



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4016

25 JUN 2013

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006355-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

S. Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada THYROGEN / TIROTROPINA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TIROTROPINA ALFA 1,1 mg, aprobada por Certificado N° 53.493.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

RAA
O Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4016

Que a fojas 134 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada THYROGEN / TIROTROPINA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TIROTROPINA ALFA 1,1 mg, aprobada por Certificado N° 53.493 y Disposición N° 0003/07, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0003/07 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4016

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.493 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006355-13-3

DISPOSICIÓN N° **4016**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4016**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.493 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: THYROGEN / TIROTROPINA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TIROTROPINA ALFA 1,1 mg.-

§

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0003/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018147-05-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5274/10.-	Prospectos de fs. 19 a 66, corresponde desglosar de fs. 19 a 34.-

RA

①

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 53.493 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
25 JUN 2013
días.....,del mes de.....

RA

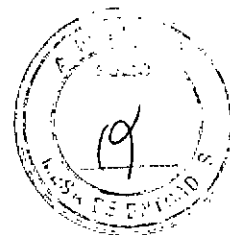
Expediente N° 1-0047-0000-006355-13-3

DISPOSICIÓN N° 4016

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4016



genzyme
Thyrogen®
Tirotropina alfa
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria estadounidense

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.

DESCRIPCIÓN DE LA 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:

- Como tratamiento complementario de la ablación con yodo radiactivo de restos de

RA

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
+ poder público legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



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.

- 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 con hormona tiroidea (TSHT).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica (Farmacología clínica)

Farmacodinamia

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 los tejidos tiroideos restantes (restos de tiroides). 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 eutiroides, de este modo, evitan los síntomas del hipotiroidismo.

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 ($C_{máx}$) 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 $0,2 \pm 0,3$ 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 $0,08 \pm 0,17$ 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

Lic. FERNANDO CRISPO ALVAREZ
Moderador Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



24 horas después de la última dosis (valor basal $0,10 \pm 0,13$ mU/L); los niveles de TSH se mantuvieron ≥ 25 mU/L durante aproximadamente nueve días.

Estudios clínicos

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 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 yodo 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 yodo 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 yodo radiactivo

Tabla 1. Datos de gammagrafías 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

	N.º de pares de gammagrafías por categoría de enfermedad	N.º (%) de pares de gammagrafías en los cuales la gammagrafía con Thyrogen® <u>detectó</u> la enfermedad observada en la gammagrafía después del retiro	N.º (%) de pares de gammagrafías en los cuales la gammagrafía con Thyrogen® <u>no detectó</u> la enfermedad observada en la gammagrafía después del retiro

A/A

Lic. FERNANDO CRESPO AVAREZ
 Apoderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



Primer estudio de fase 3 (0,9 mg IM diarios x 2)			
Positivo para restos o cáncer en el lecho tiroideo	48	39(81)	9(19)
Enfermedad metastásica	15	11(73)	4(27)
Gammagrafías totales positivas después del retiro*	63	50(79)	13(21)
Segundo estudio de fase 3 (0,9 mg IM diarios x 2)			
Positivo para restos o cáncer en el lecho tiroideo	35	30(86)	5(14)
Enfermedad metastásica	9	6(67)	3(33)
Gammagrafías totales positivas después del retiro*	44	36(82)	8(18)
Segundo estudio de fase 3 (0,9 mg IM cada 72 horas x 3)			
Positivo para restos o cáncer en el lecho tiroideo	41	35(85)	6(15)
Enfermedad metastásica	14	12(86)	2(14)
Gammagrafías totales positivas después del retiro*	55	47(85)	8(15)

* 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.

En los dos estudios clínicos, la gammagrafía con Thyrogen no logró detectar restos y/o cáncer localizado en el lecho tiroideo en el 16% (20/124) 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 24% (9/38) de los pacientes en los cuales ésta fue detectada por una gammagrafía realizada después del retiro de la hormona tiroidea.

Resultados del análisis 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 ambos grupos de dosificación, el 45% de los pacientes presentó $Tg \geq 2,5$ ng/mL durante el TSHT.

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

RAA

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
 Abogado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

[Signature]
 DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.



