



Thyrogen

Genzyme – A Sanofi Company

Pó Liofilizado para Solução Injetável

0,9 mg/mL

THYROGEN®

alfatirotopina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: THYROGEN

Nome genérico: alfatirotopina

APRESENTAÇÕES

Dois frascos-ampola com pó liofilizado para solução injetável. Cada frasco-ampola contém 1,1 mg de alfatirotopina, com uma dose extraível de 0,9 mg/mL, após reconstituição.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1,1 mg de alfatirotopina, com uma dose extraível de 0,9 mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

THYROGEN é indicado para uso como ferramenta coadjuvante diagnóstica para dosagem de tireoglobulina sérica (Tg) com/sem cintilografia de corpo inteiro com iodo radioativo, empregada para a detecção de tecidos remanescentes de tireóide e de câncer de tireóide bem diferenciado em pacientes pós-tireoidectomizados, em terapia de supressão com hormônio da tireóide (TSHT).

THYROGEN é indicado para uso como um tratamento coadjuvante para ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireóide em pacientes que se submeteram a tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireóide bem diferenciado.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos com THYROGEN como coadjuvante na terapia com iodo radioativo para obter a ablação de tecido remanescente de tireóide

Foi conduzido um estudo clínico prospectivo randomizado comparando as taxas de ablação de tecido remanescente de tireóide alcançadas após a preparação de pacientes, em hipotireoidismo ou em uso de THYROGEN. Os pacientes (n = 63) com câncer de tireóide bem diferenciado de baixo risco submeteram-se à tireoidectomia subtotal e, então, foram igualmente randomizados ao grupo de hipotireoidismo (TSH sérico > 25 µU/mL) ou reposição de tiroxina (grupo eutireóideo; TSH sérico < 5 µU/mL). Os pacientes no grupo

eutireóideo receberam THYROGEN, 0,9 mg IM, uma vez ao dia, em dois dias consecutivos e, então, iodo radioativo, 24 horas após a segunda dose de THYROGEN. Todos os pacientes receberam 100 mCi $^{131}\text{I} \pm 10\%$ com a intenção de eliminar qualquer tecido remanescente da tireóide. O sucesso da ablação foi avaliado 8 meses mais tarde por cintilografia com iodo radioativo estimulado por THYROGEN e os pacientes seriam considerados bem sucedidos na ablação se não houvesse captação no leito da tireóide na cintilografia ou, se visível, a captação fosse $< 0,1\%$. O sucesso da ablação também foi medido utilizando-se dois critérios adicionais: Tg sérica estimulada por THYROGEN $< 2 \text{ ng/mL}$ (em pacientes sem anticorpos anti-Tg ou com níveis baixos do mesmo) e nenhuma captação visível no leito da tireóide na cintilografia com iodo radioativo. A tabela a seguir resume os resultados desta avaliação:

<i>Grupo</i> ¹	Média de Idade (anos)	Sexo (F:M)	Tipo de Câncer (Pap: Fol)	Ablação por Vários Critérios [n/N(%)]		
				Atividade no leito da tireóide $< 0,1\%$	Tg sérica $< 2 \text{ ng/mL}$ ^{2,3}	Nenhuma atividade visível no leito da tireóide ^{4,5}
<i>RHT</i> (n = 28)	43	24:6	29:1	28/28 (100)	18/21 (86)	24/28 (86)
<i>rhTSH</i> (n = 32)	44	26:7	32:1	32/32 (100)	23/24 (96)	24/32 (75)

¹ 60 pacientes de acordo com o protocolo com dados interpretáveis de cintilografia.

² A análise foi limitada a pacientes sem anticorpos anti-Tg na seleção.

³ 95% IC para diferenças nas taxas de ablação, rhTSH menos RHT = -6,9% a 27,1%.

⁴ Interpretação por 2 de 3 revisores.

⁵ 95% IC para as diferenças nas taxas de ablação, rhTSH menos RHT = -30,5% a 9,1%.

Abreviações: Fol = Folicular, Pap = Papilar, RHT = Retirada do Hormônio da Tireóide

Os pacientes do grupo eutireóideo experimentaram menos exposição à radiação no sangue, uma vez que, o tempo de permanência do iodo foi mais curto nos mesmos. A dose média no sangue foi 35% mais baixa no grupo eutireóideo, do que no grupo hipotireóideo ($p < 0,0001$).

Um estudo de acompanhamento foi conduzido em pacientes que completaram previamente o estudo inicial para confirmar o estado da ablação de tecidos remanescente da tireóide após um acompanhamento médio de 3,7 anos (3,4 a 4,4 anos), após a ablação por iodo radioativo.

Cinquenta e um pacientes foram recrutados neste estudo, 48 receberam THYROGEN para a realização de exame de imagem de remanescentes tireoidianos no pescoço/corpo inteiro e/ou dosagem de Tg. Considerou-se que a ablação foi bem sucedida se os pacientes não apresentassem captação visível no leito da tireóide na imagem ou, se visível, a captação fosse menor que 0,1%. Pela imagem, 18/18 (100%) dos pacientes no grupo hipotireóideo anterior e 25/25 (100%) dos pacientes no grupo eutireóideo anterior foram confirmados como tendo seus remanescentes da tireóide retirados.

Um total de 17 pacientes no grupo hipotireóideo anterior e 20 pacientes no grupo eutireóideo anterior foram avaliados para os níveis de Tg, uma vez que tinham níveis de anticorpo anti-tireoglobulina <5 unidades/mL. Dentre estes, 16 de 17 pacientes (94%) no grupo hipotireóideo anterior e 19 de 20 pacientes (95%) no grupo eutireóideo anterior tinham níveis séricos de tireoglobulina < 2 ng/mL, indicando o sucesso a longo prazo do procedimento de ablação.

Nenhum paciente apresentou recorrência definitiva do câncer durante os 3,7 anos de acompanhamento.

Em resumo, no estudo inicial de ablação e no estudo de acompanhamento, THYROGEN não foi inferior à retirada do hormônio da tireóide para elevação dos níveis de TSH como terapia adjuvante ao iodo radioativo para ablação pós-cirúrgica de tecido remanescente da tireóide. Ainda, este sucesso clínico foi alcançado usando THYROGEN para evitar os sintomas do hipotireoidismo.

