



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TIROTROPINA ALFA
THYROGEN 0,9 mg/mL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
PB.1.303/13

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos.
Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos.

Código ATC: H01AB01.

3.1. Farmacodinamia

La tirotropina alfa (hormona recombinante estimulante del tiroides humano) es una glucoproteína heterodimérica producida mediante tecnología de ADN recombinante. Está compuesta por dos subunidades unidas por enlaces no covalentes. El ADNc codifica una subunidad alfa de 92 aminoácidos residuales que contiene dos sitios de glicosilación ligados a N, y una subunidad beta de 118 que contiene un sitio de glicosilación ligado a N. Tiene propiedades bioquímicas comparables a la hormona estimulante del tiroides (TSH) humana. La unión de la tirotropina alfa a los receptores de TSH en las células epiteliales de la tiroides estimula la captación y la organificación del yodo, así como la síntesis y liberación de tiroglobulina, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).

En pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, se realiza una tiroidectomía total o casi total. Tanto para un diagnóstico óptimo de restos tiroideos o de cáncer, mediante la toma de imágenes con yodo radioactivo o la determinación de tiroglobulina, como para el tratamiento con yodo radioactivo de restos tiroideos, se necesitan niveles séricos elevados de TSH para estimular la captación de yodo radioactivo y/o la secreción de tiroglobulina. La práctica habitual para conseguir niveles de TSH elevados en estos pacientes, ha sido la retirada de la terapia de supresión hormonal, lo cual, normalmente provoca que los pacientes experimenten signos y síntomas de hipotiroidismo. Con el empleo de Thyrogen, se consigue la estimulación necesaria para la captación de yodo radioactivo y la liberación de tiroglobulina, mientras los pacientes se mantienen eutiroideos con la supresión hormonal, evitándose de esta manera la morbilidad asociada con el hipotiroidismo.





3.2. Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de Thyrogen se estudiaron en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado después de una dosis única intramuscular de 0,9 mg. Después de la inyección, la concentración plasmática máxima obtenida fue de 116 ± 38 mU/L, produciéndose aproximadamente a las 13 ± 8 horas después de la administración. La vida media de eliminación fue de 22 ± 9 horas. Se cree que la vía principal de eliminación de la tirotropina alfa es renal y, en menor medida, la hepática.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos son limitados, pero no indican que exista un riesgo especial para el ser humano por el uso de Thyrogen.

4. INDICACIONES

Tratamiento complementario en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado que no presenten signos de metástasis, tiroidectomizados parcial o totalmente, quienes reciben ablación con iodo radiactivo.

Diagnostico complementario en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, tiroidectomizados, que se mantienen en tratamiento de supresión con hormona tiroidea (TSHT), quienes requieren el análisis y vigilancia de la tiroglobulina (Tg) sérica.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adulto

Dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa, que deberá administrarse en un intervalo de 24 horas mediante inyecciones intramuscular profunda (glúteo).

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los datos de farmacovigilancia y la información publicada sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en los pacientes con enfermedad renal terminal dependientes de diálisis, lo que causa una elevación





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

prolongada de las concentraciones de la hormona estimulante del tiroides (TSH) durante varios días tras el tratamiento. Esto puede aumentar el riesgo de cefaleas y náuseas. No se han realizado estudios sobre la utilización de pautas de dosificación alternativas, en pacientes con enfermedad renal terminal, que pudieran servir de guía para reducir la dosis de Thyrogen en este grupo de pacientes.

En pacientes con deterioro renal significativo, el médico especialista en medicina nuclear deberá seleccionar cuidadosamente la actividad de yodo radioactivo.

Insuficiencia hepática

El uso de Thyrogen en pacientes con función hepática disminuida no requiere precauciones especiales.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los resultados de ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y eficacia de Thyrogen entre los pacientes menores de 65 años y los mayores de 65 años cuando Thyrogen se usa con fines diagnósticos.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se dispone de datos sobre el uso en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) por inyección intramuscular en el glúteo.

