

01-12-2009

***Tiedote terveydenhuollon ammattihenkilöille Thyrogen<sup>®</sup>-valmisteen (tyreotropiini alfa) sisältämistä vieraista hiukkasista***

Arvoisa terveydenhuollon ammattihenkilö

Yhteenveto

Genzyme on havainnut tavanomaisessa laadunvalvonnassa vieraita hiukkasia Thyrogen<sup>®</sup>-pulloissa, jotka on täytetty valmistuspaikassa (Allston Landingin tuotantolaitos Yhdysvalloissa). Genzyme on myös saanut asiakkailta ilmoituksia vieraista hiukkasista joissakin pulloissa. Havaitut hiukkaset ovat ruostumatonta terästä tai kuidun kaltaista materiaalia, joka on peräisin valmistusprosessista. Vieraat hiukkaset voivat olla myös lateksitonta kumia, joka on peräisin pullon kumitulpasta, joka on lävistetty neulalla infuusiota valmisteltaessa. Jotta potilaat eivät altistuisi vieraille hiukkasille valmistetta annettaessa, olemme laatineet tämän mahdollisista vieraista hiukkasista kertovan tiedotteen terveydenhuollon ammattihenkilöille. Samalla vahvistamme valmisteen valmistus- ja anto-ohjeet. Näissä ohjeissa kehoitetaan tarkistamaan käyttövalmis valmiste silmämääräisesti ja olemaan käyttämättä valmistetta, jos siinä havaitaan hiukkasia.

Tietoja tuotannosta

Allston Landing on ainoa tuotantolaitos, jossa Thyrogen-pulloja täytetään. Siksi kaikki erätunnukset alkavat kirjaimella "A" (esim. erä A12345). Genzyme on tehtyjen havaintojen vuoksi väliaikaisesti keskeyttänyt pullojen täyttämisen Allstonin tuotantolaitoksessa, jotta voimme ryhtyä korjaaviin toimiin. Thyrogen-valmisteen kohdalla ei ole odotettavissa toimitusongelmia.

Turvallisuustietoja

Vieraiden hiukkasten mahdollisesti aiheuttaman potilasriskin vuoksi Genzyme on tutkinut Thyrogen-valmisteen maailmanlaajuisen turvallisuustietokannan. Se sisältää kaikki Genzymelle toimitetut haittavaikutusilmoitukset ajalta tammikuu 2007 - 5.11.2009. Tutkimuksessa ei havaittu, että Thyrogen-hoitoa saaneet potilaat olisivat altistuneet vieraille hiukkasille. Thyrogen-valmisteen turvallisuusprofiili pysyy ennallaan.

Thyrogen annetaan lihakseen. Terveysthuollon ammattihenkilöiden on kuitenkin oltava valppaina haittavaikutusten varalta. Injektion mukana joutuneet vieraat hiukkaset jäävät todennäköisesti injektioapaikan lähelle, jossa ne saattavat aiheuttaa injektioapaikan reaktion kuten kipua tai ärsytystä. Thyrogen-hoidon haittavaikutusten ilmoituskäytäntöä jatketaan entiseen tapaan. Lääkäreitä muistutetaan kirjaamaan eränumerot potilastietoihin.

## Valmistus- ja annosteluohjeet

Tässä kirjeessä haluamme myös muistuttaa valmisteen valmiiksi saattamiseen ja antamiseen liittyvät ohjeet, jotka löytyvät myös valmisteyhteenvedosta:

1. Noudata valmisteyhteenvedon kohdan 6.6 ohjeita: Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet. Nämä ohjeet ovat myös pakkausselosteen lopussa.
2. Tarkista käyttövalmis valmiste silmämääräisesti valmisteyhteenvedossa kuvatulla tavalla pullossa olevien vieraiden hiukkasten varalta. Tee näin myös kun vedät valmistetta lääkeruiskuun. **Älä käytä valmistetta, jos siinä on vieraita hiukkasia.**
3. Jos vieraita hiukkasia havaitaan, pyydän ilmoittamaan asiasta Genzymen Suomen edustajalle, joka sijaitsee Tanskassa, puh. + 45 32 71 26 00.
4. Palauta vieraita hiukkasia sisältävät pullot Genzymen paikallisen edustajan antamien ohjeiden mukaisesti.

Lisätietoja antaa Genzymen edustaja sähköpostitse osoitteessa [mette.isaksen@genzyme.com](mailto:mette.isaksen@genzyme.com) tai puhelinnumerossa + 45 32 71 26 00.

