

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thyrogen 0,9 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de Thyrogen contém um valor nominal de 0,9 mg de tirotropina alfa. Após reconstituição, cada frasco para injetáveis de Thyrogen contém 0,9 mg de tirotropina alfa em 1,0 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.
Pó liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado na determinação da tiroglobulina (Tg) sérica, com ou sem associação a cintigrafia corporal com radio-iodo, com o objetivo de detetar tecido tiroideu residual e persistência ou recidiva de carcinoma diferenciado da tiroide em doentes submetidos a tiroidectomia e mantidos sob terapêutica de supressão hormonal da tiroide (THST).

Doentes com carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco, com níveis não detetáveis de Tg sérica quando medicados com THST e sem aumento dos níveis de Tg após estimulação pela rhTSH podem ser seguidos efetuando o doseamento dos níveis de Tg após estimulação pela rhTSH.

Thyrogen é indicado para a estimulação pré-terapêutica em combinação com uma dose de radio-iodo entre 30 mCi (1,1 GBq) e 100 mCi (3,7 GBq), para ablação de tecido tiroide remanescente em doentes que foram submetidos a tiroidectomia total ou quase total, para cancro da tiroide bem diferenciado e que não apresentem evidência de cancro da tiroide metastático à distância (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deverá ser supervisionada por médicos com experiência em carcinoma da tiroide.

Posologia

O regime posológico recomendado é de duas doses de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas por injeção intramuscular, com um intervalo de 24 horas.

População pediátrica

Devido a dados insuficientes sobre a utilização de Thyrogen em crianças, este produto só deverá ser administrado a crianças em circunstâncias excepcionais.

Idosos

Os resultados de ensaios controlados indicam que não existem diferenças na segurança e eficácia de Thyrogen entre doentes adultos com idade inferior a 65 anos e aqueles com idade superior a 65 anos, quando Thyrogen é utilizado para fins de diagnóstico.

Não é necessário o ajuste da dose nos idosos (ver secção 4.4).

Doentes com disfunção renal/hepática

A informação da vigilância pós-comercialização, bem como da informação publicada, sugere que a eliminação de Thyrogen é significativamente mais lenta nos doentes com insuficiência renal em fase terminal dependente de diálise, resultando na elevação prolongada dos níveis da hormona estimuladora da tiroide (TSH) durante vários dias após o tratamento. Isso poderá conduzir a risco aumentado de cefaleia e náusea. Não existem estudos de regimes posológicos alternativos de Thyrogen em doentes com insuficiência renal terminal para orientar a redução da dose nesta população.

Em doentes com insuficiência renal significativa, a atividade de rádio-iodo deve ser cuidadosamente selecionada pelo especialista de medicina nuclear.

A utilização de Thyrogen em doentes com disfunção hepática não requer cuidados especiais.

Modo de administração

Após reconstituição com água para injetáveis, deverá ser administrado 1,0 ml de solução (0,9 mg de tirotropina alfa) por injeção intramuscular na nádega. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Para efetuar cintigrafias corporais ou ablação, a administração de rádio-iodo deverá ser feita 24 horas após a última injeção de Thyrogen. A cintigrafia para diagnóstico deverá ser realizada 48 a 72 horas após a administração de rádio-iodo, enquanto que a cintigrafia pós-ablação pode ser adiada mais uns dias para permitir que a atividade anterior diminua.

Na determinação da tiroglobulina (Tg) sérica para seguimento do diagnóstico, a amostra de soro deverá ser colhida 72 horas após a última injeção de Thyrogen.

No seguimento de doentes com carcinoma diferenciado da tiroide, após tiroidectomia, a utilização de Thyrogen na determinação da Tg deve estar em conformidade com as normas orientadoras oficiais.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à hormona de estimulação da tiroide, bovina ou humana, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

O Thyrogen não deve ser administrado por via endovenosa.

Quando utilizado como uma alternativa à suspensão da terapêutica hormonal, a combinação de cintigrafia corporal com radio-iodo com a determinação da Tg após administração de Thyrogen, assegura uma maior sensibilidade na deteção de tecido tiroideu residual e de persistência ou recidiva de carcinoma diferenciado da tiroide. Com Thyrogen podem ocorrer resultados falsamente negativos. Se persistir uma suspeita elevada de existência de doença metastática, deve considerar-se a hipótese de recolher nova amostra para determinação da Tg e de efetuar nova cintigrafia corporal.

A presença de anticorpos contra a Tg (Tg Ab) pode acontecer em 18-40% dos doentes com carcinoma diferenciado da tiroide podendo causar o aparecimento de resultados falsamente negativos nas determinações da Tg sérica. Portanto, é necessário efetuar os doseamentos dos TgAb e da Tg.