Evidências de suporte adicional em favor do uso de THYROGEN para ablação também foram publicadas. O acompanhamento por 2,5 anos de pacientes submetidos à ablação no Memorial Sloan-Kettering mostrou que o uso de THYROGEN resulta em uma taxa baixa de recorrência que é comparável à taxa observada após o uso de retirada da tiroxina.

Qualidade de vida (Ablação remanescente):

Foi observada redução da QdV (qualidade de vida), estatisticamente significativa, para o grupo hipotireóideo comparado com o grupo eutireóideo, em 5 dos 8 campos do questionário SF-36 *Health Survey* (funcionamento físico, desempenho físico, vitalidade, funcionamento social e saúde mental).

Sinais e sintomas de hipotireoidismo (Ablação remanescente):

Um aumento estatisticamente significativo de sinais e sintomas foi, também, observado usando a escala de Billewicz (diferença no escore total médio, $p < 0,0001$). A diferença entre os dois grupos foi a mais ampla para os seguintes sintomas: intolerância ao frio, aumento de peso, constipação, movimentos lentos, pele fria e edema periorbital.

Estudos clínicos com THYROGEN como coadjuvante diagnóstico:

A eficácia de THYROGEN para diagnóstico de câncer de tireóide e restos de tecido de tireóide foi avaliada usando imagem de iodo radioativo em cintilografia de corpo total (CCT), dosagem de Tg sérica e uma combinação das duas modalidades.

CCT com iodo radioativo usando THYROGEN foi avaliada em dois estudos Fase 3. Em um destes estudos, dois regimes de dose foram examinados: 0,9 mg intramuscular, a cada 24 horas para duas doses (0,9 mg x 2) e 0,9 mg intramuscular, a cada 72 horas para três doses (0,9 mg x 3). Ambos os regimes de dose foram eficazes e sem nenhuma diferença estatisticamente significativa da retirada do hormônio da tireóide no estímulo de captação de iodo radioativo, para diagnóstico, embora houvesse uma tendência para a detecção de um maior número de lesões com a retirada do hormônio da tireóide.

A dosagem de tireoglobulina usando THYROGEN foi avaliada num estudo Fase 3, utilizando-se ambos os regimes de 0,9 mg x 2 e 0,9 mg x 3 doses. Utilizando-se qualquer um destes regimes de dose, o uso de THYROGEN aumentou, significativamente, a sensibilidade do diagnóstico na dosagem de Tg em pacientes com terapia de reposição de hormônio da tireóide e que não possuíam anticorpos para Tg. A dosagem de Tg estimulada por THYROGEN detectou todos os pacientes com doença metastática.

O uso de THYROGEN para CCT e dosagem de Tg também foi avaliado num estudo Fase 3. A combinação dos dados obtidos de ambos os exames de CCT e Tg apresentou maior sensibilidade para detecção da doença do que exames isolados de CCT ou Tg.

Resultados da cintilografia de corpo inteiro com iodo radioativo:

A seguinte tabela resume os dados de cintilografia em pacientes com cintilografias positivas após a retirada do hormônio da tireóide nos estudos Fase 3 para diagnóstico.

	Número de pares de cintilografia por categoria de doença	Concordância de pares de cintilografia entre cintilografia com THYROGEN e cintilografia de supressão hormonal
Primeiro estudo (0,9 mg IM diariamente x 2)		
Positivo para tecido residual ou câncer no leito da tireóide	48	81%
Positivo para doença metastática	15	73%
Total de cintilografias de supressão positivas ^{a, b}	63	79%

Segundo estudo (0,9 mg IM diariamente x 2)		
Positivo para tecido residual ou câncer no leito da tireóide	35	86%
Positivo para doença metastática	9	67%
Total de cintilografias de supressão positivas ^{a, b}	44	82%

^a Dentre todos os estudos, a captação foi detectada na cintilografia de THYROGEN, mas não observada na cintilografia após a supressão do hormônio da tireóide em 5 pacientes com tecido remanescente ou câncer no leito da tireóide.

^b Nos dois estudos clínicos, os resultados da cintilografia com iodo radioativo utilizando a supressão do hormônio da tireóide foram tomados como a verdadeira situação clínica de cada paciente e como comparador à cintilografia de THYROGEN. As cintilografias de supressão do hormônio da tireóide marcadas como positivas foram marcadas dessa forma por uma questão conservadora sem provisão para falsos positivos.

Dentre os dois estudos clínicos, a cintilografia de THYROGEN falhou em detectar tecidos remanescentes e/ou câncer localizado no leito da tireóide em 17% (14/83) dos pacientes, nos quais foram detectados por cintilografia após a retirada do hormônio da tireóide. Adicionalmente, THYROGEN falhou para detectar doença metastática em 29% (7/24) dos pacientes, nos quais foram detectados por cintilografia após a retirada do hormônio da tireóide.

Dosagem de tireoglobulina (Tg):

Dosagem de Tg com THYROGEN isoladamente e em combinação com cintilografia com radioiodo – Comparação com resultados após a retirada do hormônio da tireóide

Em pacientes sem anticorpos anti-Tg, com tecido remanescente de tireóide ou câncer como definido por Tg pós retirada hormonal $\geq 2,5$ ng/mL, ou cintilografia positiva (após retirada do hormônio da tireóide ou após a terapia com iodo radioativo), a Tg com THYROGEN foi $\geq 2,5$ ng/mL em 69% (40/58) de pacientes após 2 doses de THYROGEN, e em 80% (53/66) de pacientes após 3 doses de THYROGEN.

Nestes mesmos pacientes, adicionando-se cintilografia de corpo total, a taxa de detecção de tecidos remanescentes de tireóide ou câncer aumentou para 84% (49/58) nos pacientes após 2 doses de THYROGEN e para 94% (62/66) nos pacientes após 3 doses de THYROGEN.

Dosagem de Tg com THYROGEN isoladamente e em combinação com cintilografia com radioiodo em pacientes com doença metastática confirmada

A doença metastática foi confirmada por cintilografia pós-tratamento ou por biópsia de linfonodo em 35 pacientes. A Tg com THYROGEN foi $\geq 2,5$ ng/mL em todos os 35 pacientes, enquanto que a Tg nos pacientes em supressão hormonal foi $\geq 2,5$ ng/mL em 79% destes pacientes.

