concretas de cada localización, consulte la sección **Reacciones Adversas**.

Los médicos usan un amplio intervalo de actividades de ^{131}I administradas para lograr la ablación de los restos tiroideos. Estudios publicados sobre el uso de Thyrogen para alcanzar la ablación de restos utilizaron actividades de ^{131}I de 30 mCi a 110 mCi. El estudio de Genzyme (THYR-008-00) empleó 100 mCi ± 10% en todos los pacientes. Dos grandes ensayos prospectivos controlados aleatorios compararon el uso de 30 mCi versus 100 mCi en pacientes preparados para la ablación mediante el uso de Thyrogen o con suspensión - de la hormona tiroidea. La eficacia de la ablación del remanente fue alta y comparable, ya sea para 30 o 100 mCi, o para la estimulación de TSH con Thyrogen o con suspensión de la hormona tiroidea. Los datos de seguimiento a largo plazo en los estudios ESTIMABL1 e HiLo confirmaron resultados similares para los pacientes en los cuatro grupos de tratamiento. Hubieron menos efectos secundarios tempranos para los pacientes que recibieron 30 mCi + Thyrogen que para los que recibieron 100 mCi y, o bien Thyrogen o - suspendieron la hormona tiroidea. Múltiples factores contribuyen a la decisión sobre qué actividad 131I debe administrarse para un paciente determinado, tales como el tamaño del tejido remanente y el riesgo percibido de recurrencia del cáncer de tiroides (por ejemplo, en función de la edad del paciente, tumor primario y tamaño, extensión de enfermedad). Actividades mayores de radioyodo pueden asociarse con más frecuencia a complicaciones del tratamiento con ^{131}I, como el dolor y la inflamación de las glándulas salivares, xerostomía persistente, xeroftalmía o disgeusia..Al decidir la actividad de ^{131}I que va a usar para la ablación de un resto tiroideo en un paciente concreto, el médico debe sopesar los riesgos y los 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 aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, con Thyrogen pueden presentarse falsos negativos. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar una GCT(Gammagrafia Corporal Total) y un análisis de Tg confirmatorios del diagnóstico, después del retiro o postratamiento.

<u>Uso en casos de deterioro renal</u>

No se ha identificado el (los) órgano(s) de depuración de la rhTSH en el ser humano, pero los estudios efectuados con TSH de origen hipofisario indican la participación del hígado y los riñones. La información de la vigilancia posterior a la comercialización, así como la información publicada (Jawa 2003, Mazzaferri 2000, Driedger 2006 y Pitoia 2006), indica que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en pacientes con enfermedad renal de fase tardía (ESRD) dependientes de diálisis, lo cual da por resultado una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con ESRD que reciben Thyrogen pueden presentar niveles de TSH marcadamente

IF-2019-85907893-APN-DGCBRAMMAT
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

elevados hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede derivar en un mayor riesgo de dolor de cabeza y náuseas. No se han realizado estudios sobre la utilización de pautas de dosificación alternativas, en pacientes con enfermedad renal terminal, que pudieran servir de guía para reducir la dosis Thyrogen en este grupo de pacientes.
En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la actividad de 131I.

Empleo en pediatría
No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

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

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o actual) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda la determinación de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles de TSH sérica mayores de 25 µU/mL en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles de TSH sérica de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria pesada

Actualmente no se conoce ninguno

Interacciones

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 triiodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) al administrarlos simultáneamente.

Fármaco/alimentos

Ninguna conocida.

Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-87201837-APN-DNPM#ANMAT

123

SANOFI GENZYME

Incompatibilidades farmacéuticas

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

Interacciones fármaco/análisis clínicos

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg ≥ 2,0 ng/ml en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en tratamiento de supresión de hormona tiroidea, usando un umbral de corte de 2,0 ng/ml. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

Carcinogenésis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.
Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres embarazadas.

Trabajo de parto y alumbramiento

Ninguna conocida. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos. Los porcentajes que figuran en la tabla 3 a continuación muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en un total de 6 estudios clínicos de Thyrogen; 4 estudios para uso diagnóstico y 2 estudios para ablación. La mayoría de los pacientes recibieron 2 inyecciones intramusculares de 0,9 mg de tirotropina alfa por inyección con una separación de 24 horas.