Deve fazer-se uma avaliação cuidadosa das relações de benefício-risco quanto à administração de Thyrogen a doentes idosos de alto risco que apresentem doença cardíaca (por ex. doença cardíaca valvular, cardiomiopatia, doença arterial coronária e taquiarritmia anterior ou atual incluindo a fibrilhação auricular) e que não tenham sido submetidos a tiroidectomia.

Sabe-se que Thyrogen causa um aumento transitório mas significativo na concentração sérica de hormona tiroide quando administrado a doentes que ainda tenham uma quantidade substancial tecido da tiroide in situ. Por conseguinte, deve ter-se cautela em doentes com quantidades significativas de tecido tiroide residual.

Efeito sobre o crescimento e/ou tamanho tumoral:

Nos doentes com carcinoma da tiroide, os vários casos de estimulação de crescimento tumoral, detetado durante a suspensão da terapêutica de supressão hormonal da tiroide para proceder a exames de diagnóstico, foram atribuídos à manutenção prolongada de níveis elevados da TSH.

Existe a possibilidade teórica de que o Thyrogen, tal como a suspensão da hormona tiroideia, possa induzir um crescimento tumoral. Nos ensaios clínicos com tirotropina alfa, que produz um aumento de curta duração nos níveis séricos de TSH, não foi referido qualquer caso de crescimento tumoral.

Devido à elevação dos níveis de TSH após a administração de Thyrogen - em casos com carcinoma metastático da tiroide, especialmente quando localizado em espaços confinados, tais como o cérebro, medula espinal e órbita, ou com infiltração no pescoço - podem surgir edema ou hemorragia focal no local onde se encontram estas metástases, resultando num aumento do tumor. Isto pode conduzir a sintomas agudos, que dependem da sua localização anatómica, por ex., hemiplegia, hemiparesia e perda de visão em doentes com metástases no SNC. Após a administração de Thyrogen também foram notificados casos de edema da laringe, dificuldades respiratórias que exigiram traqueotomia e dor no local da metástase. Recomenda-se que se considere o pré-tratamento com corticoides nos casos em que a expansão local do tumor possa comprometer estruturas anatómicas vitais.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação entre Thyrogen e outros medicamentos. Nos ensaios clínicos, não foram observadas interações entre Thyrogen e a terapêutica com as hormonas da tiroide - triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) - quando administrados simultaneamente.

A utilização de Thyrogen permite a realização de cintigrafias corporais com radio-iodo em eutiroidismo, mantendo a terapêutica de supressão hormonal da tiroide. Dados sobre a cinética do radio-iodo indicam que a sua eliminação é aproximadamente 50% superior em eutiroidismo comparativamente ao hipotiroidismo quando a função renal está reduzida, resultando numa menor retenção de radio-iodo no organismo aquando da obtenção de imagens. Este fator deve ser considerado quando se seleciona a atividade do radio-iodo a utilizar na cintigrafia corporal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram efetuados estudos de reprodução animal utilizando Thyrogen.

Não se sabe se o Thyrogen pode causar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida ou se o Thyrogen pode afetar a capacidade reprodutiva.

Devido à consequente exposição do feto a uma elevada dose de matéria radioativa, o Thyrogen em

combinação com a cintigrafia corporal com radio-iodo de diagnóstico está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se os metabolitos de tiotropina alfa são excretados no leite humano. Não pode ser excluído o risco para o lactente. Não utilizar Thyrogen enquanto estiver a amamentar.

Fertilidade

Não se sabe se o Thyrogen pode afetar a fertilidade nos seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Thyrogen pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificadas tonturas e dores de cabeça.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados são náuseas e cefaleias, que ocorrem em aproximadamente 11% e 6% dos doentes, respetivamente.

Lista tabelada de reacções adversas

As reacções adversas mencionadas no quadro combinam as reacções adversas nos seis ensaios clínicos prospetivos (N=481) e os efeitos indesejáveis notificados à Sanofi após o licenciamento do Thyrogen.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Os efeitos notificados são classificados como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e Infestações			gripe	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)				edema da neoplasia dores metastáticas
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, dores de cabeça	ageusia, disgeusia, parestesia	AVC, tremores
Cardiopatias				palpitações
Vasculopatias				afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				dispneia
Doenças gastrointestinais	náuseas	vómitos	diarreia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Urticária, erupção cutânea	Prurido, hiperhidrose

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			dor na cervical, dor lombar	Artralgia, mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, astenia	Sintomas gripais, febre, calafrios, sensação de calor	Desconforto, dor, prurido, erupção cutânea e urticária no local da injeção
Exames complementares de diagnóstico				Diminuição da TSH

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Foram observados casos muito raros de hipertiroidismo ou de fibrilhação auricular ao administrar 0,9 mg de Thyrogen a doentes com presença parcial ou total da glândula tiroide.