Neste mesmo grupo de 35 pacientes com doença metastática confirmada, os níveis de Tg com THYROGEN estiveram abaixo de 10 ng/mL em 27% (3/11) dos pacientes após 2 doses de THYROGEN e em 13% (3/24) dos pacientes após 3 doses de THYROGEN. Os níveis de Tg correspondentes (na retirada hormonal) nestes 6 pacientes foram 15,6 - 137 ng/mL. A cintilografia com THYROGEN detectou doença metastática em 1 destes 6 pacientes.

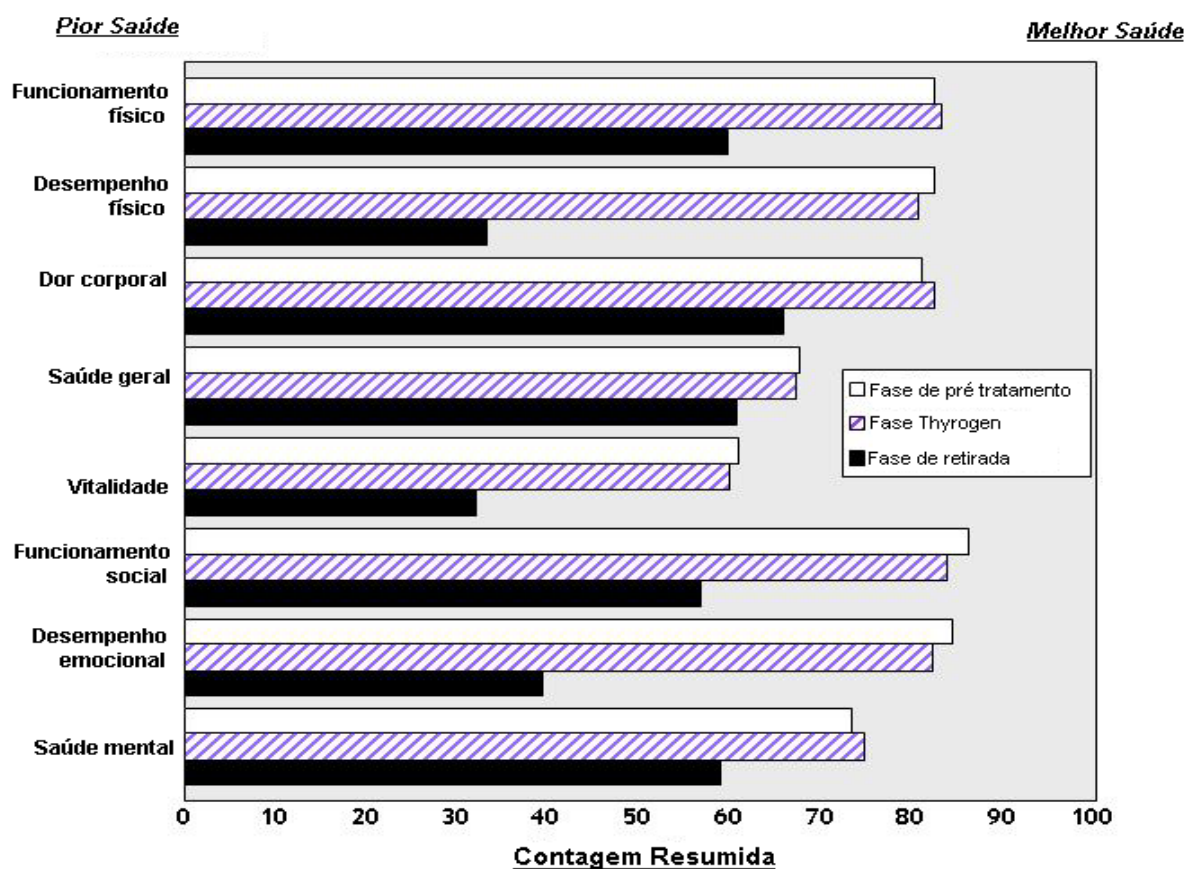
Tal como com a retirada do hormônio da tireóide, a reprodutibilidade intra-paciente do exame com THYROGEN em relação a ambos os métodos - estímulo de Tg e imagem com iodo radioativo - não foi estudada.

Qualidade de vida (Indicação diagnóstica):

A qualidade de vida (QdV) foi medida utilizando-se o questionário SF-36 *Health Survey*, um instrumento padronizado, aplicado ao paciente avaliando-se a QdV dentre 8 campos, medindo ambos os parâmetros físico e mental. Após a administração de THYROGEN, foi observada uma pequena alteração basal nos 8 campos de QdV do SF-36. Após a retirada do hormônio da tireóide, alterações negativas estatisticamente significativas foram notadas em todos os campos de QdV do SF-36. A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) para todos os oito campos de QdV, favorecendo THYROGEN sobre a retirada do hormônio da tireóide.