En los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con iodo radiactivo para la ablación de restos de tejido tiroideo y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a cáncer de tiroides bien diferenciado, el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos.

Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

Las reacciones adversas más comunes (>5%) informadas en los ensayos clínicos fueron náuseas (11,0%) y dolor de cabeza (6,0%). Las reacciones adversas informadas en ≥1% de los pacientes en los estudios combinados se resumen a continuación. En algunos estudios, un solo paciente puede haber participado en ambas fases: la fase eutiroidea (Thyrogen) y la fase hipotiroidea (retiro).

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas* durante la fase eutiroidea en todos los estudios clínicos (≥1%)

Término preferido MedDRA	**Fase eutiroidea 481 pacientes N (%)**
Reacciones adversas muy comunes (≥10%)	
Náuseas	53 (11,0)
Reacciones adversas comunes (≥1% y <10%)	
Dolor de cabeza	29 (6,0)
Fatiga	11 (2,3)
Vómitos	11 (2,3)
Mareos	9 (1,9)
Astenia	5 (1,0)

* Las reacciones adversas se refieren a las experiencias adversas que tienen una relación causal según lo determinado por un investigador.

Además, se observaron reacciones adversas no frecuentes (≥0,1% y <1%) en por lo menos 2 pacientes de los estudios clínicos, que incluyeron gripe, parestesia, sensación de calor, ageusia, diarrea, disgeusia y dolor de cuello.

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que pueden incluir fiebre (>38 ºC), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, accesos de calor y signos y síntomas respiratorios.

En los estudios clínicos, ningún paciente desarrolló anticuerpos contra la tirotropina alfa, ya sea después del uso individual o repetido (27 pacientes) del producto.

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

Los datos de reacciones adversas poscomercialización en pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con iodo radiactivo para la ablación de restos de tejido tiroideo que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-85947893-APN-DECABRAMMAT

SANOFI GENZYME

cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos fueron similares a los datos de reacciones adversas en los estudios clínicos. Estas reacciones adversas incluyen dolor de cabeza, vómitos, mareos, parestesia, astenia, diarrea, y reacciones en el sitio de inyección (ej. molestias, dolor, y prurito en el sitio de inyección).

Se han notificado casos muy poco frecuentes de ictus, detectados a nivel mundial, en la experiencia post-comercialización, en mujeres tratadas con Thyrogen. Se desconoce la relación existente con la administración de Thyrogen.

SOBREDOSIFICACION

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 tuvieron 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 esos pacientes, el evento estuvo también acompañado de debilidad, mareos y dolor de cabeza. El tercer paciente tuvo náuseas, vómitos y accesos de calor después de recibir una dosis de 3,6 mg IM. En el programa especial de tratamiento, un paciente no tiroidectomizado de 77 años que recibió 4 dosis de Thyrogen de 0,9 mg durante 6 días presentó fibrilación auricular, descompensación cardíaca e infarto terminal de miocardio 2 días después.

Otro paciente incluido en un estudio clínico tuvo síntomas después de recibir Thyrogen por vía endovenosa. Este paciente recibió una dosis de 0,3 mg de Thyrogen en un único bolo endovenoso y, 15 minutos después, presentó náuseas severas, vómitos, diaforesis, hipotensión y taquicardia.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Thyrogen. Se recomienda atención médica de apoyo.
En Argentina:
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4708-6900 o, en su defecto, con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

En Uruguay:
Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o Contactar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas, Avenida Italia s/n Piso 7. TEL: (02) 1722.

María Pilar Barrera
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos de Thyrogen como herramienta complementaria de diagnóstico

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

En estudios clínicos de fase 3, se examinó Thyrogen por medio de GCT con iodo radiactivo y en uno de estos estudios se examinaron dos esquemas de dosis. En uno de estos estudios se examinaron dos esquemas de dosis: 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 eficaces y, comparados con el retiro de la hormona tiroidea, no presentaron diferencias estadísticas en cuanto a la estimulación de la captación del iodo radiactivo usado en el radiodiagnóstico, aunque hubo una tendencia hacia la detección de un mayor número de lesiones con el retiro de la hormona tiroidea.

