

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 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.

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 Sanofi 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 tiroidea 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 tirotrópina 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 tirotrópina 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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 tiotropina alfa (con exposición a la radiación reducida). La tiotropina 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 tiotropina 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.

Período 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 tirotropina 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

Sanofi 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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 y 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR - ENVASE DE 1 VIAL
CARTONAJE EXTERIOR - ENVASE DE 2 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thyrogen 0,9 mg polvo para solución inyectable.
tirotropina alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 0,9 mg/ml de tirotropina alfa cuando se reconstituye con 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Manitol

Fosfato de sodio monobásico, monohidrato

Fosfato de sodio dibásico, heptahidrato

Cloruro de sodio

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para solución inyectable

2 viales de polvo para solución inyectable equivalen a dos dosis que deben administrarse con un intervalo de 24 horas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para inyección intramuscular.

Solo se debe extraer 1 ml que equivale a 0,9 mg de tirotropina alfa.

Administrar dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Mantener el vial dentro de su envase de cartón.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Para un solo uso.
Se debe desechar cualquier solución no utilizada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Thyrogen 0,9 mg polvo para solución inyectable.
tirotropina alfa
Vía intramuscular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

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

Sanofi B.V. – NL

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Thyrogen 0,9 mg polvo para solución inyectable

Tirotropina alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Thyrogen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Thyrogen
3. Cómo usar Thyrogen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Thyrogen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Thyrogen y para qué se utiliza

Thyrogen contiene el principio activo tirotropina alfa. Thyrogen es una hormona estimulante tiroidea (TSH) humana fabricada mediante procesos de biotecnología.

Thyrogen se utiliza para la detección de ciertos tipos de cáncer de tiroides en pacientes tiroidectomizados mantenidos con hormonas tiroideas. Uno de los efectos es que estimula a cualquier tejido tiroideo restante para que capte el yodo, lo cual es importante para la toma de imágenes con yodo radioactivo. También estimula la producción de tiroglobulina y hormonas tiroideas si hay algún tejido tiroideo residual. Estas hormonas se pueden medir en la sangre.

Thyrogen también se usa con el tratamiento con yodo radioactivo para eliminar (ablacionar) los restos del tejido tiroideo después de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea (remanentes) en pacientes que no tienen crecimientos secundarios (metástasis) y que están recibiendo la hormona tiroidea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Thyrogen

No use Thyrogen:

- si es alérgico a la hormona estimulante tiroidea (TSH) bovina o humana o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Thyrogen:

- si tiene enfermedad renal que requiera diálisis; su médico decidirá cuánto Thyrogen debe administrarle, ya que puede que tenga más probabilidades de sufrir dolor de cabeza y náuseas.
- si su función renal está disminuida; su médico decidirá la cantidad de yodo radioactivo que se le ha de administrar.
- si su función hepática está disminuida; todavía podrá seguir recibiendo Thyrogen.

Efecto sobre el crecimiento de tumores

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado casos de crecimiento tumoral durante la retirada de las hormonas tiroideas para procedimientos diagnósticos. Se pensó que este hecho estaba relacionado con los niveles elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) durante un período más largo. Es posible que Thyrogen también pueda causar el crecimiento del tumor. Esto no se vio en los ensayos clínicos.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con crecimiento de tumores secundarios (metástasis) pueden experimentar una hinchazón local o hemorragia en el lugar donde se encuentran dichas metástasis, que pueden aumentar de tamaño. Si las metástasis están presentes en espacios estrechos, p. ej.: intracerebrales (en el cerebro) o en la médula espinal, los pacientes pueden experimentar síntomas que pueden manifestarse rápidamente, como parálisis parcial que afecta a un lado del cuerpo (hemiparesia), problemas respiratorios o pérdida de visión.

Su médico decidirá si usted pertenece a uno de los grupos específicos de pacientes en los que hay que considerar un tratamiento previo con corticosteroides (por ejemplo, si tiene crecimiento de tumores secundarios en el cerebro o la médula espinal). Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

Niños

Debido a la falta de datos en el uso de Thyrogen en niños, Thyrogen se debe dar a niños solo en circunstancias excepcionales.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario tomar ninguna precaución especial para pacientes de edad avanzada. Sin embargo, si la glándula tiroides no ha sido extirpada por completo y además sufre de cardiopatía, su médico le ayudará a decidir si debe recibir Thyrogen.

Otros medicamentos y Thyrogen

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se conocen interacciones medicamentosas con Thyrogen y las hormonas tiroideas que pudiera estar tomando.