Ystävällisin terveisin



Carlo Incerti, lääk. tri  
Euroopan tutkimus- ja kehitystoiminnan johtaja

Liite: valmisteyhteenvedo

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thyrogen 0,9 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Thyrogen-injektiopullo sisältää 0,9 mg:n nimellismäärän tyreotropiini alfaa. Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen Thyrogen-injektiopullo sisältää 0,9 mg tyreotropiini alfaa 1,0 ml:aa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Thyrogen (tyreotropiini alfa) on indikoitu käytettäväksi seerumin tyreoglobuliinipitoisuuksien (Tg) määrittämisessä radiojodikartoituksen kanssa tai sitä ilman kilpirauhasjäämien sekä hyvin erilaistuneen kilpirauhassyövän havaitsemiseksi hormonisuppressiohoitoa (THST:tä) tyreoidektomian jälkihoitona saavilla potilailla.

Hyvin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavia pieniriskisiä potilaita, joilla ei ole mitattavissa olevia seerumin Tg-pitoisuuksia THST:n aikana eikä rhTSH:lla stimuloituja suurentuneita Tg-pitoisuuksia, voidaan seurata määrittämällä rhTSH:lla stimuloitua Tg-pitoisuuksia.

Thyrogen (tyreotropiini-alfa) on indikoitu käytettäväksi hoitoa edeltävässä stimulaatiossa pienen riskin (katso osa 5.1) post-tyreoidektomiapotilailla (kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeen), jotka ovat hormonisuppressiohoidossa (THST) tarkoituksena jäljellä olevan kilpirauhaskudoksen ablaatio, yhdessä 100 mCi (3,7 GBq) radioaktiivisten jodiannoksen (<sup>131</sup>I) kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelava annostus on kaksi annosta 0,9 mg alfatyretropiinia annettuna vain lihakseen 24 tunnin välein.

Hoito pitää antaa kilpirauhassyövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Antotapa

Injektioon tarkoitettuun veteen sekoittamisen jälkeen 1,0 ml liuosta (0,9 mg alfatyretropiinia) annetaan lihaksensisäisesti pakaralihakseen. Käsittelyohjeet on esitetty kohdassa 6.6.

Jos radioaktiivista jodia annetaan kuvantamista tai ablaatiota varten, radioaktiivinen jodi on annettava 24 tunnin kuluttua viimeisestä Thyrogen-injektiosta. Diagnostinen skintigrafia on tehtävä 48 - 72 tunnin kuluttua radioaktiivisen jodin annosta, kun taas ablaation jälkeistä skintigrafiaa voidaan siirtää useita päiviä myöhemmäksi, jotta taustasäteily heikentyy.

Diagnostisen seerumin tyroglobuliinin (Tg) seurantatestiä varten seeruminäyte pitää ottaa 72 tuntia viimeisen Thyrogen-injektion jälkeen.

#### Lapset

Koska Thyrogenin käytöstä lapsilla ei ole tietoja, Thyrogenia saa antaa lapsille vain poikkeustilanteissa.

#### Iäkkäät

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että Thyrogen-valmisteen turvallisuus ja teho alle 65-vuotiailla potilailla eivät eroa valmisteen turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla, kun Thyrogen-valmistetta käytetään diagnostisiin tarkoituksiin.

Iäkkäillä potilailla annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.4).

#### Erityiset potilasryhmät

Thyrogenin käyttö maksan vajaatoimintapotilailla ei vaadi erityisten seikkojen huomioimista.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta saadut tiedot ja julkaistut tiedot viittaavat siihen, että Thyrogenin eliminaatio on merkittävästi hitaampaa dialyysipotilailla, joilla on terminaalivaiheen munuaissairaus (ESRD), minkä vuoksi TSH-pitosuudet pysyvät suurentuneina useita vuorokausia hoidon jälkeen. Tämä voi johtaa suurentuneeseen päänsäryn ja pahoinvoinnin riskiin. Thyrogenin muunlaisesta annostelusta terminaalivaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, minkä vuoksi ei ole olemassa ohjeita annostuksen vähentämiseksi tässä potilasryhmässä.

Potilailla, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta, sädehoitolääkärin on valittava huolella sopiva radiojodin aktiivisuus.