As manifestações de hipersensibilidade foram notificadas com pouca frequência tanto no contexto de ensaios clínicos como pós-comercialização. Estas reacções consistiram em urticária, exantema cutâneo, prurido, rubor e sinais e sintomas respiratórios.

Em ensaios clínicos envolvendo 481 doentes, nenhum doente desenvolveu anticorpos contra a tiotropina alfa quer após utilização única quer após utilização repetida e limitada (27 doentes) do medicamento. Não é recomendada a realização de doseamentos de TSH após a administração de Thyrogen. Não se pode excluir a hipótese de ocorrência de anticorpos que possam interferir com a determinação da TSH endógena realizadas durante os follow-up regulares.

Após o tratamento com Thyrogen, pode ocorrer aumento do tecido residual da tiroide ou das metástases. Isto pode levar à ocorrência de sintomas agudos, que dependerão da localização anatómica do tecido. Por exemplo, ocorreram hemiplegia, hemiparesia ou perda de visão em doentes com metástases no SNC. Após a administração de Thyrogen também foram notificados casos de edema da laringe, dificuldades respiratórias que exigiram traqueotomia e dor no local da metástase. Recomenda-se que se considere a pré-medicação com corticoides nos casos em que a expansão local do tumor possa comprometer estruturas anatómicas vitais.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)

4.9 Sobredosagem

Os dados sobre exposição, acima da dose recomendada, são limitados a estudos clínicos e a um programa de tratamento especial. Três doentes a participarem em ensaios clínicos, e um doente no programa de tratamento especial experimentaram sintomas após terem-lhes sido administradas doses de Thyrogen superiores às doses recomendadas. Dois doentes sentiram náuseas após ter-lhes sido administrada uma dose de 2,7 mg IM, e num destes doentes, o efeito foi também acompanhado por fraqueza, tonturas e cefaleias. O terceiro doente experimentou náuseas, vômitos e rubor após ter-lhe sido administrada uma dose de 3,6 mg IM. No programa de tratamento especial, um doente de 77 anos de idade com um carcinoma metastático da tiroide, que ainda não tinha efetuado tiroidectomia, recebeu 4 doses de 0,9 mg de Thyrogen ao longo de 6 dias, desenvolveu fibrilhação auricular, descompensação cardíaca e enfarte do miocárdio fatal, 2 dias mais tarde.

Outro doente participante num ensaio clínico sentiu efeitos após ter recebido Thyrogen por via endovenosa. Este doente recebeu 0,3 mg de Thyrogen como um único bolus endovenoso e após 15 minutos sentiu graves náuseas, vômitos, diaforese, hipotensão e taquicardia.

O tratamento sugerido em caso de sobredosagem é o restabelecimento do equilíbrio de fluidos, podendo considerar-se a administração de um antiemético.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas, hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos, código ATC: H01AB01

Mecanismo de ação

A tirotropina alfa (hormona estimuladora da tiroide humana recombinante) é uma glicoproteína heterodimérica produzida pela tecnologia do ADN recombinante. É constituída por duas subunidades ligadas de forma não covalente. Os cADN's codificam uma subunidade alfa de 92 resíduos de aminoácidos contendo dois locais de glicosilação amina e uma subunidade beta de 118 resíduos contendo um local de glicosilação amina. Possui propriedades bioquímicas comparáveis à hormona estimuladora da tiroide (TSH) humana endógena. A associação da tirotropina alfa com os recetores da TSH nas células epiteliais da tiroide estimula a captação de iodo e a sua organificação, bem como a síntese e libertação de tiroglobulina, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4).

Em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide, é efetuada uma tiroidectomia quase total ou mesmo total. Para um diagnóstico eficaz dos resíduos da tiroide ou de carcinoma da tiroide, através da produção de imagens por radio-iodo ou do doseamento da tiroglobulina, e para a terapêutica dos resíduos da tiroide com radio-iodo, é necessário um nível sérico de TSH elevado para estimular a captação de radio-iodo e/ou a libertação de tiroglobulina. A abordagem padrão para atingir níveis de TSH elevados tem sido retirar os doentes da terapêutica de supressão hormonal da tiroide (THST), o que geralmente faz com que os doentes tenham os sinais e os sintomas próprios do hipotiroidismo.

Com a utilização de Thyrogen, a estimulação de TSH necessária à captação de radio-iodo e à libertação de tiroglobulina é atingida quando os doentes são mantidos em estado de eutiroidismo com a THST, evitando assim a morbilidade associada ao hipotiroidismo.