El análisis de tiroglobulina con Thyrogen se examinó en un estudio de fase 3 en el que se usaron ambos esquemas posológicos: 0,9 mg x 2 y 0,9 mg x 3. Con ambos esquemas, el uso de Thyrogen aumentó significativamente la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg para los pacientes en tratamiento 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.

Se examinó también el uso de Thyrogen por medio de GCT y determinación de Tg en un estudio clínico de fase 3. Al combinar los datos obtenidos mediante la GCT y la determinación de Tg se alcanzó una mayor sensibilidad general de la detección de la enfermedad comparada con la GCT o la determinación Tg realizadas de manera individual.

Resultados de la gammagrafía corporal total diagnóstica con iodo radiactivo

La tabla 1 sintetiza los datos de la gammagrafía en pacientes con gammagrafías positivas luego del retiro de la hormona tiroidea (datos) de los estudios de diagnóstico de fase 3:

Tabla 1. Datos de gammagrafías en pacientes con gammagrafías positivas

	Número de pares de gammagrafías por categoría de enfermedad	**Concordancia de pares de gammagrafías entre Thyrogen y el retiro de la hormona tiroidea**
Estudio 1 (0,9 mg IM diarios x2)		
Positivo para restos o cáncer en el lecho tiroideo	48	81%
Positivo para enfermedad metastásica	15	73%
Gammagrafías totales positivas después del retiro[a,b]	63	79%
Estudio 2 (0,9 mg IM diarios x 2)		
Positivo para restos o cáncer en el lecho tiroideo	35	86%

Maria Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-87907997-APN-DECABR#ANMAT

SANOFI GENZYME

Positivo para enfermedad metastásica	9	67%
Gammagrafías totales positivas después del retiro[a,b]	44	82%

[a] En todos los estudios se detectó captación en la gammagrafía con Thyrogen pero no así en la gammagrafía después del retiro de la hormona tiroidea en 5 pacientes con restos o cáncer en el lecho tiroideo.

[b] En los dos estudios clínicos, los resultados de las gammagrafías de iodo radiactivo obtenidas con el retiro de la hormona tiroidea se tomaron como el estado clínico verdadero de cada paciente y como el comparador para las gammagrafías de Thyrogen. Las gammagrafías del retiro de la hormona tiroidea positivas para restos se calificaron de manera conservadora como positivas sin margen para falsos positivos.

En los dos estudios clínicos, la gammagrafía con Thyrogen no logró detectar restos y/o cáncer localizado en el lecho tiroideo en el 17% (14/83) de los pacientes en los cuales tales restos o cáncer se detectaron por una gammagrafía efectuada después del retiro de la hormona tiroidea. Además, la gammagrafía con Thyrogen no logró detectar la presencia de enfermedad metastásica en el 29% (7/24) de los pacientes en los cuales ésta fue detectada por una gammagrafía realizada después del retiro de la hormona tiroidea.

Resultados de tiroglobulina (Tg):

Análisis de Tg con Thyrogen solo y en combinación con gammagrafía diagnóstica con iodo radiactivo: Comparación con los resultados obtenidos después del retiro de la hormona tiroidea

En los pacientes con anticuerpos anti-Tg negativos y presencia de restos o cáncer de tiroides definida por Tg $\geq$ 2,5 ng/mL después del retiro de la hormona o por gammagrafía positiva (posterior al retiro de la hormona tiroidea o después del tratamiento con iodo radiactivo), la Tg con Thyrogen fue $\geq$ 2,5 ng/mL en el 69% (40/58) de los pacientes que recibieron 2 dosis de Thyrogen y en el 80% (53/66) de los pacientes que recibieron 3 dosis de Thyrogen.

En estos mismos pacientes, el complemento con gammagrafía corporal total incrementó el grado de detección de restos o cáncer de tiroides a 84% (49/58) de los pacientes luego de 2 dosis de Thyrogen y a 94% (62/66) de los pacientes luego de 3 dosis de Thyrogen.

Análisis de Tg con Thyrogen solo y en combinación con gammagrafía corporal total con iodo radiactivo en pacientes con enfermedad metastásica confirmada

En 35 pacientes se confirmó enfermedad metastásica por gammagrafía postratamiento o por biopsia de nódulo linfático. La Tg con Thyrogen fue $\geq$ 2,5 ng/mL en los 35 pacientes, mientras que la Tg obtenida con el tratamiento de supresión con hormona tiroidea fue $\geq$ 2,5 ng/mL en el 79% de estos pacientes.