FIGURA 1- RESULTADOS DA PESQUISA DE SAÚDE SF-36

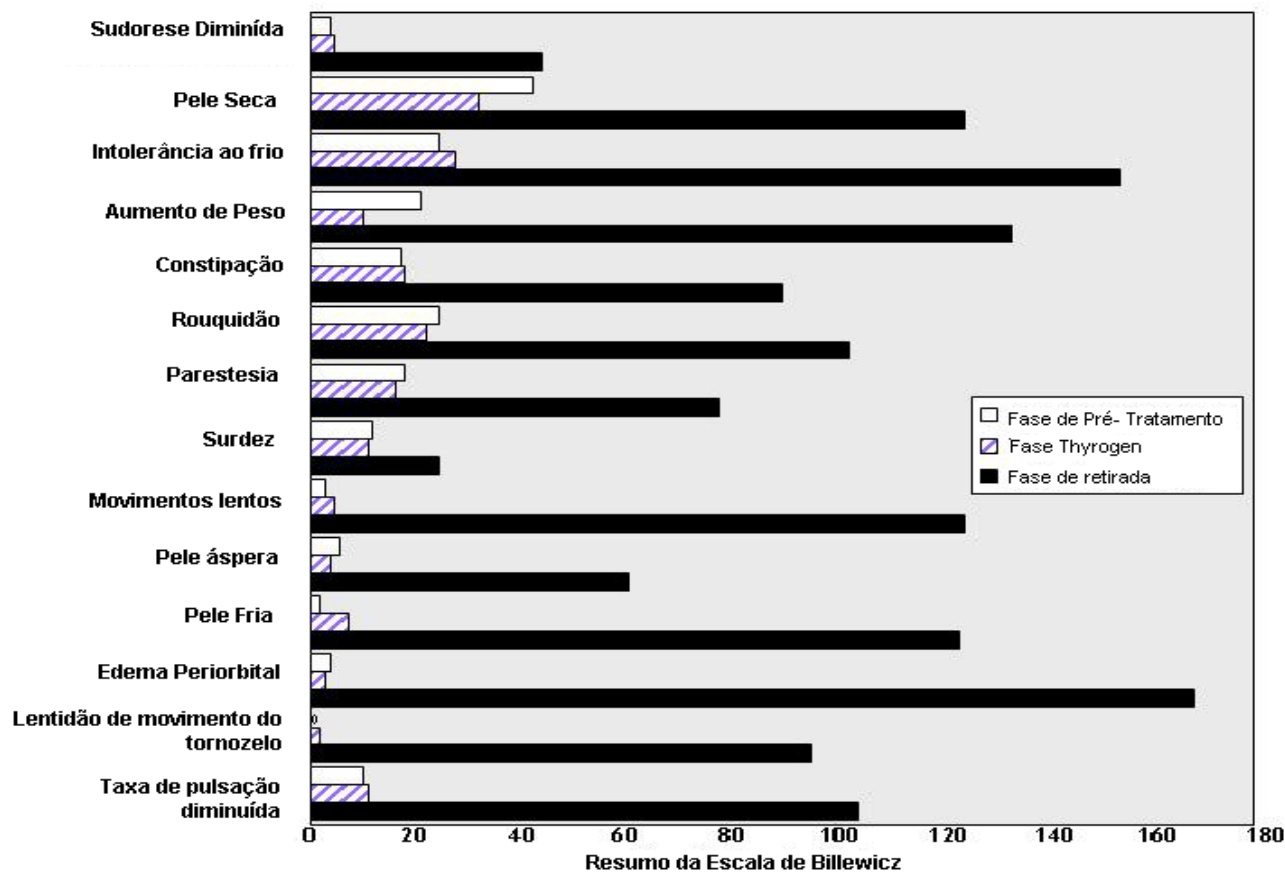
CAMPOS DE QUALIDADE DE VIDA – INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA



Sinais e sintomas de hipotireoidismo (Indicação diagnóstica):

A administração de THYROGEN não foi associada com os sinais e sintomas de hipotireoidismo (sudorese diminuída, pele seca, intolerância ao frio, aumento de peso, constipação, rouquidão, parestesia, surdez, movimentos lentos, pele áspera, pele fria, edema periorbital, lentidão do pulso pedioso e diminuição da frequência do pulso), que acompanharam a retirada do hormônio da tireóide, medidos pela escala de Billewicz. Foram observadas pioras estatisticamente significativas em todos os sinais e sintomas durante a fase de hipotireoidismo ($p < 0,01$).

FIGURA 2 – AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DE HIPOTIREÓIDE PELA ESCALA BILLEWICZ - INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA- 0,9mg DE THYROGEN, q24 horas x 2 doses.



Estudos Clínicos de THYROGEN como adjuvante em terapia especial

Foi realizada uma análise retrospectiva com 115 pacientes com câncer de tireoide que receberam THYROGEN junto à terapia de iodo radioativo como parte de um programa de uso compassivo norte americano. Esses pacientes foram previamente tireoidectomizados, mas foram incapazes de aumentar os níveis de TSH endógeno em resposta à retirada do hormônio da tireóide (n= 41), ou estavam sob risco significativo de desenvolver complicações decorrentes do hipotireoidismo (n=76). THYROGEN foi administrado para aumentar o TSH sérico de forma a intensificar a terapia com iodo radioativo para remover a tireóide remanescente e/ou tratar o câncer de tireóide diferenciado metastático localmente ou à distância. Os pacientes receberam 0,9 mg de THYROGEN, via intramuscular (IM), em dois dias consecutivos (dia 1 e dia 2). No dia seguinte, receberam iodo radioativo (dia 3), para realização da cintilografia e alguns dias depois receberam novamente THYROGEN 0,9mg IM, por dois dias consecutivos. No dia seguinte, receberam ¹³¹I em alta dose (variando de 50 a 631mCi) para tratamento.

Após THYROGEN, os níveis de TSH plasmáticos elevaram-se para $\geq 25\mu\text{U/ml}$ em todos os pacientes nos quais os níveis foram medidos. Para os pacientes recebendo THYROGEN IM nos dias 01 e 02 antes da

terapia com iodo radioativo, o pico sérico médio de TSH foi de 150 μ U/ml (dia 3). O nível médio de TSH sérico decresceu para 19 μ U/ml no dia 5. Pelo menos 105 dos 115 pacientes obtiveram resultados positivos nas cintilografias de corpo inteiro, nas quais THYROGEN permitiu a captação de iodo radioativo pelos tecidos remanescentes de tireóide ou ainda, por metástases do câncer de tireóide.

Setenta e seis (N=76) pacientes receberam THYROGEN, pois seus médicos acreditavam que a administração do produto poderia reduzir o risco potencial de eventos clínicos graves. Destes, vinte e cinco (n=25) haviam apresentado eventos adversos graves específicos previamente (por exemplo, comprometimento respiratório, complicações no Sistema Nervoso Central, agravamento de insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana ou piora de distúrbios psiquiátricos, entre outros inespecíficos), durante a retirada do hormônio tireoidiano. Os médicos de 51 dos 76 pacientes solicitaram THYROGEN, pois acreditavam que seus pacientes apresentavam risco de complicações graves, embora os pacientes não tivessem apresentado estas reações específicas anteriormente. Durante a terapia com THYROGEN, esses tipos de eventos pré-especificados ocorreram em 3/25 (12%) dos pacientes com histórico de eventos clínicos graves, e 4/51 (8%) nos pacientes sem histórico de eventos graves.

No momento basal, sessenta e três dos 115 pacientes tiveram sintomas relacionados ao câncer de tireóide. A melhora dos sintomas foi classificada pelos médicos em 23%, 29%, 14% e 24% destes pacientes, avaliados em 3, 6, 9 e 12 meses, respectivamente, depois da terapia com THYROGEN e iodo radioativo. Também no momento basal, dos 20 pacientes com dor óssea crônica devido à presença de metástases, houve relato de melhora da dor em 10 pacientes (50%) durante os meses após a terapia com THYROGEN e iodo radioativo. Muitos destes pacientes apresentaram uma piora transitória da dor nos ossos por alguns dias durante o tratamento, mas a seguir sentiram melhora da dor. Dez dos pacientes com sintomas pulmonares no início do estudo (n=31) sentiram melhora.

