

MODELO DE BULA - THYROGEN

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: THYROGEN

Denominação Comum Brasileira: alfatirotropina

Forma farmacêutica: Pó liófilo para solução injetável

Via de administração: Injeção intramuscular

Apresentação comercializada: Disponível como kit contendo dois frascos

USO ADULTO

Composição: Cada frasco de THYROGEN contém:

alfatirotropina.....1,1 mg

Excipientes: manitol 36 mg, fosfato de sódio monobásico monoidratado 1,4 mg,
fosfato de sódio dibásico heptaidratado 3,7 mg, cloreto de sódio 2,4 mg

Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, a concentração de alfatirotropina é de 0,9 mg/mL.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

GUARDE ESTA BULA. VOCÊ PODE PRECISAR LÊ-LA NOVAMENTE.

1. Ação do medicamento

Após você ter feito sua operação de câncer, seu médico precisará acompanhá-lo com exames para assegurar de que não há células cancerosas remanescentes no seu corpo. Estes exames tentarão assegurar que o câncer não voltou ou se espalhou para outras partes do seu corpo.

Agora que sua tireóide foi removida, seu médico lhe dará uma terapia de reposição de hormônio da tireóide para repor o hormônio que sua glândula tireóide costumava produzir.

Com este tratamento de reposição, sua glândula pituitária produzirá menor quantidade de um hormônio chamado hormônio estimulante da tireóide (TSH).

TSH se fixa nas células cancerosas e normais da tireóide, estimulando temporariamente sua liberação para o sangue e estimulando a absorção de iodo radioativo pelas células.

Para que os exames de detecção das células cancerosas da tireóide sejam precisos, é necessário haver uma certa quantidade de TSH no seu corpo. O tratamento de reposição de hormônio que você está recebendo significa que seu corpo não produzirá TSH suficiente para os exames.

THYROGEN atua como o TSH produzido pelo seu corpo e assegura que exista TSH suficiente no seu corpo para os exames. Para a detecção de células cancerosas da tireóide, THYROGEN lhe será dado cerca de 3 dias antes de seu exame de sangue e/ou cintilografia do corpo total, tal que seu médico possa achar quaisquer células cancerosas da tireóide que possam eventualmente estar em seu corpo. Para o tratamento de câncer da tireóide, THYROGEN é administrado usando 2 injeções, uma delas ocorre um dia antes da sua dose de iodo radioativo e até alguns dias antes da cintilografia.

2. Indicações para o medicamento

THYROGEN é usado junto com um exame de sangue e/ou uma cintilografia de corpo total para auxiliar na detecção de células cancerosas da tireóide em pacientes que tiveram uma remoção total ou subtotal da glândula tireóide em decorrência do câncer de tireóide.

THYROGEN, também, é utilizado no tratamento de câncer de tireóide, auxiliando o iodo radioativo a matar quaisquer células cancerosas remanescentes ou tecido normal da tireóide após a remoção cirúrgica desta glândula. Isto, também, permite aos médicos detectar mais facilmente quaisquer cânceres de tireóide que possam permanecer após o seu tratamento.

THYROGEN ajuda suas células remanescentes da tireóide e as células cancerosas a absorver o iodo radioativo, aumentando a probabilidade de que sejam mortas pelo tratamento de radiação.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações:

Seu médico não deve receitar THYROGEN a você, caso esteja grávida ou amamentando, pois não há estudos que confirmem a segurança do medicamento nestas situações.

Precauções e advertências:

Quando você não deve tomar THYROGEN:



Não tome THYROGEN se você tiver uma reação alérgica severa conhecida a THYROGEN ou a quaisquer outros ingredientes listados na composição do produto.

Se você não tiver certeza se já tomou THYROGEN, converse com seu médico.

Antes de você tomar THYROGEN:

Diga ao seu médico se você apresentou, em tratamentos anteriores, reação alérgica severa ou dificuldade de respirar.

Diga ao seu médico se você tem alergias a quaisquer outros medicamentos ou a quaisquer outras substâncias, tais como alimentos, conservantes ou corantes.

Diga ao seu médico se você tem doença do coração.

Tomando outros medicamentos:

Diga ao seu médico se você está tomando outros medicamentos, incluindo qualquer um que você compre sem receita médica, na farmácia, supermercado ou loja de suplementos alimentares para a saúde.

Alguns medicamentos e THYROGEN podem interferir entre si. Nenhum estudo foi efetuado sobre interações medicamentosas.

Seu médico decidirá se dará ou não THYROGEN a você.

Gravidez e lactação

Diga ao seu médico se você está grávida ou se pretende engravidar.

THYROGEN pode causar dano ao feto. Seu médico discutirá os possíveis riscos e benefícios de tomar THYROGEN durante a gravidez.

Diga ao seu médico se você está amamentando.

Não se sabe se THYROGEN passa para o leite materno. Seu médico discutirá os possíveis riscos e benefícios de tomar THYROGEN durante a amamentação.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do uso de THYROGEN em crianças não foi estudada. Se for receitado THYROGEN para seu filho, você deve discutir isto com o seu pediatra.



Uso em pacientes idosos

Em estudos clínicos, nenhuma diferença foi encontrada entre pacientes abaixo de 65 anos e pacientes acima de 65 anos quando THYROGEN foi usado para acompanhamento de câncer de tireóide.

Se você tiver mais de 65 anos, tiver problemas cardíacos e não tiver uma remoção total ou subtotal da glândula tireóide, consulte seu médico antes de tomar THYROGEN.

Efeitos carcinogênicos, alterações genéticas, danos à fertilidade

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos de THYROGEN sobre os riscos de câncer, genéticos ou da fertilidade.

