

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thyrogen 0,9 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Thyrogen contiene 0,9 mg de tiotropina alfa. Después de la reconstitución, cada vial de Thyrogen contiene 0,9 mg de tiotropina alfa en 1,0 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.
Polvo liofilizado de color blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Thyrogen (tiotropina alfa) está indicado junto con la determinación sérica de tiroglobulina (Tg) con o sin toma de imágenes con yodo radioactivo, para la detección de restos tiroideos y de cáncer de tiroides bien diferenciado en pacientes tiroidectomizados en tratamiento con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tiotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo (ver sección 4.4)

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Thyrogen debe estar supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Posología

El régimen de dosificación recomendado son dos dosis de 0,9 mg de tiotropina alfa, que deberán administrarse en un intervalo de 24 horas mediante inyección intramuscular.

Población pediátrica

Dado que no se dispone de datos sobre el uso en niños, Thyrogen solo debe administrarse a niños en circunstancias excepcionales.

Pacientes de edad avanzada

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 (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

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 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.

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

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 consultar las instrucciones de reconstitución de este medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 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.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

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 tirotropina 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.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 eutiroides 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 eutiroides 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 4.3), debido a la exposición del feto a una alta dosis de material radioactivo.

Lactancia

Se desconoce si la tiotropina alfa/metabolitos se excretan en la leche humana. Un riesgo para el lactante no puede ser excluido. Thyrogen no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen con más frecuencia son las náuseas y el dolor de cabeza, que se producen en aproximadamente el 11% y el 6% de los pacientes, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas mencionadas en la tabla combinan reacciones adversas de seis ensayos clínicos prospectivos (N=481) y reacciones adversas comunicadas a Genzyme tras la comercialización de Thyrogen.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia. Según el índice de notificación, se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			gripe	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)				hinchazón por la neoplasia, dolor metastásico
Trastornos del sistema nervioso		mareos, dolor de cabeza	ageusia, disgeusia, parestesia	ictus, temblor
Trastornos cardiacos				palpitaciones
Trastornos vasculares				sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				disnea
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			urticaria, erupción cutánea	prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor de cuello, dolor de espalda	artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		fatiga, astenia	síndrome pseudogripal, pirexia, escalofríos, sensación de calor	molestias, dolor, prurito, erupción cutánea y urticaria en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias				disminución de la TSH

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado casos muy raros de hipertiroidismo o fibrilación auricular cuando se han administrado 0,9 mg de Thyrogen a pacientes con glándula tiroides intacta o parcial.

Se han comunicado manifestaciones poco frecuentes de hipersensibilidad tanto en la fase clínica como tras su comercialización. Dichas reacciones incluyeron urticaria, erupción cutánea, prurito, rubor y signos y síntomas respiratorios.

En ensayos clínicos en los que participaron 481 pacientes, ninguno de ellos desarrolló anticuerpos frente a la tirotropina alfa, ni después de la administración de una dosis única ni tras dosis repetidas del producto (27 pacientes). No se recomienda realizar los ensayos de TSH después de la administración de Thyrogen. No se puede excluir la posibilidad de que se produzcan anticuerpos que podrían afectar a los ensayos de tirotropina endógena realizados durante seguimientos regulares.

Se puede producir un aumento del tamaño del tejido tiroideo residual o metástasis después del tratamiento con Thyrogen. Esto puede provocar síntomas agudos, dependiendo de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo: se han dado casos de hemiplejía, hemiparesia o pérdida de la visión en pacientes con metástasis del SNC. También se han notificado 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 corticoesteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles en relación a 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 de edad 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 (i.v.) en bolo y 15 minutos más tarde experimentó graves náuseas, vómitos, diaforesis, hipotensión y taquicardia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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 lugares de glicosilación ligados a N, y una subunidad beta de 118 que contiene un lugar 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 del 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 eutiroides con la supresión hormonal, evitándose de esta manera la morbilidad asociada con el hipotiroidismo.