Eficácia e segurança clínicas

Uso diagnóstico

A eficácia e segurança do Thyrogen para utilização na determinação da tiroglobulina sérica juntamente com a cintigrafia corporal com radio-iodo, para o diagnóstico de tecido tiroideu residual e de persistência ou recidiva de carcinoma diferenciado da tiroide, foi demonstrada em dois estudos. Num dos estudos foram examinados dois regimes: 0,9 mg por via intramuscular com intervalo de 24 horas entre as duas doses (0,9 mg x 2) e 0,9 mg por via intramuscular com intervalos de 72 horas entre as três doses (0,9 mg x 3). Ambos os regimes de dosagem foram eficazes, não sendo diferentes em termos estatísticos da suspensão da terapêutica hormonal, na estimulação da captação de radio-iodo para a produção de imagens de diagnóstico. Ambos os regimes de dosagem melhoraram a sensibilidade, precisão e valor preditivo negativo da determinação da tiroglobulina estimulada por Thyrogen, isoladamente ou em combinação com a cintigrafia corporal com radio-iodo, quando comparados com as análises efetuadas enquanto os doentes permaneciam na terapêutica de supressão hormonal da tiroide.

Em ensaios clínicos, em doentes tiroidectomizados, para avaliação da deteção de tecido tiroideu residual e de persistência ou recidiva de carcinoma diferenciado da tiroide utilizando um método de doseamento da tiroglobulina com um nível inferior de deteção de 0,5 ng/ml, os níveis de tiroglobulina

estimulados por Thyrogen foram de 3 ng/ml, 2 ng/ml e 1 ng/ml, correspondendo aos níveis de tiroglobulina após suspensão da terapêutica de supressão hormonal da tireoide de 10 ng/ml, 5 ng/ml e 2 ng/ml, respetivamente. Nestes estudos descobriu-se, também, que a determinação da tiroglobulina com Thyrogen era mais sensível do que as determinações da tiroglobulina mantendo a THST. Especificamente, num estudo de Fase III em que estiveram envolvidos 164 doentes, a taxa de deteção de tecido de origem tiroideia após doseamento da tiroglobulina com Thyrogen situou-se entre 73-87%, ao passo que, o doseamento da tiroglobulina com THST situou-se entre 42-62% relativamente aos mesmos valores limite e padrões de referência.

A doença metastática foi confirmada através de cintigrafia corporal após tratamento com radio-iodo ou por biópsia dos gânglios linfáticos em 35 doentes. Os níveis de tiroglobulina estimulados por Thyrogen foram superiores a 2 ng/ml nos 35 doentes, enquanto que a tiroglobulina com THST foi superior a 2 ng/ml em 79% destes doentes.

Estimulação pré-terapêutica

Num estudo comparativo envolvendo 60 doentes de baixo risco com carcinoma da tireoide tireoidectomizados, as taxas de ablação bem sucedida do tecido tireoide remanescente, utilizando 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) de radio-iodo, foram comparáveis entre os doentes tratados após suspensão da hormona tiroideia e os doentes tratados após a administração de Thyrogen. Os doentes estudados eram adultos (>18 anos de idade), com diagnóstico recente de carcinoma diferenciado da tireoide - papilar ou folicular, incluindo a variante papilar-folicular, caracterizada principalmente (54 em 60) como T1-T2, N0-N1, M0 (classificação TNM). O êxito da ablação dos resíduos da tireoide foi avaliado por imagiologia com radio-iodo e por análise da tiroglobulina sérica 8 \pm 1 meses após o tratamento. Os 28 doentes (100%) tratados após suspensão da THST e os 32 doentes (100%) tratados após a administração de Thyrogen não apresentaram qualquer captação visível de radio-iodo no leito da tireoide ou, se visível, a captação no leito da tireoide foi $<0,1\%$ da atividade de radio-iodo administrada.

O êxito da ablação dos resíduos da tireoide foi também avaliado, apenas em doentes que não apresentavam anticorpos de interferência anti-Tg, pela comprovação do nível de Tg sérica <2 ng/ml após estimulação com Thyrogen, oito meses após a ablação. Utilizando-se este critério de Tg, 18/21 doentes (86%) e 23/24 doentes (96%) tiveram uma ablação bem sucedida dos resíduos da tireoide nos grupos de suspensão da THST e de tratamento com Thyrogen, respetivamente.

A qualidade de vida ficou significativamente reduzida após suspensão da terapêutica de supressão hormonal da tireoide, mas manteve-se inalterada após qualquer um dos regimes de dosagem com Thyrogen, em ambas as indicações.

Conduziu-se um estudo de seguimento em doentes que tinham concluído o estudo inicial e existem dados disponíveis para 51 pacientes. O principal objetivo do estudo de seguimento consistiu em confirmar esse estado de ablação da tireoide residual utilizando imagiologia estática do pescoço com Thyrogen e estimulação por radio-iodo, após uma mediana de seguimento de 3,7 anos (intervalo entre 3,4 a 4,4 anos) no seguimento da ablação por radio-iodo. Também se realizaram análises à tiroglobulina após estimulação com Thyrogen.