Interação medicamentosa

Nenhum estudo prévio foi desenvolvido entre THYROGEN e outros medicamentos. Em estudos clínicos, nenhuma interação foi observada entre THYROGEN e os hormônios da tireóide triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄), quando administrados concomitantemente.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

4. Modo de uso

Aparência:

THYROGEN é um pó branco a esbranquiçado antes de ser preparado para injeção e uma solução clara e incolor após ter sido preparado para injeção.

THYROGEN contém:

Ingrediente ativo: alfatirotropina

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

Seu médico lhe dará duas injeções de THYROGEN no músculo de sua nádega. A segunda injeção lhe será dada um dia após a primeira injeção.

Seu médico decidirá qual a dose mais adequada.

Mantenha as consultas com o seu médico.

É importante tomar as suas injeções de THYROGEN nos horários em que seu médico lhe disse. Isto assegurará de que há uma quantidade correta de THYROGEN no seu corpo para que os exames de detecção de células cancerosas sejam precisos. Também, é importante que a quantidade correta de THYROGEN esteja presente quando você realizar seu tratamento com iodo radioativo após a sua cirurgia da tireóide.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

5. Reações adversas

Diga ao seu médico, tão logo quanto possível, se você não se sentiu bem após tomar THYROGEN. THYROGEN pode ter efeitos colaterais indesejáveis num pequeno número de pessoas. Todos os medicamentos podem ter efeitos colaterais. Às vezes, eles são sérios, e na maioria das vezes, não o são. Você poderá necessitar tratamento médico urgente se você notar alguns efeitos colaterais.

Fale com o seu médico sobre qualquer dúvida ou preocupação que você possa ter.

Fale com seu médico se você notar qualquer dos seguintes efeitos colaterais indesejáveis e que incomodam você: dor de cabeça; náusea (enjôo); fraqueza; vômito; vertigem (tonteados); calafrios; dormência/formigamento; febre; dor muscular/dor nas articulações; diarreia; rubor e fadiga ou se geralmente você não se sentir bem.

Se você notar quaisquer dos seguintes efeitos colaterais, fale com seu médico imediatamente, ou vá para o pronto socorro, no hospital mais próximo: voz rouca e dificuldade na fala; dificuldade de respirar; respiração ruidosa; vermelhidão com coceira ou urticárias. Raramente, inchaço da garganta, perda da visão, início repentino de dor severa ou mudança repentina na sua saúde e bem estar podem ocorrer dentro de 72 horas do tratamento com THYROGEN.

Estes são todos efeitos colaterais muito sérios. Você pode necessitar de cuidados médicos urgentes imediatamente ou de hospitalização. Estes efeitos colaterais são muito raros.

6. Conduta em caso de superdose

Se você tomou muito (superdose):

Se você pensar que seu médico pode ter lhe dado quantidade excessiva de THYROGEN, por favor, contate o consultório de seu médico imediatamente.

7. Cuidados de conservação e uso

THYROGEN será armazenado no hospital.

THYROGEN deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C). Se necessário, a solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas em geladeira (entre 2°C e 8°C), evitando contaminação microbiana. Proteger da luz.

NÃO USE THYROGEN após a data de validade indicada na embalagem do produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Características farmacológicas

Fórmula estrutural

THYROGEN (alfatirotropina) contém hormônio estimulante da tireóide recombinante humano, altamente purificado (TSH), uma glicoproteína que é produzida por tecnologia de DNA recombinante. A alfatirotropina é sintetizada numa linhagem de células de ovário de hamster chinês geneticamente modificadas. A alfatirotropina é uma glicoproteína heterodimérica compreendendo duas sub-unidades ligadas de maneira não covalente, uma sub-unidade alfa de 92

resíduos de aminoácidos contendo dois sítios de glicosilação N-ligados e uma sub-unidade beta de 118 resíduos contendo um sítio de glicosilação N-ligado.

Ambos, TSH humano recombinante (THYROGEN) e TSH humano pituitário, que ocorre naturalmente, são sintetizados como uma mistura de variantes de glicosilação. Diferente do TSH humano pituitário, que é secretado como uma mistura de formas sializadas e sulfatadas, THYROGEN é sializado, mas não é sulfatado. A fórmula molecular total de THYROGEN é $C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$ e seu peso molecular é aproximadamente 10.205 daltons para a sub-unidade alfa e 13.503 daltons para a sub-unidade beta.

Composição

THYROGEN é formulado em solução tampão de fosfato de sódio 20 mM, pH 7,0 contendo 0,2% de cloreto de sódio antes da liofilização. A composição quantitativa do produto liofilizado por frasco é:

Ingrediente ativo: alfatirotropina	1,1 mg
------------------------------------	--------

Excipientes:

Manitol	36 mg
---------	-------

Fosfato de sódio:

monobásico, monoidratado	1,4 mg
--------------------------	--------

dibásico, heptaidratado	3,7 mg
-------------------------	--------

Cloreto de sódio	2,4 mg
------------------	--------

Forma de administração

Tipo: Pó para solução injetável.

Via de administração: injeção intramuscular glútea.

Declaração de esterilidade: THYROGEN é fornecido como um produto estéril, não pirogênico.

Outras informações físicas ou químicas importantes

Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, a concentração de alfatirotropina é 0,9 mg/mL. O pH da solução reconstituída é aproximadamente 7,0.

Farmacologia clínica

Farmacodinâmica

THYROGEN possui propriedades bioquímicas comparáveis ao TSH humano pituitário. 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 metabolização de iodo e a síntese e secreção de tireoglobulina (Tg), triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4).

Nos pacientes com câncer de tireóide bem diferenciado, uma tireoidectomia total ou subtotal é realizada, geralmente, seguida por terapia de reposição ou supressão com tiroxina. A maioria dos pacientes recebe, também tratamento de 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 são 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 do 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 do pico principal ($C_{\text{máx}}$) 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 de fígado e rins.