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. 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):

RA
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 Thyrogén 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)

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
- Poderado legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

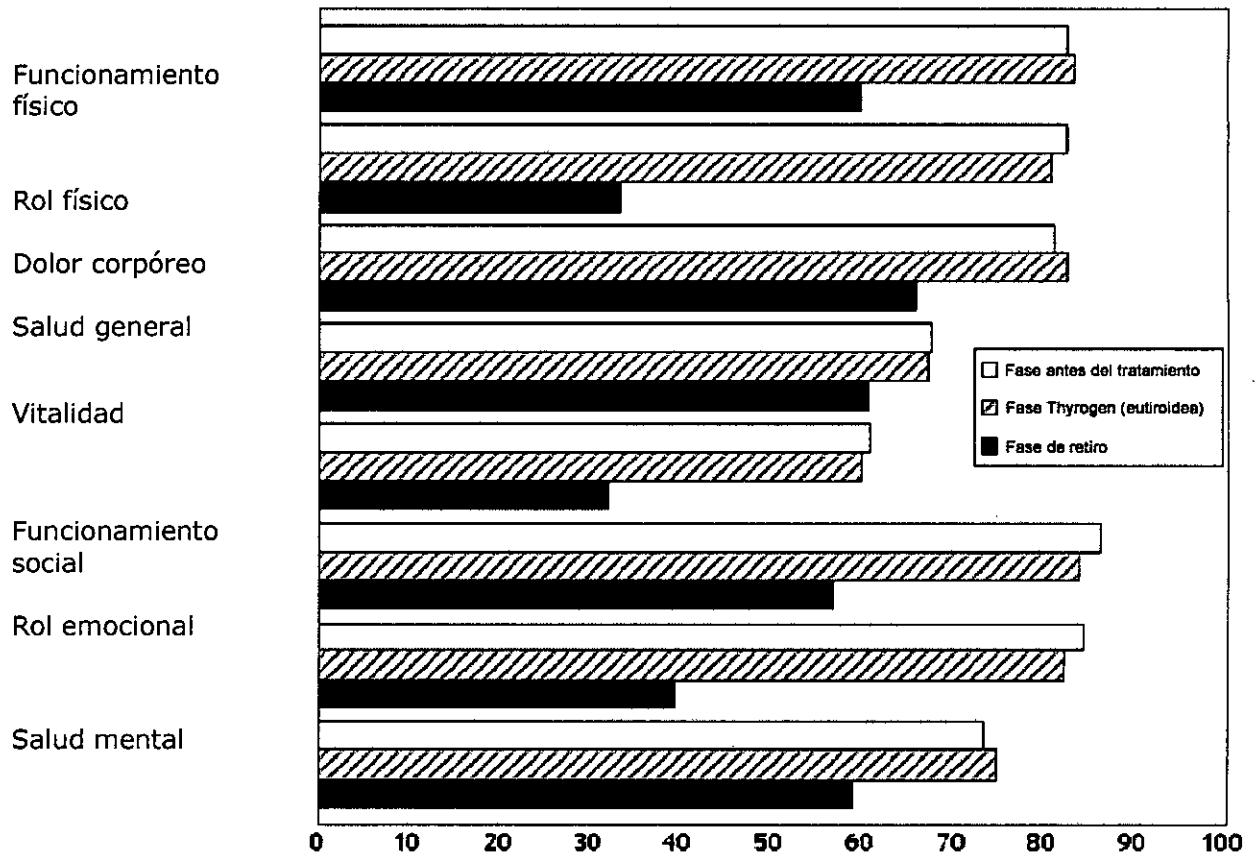


**Figura 1: RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE SALUD SF-36
DOMINIOS DE CALIDAD DE VIDA**

Indicación de diagnóstico

Peor estado de salud

Mejor estado de salud



Resumen de puntaje

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)