Thyrogenin käytössä Tg-testauksen yhteydessä sellaisten potilaiden seurannassa, joilta on poistettu hyvin erilaistunut kilpirauhassyöpä, on noudatettava virallisesti hyväksyttyä hoitokäytäntöä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys nauta- tai ihmisperäiselle tyreotropiinille (TSH) tai apuaineille.
- Raskaus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Thyrogenia ei saa antaa laskimoon.

Thyrogenin antamisen jälkeinen koko kehon gammakuvaus (WBS) sekä Tg-määritys vaihtoehtona kilpirauhashormonihoidon keskeytykselle takaa suurimman kilpirauhasjäämien tai syövän havaitsemisherkkyuden. Thyrogenin käytön yhteydessä saattaa esiintyä vääriä negatiivisia tuloksia. Mikäli kuitenkin on vahvasti syytä epäillä metastaattista sairautta, varmistavaa koko kehon gammakuvaus (WBS) ja Tg-määrityksen tekemistä tulisi harkita keskeytyksen yhteydessä.

Tg-autovasta-aineita (TgAb) voidaan odottaa 18–40 %:lla erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista potilaista ja ne voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia seerumin Tg-mittaustuloksia. Siitä syystä tarvitaan sekä TgAb- että Tg-määritykset.

Ennen Thyrogen-valmisteen käyttöä iäkkäille, suuren riskin potilaille käytön turvallisuus on arvioitava tarkoin, jos potilailta ei ole poistettu kilpirauhasta ja jos heillä on jokin sydänsairaus (esim. läpän sairaus, kardiomyopatia, sepelvaltimotauti ja aiempi tai nykyinen takyarytmia).

#### Vaikutus kasvainten kasvuun ja/tai kokoon:

Useilla kilpirauhassyöpöpotilailla on raportoitu kasvainten lisääntynyttä kasvua diagnostisiin menetelmiin vaaditun kilpirauhashormonihoidon keskeytyksen aikana, minkä on katsottu johtuvan siihen liittyneestä pitkittyneestä tyreotropiini (TSH) -pitoisuuksien kohoamisesta.

Teoreettisesti on mahdollista, että Thyrogen, kuten kilpirauhashormonin käytön lopettaminenkin, saattaa stimuloida kasvaimen kasvua. Tyreotropiini alfalla, joka nostaa lyhytaikaisesti seerumin TSH-pitoisuuksia, ei kliinisissä tutkimuksissa ole raportoitu tapauksia, joissa kasvain olisi kasvanut.

Thyrogenin annon jälkeisen TSH-pitoisuuksien kohoamisen takia metastoittavia kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, erityisesti etäpesäkkeiden ollessa umpinaisissa paikoissa, kuten aivoissa, selkäytimessä tai silmäkuopassa, tai jos sairaus tunkeutuu kaulaan, voi esiintyä paikallista turvotusta tai fokaalista verenvuotoa näiden etäpesäkkeiden kohdalla, mikä johtuu suurentuneesta kasvaimesta. Tämä voi johtaa akuutteihin oireisiin, jotka riippuvat kudoksen anatomisesta sijainnista. Potilailla, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa, on esiintynyt esimerkiksi hemiplegiaa, hemipareesia ja näönmenetystä. Esihoitoa kortikosteroideilla suositellaan harkittavaksi potilaille, joilla paikallinen kasvaimen laajentuma voi heikentää vitaaleja anatomisia rakenteita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Thyrogenin ja muiden lääkkeiden välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Kliinisissä kokeissa ei ole havaittu interaktioita Thyrogenin ja sen kanssa samanaikaisesti käytettyjen kilpirauhashormonien trijodityroniinin (T<sub>3</sub>) ja tyroksiinin (T<sub>4</sub>) välillä.

Thyrogenin käyttö mahdollistaa radiojodikuvaukset, kun potilaiden kilpirauhaset toimivat normaalisti kilpirauhashormonisuppressiohoidon aikana. Radiojodin kinetiikasta saadut tiedot osoittavat, että radiojodin puhdistuma on noin 50 % suurempi eutyreoottisessa tilassa kuin hypotyreoottisessa tilassa, jolloin munuaisten toiminta on heikentynyt. Tästä on seurauksena se, että elimistössä pidättyy kuvausajankohtana vähemmän radiojodia. Tämä tekijä on otettava huomioon valittaessa radiojodikuvantamisessa käytettävän radiojodin aktiivisuutta, vaikka vain 3,7 GBq<sup>131</sup>I -aktiivisuus on testattu hoitoa edeltävän käytön tutkimuksissa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Thyrogenilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia.