Eficacia clínica y seguridad

Uso diagnóstico

Dos estudios demostraron la eficacia y seguridad de Thyrogen para su empleo en la adquisición de imágenes con yodo radioactivo junto con la determinación de tiroglobulina sérica, para el diagnóstico de restos tiroideos y cáncer. En uno de los estudios, se examinaron dos regímenes de dosificación: 0,9 mg intramuscular cada 24 horas para dos dosis (0,9 mg x 2) y 0,9 mg intramuscular cada 72 horas para tres dosis (0,9 mg x 3). Ambos regímenes de dosificación fueron eficaces para estimular la captación de yodo radioactivo para un estudio diagnóstico de

imagen y no fueron estadísticamente diferentes de la retirada del tratamiento con hormona tiroidea. Los dos regímenes de dosificación mejoraron la sensibilidad, la fiabilidad y el valor predictivo negativo de la tiroglobulina estimulada por Thyrogen, aislada o en combinación con la adquisición de imágenes con yodo radioactivo, en comparación con los análisis realizados mientras que los pacientes continuaban recibiendo hormonas tiroideas.

En ensayos clínicos para la detección de restos tiroideos o cáncer en pacientes tiroidectomizados, usando una técnica de detección de tiroglobulina con un límite inferior de detección de 0,5 ng/ml, los niveles de tiroglobulina estimulada por Thyrogen, de 3 ng/ml, 2 ng/ml y 1 ng/ml, se correspondían con los niveles de tiroglobulina después de la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, de 10 ng/ml, 5 ng/ml y 2 ng/ml, respectivamente. En estos estudios se observó que la determinación de tiroglobulina utilizando Thyrogen para la estimulación era más sensible que el análisis con terapia de supresión hormonal. Concretamente, en un estudio de fase III con 164 pacientes, la tasa de detección de tejido de origen tiroideo tras una determinación de tiroglobulina con Thyrogen variaba entre el 73 % y el 87 %, mientras que utilizando la determinación de Tg en terapia de supresión hormonal, estaba entre el 42 % y el 62 %, para valores de corte idénticos y estándares de referencia comparables.

Se confirmó la enfermedad metastásica mediante adquisición de imágenes postratamiento o mediante biopsia de ganglios linfáticos en 35 pacientes. Los niveles de tiroglobulina estimulada por Thyrogen fueron superiores a 2 ng/ml en los 35 pacientes, mientras que la tiroglobulina en la THST fue superior a 2 ng/ml en el 79% de estos pacientes.

Estimulación preterapéutica

En un estudio comparativo en el que participaron 60 pacientes, los índices de éxito de ablación de restos tiroideos con 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) de yodo radioactivo, en pacientes con cáncer de tiroides tiroidectomizados, fueron comparables en los pacientes tratados después de retirar la terapia de supresión de hormonas tiroideas y en los pacientes tratados después de la administración de Thyrogen. Los pacientes estudiados eran adultos (> 18 años) con carcinoma diferenciado de tiroides papilar o folicular recientemente diagnosticado, lo que incluía la variante papilar-folicular, caracterizado principalmente (54 de 60) como T1-T2, N0-N1, M0 (clasificación TNM). El éxito de la ablación de restos se valoró mediante la adquisición de imágenes con yodo radioactivo y con la determinación de tiroglobulina sérica 8 ± 1 meses después del tratamiento. Los 28 pacientes (100 %) tratados después de retirar la terapia de supresión hormonal y los 32 pacientes (100 %) tratados después de administrar Thyrogen no presentaron una captación visible de yodo radioactivo en el lecho tiroideo y, si fue visible, la captación del lecho tiroideo fue $< 0,1$ % de la actividad de yodo radioactivo administrada. El éxito de la ablación de restos tiroideos también se valoró mediante el criterio del nivel de Tg sérica estimulada por Thyrogen < 2 ng/ml ocho meses después de la ablación, solo en pacientes que no habían desarrollado anticuerpos antitiroglobulina. Utilizando este criterio de Tg, tuvieron éxito en la ablación de restos tiroideos tanto el grupo en que se había retirado la terapia de supresión hormonal, 18/21 pacientes (86%), como en el grupo con tratamiento de Thyrogen, 23/24 pacientes (96%).