En este mismo grupo de 35 pacientes con enfermedad metastásica confirmada, los niveles de Tg con Thyrogen estaban por debajo de los 10 ng/mL en el 27% (3/11) de los pacientes que recibieron 2 dosis de Thyrogen y en el 13% (3/24) de los pacientes que recibieron 3 dosis de Thyrogen. Los niveles de Tg correspondientes después del retiro de la hormona tiroidea en estos 6 pacientes variaron entre 15,6 y 137 ng/mL.

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

IF-2019-87207853-APN-DNPM#ANMAT

SANOFI GENZYME

La gammagrafía con Thyrogen detectó la existencia de enfermedad metastásica en 1 de estos 6 pacientes.

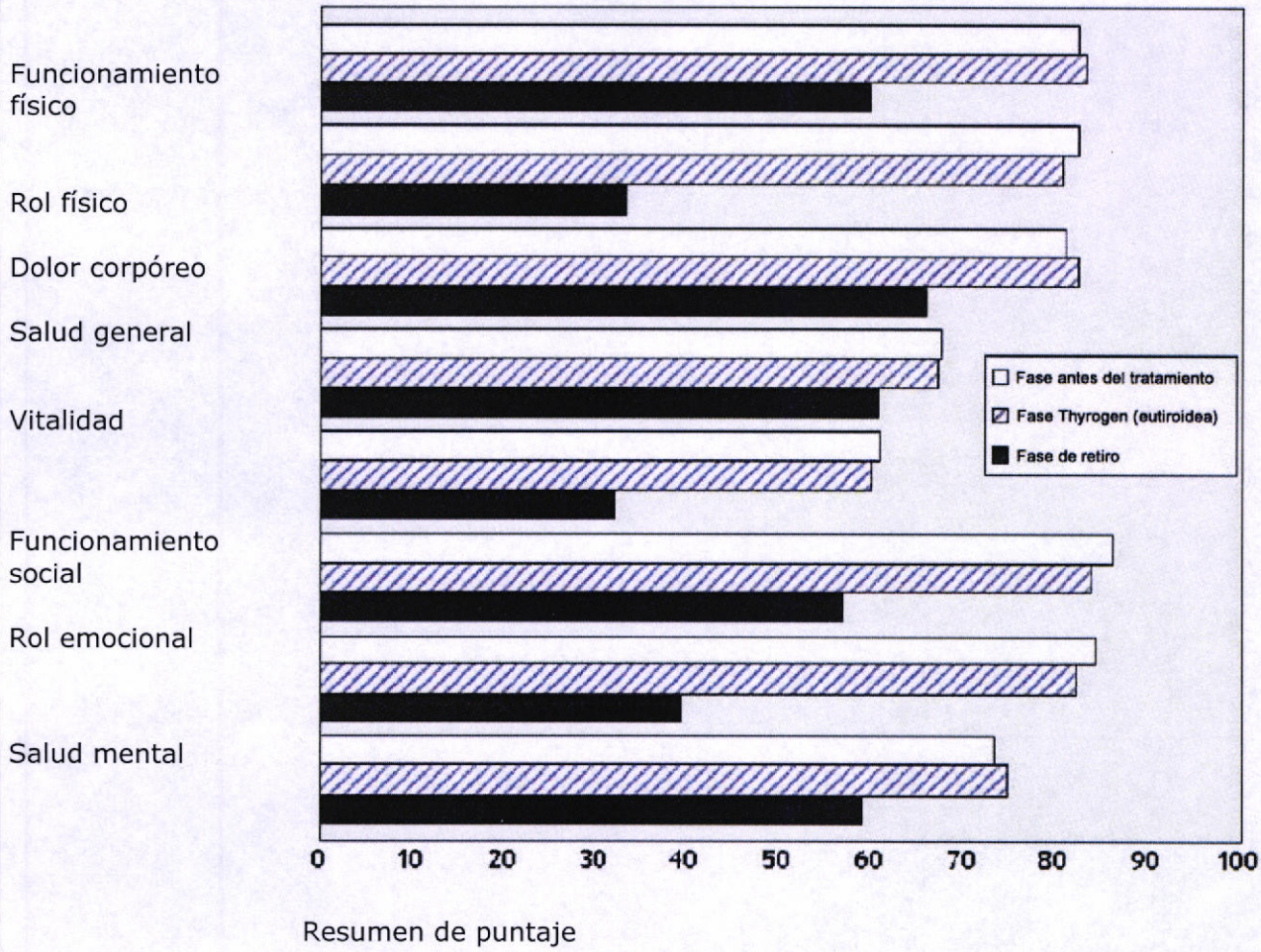
Al igual que con el retiro de la hormona tiroidea, no se estudió la reproducibilidad intrapaciente del análisis con Thyrogen, tanto en lo que respecta al análisis de la Tg con estimulación como a la gammagrafía diagnóstica con iodo radiactivo.