Os doentes foram ainda considerados como tendo uma ablação bem sucedida caso não houvesse captação do leito da tireoide no exame ou, caso visível, a captação fosse inferior a 0,1%. Todos os doentes que foram considerados como tendo realizado uma ablação no estudo inicial foram confirmados como tendo realizado uma ablação no estudo de seguimento. Além disso, nenhum doente apresentou uma recorrência definitiva durante os 3,7 anos de seguimento. Globalmente, 48/51 doentes (94%) não apresentaram evidência de recorrência de cancro, 1 doente teve uma possível recorrência do cancro (ainda que não fosse claro se este doente apresentava uma verdadeira recorrência ou tumor persistente da doença regional verificada no início do estudo original) e 2 doentes não puderam ser avaliados.

Em resumo, no estudo principal e no respetivo estudo de seguimento, Thyrogen foi não-inferior à suspensão de hormona tiroide para a elevação dos níveis de TSH na estimulação pré-terapêutica em combinação com radio-iodo para ablação pós-cirúrgica de resíduos de tecido da tireoide.

Dois grandes estudos, prospectivos e aleatorizados, o estudo HiLo (Mallick) e o estudo ESTIMABL1 (Schlumberger), compararam métodos de ablação dos resíduos da tiroide em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide submetidos a tiroidectomia. Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos aleatoriamente a 1 de 4 grupos de tratamento: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, supressão da terapêutica com hormonas da tiroide + 30 mCi ¹³¹I ou supressão da terapêutica com hormonas da tiroide + 100 mCi ¹³¹I, e os doentes foram avaliados cerca de 8 meses depois. O estudo HiLo recrutou aleatoriamente 438 doentes (estádios tumorais T1-T3, Nx, N0 e N1, M0) em 29 centros. Conforme avaliado através de cintigrafia corpo95%ral com radio-iodo e nível de Tg estimulada (n = 421), as taxas de sucesso de ablação foram de aproximadamente 86% em todos os quatro grupos de tratamento. Todos os intervalos de confiança de 95% para as diferenças estavam dentro de ± 10 pontos percentuais, indicando em particular a não inferioridade da actividade baixa em comparação com a atividade elevada de iodo radioativo. As análises dos doentes T3 e dos doentes N1 indicaram que estes sub-grupos alcançaram taxas de sucesso de ablação igualmente boas, tal como os doentes de mais baixo risco. O estudo ESTIMABL1 recrutou aleatoriamente 752 doentes com carcinoma da tiroide de baixo risco (estádios tumorais pT1 < 1 cm e N1 ou Nx, pT1 >1-2 cm, e qualquer estadio N, ou pT2 N0, todos os doentes M0) em 24 centros. Com base em 684 doentes avaliáveis, a taxa de sucesso geral de ablação, avaliada por ecografia cervical e nível de Tg estimulada, foi de 92% sem diferenças estatisticamente significativas entre os quatro grupos.

Para o estudo ESTIMABL1, 726 (97%) dos 752 doentes iniciais foram acompanhados para recidiva da doença. A mediana de seguimento foi de 5,4 anos (0,5 a 9,2 anos).

As tabelas abaixo fornecem informações de seguimento de longo prazo para os estudos ESTIMABL1 e HiLo

Tabela 1. Taxas de recidiva do estudo ESTIMABL1 em doentes que receberam doses baixas ou altas de RI e os que foram preparados com Thyrogen ou THW

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Número total de doentes com recidiva (5,4 anos)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Atividade baixa RI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Atividade alta RI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Para o estudo HiLo, 434 (99%) dos 438 doentes iniciais foram seguidos para recidiva da doença. A mediana de seguimento foi de 6,5 anos (4,5 a 7,6 anos).

Tabela 2. Taxas de recidiva do estudo HiLo em doentes que receberam doses baixas ou altas de atividade RI

	Dose baixa de actividade RI (1,1 GBq)	Dose alta de actividade RI (3,7 GNq)
Número total de doentes com recidiva	11	10
Taxa de recidiva (3 anos)	1,5%	2,1%
Taxa de recidiva(5 anos)	2,1%	2,7%
Taxa de recidiva (7 anos)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0.47 – 2,59]; p=0,83

Tabela 3. Taxas de recidiva do estudo HILO em doentes que foram preparados para ablação com Thyrogen ou Descontinuação da Hormona da Tiróide (THW)

	Thyrogen	Descontinuação da hormona da tiróide (THW)
Número total de doentes com recidiva	13	8
Taxa de recidiva (3 anos)	1,5%	2,1%
Taxa de recidiva (5 anos)	2,1%	2,7%
Taxa de recidiva (7 anos)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0,28

Os dados de seguimento de longo prazo no ESTIMABL1 e HiLo confirmaram resultados semelhantes para doentes em todos os quatro grupos de tratamento.