As mudanças nos valores da Tireoglobulina (Tg) plasmática durante o tempo puderam ser avaliadas em 51 pacientes. O tratamento com THYROGEN e iodo radioativo causou redução nos níveis de Tg (ou os manteve inalterados nos casos em que os níveis basais de Tg estiveram no limite inferior de detecção) quando comparado ao valor inicial em 65%, 78%, 46% e 73% dos pacientes avaliados em 3, 6, 9 e 12 meses após o tratamento.

Na análise retrospectiva dos 115 pacientes, a comparação das cintilografias ao longo do tempo foi avaliada em 16 pacientes que tiveram cintilografias basais e no acompanhamento posterior (*follow-up*); e em 21 pacientes que tiveram uma cintilografia basal e uma ou mais cintilografias de seguimento após a terapia. O exame foi comparado às imagens mais recentes e houve melhora em 0%, 75%, 50% e 63% dos casos em 3,

6, 9 e 12 meses, respectivamente. Quando comparada com a cintilografia pós-terapia anterior, a cintilografia de acompanhamento demonstrou melhora em 50%,17%, 44% e 43% dos pares de imagens avaliados em 3,6,9 e 12 meses, respectivamente.

Referências bibliográficas

1. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas S, Pacini F, Ceccarelli C, Ladenson P, Wahl R, Schlumberger M, Ricard M, Driedger A, Kloos R, Sherman S, Haugen B, Carriere V, Corone C, Reiners C. Iodine Biokinetics and Dosimetry in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer: Procedures and Results of a Prospective International Controlled Study of Ablation After rhTSH or Hormone Withdrawal. *J Nuc Med* 2006; 47: 648-654

2. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:926-932.

3. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella A, Larson S, Grewal R, Fleisher M, Robbins R. Recombinant Human TSH-Assisted Radioactive Iodine Remnant Ablation Achieves Short-Term Clinical Recurrence Rates Similar to Those of Traditional Thyroid Hormone Withdrawal. *J Nuc Med* 2008; 49: 764-770.

4. Robbins R, Driedger A, Magner J, and the Thyrogen Compassionate Use Investigator Group. Recombinant Human TSH-assisted Radioiodine Therapy for Patients with Metastatic Thyroid Cancer who Could Not Elevate Endogenous TSH or be Withdrawn from Thyroxine. *Thyroid*, 2006; 16: 1121-1130.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

THYROGEN possui propriedades bioquímicas comparáveis ao TSH pituitário humano. A ligação de alfatirotropina aos receptores de TSH nas células epiteliais normais da tireóide ou em tecido de câncer de tireóide bem diferenciado estimula a absorção e organificação de iodo e a síntese e secreção de tireoglobulina (Tg), triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄).

Nos pacientes com câncer de tireóide bem diferenciado, a tireoidectomia total ou subtotal é realizada, geralmente, seguida por terapia de reposição ou terapia de supressão da tiroxina. A maioria dos pacientes recebe também tratamento com iodo radioativo para ablação do tecido residual remanescente (resíduos de tireóide). O iodo radioativo deve ser administrado quando o nível sérico de TSH está elevado, de forma que o tecido tireoidiano capte o iodo. Anteriormente, a elevação do nível sérico de TSH era obtida pela retirada ou interrupção da tiroxina, de forma que os pacientes se tornavam hipotireóides. Com THYROGEN, os pacientes continuam recebendo tiroxina e permanecem eutireóides e, desta forma, evitam os sintomas de hipotireoidismo.

A depuração diminuída do iodo, especificamente ^{131}I , em pacientes hipotireóides, quando comparado a pacientes eutireóides, está bem documentada. Hlad e Bricker (1954) demonstraram uma correlação direta entre um decréscimo na taxa de filtração glomerular e decréscimos da depuração de ^{131}I . Montenegro *et al* (1996) estudaram a função renal avaliada pela depuração da creatinina em 41 pacientes. Os resultados demonstraram um decréscimo de 50% na depuração da creatinina (CrCl) quando os pacientes estavam hipotireóides *versus* eutireóides (90 ± 3 mL/min *versus* 62 ± 4 mL/min $p < 0,05$). Em estudos clínicos com THYROGEN, a depuração diminuída de ^{131}I durante o estado hipotireóide complicou as comparações entre a captação de ^{131}I observado no leito da tireóide, quando os pacientes estavam eutireóides após a administração de THYROGEN, *versus* a captação enquanto os pacientes estavam em estado hipotireóide.

Farmacocinética

A farmacocinética de THYROGEN foi estudada em 16 pacientes com câncer de tireóide bem diferenciado após uma única injeção intramuscular de 0,9 mg. Após a injeção, o nível de pico médio ($C_{\text{máx}}$) obtido foi 116 ± 38 mU/L e ocorreu aproximadamente 13 ± 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação foi 22 ± 9 horas. Os órgãos de depuração de TSH no homem não foram identificados, mas estudos de TSH derivado da pituitária sugerem o envolvimento do fígado e rins.

Em dois estudos clínicos de Fase 3, foram medidos os níveis de TSH. Em um estudo, os níveis séricos médios de TSH foram 101 ± 60 mU/L e 132 ± 89 mU/L, 24 horas após a primeira e segunda doses, respectivamente, e 16 ± 12 mU/L, 72 horas após a segunda dose de THYROGEN 0,9 mg IM. O TSH basal foi $0,2 \pm 0,3$ mU/L antes da administração de THYROGEN. No segundo estudo de Fase 3, THYROGEN 0,9 mg foi administrado a cada 24 horas, em duas doses (regime de 2 doses) ou 0,9 mg a cada 72 horas para três doses (regime de 3 doses). O nível sérico máximo de TSH foi 124 ± 59 mU/L, 24 horas após a segunda dose no regime de 2 doses (nível basal $0,08 \pm 0,17$ mU/L). Os níveis de TSH permaneceram acima de 25 mU/L por aproximadamente quatro dias. O nível sérico máximo de TSH foi 102 ± 44 mU/L, 24 horas após a

dose final no regime de 3 doses (nível basal $0,10 \pm 0,13$ mU/L). Os níveis de TSH foram ≥ 25 mU/L por aproximadamente nove dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

THYROGEN é contraindicado para pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfatirotopina ou a qualquer um dos componentes do produto. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Considerações antes da administração de THYROGEN

O uso de THYROGEN deve ser supervisionado por médicos com conhecimento no atendimento de pacientes com câncer de tireóide.