Calidad de vida (indicación diagnóstica):
La calidad de vida (CDV) se midió mediante la Encuesta de Salud SF-36, un instrumento estandarizado y autoadministrado por el paciente con el que se evalúa la CDV a través de ocho dominios que miden tanto el funcionamiento físico como mental. Luego de la administración de Thyrogen se observaron pocos cambios con respecto al valor basal en cualquiera de los ocho dominios de CDV de la SF-36. Luego del retiro de la hormona tiroidea se observaron cambios negativos estadísticamente significativos en los ocho dominios de CDV de la SF-36. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$) para los ocho dominios de CDV, favoreciendo a Thyrogen sobre el retiro de la hormona tiroidea. (Figura 1)

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

Figura 1: RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE SALUD SF-36
DOMINIOS DE CALIDAD DE VIDA
Indicación de diagnóstico



Signos y síntomas hipotiroideos (indicación diagnóstica):

De acuerdo con la medición efectuada con la escala de Billewicz, 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 de tobillo y disminución de las pulsaciones) que acompañaron al retiro de la hormona tiroidea. Durante la fase hipotiroidea/de retiro se observó un empeoramiento estadísticamente significativo ($p<0,01$) en todos los signos y síntomas. (Figura 2)

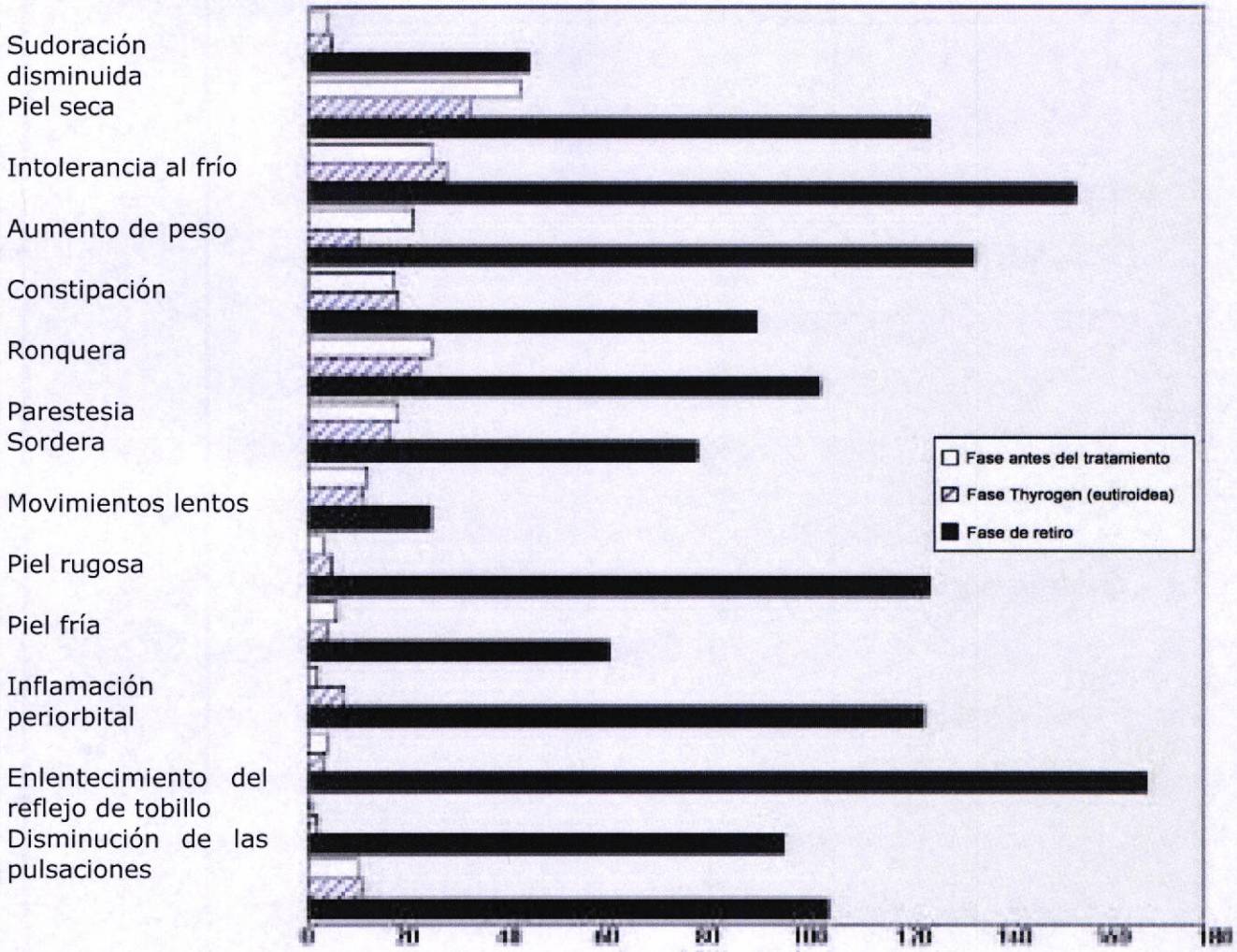
Thyrogen _PI_CCDsv1 (31/01/2019)