La calidad de vida se redujo significativamente después de la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pero se mantuvo tras cualquiera de los regímenes de dosificación de Thyrogen en ambas indicaciones.

Se llevó a cabo un estudio de seguimiento en pacientes que habían completado anteriormente el estudio inicial y se dispone de datos de 51 pacientes. El objetivo principal del estudio de seguimiento era confirmar el estado de la ablación de los restos tiroideos usando imágenes estáticas del cuello con yodo radioactivo estimulado con Thyrogen después de una mediana de seguimiento de 3,7 años (intervalo de 3,4 a 4,4 años) después de la ablación con yodo radioactivo. También se realizaron pruebas de tiroglobulina estimulada con Thyrogen.

Se siguió considerando que la ablación había tenido éxito en los pacientes si no había captación visible del lecho tiroideo con el escáner o si la captación visible era inferior a un 0,1%. Se

confirmó que todos los pacientes que se consideró que habían superado la ablación en el estudio inicial habían superado la ablación en el estudio de seguimiento. Además, ningún paciente tuvo una recurrencia definitiva durante los 3,7 años de seguimiento. En general, 48/51 pacientes (94%) no presentaron evidencias de recurrencia del cáncer, 1 paciente presentó una posible recurrencia del cáncer (aunque no estaba claro si este paciente tenía una recurrencia verdadera o un tumor persistente derivado de la enfermedad regional observada al inicio del estudio original) y 2 pacientes no pudieron ser evaluados.

Resumiendo, en el estudio pivotal y en el estudio de seguimiento, Thyrogen no fue inferior a la retirada de la hormona tiroidea en cuanto a la elevación de los niveles de TSH para la estimulación preterapéutica en combinación con yodo radioactivo para la ablación posquirúrgica de los restos de tejido tiroideo.

Dos grandes estudios prospectivos aleatorios: el estudio HiLo (Mallick) y el estudio ESTIMABL1 (Schlumberger) compararon los métodos de ablación de restos tiroideos en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado que habían sido tiroidectomizados. En ambos estudios, los pacientes se asignaron de forma aleatoria a 1 de 4 grupos de tratamiento: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, retirada del tratamiento con hormona tiroidea + 30 mCi ¹³¹I, o retirada del tratamiento con hormona tiroidea + 100 mCi ¹³¹I, y los pacientes fueron valorados unos 8 meses más tarde. El estudio HiLo asignó de forma aleatoria a 438 pacientes (estadios tumorales T1-T3, Nx, N0 y N1, M0) en 29 centros. Con valoración mediante toma de imágenes con yodo radioactivo y niveles de Tg estimulada (n = 421), los índices de éxito de la ablación fueron de aproximadamente el 86% en los cuatro grupos de tratamiento. Todos los intervalos de confianza del 95% para las diferencias se encontraban dentro de ± 10 puntos porcentuales, lo que indica, en particular, la no inferioridad de la baja a la alta actividad de yodo radioactivo. Los análisis en los pacientes T3 y N1 mostraron que estos subgrupos tuvieron los mismos buenos índices de éxito en la ablación que los pacientes de menor riesgo. El estudio ESTIMABL1 asignó 752 pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo de forma aleatoria (estadios tumorales pT1 < 1 cm y N1 o Nx, pT1 >1-2 cm y cualquier estadio N o pT2 N0, todos los pacientes M0) en 24 centros. Basado en 684 pacientes evaluables, el índice total de éxito de la ablación valorado mediante ultrasonidos del cuello y niveles de Tg estimulada fue del 92%, sin diferencias significativas estadísticamente entre los cuatro grupos.

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

Las tablas a continuación proporcionan información de seguimiento a largo plazo para los estudios ESTIMABL1 e HiLo.

Tabla 1. Tasas de recurrencia del estudio ESTIMABL1 en pacientes que recibieron dosis altas o bajas de yodo radioactivo (RAI) y en aquellos que se prepararon con Thyrogen o retirada de la hormona tiroidea (THW, por sus siglas en inglés).