Resumindo, estes estudos confirmam a eficácia de uma atividade baixa de rádio-iodo com tirotropina alfa (com redução da exposição à radioatividade). A tirotropina alfa foi não-inferior à suspensão da terapêutica com hormona da tiroide na estimulação pré-terapêutica em combinação com radio-iodo para ablação pós-cirúrgica de resíduos de tecido da tiroide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do Thyrogen foi estudada em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide após uma única injeção intramuscular de 0,9 mg. Após injeção, o nível do pico médio (C_{max}) obtido foi de 116 ± 38 mU/l e ocorreu aproximadamente 13 ± 8 horas após administração. A semivida de eliminação foi de 22 ± 9 horas. Pensa-se que a via principal de eliminação da tirotropina alfa é renal e, em menor grau, hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de utilização de Thyrogen são limitados, mas não revelam riscos especiais para o ser humano.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidrato
Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidrato
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma injeção.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos
3 anos.

Prazo de validade após reconstituição

Recomenda-se que a solução de Thyrogen seja injetada no período de tempo de três horas.

A solução reconstituída pode ser guardada até 24 horas a uma temperatura de 2°C - 8°C, protegida da luz e evitando-se a contaminação microbiana.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdos do recipiente

O Thyrogen é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente de Tipo I de 5 ml. O fecho é constituído por um tampão de butilo siliconizado com uma tampa removível inviolável. Cada frasco para injetáveis de Thyrogen contém 1,1 mg de tirotropina alfa. Após reconstituição com 1,2 ml de água para injetáveis, retira-se 1,0 ml de solução (equivalente a 0,9 mg de Thyrogen) e administra-se ao doente.

Para proporcionar um volume suficiente para permitir dispensar corretamente o produto, cada frasco para injetáveis de Thyrogen é formulado de modo a conter um excesso de 0,2 ml.

Tamanho da embalagem: um ou dois frascos para injetáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O pó para solução injetável tem de ser reconstituído com água para injetáveis. Só é necessário um frasco para injetáveis de Thyrogen para cada injeção. Cada frasco para injetáveis de Thyrogen é destinado a uma única utilização.

Utilizar a técnica asséptica

Adicionar 1,2 ml de água para injetáveis ao Thyrogen em pó existente no frasco para injetáveis. Mexer suavemente o conteúdo do frasco para injetáveis, com movimentos circulares da mão, até todo o material se encontrar dissolvido. Não agitar a solução. Depois do pó estar dissolvido, o volume total do frasco para injetáveis é de 1,2 ml. O pH da solução de Thyrogen é aproximadamente 7,0.

Inspecionar visualmente a solução de Thyrogen no frasco para injetáveis para verificar se contém partículas estranhas e se existe coloração. A solução de Thyrogen deve ser uma solução transparente e incolor. Não utilizar frascos para injetáveis com partículas estranhas, que estejam turvos ou que apresentem coloração.

Retirar 1,0 ml da solução de Thyrogen do frasco para injetáveis do produto. Isto equivale a 0,9 mg de tirotropina alfa a ser injetado.

O Thyrogen não contém conservantes. Eliminar imediatamente qualquer solução não utilizada. Não existem requisitos especiais para a eliminação.

A solução de Thyrogen deve ser injetada no prazo de três horas. No entanto a solução de Thyrogen manter-se-á quimicamente estável durante um máximo de 24 horas, se for guardada no frigorífico (entre 2°C e 8°C). É importante estar ciente de que a segurança microbiológica depende das condições de assepsia durante a preparação da solução.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25,
1105 BP Amsterdam,
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 março 2000
Data da última renovação: 9 março 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sitio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer actualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS
EMBALAGEM EXTERIOR - EMBALAGEM DE 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Thyrogen 0,9 mg pó para solução injetável
Tirotropina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 0,9 mg/ml de tirotropina alfa quando reconstituída com 1,2 ml de água para preparações injetáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Manitol
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidrato
Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidrato
Cloreto de sódio
Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável.
2 frascos para injetáveis de pó para solução para injeção equivalem a 2 doses para serem administradas com um intervalo de 24 horas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para injeção intramuscular.
Apenas 1ml deve ser retirado equivalente a 0,9 mg de tirotropina alfa.
Administração no período de 3 horas após a reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Destina-se a ser utilizado apenas uma vez.
Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada de forma apropriada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Thyrogen 0,9 mg pó para solução injetável
Tirotropina alfa
Via intramuscular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Sanofi B.V.- NL

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Thyrogen 0,9 mg pó para solução injetável

Tirotropina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Thyrogen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Thyrogen
3. Como utilizar Thyrogen
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Thyrogen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Thyrogen e para que é utilizado

Thyrogen contém tirotropina alfa como substância ativa. Thyrogen é uma hormona de estimulação da tiroide humana (TSH) produzida através de processos biotecnológicos.

