

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thyrogen 0,9 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Thyrogen'i viaal sisaldab nominaalkogusena 0,9 mg alfa-türeotropiini (*thyrotropinum alfa*). Pärast lahustamist sisaldab iga Thyrogen'i viaal 0,9 mg alfa-türeotropiini 1,0 milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge või valkjas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Thyrogen on näidustatud türeoglobuliini (Tg) määramiseks seerumis, koos radiojoodpildidiagnostikaga või ilma, kilpnäärme jääkkoe ja kõrge diferentseerumisastmega kilpnäärmevähi avastamiseks türoidektoomia järgselt türoksiin-supressioonravi (THST) saavatel patsientidel.

Kõrge diferentseerumisastmega kilpnäärmevähiga madala riskiga patsiente, kellel Tg sisaldus seerumis ei ole THST korral määratav ja puudub rh TSH (rekombinantne inimese türeotropiin) stimuleeritud Tg sisalduse tõus, võib jälgida, mõõtes rh TSH-stimuleeritud Tg sisaldust.

Thyrogen on näidustatud ravieelseks stimulatsiooniks kombinatsioonis radioaktiivse joodiga vahemikus 30 mCi (1,1 GBq) kuni 100 mCi (3,7 GBq) kilpnäärme jääkkoe ablatsiooniks patsientidel, kellel on teostatud täielik või peaaegu täielik türoidektoomia kõrge diferentseerumisastmega kilpnäärmevähi tõttu ning puuduvad tõendid kilpnäärmevähi kaugmetastaaside kohta (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma kilpnäärmevähi alal pädevate arstide järeelvalve all.

Annustamine

Soovitav annustamisrežiim on kaks 0,9 mg annust alfa-türeotropiini manustatuna 24-tunnise intervalliga ainult intramuskulaarse süstina.

Lapsed

Andmed Thyrogen'i kasutamisest lastel puuduvad, mistõttu võib Thyrogen'i manustada lastele ainult erandolukorras.

Eakad

Kontrollitud uuringute tulemused ei näidanud erinevusi Thyrogen'i ohutuses ja efektiivsuses kuni 65-aastaste ja üle 65-aastaste täiskasvanud patsientide vahel Thyrogen'i diagnostilisel eesmärgil kasutamisel.

Eakatel ei pea annust kohandama (vt lõik 4.4).

Neeru-, maksakahjustusega patsiendid

Turustamisjärgse järelvalve ja kirjanduses avaldatud andmete alusel on Thyrogen'i väljutamine oluliselt aeglasem dialüüsisist sõltuvatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel, mis tingib kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH, türeotropiin) sisalduse pikemaajalise tõusu mitme ravijärgse päeva jooksul. See võib suurendada peavalu ja iivelduse riski. Puuduvad uuringud Thyrogen'i alternatiivse annustamisskeemi kohta lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, et anda juhiseid annuse vähendamise kohta.

Raske neerukahjustusega patsientidel peab radiojoodi aktiivsuse hoolikalt valima nuklearmeditsiini eriarst.

Erinõuded Thyrogen'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel puuduvad.

Manustamisviis

Pärast lahustamist süsteveega manustatakse 1,0 ml lahust (0,9 mg alfa-türeotropiini) lihasesisese süstina tuharalihasesse. Ravimi kasutamiskõlblikuks muutmise juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

Radiojoodipildidiagnostika või ablatsiooni korral tuleb radiojoodi manustada 24 tundi pärast viimast Thyrogen'i süsti. Diagnostiline stsintigraafia tuleb teha 48...72 tundi pärast radiojoodi manustamist, samas võib ablatsioonijärgse stsintigraafia mitme päeva võrra edasi lükata, et taustaktiivsus väheneks.

Seerumi türeoglobuliinisalduse (Tg) määramisel diagnostiliseks järelkontrolliks tuleb seerumi proov võtta 72 tundi pärast viimast Thyrogen'i süsti. Thyrogen'i kasutamine türeoidektoomiajärgsel Tg määramisel kõrge difentseerumisastmega kilpnäärmevähiga patsientidel peab toimuma vastavalt ametlikule juhendile.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus veise või inimese kilpnääret stimuleeriva hormooni suhtes või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Thyrogen'i ei tohi manustada veenisiseselt.

Kasutamisel alternatiivina kilpnäärmehormooni ärajätmisele tagab kogu keha stsintigraafia kombinatsioonis Tg määramisega pärast Thyrogen'i manustamist kõrgeima tundlikkuse kilpnäärme jääkkoe või -vähi avastamiseks. Thyrogen ei välista valenegatiivseid tulemusi. Kui on suur kahtlus metastaatilise haiguse püsimisest, tuleb kaaluda kinnitavat kogu keha stsintigraafiat ja Tg määramist pärast hormoonravi ärajätmist.