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Número total de pacientes con recurrencia (5,4 años)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Actividad baja del RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Actividad alta del RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

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

Tabla 2. Tasas de recurrencia del estudio HiLo en pacientes que recibieron dosis altas o bajas de RAI

	Dosis baja de actividad del RAI (1,1 GBq)	Dosis alta de actividad del RAI (3,7 GBq)
Número total de pacientes con recurrencia	11	10
Tasa de recurrencia (3 años)	1,5%	2,1%
Tasa de recurrencia (5 años)	2,1%	2,7%
Tasa de recurrencia (7 años)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% IC 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabla 3. Tasas de recurrencia del estudio HiLo en pacientes que se prepararon para la ablación con Thyrogen o la retirada de la hormona tiroidea

	Thyrogen	Retirada de la hormona tiroidea (THW)
Número total de pacientes con recurrencia	13	8
Tasa de recurrencia (3 años)	1,5%	2,1%
Tasa de recurrencia (5 años)	2,1%	2,7%
Tasa de recurrencia (7 años)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% IC 0,67 – 3,91], p=0,28

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

En resumen, estos estudios apoyan la eficacia de la actividad baja de yodo radioactivo más tirotropina alfa (con exposición a la radiación reducida). La tirotropina alfa no fue inferior a la retirada de la hormona tiroidea para la estimulación preterapéutica en combinación con yodo radioactivo para la ablación posquirúrgica de los restos de tejido tiroideo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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.

5.3 Datos preclínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato
Fosfato de sodio dibásico, heptahidrato
Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser administrado mezclado con otros medicamentos en la misma inyección.

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados

3 años.

Periodo de validez tras la reconstitución.

Se recomienda inyectar la solución de Thyrogen antes de que transcurran tres horas. La solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, protegida de la luz y evitando la contaminación bacteriana.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Mantener el vial dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Thyrogen se presenta en viales de vidrio transparentes de Tipo I de 5 ml. El sistema de cierre está formado por tapones de caucho butílico siliconados, provistos a su vez de tapa con cierre "flip-off" inviolable. Cada vial de Thyrogen contiene 1,1 mg de tirotropina alfa. Después de la reconstitución con 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables, se extrae 1,0 ml de solución (equivalente a 0,9 mg de Thyrogen) y se administra al paciente.

Para proporcionar un volumen suficiente que permita una administración precisa, cada vial de Thyrogen se formula para que tenga un exceso de volumen total de 0,2 ml.

Presentaciones: uno o dos viales por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El polvo para solución inyectable tiene que reconstituirse con agua para preparaciones inyectables. Solo se requiere un vial de Thyrogen por inyección. Cada vial de Thyrogen es para un solo uso.

Empleo de una técnica aséptica

Añadir 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables al vial que contiene el polvo de Thyrogen. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el contenido. No agitar la solución. Cuando el polvo esté disuelto, el volumen total del vial será de 1,2 ml. El pH de la solución de Thyrogen es de aproximadamente 7,0.

Inspeccionar visualmente la solución de Thyrogen en cada vial para detectar la presencia de partículas extrañas y alteraciones del color. La solución de Thyrogen debe ser transparente e incolora. No utilizar los viales que contengan partículas extrañas, que presenten turbidez o alteración del color.

Extraer 1,0 ml de la solución de Thyrogen del vial. Esto equivale a 0,9 mg de tiotropina alfa.

Thyrogen no contiene conservantes. Desechar inmediatamente la solución no utilizada. Ningún requerimiento especial para su eliminación.

La solución de Thyrogen debe inyectarse dentro de las tres horas siguientes a su reconstitución, aunque conservará su estabilidad química hasta 24 horas, si se mantiene en el frigorífico (entre 2°C y 8°C). Es importante tener en cuenta que la seguridad microbiológica dependerá de las condiciones de asepsia utilizadas durante la preparación de la solución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/122/001
EU/1/99/122/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 Marzo 2000
Fecha de la última renovación: 9 Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.