Thyrogen é utilizado para a deteção de determinados tipos de carcinoma da tiroide em doentes após remoção da glândula da tiroide e que mantêm uma terapêutica com hormonas tiroideias. Um dos efeitos consiste na estimulação de qualquer tecido residual da tiroide para captação do iodo que é importante para a produção de imagens com rádio-iodo. Também estimula a produção de tiroglobulina e das hormonas da tiroide, no caso da presença de tecido residual. Estas hormonas podem ser medidas no seu sangue.

Thyrogen também é utilizado como tratamento com rádio-iodo para eliminar (fazer a ablação) o tecido da tiroide residual, deixado após remoção cirúrgica da glândula tiroide (resíduos) em doentes que não têm crescimentos tumorais secundários (metástases) e que estão a tomar hormona tiroideia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Thyrogen

Não utilize Thyrogen:

- se é alérgico à hormona estimuladora da tiroide humana ou bovina (TSH) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver grávida

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Thyrogen

- se tiver doença renal que necessite de diálise e este decidirá a quantidade de Thyrogen a administrar-lhe, dado que poderá ter maior probabilidade de sentir dores de cabeça e náuseas.
- se tiver função renal diminuída e este decidirá a quantidade de rádio-iodo a administrar-lhe.
- se tiver função hepática diminuída; mesmo assim deverá poder receber Thyrogen.

Efeito sobre o crescimento tumoral

Em doentes com cancro da glândula tiroideia, foi assinalado um crescimento tumoral durante a retirada de hormonas tiroideias para fins de diagnóstico. Acredita-se que este facto esteja relacionado com os elevados níveis de hormona estimuladora da glândula tiroideia (TSH) durante um período de tempo prolongado. É possível que o Thyrogen também provoque o crescimento tumoral. Isto não foi observado em ensaios clínicos.

Devido ao aumento dos níveis de TSH após Thyrogen, os doentes com crescimentos tumorais secundários (metástases) podem sofrer edema e hemorragias nos locais destas metástases, as quais poderão tornar-se maiores. Se as metástases se encontrarem em espaços reduzidos, por exemplo, no espaço intracerebral (no cérebro) ou na medula espinal, os doentes podem sofrer sintomas que se podem manifestar de forma rápida, tais como paralisia parcial que afeta um lado do corpo (hemiparesia), problemas respiratórios ou perda de visão.

O seu médico decidirá se pertence a um grupo específico de doentes para os quais se deve considerar a hipótese de um tratamento prévio com corticosteroides (por exemplo, doentes com metástases intracerebrais ou na medula espinal). Se tiver alguma preocupação, contacte imediatamente o seu médico.

Crianças

Devido a dados insuficientes sobre a utilização de Thyrogen em crianças, o Thyrogen só deverá ser administrado a crianças em circunstâncias excecionais.

Idosos

Não são necessárias precauções especiais em idosos. No entanto, se a sua glândula tiroide não tiver sido completamente retirada e sofrer também de doença cardíaca, o seu médico irá ajudá-lo a decidir se Thyrogen lhe deve ser administrado.

Outros medicamentos e Thyrogen

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos

Não há conhecimento de interação medicamentosa entre Thyrogen e as hormonas da tiroide da terapêutica recomendada.

O seu médico determinará qual a atividade exata de rádio-iodo que deve ser utilizada para a cintigrafia corporal, tendo em consideração o facto de estar a fazer uma terapêutica com hormonas da tiroide.

Gravidez e amamentação

Não utilize Thyrogen se estiver grávida. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Thyrogen não deve ser utilizado em mulheres a amamentar. Só deve começar a amamentar quando o seu médico aconselhar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes podem sentir tonturas ou dores de cabeça após a administração do Thyrogen, que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Thyrogen contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetável, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como utilizar Thyrogen

O seu medicamento será injectado por um médico ou enfermeiro.

O tratamento deve ser vigiado por um médico especializado em carcinoma da tiroide. O pó do Thyrogen deve ser dissolvido em água para preparações injetáveis. Só é necessário um frasco para injetáveis de Thyrogen para cada injeção. O Thyrogen deve ser administrado apenas no músculo da nádega. Esta solução nunca deve ser injetada numa veia.

Não misture Thyrogen com outros medicamentos na mesma injeção.

A dose recomendada de Thyrogen consiste em duas doses administradas com 24 horas de intervalo. O seu médico ou enfermeiro injetará 1,0 ml de solução de Thyrogen.