María Pilar Barrera
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

130

SANOFI GENZYME

Figura 2: EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS DE HIPOTIROIDISMO ESCALA DE BILLEWICZ
Indicación de diagnóstico
0,9 mg de Thyrogen cada 24 h x 2 dosis vs. Fase de retiro de hormona tiroidea



Resumen de la escala de Billewicz

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Thyrogen _PI_CCDsv1 (31/01/2019)

SANOFI GENZYME

Estudios clínicos de Thyrogen como complemento al tratamiento con iodo radiactivo para lograr la ablación de los restos tiroideos

Se realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado para comparar las tasas de ablación de restos tiroideos conseguidas luego de la preparación de los pacientes con Thyrogen o con hipotiroidismo. Se sometió a tiroidectomía subtotal a pacientes (n = 63) con cáncer de tiroides bien diferenciado de bajo riesgo, y luego se los dividió de manera aleatoria equitativamente al grupo hipotiroideo (TSH sérica >25 µU/ml) o al de reemplazo de tiroxina (grupo eutiroideo; TSH sérica <5 µU/ml). Los pacientes del grupo eutiroideo recibieron a continuación 0,9 mg IM diarios de Thyrogen durante dos días consecutivos, y posteriormente iodo radiactivo a las 24 horas de la segunda dosis de Thyrogen. Todos los pacientes recibieron 100 mCi de ^{131}I ±10% con el fin de conseguir la ablación de cualquier resto de tejido tiroideo. El éxito de la ablación se evaluó al cabo de 8 meses por medio de una gammagrafía con iodo radiactivo tras la estimulación con Thyrogen, y se consideró que la ablación había sido exitosa respecto al objetivo principal debido a que no había captación visible en el lecho tiroideo del paciente o, de haberla, ésta era <0,1%. El éxito de la ablación también se midió mediante dos criterios adicionales: un valor sérico de Tg <2 ng/ml luego de la estimulación con Thyrogen (en pacientes sin anticuerpos anti-Tg o con niveles bajos de éstos) y ausencia de captación visible en el lecho tiroideo en la gammagrafía realizada con iodo radiactivo. La tabla 2 resume los resultados de esta evaluación:

Tabla 2. Resultados del estudio clínico de la ablación de restos tiroideos

Grupo [1]	Media de edad (años)	Sexo (F:M)	Tipo de cáncer (Pap: Fol)	Ablación según los diversos criterios [n/N (%)]		
				Actividad en el lecho tiroideo <0,1%	Tg sérica <2 ng/mL[2,3]	Sin actividad visible en el lecho tiroideo[4,5]
THW[6] (N=28)	43	24:6	29:1	28/28 (100)	18/21 (86)	24/28 (86)
rTSH (N=32)	44	26:7	32:1	32/32 (100)	23/24 (96)	24/32 (75)