Tg autoantikehade tekkimist võib oodata 18%...40% diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel ning see võib moonutada Tg mõõtmistulemusi. Seetõttu on vajalik nii TgAb kui Tg mõõtmine.

Thyrogen'i manustamine kõrge riskiga eakatele südamehaigusega (nt südameklapi haigus, kardiomiopaatia, südame isheemiatõbi ja eelnev või olemasolev tahhüarütmia, sealhulgas kodade virvendus) ja eemaldamata kilpnäärmevähiga patsientidele nõuab kasu-riski suhte hoolikat hindamist.

Patsientidel, kellel on arvestatav kilpnäärme kude *in situ*, põhjustab Thyrogen teadaolevalt mööduvat, kuid olulist kilpnäärmehormooni kontsentratsiooni tõusu seerumis. Seetõttu peab märkimisväärse kilpnäärme jääkkoega patsientide puhul hoolikalt hindama individuaalset kasu-riski suhet.

Mõju tuumori kasvule ja/või suurusele

Kilpnäärmevähiga patsientidel on mitmel juhul teatatud tuumori kasvu stimulatsioonist seoses kilpnäärmehormoonide ärajätmisega diagnostilisteks protseduurideks, mida on seostatud TSH sisalduse kaasuva prolungeeritud tõusuga.

On teoreetiline võimalus, et Thyrogen võib sarnaselt kilpnäärme hormooni ärajätmisega stimuleerida tuumori kasvu. Kliinilistes uuringutes alfa-türeotropiiniga, mis põhjustab seerumi TSH sisalduse lühiajalist tõusu, ei teatatud ühestki tuumori kasvu juhtumist.

Thyrogen'i kasutamisele järgnenud TSH sisalduse tõusu tagajärjel võib metastaseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel, eriti neil, kelle metastaasid paiknevad piiratud ruumis nagu peaaju, seljaaju ja silmakoobas või on levinud kaelapiirkonda, tekkida paikne turse või verevalumid nende metastaaside asukohas, mis põhjustab kasvaja mõõtmete suurenemist. See võib tekitada ägedaid sümptomeid olenevalt kudede anotoomilisest paiknemisest, näiteks oli kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel hemipleegiat, hemipareesi ja nägemise kadu. Samuti on teatatud kõriturse, trahheotoomiat nõudvate hingamishäirete ja valu tekkest metastaasi asukohas pärast Thyrogen'i manustamist. Patsientide puhul, kellel kasvaja lokaalne levik võib ohustada elutähtsaid anotoomilisi struktuure, soovitatakse kaaluda eelravi kortikosteroididega.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe süsti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formaalseid uuringuid Thyrogen'i ja teiste ravimpreparaatide koostoime kohta ei ole teostatud. Thyrogen'i ja kilpnäärmehormoonide trijodotüroniini (T₃) ja türoksiini (T₄) samaaegsel manustamisel kliinilistes uuringutes koostoimeid ei täheldatud.

Thyrogen'i kasutamine võimaldab teostada radiojoodpildidiagnostikat kilpnäärmehormoone pärssivat ravi saavatel patsientidel. Andmed radiojoodi kineetikast näitavad, et radiojoodi väljutumine toimub eutüreoidses seisundis ligikaudu 50% kiiremini kui hüpötüreoidses seisundis, mil neerutalitlus on alanenud, tagades pildidiagnostika ajal radiojoodi väiksema peetuse kehas. Seda faktorit tuleb arvestada pildidiagnostika jaoks radioaktiivse joodi valimisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktiivsuse loomkatseid Thyrogen'iga ei ole teostatud.

Ei ole teada, kas Thyrogen võib rasedatele naistele manustatuna põhjustada lootekahjustusi või kas Thyrogen võib mõjutada paljunemisvõimet.

Thyrogen koos kogu keha diagnostilise radiojoodiga stsintigraafiaga on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest sellega kaasneb loote kokkupuude suure annuse radioaktiivse materjaliga.

Imetamine

Ei ole teada, kas türeotropiin-alfa ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiimaga. Ei saa välistada ohtu imikule. Thyrogen'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Ei ole teada, kas Thyrogen võib mõjutada inimeste fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Thyrogen võib vähendada võimet juhtida autot või töötada masinatega, sest on teatatud pööratustunde ja peavalu tekkest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on iiveldus ja peavalu, mis tekivad vastavalt ligikaudu 11% ja 6% patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis mainitud kõrvaltoimed on kombineeritud kuuest prospektiivsest kliinilisest uuringust (n=481) ja turustamisjärgse kogemuse ajal Sanofi'ile teatatud kõrvaltoimetest.