Ei tiedetä, voiko Thyrogen aiheuttaa sikiövaurioita raskaana oleville potilaille tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Koska sikiö Thyrogenin käytön seurauksena altistuu suurelle annokselle radioaktiivista ainetta, Thyrogenin käyttö yhdessä koko kehon gammakuvauksen avulla tehtävän radiojodidiagnostiikan kanssa on kontraindisoitu raskauden aikana. Potilaat eivät saa imettää.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpinä haittavaikutuksina on raportoitu pahoinvointia (11 %) ja päänsärkyä (6 %).

Ensimmäisessä taulukossa mainittuja haittavaikutuksia, joiden katsotaan liittyvän Thyrogen-hoitoon ja jotka ovat yleisimmän esiintyviä (useammalla kuin yhdellä tuhannesta potilaasta), on raportoitu kolmessa prospektiivisessä kliinisessä tutkimuksessa (N=442): Toisessa taulukossa mainitut haittavaikutukset on raportoitu Genzymelle, Thyrogenin markkinoilletulon jälkeen.

Taulukoiden jälkeen on kuvaus tietyistä muista haittavaikutuksista.

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintyvyys	Lääkkeen haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen (>1/10):	Pahoinvointi
	Yleinen (>1/100, ≤1/10):	Oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen (>1/100, ≤1/10):	Väsymys
	Melko harvinainen (>1/1,000, ≤1/100):	Influenssan kaltainen sairaus, astenia, kuume, vilunpuistatukset, selkäkipu
Hermosto	Yleinen (>1/100, ≤1/10):	Huimaus, päänsärky
	Melko harvinainen (>1/1,000, ≤1/100):	Parestesia
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen (>1/1,000, ≤1/100):	Urtikaria, ihottuma
Verisuonisto	Melko harvinainen (>1/1,000, ≤1/100):	Kuumotus

Seuraava luettelo haittavaikutuksista, joiden katsotaan liittyvän Thyrogen-hoitoon, on raportoitu markkinoinnin jälkeisessä seurannassa:

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintyvyys	Lääkkeen haittavaikutus
Sydän	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Sydämentykytys
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen ( $> 1/10,000$ , $< 1/1,000$ ):	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Influenssan kaltainen sairaus, astenia, kuume, vilunpuistatukset, kivut, väsymys
Tutkimukset	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	TSH alentunut
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Artralgia, myalgia
Hyvät- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Kasvaimen turvotus, etäpesäkkeiden kipu
Hermosto	Harvinainen ( $> 1/10,000$ , $< 1/1,000$ ):	Huimaus, päänsärky
	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Vapina
Hengityselimet, rinta ja välikarsina	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Dyspnea
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Urtikaria, kutina, ihottuma, pruritus, hyperhydroosi
Verisuonisto	Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10,000$ ):	Punoitus

Erittäin harvoin on raportoitu haittavaikutusoireita, jotka liittyvät antoreittiin. Näitä ovat mm. epämukavuus, kipu, kutina, ihottuma ja urtikaria lihasinjektiokohdassa.

Erittäin harvoja hypertyreoosi- tai eteisvärinätapauksia on havaittu, kun Thyrogen 0,9 mg on annettu potilaille, joilla on joko osittainen tai koko kilpirauhanen.

Yliherkkyysoireiden raportointi on ollut epätavallista sekä kliinisessä että myynnin aikaisessa käytössä. Näitä reaktioita ovat olleet urtikaria, ihottuma, kutina, punoitus ja hengitysoireet. Kliinisissä tutkimuksissa (N=442) yhdellekään potilaalle ei kehittynyt vasta-aineita tyreotropiini alfalle yhden käyttökerran eikä valmisteen toistuvan rajoitetun käytönkään (27 potilasta) jälkeen. Vasta-aineita, jotka voivat häiritä endogeenisiä TSH-kokeita, ei voi poissulkea.