THYROGEN deve ser administrado somente por via intramuscular. Não deve ser administrado por via intravenosa.

Cautela deve ser exercida quando THYROGEN é administrado a pacientes que foram tratados anteriormente com TSH bovino e, em particular, àqueles pacientes que experimentaram reações de hipersensibilidade ao TSH bovino.

THYROGEN é conhecido por causar uma transitória, mas significativa, elevação nos níveis séricos de hormônio da tireóide quando administrado em pacientes que ainda apresentam substancial tecido tireoidiano “in situ”. Assim sendo, avaliação individual cuidadosa do risco-benefício é necessária para os pacientes com significativo resíduo de tecido da tireóide.

Devido à elevação dos níveis de TSH após a administração de THYROGEN, os pacientes com câncer de tireóide, com doença metastática, particularmente em espaços confinados (por exemplo, cérebro, coluna vertebral, órbita ou tecidos moles do pescoço) podem estar sujeitos a edema local ou hemorragia focal no local destas metástases. É recomendado que o pré-tratamento com corticosteróides, antes da administração de THYROGEN, seja considerado nos pacientes em que a expansão do tumor local possa comprometer estruturas anatômicas vitais (vide item Reações Adversas).

Os clínicos empregam uma ampla faixa de atividade de ^{131}I para obter ablação de tecidos remanescentes. Estudos publicados do uso de THYROGEN para obter ablação de tecidos remanescentes utilizaram atividade de ^{131}I de 30 mCi a 110 mCi. O estudo da Genzyme empregou $100 \text{ mCi} \pm 10\%$ em todos os pacientes.

Dois grandes estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados comparam o uso de 30mCi versus 100mCi em pacientes preparados para ablação utilizando THYROGEN ou retirada de hormônio da tireóide. A eficácia da ablação de tecido remanescente foi alta e comparável para 30mCi ou 100mCi, tanto na estimulação por TSH com THYROGEN ou na retirada de hormônio da tireóide. Houve menor incidência de reações adversas no grupo de pacientes que receberam 30mCi + THYROGEN do que no grupo 100mCi + THYROGEN ou retirada de hormônio da Tireóide.

Concentrações de ^{131}I na faixa de 100 mCi ou acima obtêm ablação de tecidos remanescentes mais frequentemente do que concentrações mais baixas, mas podem ser associadas mais frequentemente a complicações, tais como, dor e inchaço na glândula salivar, boca seca persistente, olhos secos ou paladar alterado. Múltiplos fatores contribuem para a decisão sobre qual concentração de ^{131}I deve ser administrada para um determinado paciente, como o tamanho do tecido remanescente (em função da agressividade da cirurgia) e percepção de risco de recorrência do câncer de tireóide (em função da idade do paciente, tipo de tumor primário e sua dimensão, extensão da doença). Os clínicos devem pesar os riscos e benefícios ao selecionarem a atividade de ^{131}I para obter ablação de tecidos remanescentes para um determinado paciente.

Considerações após a administração de THYROGEN

Nos estudos clínicos realizados, a combinação de cintilografia de corpo inteiro e dosagem de tireoglobulina após administração de THYROGEN aumentou a taxa de detecção para tecidos remanescentes de tireóide ou câncer, quando comparada com um método diagnóstico isolado. Resultados falso-negativos podem ocorrer com THYROGEN, tal como com outras modalidades diagnósticas. Se um alto índice de suspeita para doença metastática persiste, um teste confirmatório com suspensão hormonal ou CCT pós-terapia e teste de Tg devem ser considerados.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C. ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Não é conhecido se THYROGEN pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Cautela deve ser observada ao administrar THYROGEN a uma mulher grávida.

Trabalho de parto

Não conhecido. Isto não foi estudado ou relatado.

Lactação

Não é conhecido se o produto é excretado no leite humano. Cautela deve ser exercida quando THYROGEN for administrado a lactantes.

Uso geriátrico

Resultados de estudos controlados não indicam diferença na segurança e eficácia de THYROGEN entre pacientes adultos com menos de 65 anos e aqueles acima de 65 anos de idade.

Avaliação cuidadosa da relação risco-benefício deve ser considerada para pacientes idosos de alto risco, com tumores de tireóide e/ou pacientes com doenças cardíacas (isto é, doença cardíaca valvar, cardiomiopatia, doença coronariana e taquiarritmia anterior ou atual) submetendo-se à administração de THYROGEN.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas em estudos clínicos.

Insuficiência renal

O órgão ou órgãos de depuração do rhTSH no homem não foram identificados, mas estudos com TSH pituitário sugerem o envolvimento do fígado e dos rins. Informação obtida de dados de pós-comercialização, assim como de informação publicada, sugerem que a eliminação de THYROGEN é significativamente mais lenta em pacientes com insuficiência renal crônica dependente de diálise (IRC), resultando em elevação prolongada dos níveis de TSH. Pacientes com IRC que recebem THYROGEN podem apresentar níveis de TSH acentuadamente elevados por até duas semanas após o tratamento, o que pode levar a risco aumentado de cefaléia e náusea. Não há estudos de esquemas de doses alternativas de THYROGEN em pacientes com IRC para orientar a redução da dose nesta população. Em pacientes com insuficiência renal significativa, a concentração de ¹³¹I deve ser cuidadosamente selecionada pelo médico nuclear.

Efeito na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Não há informações até o momento.

Testes de laboratório aplicáveis para o monitoramento

Não existem testes específicos indicados para monitoramento de rotina dos pacientes com câncer de tireóide após receber THYROGEN. Por exemplo, a avaliação de rotina dos níveis séricos de TSH não é recomendável, pois isso pode causar confusão para alguns profissionais que estão acostumados a ver níveis séricos de TSH superiores a 25 µU / mL em pacientes hipotireóides com câncer. Naturalmente, os níveis de

TSH de pacientes após tratamento com THYROGEN podem cair abaixo desse nível vários dias após a injeção, mas isso não afeta a utilidade de THYROGEN na indicação de câncer.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

Abuso e dependência

Não há relatos de abuso ou dependência de THYROGEN nos pacientes.