Em dois estudos clínicos de Fase 3, foram medidos os níveis de TSH. Num 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 (Ladenson *et al* 1997). No segundo estudo de Fase 3, THYROGEN, foi administrado como 0,9 mg a cada 24 horas para duas doses (regime de dose-2), ou 0,9 mg a cada 72 horas para três doses (regime de dose-3). O nível sérico máximo de TSH foi 124 ± 59 mU/L, 24 horas após a segunda dose no regime de dose-2 (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 dose-3 (nível basal $0,10 \pm 0,13$ mU/L), os níveis de TSH foram ≥ 25 mU/L por aproximadamente nove dias (Haugen *et al* 1999).

Pré-clínico

Farmacologia pré-clínica

Os efeitos farmacodinâmicos de THYROGEN foram avaliados pela medida de captação de iodo radioativo e avaliação da função da tireóide (níveis séricos de T_3 , T_4 , Tg e TSH) após administração intramuscular de dose única e de doses repetidas a macacos *rhesus*; medida de níveis de T_4 plasmático após a administração intraperitoneal em camundongos e medida de produção de c-AMP numa preparação de microsossomos bovinos *in vitro*.

Em macacos *rhesus* a captação de iodo radioativo aumentou, aproximadamente, duas vezes após administração múltipla em dois, de dois animais, mas os resultados foram equivocados após uma administração única, uma vez que, um de dois animais, demonstrou captação aumentada. Em todos os casos, a captação foi mais alta em 20 horas após a administração de iodo radioativo do que em 6 horas.

Nos camundongos, o estímulo dos níveis de T_4 foi suficientemente consistente para permitir o uso deste modelo como um bioensaio. Exogenamente administrado, o rhTSH estimulou a secreção de T_4 no camundongo TSH-suprimido de uma maneira dose-dependente. THYROGEN, também, demonstrou modular a produção de c-AMP numa preparação de microsossomos bovinos e que é usada para determinar a atividade de rhTSH.

Estudos de rhTSH em macacos *rhesus* mostraram um aumento nos níveis de TSH seguidos por elevações nas concentrações séricas de T_3 e T_4 e elevação da captação do iodo radioativo da tireóide. Estes estudos mostram que THYROGEN pode modular um número de processos fisiologicamente relevantes e importantes de uma maneira previsível e consistente.

A farmacocinética de THYROGEN foi avaliada numa série de estudos em macacos *cynomolgus* após administração intravenosa única e administração intramuscular repetida.

Após administração intravenosa única de rhTSH, a depuração plasmática foi considerada como sendo um processo bifásico. Houve uma meia-vida de eliminação de fase rápida de cerca de 35 minutos e uma fase de pós-distribuição de cerca de 10 horas. O período de eliminação de fase rápida foi similar aos valores obtidos de estudos em humanos eutireóideos com TSH humano, purificado, derivado da pituitária, os quais forneceram valores entre 54 e 100 minutos. Estes dados indicam que o regime clínico proposto, no qual pacientes podem ser examinados duas vezes por ano, por até 10 anos, não resultaria em qualquer acúmulo de THYROGEN.

A relação entre a dose de rhTSH e $C_{\text{máx}}$ foi linear após administrações intramusculares de dose única e de dose múltipla, mas não houve relação consistente para $T_{\text{máx}}$.

A comparação de dados toxicocinéticos e farmacocinéticos na dose única em macacos e em humanos, dadas as doses comparáveis, mostrou que, embora tenham sido alcançados níveis de picos plasmáticos semelhantes, o tempo para alcançar as concentrações dos picos foi maior no homem do que no macaco. De modo semelhante, a meia-vida plasmática no homem foi maior do que no macaco, que é o resultado esperado para o efeito de escala alométrico de peso corporal na taxa de depuração plasmática. A similaridade nos valores de $C_{\text{máx}}$ leva à conclusão de que a exposição do órgão nos primatas seria similar àquela obtida no homem, dada uma dose equivalente. Em humanos se aceita, geralmente, que a resposta dinâmica desejada é alcançada quando os níveis de TSH > 25 mU/L são alcançados.

As concentrações plasmáticas de T_3 e T_4 foram elevadas de maneira dose-relacionada, após ambas as administrações de dose única e de doses repetidas. Após ambos os regimes, os valores de T_4 permaneceram elevados, 24 horas após a dosagem, embora o rhTSH estivesse grandemente reduzido nesse momento, voltando próximo dos níveis da linha de base em aproximadamente 48 horas após uma administração de dose única e 144 horas após a administração de doses repetidas.

Os decréscimos no soro, que estão associados com níveis aumentados de hormônio da tireóide, foram similares em todos os níveis e não foram relacionados com o número de administrações. A ausência de uma dose-resposta sugere que um efeito máximo foi alcançado com a dose mais baixa.

Um decréscimo nos triglicérides séricos foi observado após administração de dose repetida, mas não de dose única, sugerindo que são requeridas elevações prolongadas em T_3 e/ou T_4 para induzir um efeito sobre os triglicérides.

Diferenças em farmacocinética, que foram observadas em rhTSH e TSH humano derivado da pituitária, podem ser atribuíveis às diferenças na cadeia do carboidrato. Szkudlinski *et al.* (1995) demonstraram que a biodisponibilidade do rhTSH, que é altamente sialilizado, excede aquela do TSH humano pituitário, que é predominantemente sulfatado. Estes autores observaram que, em ratos, o rhTSH é eliminado primeiramente pelos rins, enquanto que o TSH humano pituitário é eliminado principalmente pelo fígado.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de toxicidade a longo prazo em animais com THYROGEN para avaliar o potencial carcinogênico do medicamento.