#### 4.9 Yliannostus

Tiedot suositeltua suuremmista annoksista rajoittuvat kliinisiin tutkimuksiin ja erikoishoito-ohjelmiin. Kolme kliinisiin tutkimuksiin osallistunutta potilasta ja yksi erikoishoito-ohjelmaan osallistunut potilas ovat saaneet oireita saatuaan Thyrogenia suositeltua suurempia annoksia. Kaksi potilasta koki haittavaikutuksena pahoinvointia saatuaan 2,7 mg:n annoksen lihakseen. Yksi näistä potilaista koki myös heikkoutta, huimausta ja päänsärkyä. Kolmas potilas koki pahoinvointia, oksentelua ja kuumaa punoitusta saatuaan 3,6 mg:n annoksen lihakseen. Erikoishoito-ohjelmassa ollut 77-vuotias potilas, jolla oli metastattinen kilpirauhasen syöpä ja jolle ei oltu tehty tyreoidektomiaa, sai kuuden päivän aikana neljä 0.9 mg:n Thyrogen-annosta, mitä seurasi eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta ja kuolemaan johtanut sydäninfarkti kaksi päivää myöhemmin.

Yksi kliiniseen tutkimukseen osallistunut potilas koki haittavaikutuksia saatuaan Thyrogenia laskimoon. Hän sai 0,3 mg Thyrogenia yhtenä bolusannoksena laskimoon. Hänelle ilmaantui 15 minuutin kuluttua voimakasta pahoinvointia, oksentelua, hikoilua, hypotensiota ja takykardiaa.



Yliannostuksen hoidoksi suositellaan nestetasapainon palauttamista; lisäksi voidaan myös harkita pahoinvointilääkkeen antamista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja analogit, ATC-koodi: H01AB01

Tyreotropiini alfa (yhdistelmä-TSH) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu heterodimeerinen glykoproteiini. Se koostuu kahdesta epäkovalenttisesti toisiinsa sitoutuneesta alayksiköstä. cDNA:t koodaavat 92 aminohappotähteen alfa-alayksikköosan, jossa on kaksi N-sidoksista glykosylaatiokohtaa sekä 118 aminohappotähteen beetaosan, jossa on yksi N-sidoksinen glykosylaatiokohta. Tyreotropiini alfan biokemialliset ominaisuudet ovat verrattavissa luonnollisen, humanin TSH:n (Thyroid Stimulating Hormone, kilpirauhasta stimuloiva hormoni) ominaisuuksiin. Tyreotropiini alfan sitoutuminen kilpirauhasen epiteelisolujen TSH-reseptoreihin stimuloi jodin kertymistä ja organifikaatiota rauhaseen, kiihdyttäen myös tyreoglobuliinin, trijodityroniinin (T<sub>3</sub>) ja tyroksiinin (T<sub>4</sub>) synteesiä ja vapautumista.

Potilaille, joilla on hyvin erilaistunut kilpirauhassyöpä, suoritetaan joko täydellinen tai lähes täydellinen tyreoidektomia. Oikean jäännöskilpirauhas- tai syöpädiagnoosin tekeminen radiojodikuvauksella tai tyreoglobuliinikokeella sekä jäännöskilpirauhasen radiojodihoito edellyttävät korkeita seerumin TSH-pitoisuuksia stimuloimaan joko radiojodin ottoa ja/tai tyreoglobuliinin vapautumista. Standardimenetelmänä TSH-pitoisuuksien kohottamiseksi on käytetty potilaiden kilpirauhashormonisuppressiohoidon (THST) keskeyttämistä, minkä seurauksena potilailla esiintyy yleensä hypotyreoosin merkkejä ja oireita. Thyrogenin käytöllä saavutetaan radiojodin oton ja tyreoglobuliinin vapautumisen edellyttämä TSH-stimulaatio. Samalla potilaat pysyvät eutyreoottisina THST-hoidolla, ja näin välttyään hypotyreoosiin liittyvältä sairastuvuudelta.

#### Diagnostinen käyttö

Thyrogenin tehokkuus ja turvallisuus radiojodikuvauksissa ja seerumin tyreoglobuliinipitoisuuden määrittämisessä kilpirauhasjäämien ja kilpirauhassyövän diagnosoimiseksi on osoitettu kahdessa tutkimuksessa. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin kahta annostusohjetta: kaksi 0,9 mg:n annosta lihaksensisäisesti, annosteluväli 24 tuntia (0,9 mg x 2) ja kolme 0,9 mg:n annosta lihaksensisäisesti, annosteluväli 72 tuntia (0,9 mg x 3). Kummankin annostuksen teho oli hyvä eikä tilastollisesti poikennut kilpirauhashormonin antamisen keskeyttämisen vaikutuksesta pyrittäessä stimuloimaan radiojodikertymää diagnostista kuvausta varten. Molemmat annostukset paransivat joko pelkän Thyrogenilla stimuloitun tyreoglobuliinin tai sen ja radiojodikuvauksen herkkyyttä, tarkkuutta ja negatiivista oletusarvoa verrattuna keskeytyksettömässä kilpirauhashormonihoitossa olleilla potilailla tehtyjen kokeiden tuloksiin.