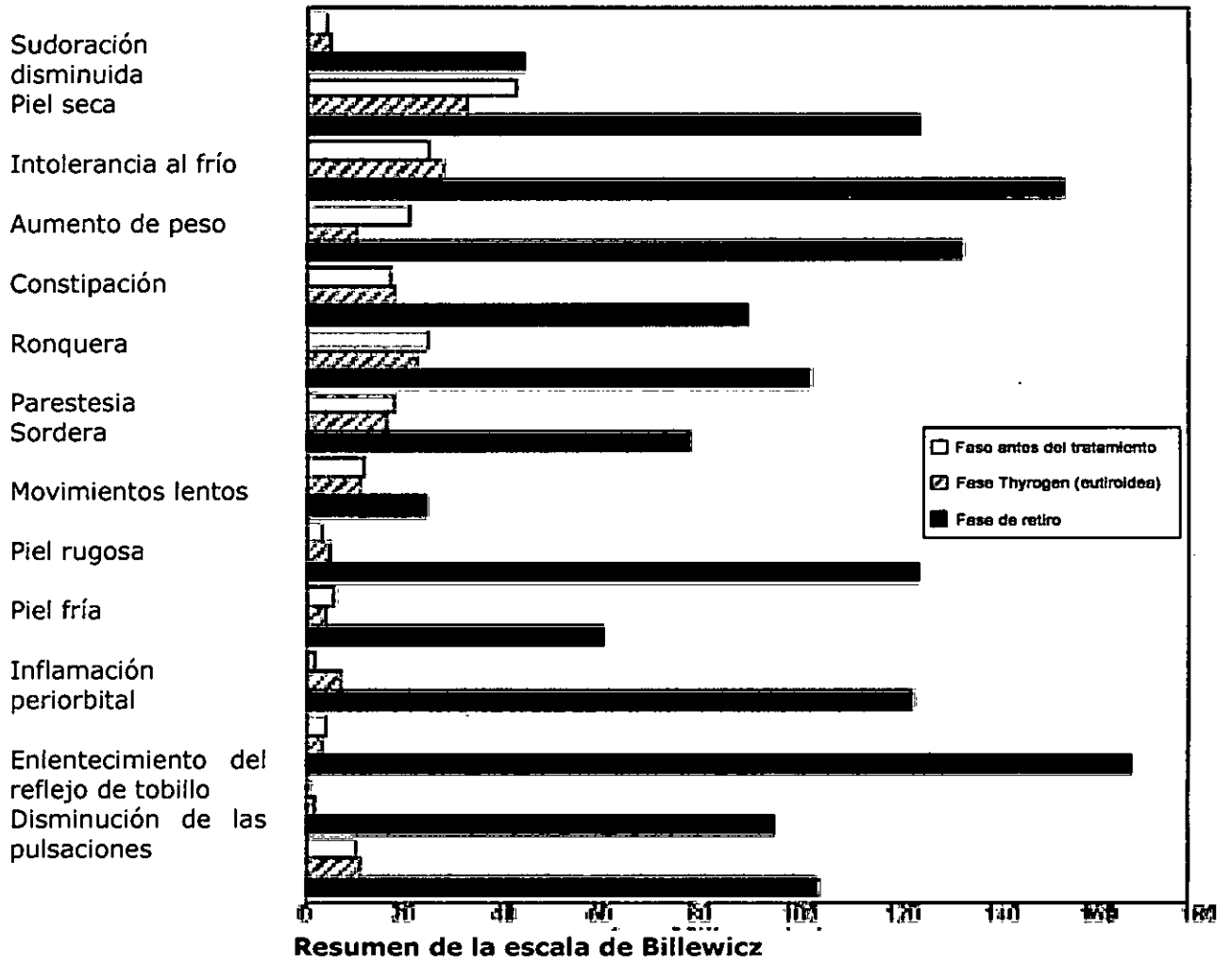
RA

Lic. FERNANDO CRESPO ALYARF
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



Figura 2: EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS DE HIPOTIROIDISMO
Indicación de diagnóstico
ESCALA DE BILLEWICZ 0,9 mg de Thyrogen cada 24 h x 2 dosis



R/A

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
 Abogado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



Estudios clínicos de Thyrogen como complemento al tratamiento con yodo 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 μ U/ml) o al de reemplazo de tiroxina (grupo eutiroideo; TSH sérica <5 μ U/ml). Los pacientes del grupo eutiroideo recibieron a continuación 0,9 mg IM diarios de Thyrogen durante dos días consecutivos, y posteriormente yodo radiactivo a las 24 horas 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 resto de tejido tiroideo. El éxito de la ablación se evaluó al cabo de 8 meses por medio de una gammagrafía con yodo 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 yodo 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 yodo radiactivo fue más breve en esos pacientes. La dosis media para la sangre fue un 33% menor en el grupo eutiroideo que en el hipotiroideo (p<0,0001).

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
 Poderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



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 yodo radiactivo.

Se planeó que 61 pacientes participen en este estudio de seguimiento, de los cuales fueron enrolados 51 pacientes; 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 el 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 yodo 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.

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Procurador Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

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. El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso. Cada frasco ampolla de Thyrogen está diseñado para un único uso.