Mutagênese

THYROGEN não foi mutagênico no ensaio de Mutação Bacteriana Reversa.

Prejuízo sobre a fertilidade

Não foram conduzidos estudos com THYROGEN para avaliar os efeitos sobre a fertilidade.

Toxicologia

Quatro estudos de toxicologia, dois em roedores e dois em primatas, foram conduzidos utilizando-se, em ambos, injeções diárias de dose única e de doses repetidas de rhTSH. Num estudo de dose única utilizando ratos machos e fêmeas, foram dadas injeções em *bolus* em níveis até 7,14 UI/kg (equivalente a 50 vezes a dose única humana esperada). Não houve efeitos macroscópicos flagrantes ou microscópicos neste estudo que poderiam ser atribuídos à administração de rhTSH. Num estudo de doses repetidas, ratos receberam rhTSH na forma de 5 injeções intramusculares diárias em níveis até 1,43 UI/kg (equivalente a 10 vezes a dose única humana esperada), sem efeitos tóxicos dose-dependentes observados.

Um estudo de dose única em macacos *cynomolgus* machos e fêmeas utilizou injeções intramusculares de dose única de rhTSH, em níveis equivalentes a 0,25 vezes, 1 vez e 4 vezes a dose única humana esperada. Não houve alterações vistas como indicativo de uma resposta tóxica ou adversa ao rhTSH. Também, foi administrado rhTSH a macacos *cynomolgus* como injeções intramusculares em *bolus* em três dias consecutivos, em níveis se estendendo a 4 vezes a dose em humanos. Não houve alterações que fossem consideradas indicativo de resposta adversa ou tóxica ao rhTSH.

Testes limitados de toxicidade pré-clínica são justificados, como é reconhecido pela diretriz ICH S6, dada a similaridade do biofármaco ao hormônio que ocorre naturalmente. A alfatirotropina parece se comportar como uma proteína de natureza idêntica à humana.

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, ou com hipotireoidismo ou com THYROGEN. Os pacientes (n = 63) com câncer de tireóide bem diferenciado de baixo risco submeteram-se a 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 diariamente, 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: uma Tg sérica estimulada por THYROGEN de $< 2 \text{ ng/mL}$ (em pacientes sem ou somente com níveis baixos de anticorpos anti-Tg) e nenhuma captação visível no leito da tireóide na cintilografia com iodo radioativo. A tabela a seguir resume os resultados desta avaliação:

Grupo 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}
RHT (n = 28)	43	24:6	29:1	28/28 (100)	18/21 (86)	24/28 (86)
rhTSH (n = 32)	44	26:7	32:1	32/32 (100)	23/24 (96)	24/32 (75)

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

⁴ Interpretação por 2 de 3 revisores.

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

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

Os pacientes do grupo eutireóideo experimentaram menos exposição à radiação ao sangue, uma vez que, o tempo de permanência do iodo foi mais curto nos pacientes eutireóideos. A dose média no sangue foi 33% 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. O objetivo principal deste estudo foi confirmar o estado da ablação de remanescente da tireóide usando imagem estática do pescoço com iodo radioativo estimulado por THYROGEN após um acompanhamento mediano de 3,7 anos (3,4 a 4,4 anos) após a ablação por iodo radioativo. O teste de tireoglobulina também foi realizado.

Sessenta e um pacientes (homens e mulheres) submetidos à tireoidectomia, que participaram do estudo inicial eram elegíveis para inclusão neste estudo de acompanhamento. Cinquenta e um

pacientes foram recrutados neste estudo, 48 receberam THYROGEN para a realização de exame de imagem de remanescente tireoidianos no pescoço/corpo inteiro e/ou dosagem de Tg sérica (três pacientes participaram da coleta do histórico médico do estudo, mas não foram submetidos à cintilografia de pescoço/corpo inteiro com estimulação ou teste). 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%. As porcentagens na tabela a seguir representam o número de pacientes com sucesso na ablação durante o acompanhamento.

Captação no leito da tireóide	Grupo RHT¹ Anterior (n = 18) N (%)	Grupo rhTSH Anterior (n = 25) N (%)
Sem captação visível no leito da tireóide ou captação < 0,1%	18 (100)	25 (100)

¹ Retirada do hormônio da tireóide

Vale notar que nove pacientes (distribuídos de maneira similar em ambos os grupos de tratamento: 5 pacientes hipotireóideos anteriores e 4 eutireóideos anteriores) receberam ¹³¹I [aproximadamente 100 mCi (3,7 GBq) ou mais] durante o período entre o término do estudo inicial e o início deste estudo de acompanhamento. Quando se considera apenas os pacientes que não receberam iodo radioativo durante o período entre os estudos, 100% dos pacientes em ambos os subgrupos (15 pacientes hipotireóideos anteriores e 22 eutireóideos anteriores) tiveram ablação com sucesso de acordo com os critérios predefinidos no estudo.

Ablação efetiva também pode ser inferida quando o nível de Tg sérico estimulado por THYROGEN é < 2 ng/mL, embora um nível de Tg menor também pudesse ser usado como critério por alguns especialistas. A presença de anticorpos anti-tireoglobulina pode produzir resultados não interpretáveis de testes de tireoglobulina. Um total de 17 pacientes no grupo hipotireóideo anterior e 20 pacientes no grupo eutireóideo anterior tinham níveis de anticorpo anti-tireoglobulina < 5 unidades/mL. Dentre estes pacientes, 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 após estimulação.

Nenhum paciente apresentou recorrência definitiva do câncer durante os 3,7 anos de acompanhamento. No total, 48 de 51 pacientes (94%) não tinham evidência de recorrência do câncer, um paciente tinha uma possível recorrência do câncer (embora não fosse claro se esse paciente tinha uma recorrência verdadeira ou tumor persistente da doença regional observada ao início do estudo original), e não foi possível avaliar dois pacientes. Em resumo, neste estudo e em seu 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.