Quando for submetido/a a cintigrafia corporal com rádio-iodo ou a eliminação (ablação), o seu médico administrará o rádio-iodo 24 horas após a última injeção de Thyrogen.

A cintigrafia de diagnóstico deverá ser realizada 48 a 72 horas após a administração de rádio-iodo (72 a 96 horas após a injeção final de Thyrogen).

A cintigrafia pós-tratamento pode ser adiada alguns dias para permitir que a radioatividade de fundo diminua.

Para a determinação da tiroglobulina (Tg), o seu médico ou enfermeiro fará a colheita de uma amostra de soro 72 horas após a última injeção de Thyrogen.

Utilização em crianças

O pediatra do seu filho irá ajudá-lo a decidir se Thyrogen deve ser administrado ao seu filho.

Se utilizar mais Thyrogen do que deveria

Os doentes que receberam acidentalmente demasiado Thyrogen referiram a ocorrência de náuseas, fraqueza, tonturas, dores de cabeça, vómitos e rubor (vermelhidão).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos foram comunicados com Thyrogen:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- náusea

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- vómitos
- fadiga
- tonturas
- dor de cabeça
- fraqueza

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- sensação de calor
- urticária
- erupção na pele

- sintomas de gripe,
- febre
- arrepios
- dor lombar
- diarreia
- sensação de picadas ou formiguento (parestesia)
- dor na cervical
- incapacidade de saborear (ageusia)
- sensação diminuída do paladar (disgeusia)
- gripe

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- edema do tumor
- dor (incluindo dor no local das metástases (crescimentos tumorais secundários))
- tremores
- AVC
- palpitações
- rubores (vermelhidão)
- dispneia (falta de ar)
- comichão (prurido)
- sudorese excessiva (suor aumentado)
- dor muscular ou das articulações
- reações no local da injeção (incluindo: vermelhidão, desconforto, comichão, dor ou picada local, e erupção na pele com comichão.
- TSH baixo
- hipersensibilidade (reações alérgicas): estas reações podem consistir em urticária, comichão (prurido), rubores, dificuldade em respirar e erupção na pele.

Foram comunicados casos muito raros de **hipertiroidismo** (atividade aumentada da glândula tiroideia) ou fibrilhação auricular quando o Thyrogen foi administrado a doentes que tinham sido submetidos a uma remoção parcial ou total da glândula tiroideia.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Thyrogen

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recomenda-se que a solução de Thyrogen seja injetada até três horas após a reconstituição.

A solução reconstituída pode ser guardada até 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), protegida da luz e evitando-se a contaminação microbiana.

Não utilize este medicamento se verificar partículas estranhas, turvação ou descoloração.
Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Thyrogen

A substância ativa é a tirotropina alfa.

Cada frasco para injetável contém 0,9 mg/ml de tirotropina alfa quando reconstituída com 1,2 ml de água para injetáveis. Apenas 1ml deve ser retirado equivalente a 0,9 mg de tirotropina alfa.

Os outros componentes são:

- Manitol
- Fosfato de sódio monobásico, mono-hidrato
- Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidrato
- Cloreto de sódio

Thyrogen contém sódio, ver secção 2.

Qual o aspeto de Thyrogen e conteúdo da embalagem

Pó para solução injetável. Pó liofilizado, branco a esbranquiçado.

Tamanho da embalagem: um ou dois frascos para injetáveis de Thyrogen por embalagem.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

România
Sanofi Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O regime posológico recomendado de Thyrogen é de duas injeções intramusculares de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas com um intervalo de 24 horas.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Utilizar a técnica asséptica

Adicionar 1,2 ml de água para injetáveis ao Thyrogen em pó existente no frasco para injetáveis. Mexer suavemente o conteúdo do frasco para injetáveis, com movimentos circulares da mão, até todo o material se encontrar dissolvido. Não agitar a solução. Depois do pó estar dissolvido, o volume total do frasco para injetáveis é de 1,2 ml. O pH da solução de Thyrogen é aproximadamente 7,0.

Inspecionar visualmente a solução de Thyrogen no frasco para injetáveis para verificar se contém partículas estranhas e se existe coloração. A solução de Thyrogen deve ser uma solução transparente e incolor. Não utilizar frascos para injetáveis com partículas estranhas, que estejam turvos ou que apresentem coloração.

Retirar 1,0 ml da solução de Thyrogen do frasco para injetáveis do produto. Isto equivale a 0,9 mg de tirotropina alfa a ser injetado.

O Thyrogen não contém conservantes. Eliminar imediatamente, qualquer solução não utilizada. Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Após a reconstituição a solução deve ser injetada no prazo de três horas. A solução reconstituída pode ser guardada até 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C), protegida da luz e evitando-se a contaminação

microbiana. É importante estar ciente de que a segurança microbiológica depende das condições de assepsia durante a preparação da solução.