Cada frasco ampolla, después de la reconstitución, debe ser inspeccionado visualmente para verificar que no tenga materia en suspensión o cambio de color antes de usar. Los frascos ampolla que muestren materia en suspensión o cambio de color no se deben usar.

Para la gammagrafía o el tratamiento con yodo 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 yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo 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) de yodo 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. NO ADMINISTRAR por vía endovenosa.

BIA

 Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
 Poderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



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 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 falso negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Debido a la elevación de los niveles de TSH luego de la administración de Thyrogen, los pacientes de 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 dosis de ^{131}I de 30 mCi a 110 mCi. El estudio de Genzyme (THYR-008-00) empleó 100 mCi \pm 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. 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. Con actividades de ^{131}I en el intervalo de 100 mCi o superiores es más frecuente lograr la ablación del resto de tejido que con dosis más bajas, pero es posible que las primeras se asocien 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. Múltiples factores contribuyen a la decisión sobre qué actividad de ^{131}I se debe administrar para un paciente dado, como el tamaño del tejido remanente (en función - de la agresividad de la cirugía), y la percepción del riesgo de - recurrencia del cáncer de tiroides (por ejemplo, en función de la edad del paciente, el tipo y tamaño del tumor primario y la extensión de la enfermedad). 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.

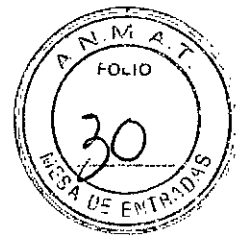
Consideraciones posteriores a la administración de Thyrogen®

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 y un análisis de Tg confirmatorios del diagnóstico, después del retiro o postratamiento.

R/A

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
 Poderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
 DIRECTOR TÉCNICO
 GENZYME DE ARGENTINA S.A.



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 $\mu\text{U/mL}$ 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 medicamentosas y otras formas de interacción

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.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroides en tratamiento con T_3 y/o T_4 . Los datos sobre la cinética con yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroides que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Interacciones fármaco/alimentos

Ninguna conocida.

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 $T_g \geq 2,0$ 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 T_g luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de T_g en pacientes con T_g negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/ml. Debe tenerse en cuenta que los niveles de T_g con Thyrogen son en general menores que los niveles de T_g en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que

BAA


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroides en tratamiento con T₃ y/o T₄. Los datos de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroides que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Carcinogénesis, 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.

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 presente) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la actividad de ¹³¹I.

REACCIONES ADVERSAS

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apostado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia posmercado 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 los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen. 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 yodo 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 no difirió del observado en los pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos.

Las reacciones adversas más comunes del medicamento (>5%) informadas en los ensayos clínicos fueron náuseas (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Las reacciones informadas en $\geq 1\%$ 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 eutiroides (Thyrogen) y la fase hipotiroidea (retiro).

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas del fármaco* durante la fase eutiroides en todos los estudios clínicos ($\geq 1\%$)

Término preferido	Fase eutiroides 481 pacientes N (%)
	Término MedDRA para evento adverso
Reacciones adversas del fármaco muy frecuentes ($\geq 10\%$)	
Náuseas	57 (11,9)
Reacciones adversas del fármaco comunes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

* Las reacciones adversas del fármaco se refieren a las experiencias que tienen una relación causal según lo determinado por un proveedor de atención médica o el patrocinador.

RAA
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 °C), 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

4016



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 hemiplejía, 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 del fármaco poscomercialización en pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos de tejido tiroideo que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen con propósitos diagnósticos no difirieron de los datos de reacciones adversas en los estudios clínicos. Estas reacciones adversas incluyen dolor de cabeza, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

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 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.

En caso de sobredosis, el médico tratará al paciente como corresponda en función de los signos, los síntomas y las prácticas de cuidado.

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.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
- Poderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

4016



Condiciones especiales de conservación

Thyrogen debe conservarse refrigerado entre 2 y 8 °C.

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 y 8 °C, protegida de la luz y evitando la contaminación microbiana.

Mantener dentro del estuche, protegido de la luz.

Contenido y composición del envase

Contiene dos frascos de Thyrogen.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N.º 53.493

Elaborado por:

Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02142, EE. UU.

Importado y distribuido por:

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: Darío Letzen, Farmacéutico

Thyrogen es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Revisión: CCDS junio de 2012

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Procurador Legal
Genzyme de Argentina S.A.

DARIO LETZEN
DIRECTOR TÉCNICO
GENZYME DE ARGENTINA S.A.