Diversas publicações descrevem estudos ou séries de pacientes nos quais THYROGEN foi usado como adjuvante ao iodo radioativo para a ablação do tecido remanescente da tireóide. Algumas publicações (Robbins 2001, Robbins 2002, Bárbaro 2003, Pacini 2006) encontraram taxas comparáveis de ablação de tecido remanescente quer os pacientes fossem preparados usando hipotireoidismo ou THYROGEN, ao passo que outra publicação (Pacini 2002) encontrou uma taxa de sucesso melhor para o hipotireoidismo em comparação com THYROGEN, embora neste estudo o iodo radioativo tenha sido administrado 48 horas após a segunda dose de THYROGEN, ao invés de 24 horas após. O acompanhamento de pacientes submetidos à ablação no Memorial Sloan-Kettering por 2,5 anos mostrou que o uso de THYROGEN resulta em uma taxa baixa de recorrência que é comparável à taxa observada após o uso de retirada com tiroxina (Tuttle 2008).

Qualidade de vida (ablação remanescente):

Foi observada uma QdV (qualidade de vida) reduzida, 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 na média de contagem total $p < 0,0001$). 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 examinada 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 intramuscularmente, a cada 24 horas para duas doses (0,9 mg x 2) e 0,9 mg intramuscularmente, 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 imagem diagnóstica, 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, levou a uma sensibilidade geral maior 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 dos estudos Fase 3 para diagnóstico.

	Pares de cintilografia por categoria de doença	(%) Pares de cintilografia nos quais a cintilografia de THYROGEN detectou a doença observada em cintilografia de remoção	(%) Pares de cintilografia nos quais a cintilografia de THYROGEN não detectou a doença observada em cintilografia de remoção
Primeiro estudo Fase 3 (0,9 mg IM diariamente x 2)			
Positivo para tecido residual ou câncer no leito da tireóide	48	39(81)	9(19)
Doença metastática	15	11 (73)	4 (27)
Cintilografias de remoção totais positivas*	63	50 (79)	13 (21)
Segundo estudo Fase 3 (0,9 mg IM diariamente x 2)			
Positivo para tecido residual ou câncer no leito da tireóide	35	30 (86)	5 (14)
Doença metastática	9	6 (67)	3 (33)
Cintilografias de remoção totais positivas*	44	36 (82)	8 (18)
Segundo estudo Fase 3 (0,9 mg IM cada 72h x 3)			
Positivo para tecido residual ou câncer no leito da tireóide	41	35 (85)	6 (15)
Doença metastática	14	12 (86)	2 (14)
Cintilografias de remoção totais positivas*	55	47 (85)	8 (15)

* Dentre todos os estudos, a captação foi detectada na cintilografia de THYROGEN, mas não observada na

cintilografia após a retirada do hormônio da tireóide em 5 pacientes com tecido remanescente ou câncer no leito da tireóide.

Dentre os dois estudos clínicos, a cintilografia de THYROGEN falhou em detectar tecidos remanescentes e/ou câncer localizado no leito da tireóide em 16% (20/124) dos pacientes, nos quais foram detectados por cintilografia após a retirada do hormônio da tireóide. Em adição, THYROGEN falhou para detectar doença metastática em 24% (9/38) dos pacientes, nos quais foram detectados por cintilografia após a retirada do hormônio da tireóide.

Dosagem de tireoglobulina (Tg):

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

Em pacientes negativos para anticorpos Tg com tecido remanescente de tireóide, ou câncer como definido por uma retirada de Tg $\geq 2,5$ ng/mL, ou cintilografia positiva (após retirada do hormônio da tireóide ou após a terapia com iodo radioativo), a Tg de 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. Dentre ambos os grupos de dosagem, 45% tiveram uma Tg $\geq 2,5$ ng/mL em THST. 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) dos pacientes após 2 doses de THYROGEN e para 94% (62/66) dos pacientes após 3 doses de THYROGEN.

Dosagem de Tg de THYROGEN isolada 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-THYROGEN foi $\geq 2,5$ ng/mL em todos os 35 pacientes, enquanto que a Tg em THST foi $\geq 2,5$ ng/mL em 79% destes pacientes.

Neste mesmo grupo de 35 pacientes com doença metastática confirmada, os níveis de Tg de 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 de retirada do hormônio da tireóide nestes 6 pacientes foram 15,6 - 137 ng/mL. A cintilografia de 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 com vistas a ambos os métodos - estímulo de Tg e imagem com iodo radioativo - não foi estudada.