Kliinisissä, kilpirauhasjäämien tai kilpirauhassyövän havaitsemiseksi ablaatiopotilailla tehdyissä kokeissa, käytettäessä 0,5 ng/ml:n herkkyysrajaa tyreoglobuliinipitoisuusmäärityksessä, Thyrogen-stimulaatiolla aikaansaadut 3 ng/ml:n, 2 ng/ml:n ja 1 ng/ml:n tyreoglobuliinipitoisuudet olivat yhdenmukaisia vastaavien, kilpirauhashormonihoidon keskeytyksellä aikaansaattujen 10 ng/ml:n, 5 ng/ml:n ja 2 ng/ml:n tyreoglobuliinipitoisuuksien kanssa. Näissä kokeissa tyreoglobuliinitestaus osoittautui herkemäksi Thyrogenin kuin THST:n yhteydessä. Erityisesti III-faasikokeessa, johon osallistui 164 potilasta, kilpirauhasperäisen kudoksen havaitsemismäärä Thyrogen tyreoglobuliinikokeen jälkeen oli 73 - 87 %, kun taas vastaava tulos tyreoglobuliinilla suppressiohoidossa oli 42 - 62 % samoihin katkaisuarvoihin ja vertauskelpoisiin viitevakioihin nähden.

Metastaattinen sairaus varmistettiin 35 potilaalla hoidon jälkeisellä kartoituksella tai imusolmukebiopsialla. Thyrogenilla stimuloitujen tyreoglobuliinipitoisuudet olivat yli 2 ng/ml kaikilla 35 potilaalla, kun sitä vastoin THST:n aikainen tyreoglobuliinipitoisuus oli yli 2 ng/ml 79 %:lla näistä potilaista.

#### Hoitoa edeltävä stimulaatio

Vertailututkimuksessa, jossa oli mukana 60 arvioitavissa olevaa, pienen riskin kilpirauhassyöpöpotilasta, kilpirauhasen jäänteiden ablaation onnistumisaste 100 mCi -radiojodilla post-tyroidektomiapotilailla oli vastaavan tasoinen potilailla, joita hoidettiin THST:n käytön lopettamisen jälkeen, kuin potilailla, joita hoidettiin Thyrogenin antamisen jälkeen. Tutkitut potilaat olivat aikuisia (>18 vuotta) ja heillä oli hiljattain diagnosoitu, erilaistunut papillaarinen tai follikulaarinen kilpirauhaskasvain, mukaan lukien papillaari-follikulaarinen variantti, ja pääasiallisesti tyyppiä (54/60) T1-T2, NO-N1, MO (TNM-luokitus.) Jäännöskilpirauhasen ablaation onnistuminen mitattiin radiojodikuvauksella ja seerumin tyreoglobuliinikokeella 8 kuukauden kuluttua hoidosta. Ei yhdelläkään THST:n keskeyttämisen jälkeen hoidetulla 28 potilaalla (100%) ja ei yhdelläkään Thyrogenin annon jälkeen hoidetulla 32 potilaalla (100%) ollut havaittavissa olevaa radiojodin kertymistä kilpirauhasen alustaan, tai jos kilpirauhasalustan kertymää oli havaittavissa, se oli < 0,1% annetusta radiojodin aktiivisuudesta. Jäännöskilpirauhasen ablaatiohoidon onnistumista arvioitiin myös kriteerinä Thyrogen-stimuloitu seerumin Tg-pitoisuus < 2 ng/ml kahdeksan kuukautta ablaatiohoidon jälkeen, mutta vain potilailla, joiden häiriötäiheiheuttava Tg-vasta-aine oli negatiivinen. Tg-kriteerillä arvioituna jäännöskilpirauhasen ablaatio onnistui 18:lla 21 potilaasta (86%) THST:n keskeyttäneessä ryhmässä ja vastaavasti 23:lla 24 potilaasta (96 %) Thyrogen-hoitoryhmässä. Kirjallisuudessa on viitteitä Thyrogenin käytön heikommasta tehosta verrattuna THST:n käytön lopettamiseen, kun käytetään 30 mCi:tä. Tästä syystä Thyrogenin tehosta ei voida olla varmoja<sup>131I</sup>:n annoksilla jotka ovat <100mCi.