Para la toma de imágenes o ablación con yodo radioactivo, la administración de éste debe realizarse 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía debe realizarse entre 48 y 72 horas después de la administración del yodo radioactivo, mientras que la gammagrafía tras la ablación se puede retrasar unos días más para permitir que se reduzca la actividad de fondo.

Para la determinación de tiroglobulina (Tg) sérica durante el seguimiento diagnóstico, la muestra de suero debe obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

El uso de Thyrogen junto con el análisis de tiroglobulina (Tg), durante el seguimiento de pacientes tiroidectomizados con cáncer de tiroides bien diferenciado, debe realizarse conforme a las recomendaciones oficiales

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorios)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Gripe.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: Hinchazón por la neoplasia, dolor metastásico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareos, dolor de cabeza.

Poco frecuente: Ageusia, disgeusia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Ictus, temblor.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas.

Frecuente: Vómitos.

Poco frecuente: Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: Urticaria, erupción cutánea.

Frecuencia no conocida: Prurito, hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuente: Dolor de cuello, dolor de espalda.

Frecuencia no conocida: Artralgia, mialgia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuente: Fatiga, astenia.

Poco frecuente: Síndrome pseudogripal, pirexia, escalofríos, sensación de calor.

Frecuencia no conocida: Molestias, dolor, prurito, erupción cutánea y urticaria en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Disminución de la TSH.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En ensayos clínicos, no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la adquisición de imágenes con yodo radioactivo mientras los pacientes son eutiroideos en tratamiento de supresión hormonal. Los datos sobre la cinética del yodo radioactivo indican que cuando la función renal se encuentra disminuida, su aclaramiento es aproximadamente un 50% mayor en el estado eutiroideo que en el estado hipotiroideo. Por ello, se produce una menor retención de yodo radioactivo en el organismo en el momento de la toma de imágenes. Este factor debe considerarse al seleccionar la actividad del yodo radioactivo utilizado en la toma de imágenes.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer. Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

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

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

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

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de TSH.

Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotrópina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia





y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

8.2. Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales tratados con Thyrogen. No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductora. Thyrogen en combinación con un rastreo corporal con yodo radioactivo, está contraindicado durante el embarazo, debido a la exposición del feto a una alta dosis de material radioactivo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si la tirotrópina alfa/metabolitos se excretan en la leche humana. Un riesgo para el lactante no puede ser excluido. Thyrogen no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se desconoce si Thyrogen puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Thyrogen puede reducir la capacidad de conducir o utilizar máquinas, ya que se han notificado casos de mareos y dolores de cabeza.

9. CONTRAINDICACIONES

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





10. SOBREDOSIS

10.1. Síntomas y Signos

Los datos disponibles en relación con la utilización de dosis superiores a la recomendada se limitan a los estudios clínicos y a un programa de tratamiento especial. Tres pacientes en los ensayos clínicos, y un paciente en el programa de tratamiento especial, experimentaron síntomas después de recibir dosis de Thyrogen mayores de las recomendadas. Dos pacientes tuvieron náuseas después de recibir una dosis IM de 2,7 mg, y en uno de estos pacientes, el acontecimiento también estuvo acompañado de debilidad, mareos y cefalea. El tercer paciente sufrió náuseas, vómitos y rubor después de recibir una dosis IM de 3,6 mg. En el programa de tratamiento especial, un paciente de 77 años con cáncer de tiroides metastásico que no había sido tiroidectomizado recibió 4 dosis de Thyrogen 0,9 mg durante 6 días, presentando fibrilación auricular, descompensación cardíaca e infarto de miocardio agudo 2 días más tarde.

Otro paciente más, incluido en un ensayo clínico, experimentó síntomas después de recibir Thyrogen por vía intravenosa. Este paciente recibió 0,3 mg de Thyrogen mediante una única inyección intravenosa (IV) en bolo y 15 minutos más tarde experimentó graves náuseas, vómitos, diaforesis, hipotensión y taquicardia.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis se recomienda un tratamiento que reestablezca el balance de fluidos, así como la administración de un antiemético.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2020