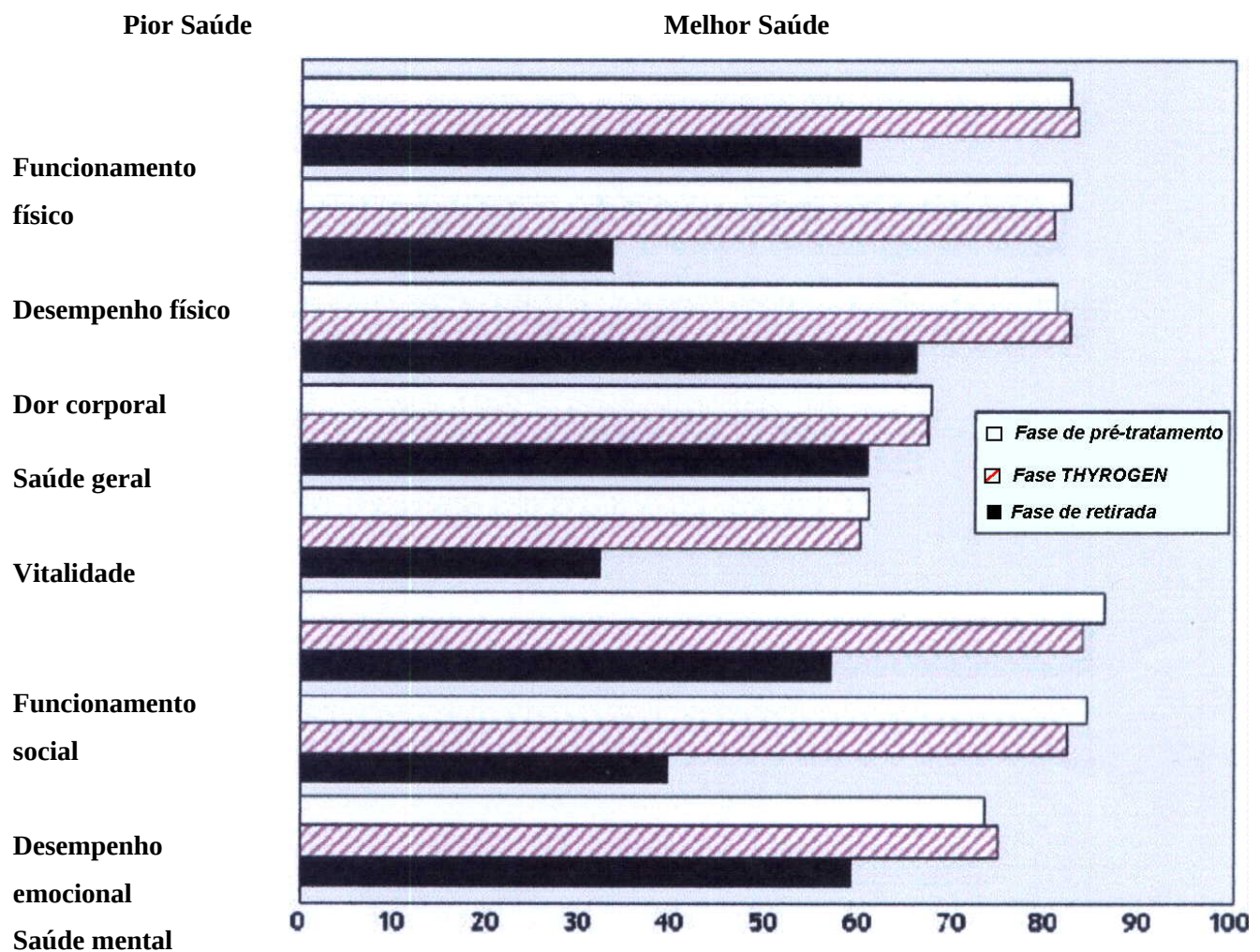
Qualidade de vida (indicação diagnóstica):

A qualidade de vida (QdV) foi medida utilizando-se o questionário SF-36 *Health Survey*, um instrumento padronizado, administrado ao paciente avaliando-se a QdV dentre oito campos, medindo ambos os parâmetros físico e mental. Após a administração de THYROGEN, foi observada uma pequena alteração basal em algum dos 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 DE PESQUISA DE SAÚDE SF-36