Su médico determinará la actividad exacta de yodo radioactivo que se debe usar para la toma de imágenes, teniendo en consideración el hecho de que continúa tomando hormonas tiroideas.

Embarazo y lactancia

No tome Thyrogen si está embarazada. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Thyrogen no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia. No debe reanudarse la lactancia hasta que el médico se lo indique.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden sentir mareos o dolores de cabeza después de la administración de Thyrogen que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Thyrogen contiene sodio

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

3. Cómo usar Thyrogen

Un médico o enfermera le inyectará su medicamento.

Su tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en cáncer de tiroides. El polvo de Thyrogen tiene que disolverse en agua para preparaciones inyectables. Solo se requiere un vial de Thyrogen por inyección. Thyrogen solo se debe administrar en las nalgas. Esta solución nunca se debe inyectar en una vena. Thyrogen no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma inyección.

La dosis recomendada de Thyrogen consiste en dos dosis administradas con un intervalo de 24 horas entre sí. Su médico o enfermera le inyectará 1,0 ml de la solución de Thyrogen.

Para la extirpación (ablación) o toma de imágenes con yodo radioactivo, su médico le administrará el yodo radioactivo 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La exploración diagnóstica se debe realizar de 48 a 72 horas después de la administración del yodo radioactivo (de 72 a 96 horas después de la última inyección de Thyrogen). La exploración posterior al tratamiento podría posponerse unos días para permitir que se reduzca la radiactividad general.

Para el análisis de tiroglobulina (Tg), su médico o enfermera le tomarán una muestra de suero 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

Uso en niños

El médico de su hijo le ayudará a decidir si se debe administrar Thyrogen a su hijo.

Si usa más Thyrogen del que debe

Los pacientes que recibieron demasiado Thyrogen accidentalmente han descrito náuseas, debilidad, mareos, dolor de cabeza, vómitos y rubor.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado los siguientes efectos con Thyrogen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- vómitos
- fatiga
- mareos
- dolor de cabeza
- debilidad

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sensación de calor
- ronchas (urticaria)
- erupción cutánea
- síntomas gripales

- fiebre
- escalofríos
- dolor de espalda
- diarrea
- sensación de picor u hormigueo (parestesia)
- dolor de cuello
- falta del sentido del gusto (ageusia)
- alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- gripe

No conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- hinchazón del tumor
- dolor (incluyendo dolor en el lugar de las metástasis (crecimiento de tumores secundarios))
- temblor
- ictus
- palpitaciones
- rubor
- falta de aliento
- picor (prurito)
- sudoración excesiva
- dolor muscular o articular
- reacciones en la zona de inyección (incluyendo: enrojecimiento, molestia, picor, dolor o escozor locales y erupción cutánea con picor)
- TSH baja
- hipersensibilidad (reacciones alérgicas), estas reacciones incluyen ronchas (urticaria), picor, rubor, dificultad al respirar y erupción cutánea.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de **hipertiroidismo** (aumento de la actividad de la glándula tiroides) o de **fibrilación atrial** cuando se ha administrado Thyrogen a pacientes que no han sufrido una extirpación total o parcial de la glándula tiroides.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Thyrogen

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

Se recomienda que Thyrogen sea inyectado dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. 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.

No utilizar este medicamento si observa partículas extrañas, turbidez o alteración del color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües, ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Thyrogen

- El principio activo es tirotropina alfa.

Cada vial contiene 0,9 mg de tirotropina alfa cuando es reconstituido con 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Solo se debe extraer 1ml igual a 0,9 mg de tirotropina alfa.

- Los demás componentes son:

Manitol

Fosfato de sodio monobásico, monohidrato

Fosfato de sodio dibásico, heptahidrato

Cloruro de sodio.

Thyrogen contiene sodio, ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo para solución inyectable. Polvo liofilizado de color blanquecino.

Presentaciones: Envases de uno y dos viales de Thyrogen.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Ámsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel: aus dem Ausland:+49 69 305 21 131

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

Italia

Sverige

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

La dosis recomendada de Thyrogen son dos inyecciones intramusculares de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas con un intervalo de 24 horas.

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.

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 tirotropina alfa.

Thyrogen no contiene conservantes. Desechar inmediatamente la solución no utilizada. Sin requerimientos especiales para su eliminación.

La solución debe inyectarse durante las tres horas siguientes a su reconstitución. 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. Es importante tener en cuenta que la seguridad microbiológica dependerá de las condiciones de asepsia utilizadas durante la preparación de la solución.