Potilaiden elämänlaatu heikkeni merkittävästi kilpirauhashormonihoidon keskeyttämisen seurauksena, mutta pysyi entisellään kummankin Thyrogen-annostusohjeen mukaisen annostuksen jälkeen molemmissa indikaatioissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Thyrogenin farmakokinetiikkaa tutkittiin kilpirauhassyöpöpotilailla yhden 0,9 mg:n lihaksensisäisen ruiskeen antamisen jälkeen. Ruiskeen jälkeinen keskimääräinen huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 116 ± 38 mU/l ja se saavutettiin noin 13 ± 8 tuntia ruiskeen antamisen jälkeen. Eliminaation puoliintumisaika oli 22 ± 9 tuntia. Tyretropiini alfan uskotaan poistuvan elimistöstä pääasiallisesti munuaisten, pienemmässä määrin maksan kautta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisiä tietoja on vähän, mutta niissä ei ole todettu Thyrogenin aiheuttavan ihmiselle mitään erityisiä vaaroja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli  
Natriumvetyfosfaattimonohydraatti  
Natriumdivetyfosfaattiheptahydraatti  
Natriumkloridi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Thyrogenia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa yhteen samassa ruiskeessa annettavaksi.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamattomat pullo

3 vuotta

#### Kelpoisuusaika valmiiksi saattamisen jälkeen

On suositeltavaa, että Thyrogen -liuos injisoidaan kolmen tunnin sisällä.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C valolta suojattuna välttämässä mikrobikontaminaatiota.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Injektio pullo on säilytettävä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Thyrogen on pakattu läpinäkyviin, 5 ml:n, I-tyyppin lasisiin injektio pulloihin, jotka on suljettu silikonibutyylitulpalla ja irti-napsautettavalla turvakorkilla. Jokaisessa Thyrogen-injektio pullossa on 1,1 mg tyreotropiini alfaa. Kun se on valmistettu käyttövalmiiksi injektio nesteisiin käytettävän veden kanssa, otetaan 1,0 ml liuosta (vastaa 0,9 mg Thyrogenia) ja annetaan potilaalle.

Tarkan annostelun vaatiman riittävän volyymin takaamiseksi jokaisessa Thyrogen-injektiopullossa on 0,2 ml:n ylitäytövara.

Pakkauskoot: Kukin pakkaus sisältää yhden tai kaksi Thyrogen-injektiopulloa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Injektiokuiva-aine liuosta varten on valmistettava käyttövalmiiksi liuottamalla se injektionesteisiin käytettävään veteen. Thyrogenia tarvitaan vain yksi injektio pullo injeksiota kohti. Thyrogen-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

### Noudata aseptista työskentelytapaa

Lisää 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä injektio pullossa olevaan Thyrogen-jauheeseen. Sekoita injektio pulлон sisältöä varovasti pulloa pyörittämällä, kunnes kaikki aine on liennut. Älä ravista liuosta. Kun jauhe on liennut, injektio pullossa olevan liuoksen kokonaistilavuus on 1,2 ml. Thyrogen-liuoksen pH on noin 7.0.

Tarkista pullossa oleva Thyrogen-liuos vieraiden hiukkasten ja värjäytymien varalta. Thyrogen-liuoksen on oltava kirkas ja väritön. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos se on sameaa tai sen väri on poikkeava.

Vedä injektio pullostas ruiskuun 1,0 ml Thyrogen-liuosta. Tämä vastaa 0,9 mg:n tyreotropiini alfa annosta.

Thyrogen ei sisällä säilytysaineita. Käyttämätön liuos on hävitettävä välittömästi. Erityisiä hävittämisohjeita ei ole.

Thyrogen-liuos on injisoitava kolmen tunnin kuluessa. Liuoksen kemiallinen säilyvyys on 24 tunnin ajan, mikäli liuosta säilytetään jääkaapissa (2 °C - 8 °C). On tärkeää ymmärtää, että mikrobiologinen turvallisuus riippuu liuoksen valmistamisen aikana vallinneesta aseptiikasta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer10, 1411 DD Naarden, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäinen myöntämispäivä: 9. maaliskuuta 2000

Viimeinen uudistamispäivä: 9. maaliskuuta 2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04/2009