CAMPOS DE QUALIDADE DE VIDA

INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA



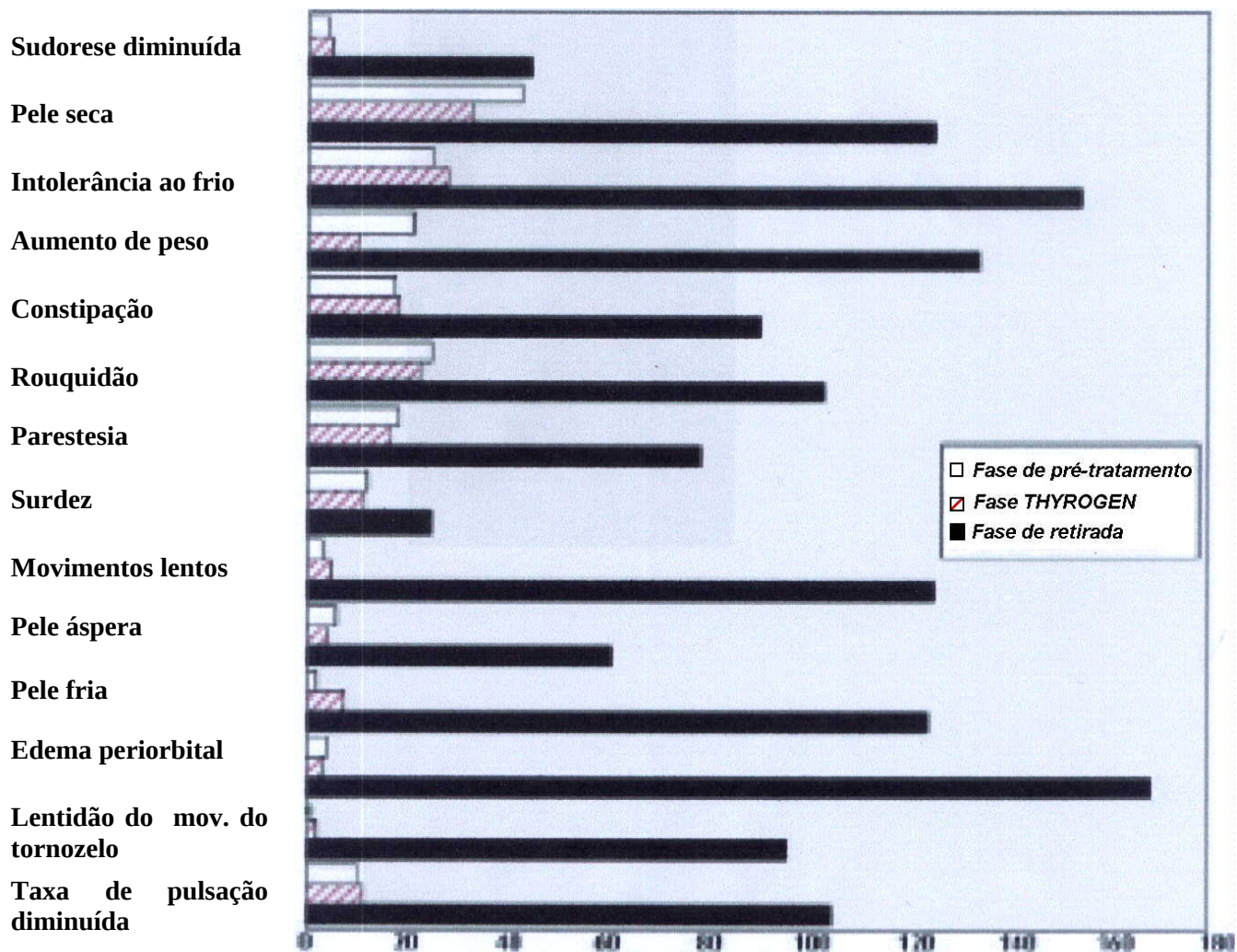
Contagem resumida

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 do tornozelo e diminuição da frequência de pulso), que acompanharam a retirada do hormônio da tireóide, tais como medidos pela escala de Billewicz. Foram observadas pioras estatisticamente significativas em todos os sinais e sintomas durante a fase de hipotireóide/retirada ($p < 0,01$).

FIGURA 2 – AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE HIPOTIREÓIDE PELA ESCALA DE BILLEWICZ
INDICAÇÃO DIAGNÓSTICA

0,9 mg de THYROGEN, q24 horas x 2 doses



Resumo da Escala de Billewicz

3. Indicações

THYROGEN (alfatirotropina) 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 (THST).

THYROGEN (alfatirotropina) 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.

4. Contra-indicações

THYROGEN não deve ser usado na gravidez e lactação, pois não existem estudos que comprovem a sua segurança nestas situações.

5. Modo de usar e cuidados de conservação (após aberto)

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. Cada frasco de THYROGEN contém 1,1 mg de alfatirotropina, 36 mg de manitol, 5,1 mg de fosfato de sódio, e 2,4 mg de cloreto de sódio.

Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, a concentração de alfatirotropina é 0,9 mg/mL. O pH da solução reconstituída é aproximadamente 7,0.

THYROGEN (alfatirotropina) é destinado para uso intramuscular na região glútea. O pó deve ser reconstituído imediatamente antes do uso com 1,2 mL de água estéril para injeção, USP. Descartar o diluente não utilizado.

Cada frasco de THYROGEN deve ser usado apenas uma vez. Cada frasco, após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, USP, deve ser inspecionado visualmente antes do uso para

a presença de material particulado ou descoloração. Quaisquer frascos com material particulado ou descoloração não devem ser usados.

THYROGEN deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C). Se necessário, a solução reconstituída pode ser refrigerada (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas, evitando-se contaminação microbiana. Proteger da luz.

Não usar após a data de validade no frasco.

6. Posologia

A dose recomendada de alfatirotropina é de duas doses de 0,9 mg administrados em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular (0,9 mg IM q24 horas x 2 doses).

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 com iodo radioativo ou tratamento, o iodo radioativo 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 de pós-terapia deve ser atrasada por alguns dias, para permitir o declínio da atividade de fundo.

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

7. Advertências e precauções gerais

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.

Devido à elevação de 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 ser sujeitos a edema local ou hemorragia focal no local destas metástases (é recomendado que o pré-tratamento com corticosteróides, antes da administração de THYROGEN, possa ser considerado nestes pacientes, nos quais a expansão do tumor local pode comprometer estruturas anatômicas vitais). Ver Seção:

Reações adversas a medicamentos para apresentações específicas locais.

Os clínicos empregam uma ampla faixa de doses de ^{131}I para obter ablação de tecidos remanescentes. Estudos publicados do uso de THYROGEN para obter ablação de tecidos remanescentes utilizaram doses de ^{131}I de 30 mCi a 110 mCi. O estudo da Genzyme (THYR-008-00) empregou $100 \text{ mCi} \pm 10\%$ em todos os pacientes. Fatores múltiplos contribuem para a decisão sobre qual dose de ^{131}I deve ser administrada para um dado paciente, tal como, o tamanho do tecido remanescente (uma função da conduta adotada pelo cirurgião) e o risco estimado para recorrência de câncer de tireóide (em função da idade do paciente, tipo de tumor primário e tamanho e extensão da doença). Doses de ^{131}I na faixa de 100 mCi ou acima obtêm ablação de tecidos remanescentes mais freqüentemente do que doses mais baixas, mas podem ser associadas mais freqüentemente a complicações do tratamento com ^{131}I , tais como, dor e inchaço na glândula salivar, boca seca persistente, olhos secos ou paladar alterado. Os clínicos devem pesar os riscos e benefícios ao selecionarem a dose 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 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 de retirada ou **CCT** pós-terapia e teste de Tg devem ser considerados.

Categoria de risco na gravidez: C

Gravidez

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 medicamento é excretado no leite humano. Cautela deve ser observada quando THYROGEN for administrado a mães que amamentam.