[1] 60 pacientes de protocolo con datos de gammagrafía interpretable.
[2] El análisis se limitó a los pacientes que carecían de anticuerpos anti-Tg en el momento de la visita de selección.
[3] IC del 95% para la diferencia en las tasas de ablación, rTSH menos THW, = -6,9% a 27,1%.
[4] Interpretación por 2 de los 3 revisores.
[5] IC del 95% para la diferencia en las tasas de ablación, rTSH menos THW, = -30,5% a 9,1%.
Abreviaturas: Fol = folicular, Pap = papilar, THW = retiro de la hormona tiroidea

En los pacientes del grupo eutiroideo, la exposición de la sangre a la radiación fue menor, ya que el tiempo de permanencia del iodo radiactivo fue más breve en los pacientes eutiroideos. La dosis media para la sangre fue un 35% menor en el grupo eutiroideo que en el hipotiroideo (p<0,0001).

IF-2019-83907893-APN-DNPM#ANMAT
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

Se realizó un estudio de seguimiento en pacientes que completaron previamente el estudio inicial para confirmar el estado de ablación de restos tiroideos después de un seguimiento medio de 3,7 años (rango de 3,4 a 4,4 años) posteriores a la ablación con iodo radiactivo.

51 pacientes fueron enrolados en este estudio; 48 recibieron el tratamiento de Thyrogen para los restos del cuello, gammagrafía corporal total y /o determinación de Tg. Se consideraron exitosos aún los pacientes que se sometieron a la ablación si no presentaban captaciones visibles en del lecho tiroideo en la gammagrafía, o de haberlas, la captación fue inferior a 0,1%. Se confirmó por medio de la gammagrafía que 18/18 (100%) de los pacientes en el grupo hipotiroideo inicial y 25/25 (100%) de los pacientes en el grupo eutiroideo inicial tratado con rhTSH habían tenido ablación de restos tiroideos.

Se evaluaron los niveles de Tg en un total de 17 pacientes en el grupo hipotiroideo inicial y 20 pacientes en el grupo eutiroideo inicial ya que presentaban niveles de anticuerpos antitiroglobulina de <5 unidades/ml. De estos pacientes, 16/17 (94%) de los pacientes en el grupo hipotiroideo inicial y 19/20 (95%) de los pacientes del grupo eutiroideo inicial presentaban niveles de tiroglobulina sérica estimulada de <2 ng/ml, lo que indica un éxito a largo plazo del procedimiento de ablación.

Ningún paciente presentó una recurrencia de cáncer definitiva durante el período de 3,7 años del seguimiento.

En resumen, en el estudio inicial de ablación y en el de seguimiento, Thyrogen no fue inferior a la suspensión de la hormona tiroidea en el aumento de los niveles de TSH como tratamiento complementario con iodo radiactivo para la ablación posquirúrgica de restos de tejido tiroideos. Sin embargo, este éxito clínico se logró utilizando Thyrogen para evitar los síntomas de hipotiroidismo.

Además, se ha publicado evidencia adicional a favor del uso de Thyrogen para la ablación. El seguimiento de 2,5 años de pacientes que se sometieron a una ablación en el Memorial Sloan-Kettering mostró que el uso de Thyrogen resultó en un índice inferior de recurrencia de tumores comparado con el índice observado después del retiro de la administración de tiroxina.

Dos grandes estudios prospectivos aleatorizados, el estudio HiLo (Mallick) y el estudio ESTIMABL1 (Schlumberger), compararon los métodos de ablación de remanentes tiroideos en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado que habían sido tiroidectomizados. En ambos estudios, los pacientes se asignaron al azar a 1 de 4 grupos de tratamiento: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I, Thyrogen + 100 mCi ^{131}I, retiro de hormona tiroidea + 30 mCi ^{131}I, o retiro de hormona tiroidea + 100 mCi ^{131}I, y los pacientes fueron evaluados durante aproximadamente 8 meses después. El estudio HiLo asignó al azar a 438 pacientes (estadios tumorales T1-T3, Nx, N0 y N1, M0) en 29 centros.