Sensibilidade cruzada

Não foi observada sensibilidade cruzada com o uso de THYROGEN.

Efeitos carcinogênicos, alterações genéticas e danos à fertilidade

Não foram realizados estudos de toxicidade de longa duração com THYROGEN em animais para avaliar o potencial carcinogênico da droga. THYROGEN não demonstrou ser mutagênico em ensaios de mutação reversa em bactérias. Não foram realizados estudos com THYROGEN para avaliar os efeitos na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento/medicamento

Estudos formais de interação entre THYROGEN e outros medicamentos não foram efetuados. Em estudos clínicos, nenhuma interação foi observada entre THYROGEN e hormônios da tireóide, triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄), quando administrados concomitantemente.

O uso de THYROGEN permite cintilografia com iodo radioativo enquanto os pacientes permanecem eutireóideos em T₃ e/ou T₄. Os dados de cinética de iodo radioativo indicam que a depuração do iodo radioativo é, aproximadamente, 50% maior enquanto eutireóideos, do que durante o estado hipotireóideo, quando a função renal é diminuída, assim resultando em menos retenção de iodo radioativo no corpo na hora da imagem. Este fator deve ser considerado ao se selecionar a concentração do iodo radioativo para uso em estudos de imagem.

Medicamento/alimento

Não conhecido.

Incompatibilidades farmacêuticas

Não conhecidas. O material da injeção não deve ser misturado com outras substâncias.

Medicamento/exames laboratoriais

Em estudos clínicos, o padrão de referência para se determinar se os pacientes possuem tecidos remanescentes de tireóide ou presença de câncer foi a Tg em hipotireoidismo $\geq 2,0$ ng/mL e/ou uma cintilografia hipotireóidea. Esta análise avaliou se o teste de Tg após a administração de THYROGEN melhorou a sensibilidade do diagnóstico em pacientes com Tg negativa na supressão de hormônio da tireóide usando um limite de 2,0 ng/mL. Deve-se notar que os níveis de Tg com THYROGEN são, geralmente, menores que os níveis de Tg em hipotireoidismo e então os médicos poderão necessitar utilizar um nível de limite de Tg mais baixo ao utilizar THYROGEN do que o que seria usado com a Tg em hipotireoidismo.

Interações entre o medicamento e plantas medicinais

Não é conhecida.

Interação entre o medicamento e substâncias químicas, em particular álcool e nicotina

Não é conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

THYROGEN deve ser conservado sob refrigeração (entre 2-8°C). Proteger da Luz

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado corretamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após preparo, manter entre 2°C e 8°C por até 24 horas e protegido da luz.

THYROGEN é fornecido na forma de produto liofilizado branco ou esbranquiçado, esterilizado e não pirogênico para administração intramuscular (IM) após a reconstituição com água estéril para injeção, USP. Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, a concentração de alfatirotopina é 0,9 mg/mL. O pH da solução reconstituída é aproximadamente 7,0.

O pó deve ser reconstituído imediatamente antes do uso com 1,2 mL de água estéril para injeção, USP.

Descartar o diluente não utilizado. Misture gentilmente todo conteúdo do frasco através de movimentos circulares até que todo material esteja dissolvido. Não agite vigorosamente a solução.

Cada frasco de THYROGEN deve ser usado apenas uma vez.

Cada frasco, após a reconstituição com diluente, deve ser inspecionado visualmente, antes do uso, para a presença de material particulado ou alterações na coloração. Quaisquer frascos com material particulado ou de coloração anormal não devem ser usados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem recomendada de alfatirotropina é de duas doses de 0,9 mg administrada em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias).

Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, 1,0 mL da solução (0,9 mg de alfatirotropina) é administrado por injeção intramuscular glútea.

Para imagem ou tratamento com iodo radioativo, este deve ser administrado 24 horas após a injeção final de THYROGEN. Cintilografia de diagnóstico deve ser feita 48 horas após a administração de iodo radioativo, enquanto que a cintilografia pós-terapia pode ser postergada por alguns dias, para permitir o declínio da atividade.

Os seguintes parâmetros, tal como utilizados em estudos clínicos, são recomendados para cintilografia de diagnóstico com iodo radioativo com uso de THYROGEN:

- Usar concentração de 4 mCi (148 MBq) de iodo radioativo (^{131}I).
- Imagens de corpo total foram adquiridas por um mínimo de 30 minutos e/ou contendo um mínimo de 140.000 contagens.
- Tempo de varredura para imagens isoladas (pontos) de regiões do corpo de 10-15 minutos ou menos, se o número mínimo de contagens é alcançado mais rapidamente (isto é, 60.000 contagens para um amplo campo de visão na câmera; 35.000 contagens para um pequeno campo de visão).

Por favor, veja Seção: Considerações antes da administração de THYROGEN para a seleção de uma dose apropriada de ^{131}I para ablação de tecidos remanescentes.

Para dosagem de tireoglobulina sérica (Tg), a amostra de soro deve ser obtida 72 horas após a injeção final de THYROGEN.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de reação adversa foram derivados de farmacovigilância pós-comercialização e estudos clínicos. As porcentagens na tabela abaixo representam reações adversas experimentadas por 481 pacientes que participaram em um total de 6 estudos clínicos de THYROGEN: 4 estudos para uso diagnóstico e 2 para ablação. A maioria dos pacientes recebeu duas injeções de 0,9 mg de alfatirotropina/injeção por via intramuscular, com intervalo de 24 horas.

O perfil de segurança dos pacientes que receberam THYROGEN como tratamento adjuvante para ablação com iodo radioativo de tecido remanescente da tireóide que foram submetidos à tireoidectomia por câncer de tireóide bem diferenciado é similar ao perfil de pacientes que receberam THYROGEN com objetivo diagnóstico.

As frequências dos eventos adversos podem ser definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum > 1/10 (10%); comum > 1/100 (0,1%) e < 1/10 (10%); incomum > 1/1000 (0,01%) e < 1/100 (0,1%); rara > 1/10000 (0,001%) e < 1/1000 (0,01%); muito rara < 1/10000 (0,001%) e desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As reações adversas mais comuns (> 5%) relatadas em estudos clínicos foram náusea (11,0%) e cefaléia (6,0%). As reações adversas relatadas em $\geq 1\%$ dos pacientes nos estudos combinados estão resumidas a seguir. Em alguns estudos, um mesmo paciente pode ter participado tanto na fase de eutireoidismo (THYROGEN) como na fase de hipotireoidismo (retirada).