INFORME SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTIVER GRÁVIDA OU SE ESTIVER AMAMENTANDO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso geriátrico

Resultados de estudos controlados não indicam diferença na segurança e eficácia de THYROGEN entre pacientes adultos de 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 funcionando e/ou pacientes com doenças cardíacas (isto é, doença cardíaca valvular, cardiomiopatia, doença coronária 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 de TSH pituitário sugerem o envolvimento do fígado e dos rins. Informação obtida de dados de pós-comercialização, assim como de informação publicada (Jawa 2003, Mazzaferri 2000, Driedger

2006 e Pitoia 2006) sugerem que a eliminação de THYROGEN é significativamente menor 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 atividade de ^{131}I deve ser cuidadosamente selecionada pelo médico nuclear.

9. Interações medicamentosas

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Medicamento/medicamento

Estudos específicos de interação entre THYROGEN e outros medicamentos não foram efetuados. Em estudos clínicos, nenhuma interação foi observada entre THYROGEN e hormônios da tireóide, triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), quando administrados concomitantemente.

O uso de THYROGEN permite cintilografia com iodo radioativo enquanto os pacientes estão eutireóides em T_3 e/ou T_4 . Os dados de cinética de iodo radioativo indicam que a depuração do iodo radioativo é, aproximadamente, 50% maior enquanto eutireóides, do que durante o estado hipotireóide, 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 atividade do iodo radioativo para uso em imagem de iodo radioativo.

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 uma Tg hipotireóide $\geq 2,0$ ng/mL e/ou uma cintilografia hipotireóide (ou de diagnóstico ou de pós-terapia). Esta análise avaliou se o teste de Tg após a administração de THYROGEN melhorou a sensibilidade do diagnóstico de um teste de

Tg em pacientes com uma Tg negativa na terapia de supressão de hormônio da tireóide (THST) usando um limite de 2,0 ng/mL. Deve-se notar que os níveis de Tg-THYROGEN são, geralmente, mais baixos do que os níveis de Tg-hipotireóide 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 uma Tg hipotireóide.

O uso de THYROGEN permite cintilografia com iodo radioativo, enquanto os pacientes estão eutireóides sem T₃ e/ou T₄. Os dados de cinética de iodo radioativo indicam que a depuração do iodo radioativo é, aproximadamente, 50% maior enquanto eutireóides, do que durante o estado hipotireóide, então resultando em menor retenção de iodo no corpo na hora da imagem.

Esta diferença na depuração do iodo radioativo é causada pela diminuição da função renal no estado hipotireóide. Este fator deveria ser considerado ao se selecionar a atividade do iodo radioativo para uso em imagem de iodo radioativo.

10. Reações adversas a medicamentos

Dados de reação adversa ao medicamento foram derivados de farmacovigilância pós-comercialização e estudos clínicos. As porcentagens na tabela abaixo representam reações adversas experimentadas por 481 pacientes que participaram dos estudos clínicos de THYROGEN. 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 a tireoidectomia por câncer de tireóide bem diferenciado não diferiu do perfil de pacientes que receberam THYROGEN com objetivo diagnóstico.

As reações adversas mais comuns (> 5%) relatadas em estudos clínicos foram náusea (11,9%) e cefaléia (7,3%). As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes nos estudos combinados estão resumidas a seguir. Em alguns estudos, um mesmo paciente pode ter participado tanto na fase de eutireóide (THYROGEN) como na fase de hipotireóide (retirada).

Resumo das Reações Adversas* Durante a Fase de Eutireóide em Todos os Estudos Clínicos (≥ 1%)

Termo preferido	Fase de Eutireóide 481 pacientes n (%)
Reações Adversas Muito Comuns (≥ 10%)	
Náusea	57 (11,9%)
Reações Adversas Comuns (≥ 1% e < 10%)	
Cefaléia	35 (7,3)
Fadiga	16 (3,3)
Vômito	14 (2,9)

Vertigem	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarréia	6 (1,2)

* Reações adversas referem-se às experiências adversas que foram consideradas pelo provedor de saúde e/ou patrocinador como tendo relação causal.

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

Manifestações muito raras de hipersensibilidade ao THYROGEN, como urticária, erupções, pruridos, vermelhidão e sinais e sintomas respiratórios, foram relatadas nos campos clínicos e 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 (27 pacientes) do produto.

Expansão 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, hemiparesia, ou perda da visão ocorreram em pacientes com metástases do SNC. Dor no edema laríngeo, 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, não diferiram dos dados de reações adversas de estudos clínicos. Estas reações adversas incluem cefaléia, fadiga, vômito, vertigem, parestesia, astenia e diarréia.

11. 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 num



destes pacientes o evento foi também acompanhado por fraqueza, vertigem e dor de cabeça. O terceiro paciente experimentou náusea, vômito e ondas de calores após a dose IM de 3,6 mg. 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 mais tarde.

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

12. Armazenagem

THYROGEN deve ser armazenado em geladeira, (entre 2-8°C). Proteger da luz.

Prazo de validade

Prazo de validade do produto embalado para comercialização: 36 meses, quando conservado adequadamente. As datas de fabricação, de validade e o número do lote estão indicados na embalagem.

Não use THYROGEN após a data de validade impressa no rótulo do frasco.

Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as orientações: se necessário, a solução reconstituída pode ser conservada por até 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C, protegida da luz, evitando contaminação microbiana.

IV – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.2543.0015.001-3

Farm. Resp.: Márcia R. Moscatelli

CRF-SP 18713

Fabricado por:

Genzyme Corporation

51 New York Avenue

Framingham, MA, 01701-9322, EUA

Envasado e embalado por:



Genzyme Corporation
500 Soldiers Field Road
Allston, MA, 02134, EUA

Importado e distribuído por:

Genzyme do Brasil Ltda.
CNPJ: 68.132.950/0001-03
Rua Padre Chico, 224 - São Paulo – SP
CEP: 05008-010
Indústria Brasileira

SAC: 0800 77 123 73

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

THYROGEN é marca registrada da Genzyme Corporation.

02bTHY0109