Según lo evaluado por la obtención de imágenes con yodo radioactivo y los niveles estimulados de Tg (n = 421), las tasas de éxito de la ablación fueron aproximadamente del 86% en los cuatro grupos de tratamiento. Todos los intervalos de confianza del 95% para las diferencias estaban dentro de ± 10 puntos porcentuales, lo que indica en particular la no inferioridad de la dosis baja a la alta

Marta Elena Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

de yodo radioactivo. Los análisis de pacientes con T3 y pacientes con N1 mostraron que estos subgrupos tenían tasas de éxito de ablación igualmente buenas, al igual que los pacientes de menor riesgo. El estudio ESTIMABL1 asignó al azar a 752 pacientes con cáncer tiroideo de bajo riesgo (estadios tumorales pT1 <1 cm y N1 o Nx, pT1> 1-2 cm y cualquier estadio N, o pT2 N0, todos los pacientes M0) en 24 centros. Sobre la base de 684 pacientes evaluables, la tasa global de éxito de la ablación evaluada mediante ecografías del cuello y niveles estimulados de Tg fue del 92%, sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos.

Para el estudio ESTIMABL1, 726 (97%) de los 752 pacientes originales fueron seguidos por la recurrencia de la enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 5,4 años (0,5 a 9,2 años).

Para el estudio HiLo, 434 (99%) de los 438 pacientes originales fueron seguidos por la recurrencia de la enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años (4,5 a 7,6 años).

Los datos de seguimiento a largo plazo en los estudios ESTIMABL1 e HiLo confirmaron resultados similares para los pacientes en los cuatro grupos de tratamiento.

En resumen, estos estudios demuestran que una baja actividad de yodo radiactivo más Thyrogen es un tratamiento eficaz (con una exposición a la radiación reducida) y Thyrogen no fue inferior a la retirada de la hormona tiroidea para la estimulación pre-terapéutica en combinación con yodo radiactivo para la ablación postoperatoria del tejido remanente de la tiroides.

Calidad de vida (ablación de restos tiroideos):

Se observó una reducción estadísticamente significativa de la calidad de vida (CDV) en 5 de los 8 dominios (funcionamiento físico, rol físico, vitalidad, funcionamiento social y salud mental) de la Encuesta de Salud SF-36 en el grupo hipotiroideo comparado con el grupo eutiroideo.

Signos y síntomas de hipotiroidismo (ablación de restos tiroideos):

Se observó asimismo un aumento estadísticamente significativo de los signos y síntomas de hipotiroidismo según la escala de Billewicz (diferencia en el puntaje total medio, p<0,0001). Las mayores diferencias entre los dos grupos correspondieron a los siguientes síntomas: intolerancia al frío, aumento de peso, constipación, movimientos lentos, piel fría e inflamación periorbital.

Condiciones especiales de conservación

Thyrogen debe conservarse refrigerado entre 2°C y 8 ºC.
Mantener dentro del estuche, protegido de la luz.
NO USAR Thyrogen luego de la fecha de vencimiento indicada en el frasco ampolla.
De ser necesario, la solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8 ºC, protegida de la luz y evitando la contaminación microbiana.

Contenido y composición del envase

Contiene dos frascos de Thyrogen.
Thyrogen (tirotropina alfa) se suministra en forma de producto liofilizado, estéril y

IF-2019-87947893-APN-DECBRAMMAT
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

SANOFI GENZYME

apirógeno.

Mantener fuera del alcance de los niños
Este medicamento debe usarse exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Elaborado por:

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Importado y distribuido por:

En Argentina:
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161, (B1609JEB)
Boulogne, Buenos Aires, Argentina
Teléfono: 011-4708-6900
Correo electrónico: genzymear@genzyme.com
Director Técnico: María Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N.º 53.493
Venta bajo receta archivada

En Uruguay:
Representante e importador:
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Francisco García Cortinas 2357 - Piso 7-Montevideo - Uruguay
D.T.: Q.F. M. J. Bocage
Ley 15443
Reg. M.S.P. N° 42787.
Venta bajo receta profesional

Thyrogen es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Revisión: CCDS v 1 31Ene2019

María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-85941957-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 22 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2019-14993299 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.22 19:23:41 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.22 19:23:43 -03'00'