Resumo das Reações Adversas* Durante a Fase de Eutireoidismo em Todos os Estudos Clínicos ($\geq 1\%$)

Termo preferido	Fase de Eutireoidismo 481 pacientes n (%)
Reações Adversas Muito Comuns ($\geq 10\%$)	
Náusea	53 (11,0%)
Reações Adversas Comuns ($\geq 1\%$ e < 10%)	
Cefaléia	29 (6,0)
Fadiga	11 (2,3)
Vômito	11 (2,3)
Vertigem	9 (1,9)
Astenia	5 (1,0)

* Reações adversas referem-se às experiências adversas que foram consideradas pelo investigador como tendo relação causal.

Em adição, reações adversas incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$) relatadas em pelo menos 2 pacientes em estudos clínicos incluíram gripe, parestesia, sensação de calor, ageusia, diarreia, disgeusia e dor no pescoço.

A administração de THYROGEN pode causar sintomas transitórios semelhantes à gripe (< 48 horas), também denominados “síndrome gripal”, que podem incluir febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), calafrios/tremores, mialgia/artralgia, fadiga/astenia/desconforto, cefaléia (não focalizada) e calafrios.

Manifestações de hipersensibilidade ao THYROGEN, como urticária, erupções, pruridos, vermelhidão e sinais e sintomas respiratórios, não foram comumente relatadas na fase de investigação clínica, na pós-comercialização e em programas especiais de tratamento envolvendo pacientes com doença avançada.

Em estudos clínicos, nenhum paciente desenvolveu anticorpos anti-alfatirotopina após uso único ou repetido do produto (27 pacientes).

Expansões do tecido residual da tireóide ou de metástases podem ocorrer após o tratamento com THYROGEN. Isto pode levar a sintomas agudos, que dependem da localização anatômica do tecido. Por exemplo, hemiplegia, hemiparestesia, ou perda da visão ocorreram em pacientes com metástases do SNC. Edema laríngeo, dor no local da metástase e sofrimento respiratório, requerendo traqueostomia, também foram relatados após a administração de THYROGEN.

Recomenda-se que seja considerado o pré-tratamento com corticosteróides a pacientes nos quais a expansão do tumor local possa comprometer estruturas anatômicas vitais.

No período pós-comercialização, os dados de reações adversas de pacientes que receberam THYROGEN como um tratamento coadjuvante na ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes da tireóide, que se submeteram a uma tireoidectomia para câncer de tireóide bem diferenciado e de pacientes que receberam THYROGEN com finalidade diagnóstica, são similares aos dados de reações adversas de estudos clínicos. Estas reações adversas incluem cefaléia, fadiga, vômito, vertigem, parestesia, astenia, diarreia e reações no local da injeção (por exemplo, desconforto, dor e prurido no local da injeção).

Casos muito raros de acidente vascular cerebral foram reportados na experiência pós-comercialização mundial em pacientes do sexo feminino. A relação com a administração de THYROGEN é desconhecida.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dados de exposição acima da dose recomendada estão limitados a estudos clínicos e a um programa de tratamento especial. Três pacientes em estudos clínicos e um paciente em um programa especial de tratamento apresentaram sintomas após receberem doses de THYROGEN mais altas do que a recomendada. Dois pacientes tiveram náusea após a dose IM de 2,7 mg e em um destes pacientes o evento foi também acompanhado por fraqueza, vertigem e dor de cabeça. O terceiro paciente apresentou náusea, vômito e ondas de calores após a dose de 3,6 mg IM. Num programa de tratamento especial, um paciente de 77 anos que recebeu 4 doses de 0,9 mg de THYROGEN por 6 dias desenvolveu fibrilação atrial, descompensação cardíaca e infarto do miocárdio, 2 dias depois.

Um paciente adicional envolvido num estudo clínico apresentou sintomas após receber THYROGEN intravenoso. Este paciente recebeu 0,3 mg de THYROGEN como um *bolus* (IV) intravenoso único e, 15 minutos mais tarde, apresentou náusea grave, vômito, diaforese, hipotensão e taquicardia.

Não há tratamento específico para a superdose de THYROGEN. O tratamento de suporte é recomendado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.2543.0015

Farm. Resp.: Bruna Belga Cathala - CRF - SP 42.670

Fabricado para: Genzyme Corporation - Cambridge, MA, EUA

Por: Hospira Inc. - McPherson, KS, EUA

Embalado por: Genzyme Corporation – Northborough, MA, EUA.

Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.
Rua Padre Chico, 224 São Paulo – SP

CEP: 05008-010
CNPJ: 68.132.950/0001-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

THYROGEN é marca registrada da Genzyme Corporation.

V006HN



Histórico de Alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/06/2015	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2015	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2015	Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?" Bula do profissional de saúde: - Reações adversas	VP e VPS	0,9 mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável
10/03/2015	0213218/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2015	0213218/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2015	- Dizeres Legais	VP e VPS	0,9 mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável
05/12/2014	1092077/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2014	1092077/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2014	Bula do Paciente: - Onde, como e por quanto tempo posso guardas este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional: - Resultados de eficácia; - Cuidados de armazenagem; - Posologia e modo de usar; - Reações adversas; - Superdose.	VP e VPS	0,9 mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável

30/01/2014	0075023/14-9	10463 - Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (2014)	30/01/2014	0075023/14-9	10463 - Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (2014)	30/01/2014	- Dizeres Legais -Vocabulário Controlado	VP	0,9 mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável
E-mail Do dia 08/03/2013	-	Notificação de alteração de Texto de bula RDC 60/2012	06/03/2013	0170428/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/03/2013	Bula do Paciente: <ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional da Saúde: <ul style="list-style-type: none"> • Resultados de eficácia • Advertências e Precauções • Reações Adversas 	VP	0,9mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável
15/04/2013	283841/13-9	10463 - Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (2013)	17/01/2011	044529/11-1	Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	11/03/2013	Todas as adequações a RDC 47/2009	VP	0,9mg/mL Pó Liofilizado Para Solução Injetável