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused klassifitseeritakse järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Gripp	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)				Kasvaja turse, metastaaside valu
Närvisüsteemi häired		Pööratustunne, peavalu	Ageusia, düsgeusia, paresteesia	Insult, treemor
Südame häired				Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired				Õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Hingeldus
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	Kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Urtikaaria, lööve	Sügelus, liighigistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Kaelavalu, seljavalu	Artralgia, müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, astenia	Gripitaoline haigus, palavik, külmavärinad, kuumatunne	Halb enesetunne, valu, sügelus, süstekoha lööve ja urtikaaria
Uuringud				TSH langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väga harvadel juhtudel on 0,9 mg Thyrogen'i manustamisel osaliselt või tervenisti säilinud kilpnäärme patsientidele täheldatud hüpertüroidismi või kodade fibrillatsiooni.

Nii kliinilistes uuringutes kui ka turustamisjärgselt täheldati harva ülitundlikkusele viitavaid reaktsioone. Nendeks reaktsioonideks olid urtikaaria, lööve, sügelus, õhetus ning respiratoorsed nähud ja sümptomid.

Kliinilistes uuringutes 481 patsiendiga ei tekkinud ühelgi patsiendil antikehi alfa-türeotropiini suhtes nii preparaadi ühekordsel kui korduval piiratud (27 patsienti) kasutamisel. Pärast Thyrogen'i manustamist ei ole soovitatav TSH sisaldust mõõta. Ei saa välistada antikehade teket, mis mõjutavad endogeense TSH uuringutulemust regulaarsetel kontrollvisiitidel.

Pärast ravi Thyrogen'iga võib tekkida kilpnäärme jääkkoe või metastaaside suurenemine. See võib põhjustada ägedaid sümptomeid, mis olenevad koe anatoomilisest asukohast. Kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel on näiteks tekkinud hemipleegia, hemiparees või nägemise kadumine. Samuti on teatatud kõriturse, trahheotoomiat nõudvate hingamishäirete ja valu tekkest metastaasi asukohas pärast Thyrogen'i manustamist. Patsientide puhul, kellel kasvaja lokaalne levik võib ohustada elutähtsaid anatoomilisi struktuure, soovitatakse kaaluda eelravi kortikosteroididega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed soovitatud annusest suurema doosiga kokkupuute kohta piirduvad kliiniliste uuringute ja eriravi programmide andmetega. Kolmel kliinilise uuringu patsiendil ja ühel eriravi programmi patsiendil tekkisid sümptomid pärast soovitatust suurema annuse Thyrogen'i manustamist. Kahel patsiendil tekkis iiveldus pärast 2,7 mg annuse manustamist lihasesse; ühel neist patsientidest kaasus iiveldusega ka nõrkus, pööritustunne ja peavalu. Kolmandal patsiendil tekkisid iiveldus, oksendamine ja kuumahood pärast 3,6 mg annuse manustamist lihasesse. Eriravi programmis manustati 77-aastasele patsiendile, kellel oli metastaatiline kilpnäärmevähk, kuid türeoidektoomiat ei olnud teostatud, 6 päeva jooksul 4 annust Thyrogen'i 0,9 mg, misjärel tekkis kodade virvendusarütmia, südame dekompensatsioon ja surmaga lõppenud südamelihase infarkt 2 päeva hiljem.

Ühel kliinilisse uuringusse kaasatud patsiendil tekkisid sümptomid pärast Thyrogen'i manustamist veenisiseselt. Patsiendile manustati ühekordse veenisisesese boolusannusena 0,3 mg Thyrogen'i ning 15 minuti pärast tekkis patsiendil tugev iiveldus, oksendamine, tugev higistamine, hüpotensioon ja tahhükardia.

Üleannustamise raviks soovitatakse vedelikubilansi taastamist ning samuti võib kaaluda antiemeetiku manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ja nende analoogid, ATC-kood: H01AB01.

Toimemehhanism

Alfa-türeotropiin (rekombinantne inimese kilpnääret stimuleeriv hormoon) on rekombinantse DNA-tehnoloogia abil valmistatud heterodimeerne glükoproteiin. See koosneb kahest mittekovalentselt ühendatud komponendist. cDNA kodeerib 92 aminohappe jäagist koosnevat alfa-komponenti, mis sisaldab kahte N-seotud glükosülatsioonikohta ning 118 jäagiga beeta-komponenti ühe N-seotud glükosülatsioonikohaga. Selle biokeemilised omadused on võrreldavad naturaalse inimese kilpnääret stimuleeriva hormooniga (TSH). Alfa-türeotropiini sidumine TSH-retseptoritega kilpnäärme epiteelrakkudel stimuleerib joodi neeldumist ja organifitseerimist koos türeoglobuliini, trijodotüroniini (T₃) ja türoksiini (T₄) sünteesi ja vabanemisega.

Kõrge diferentseerumisastmega kilpnäärmevähiga patsientidel teostatakse peaaegu täielik või täielik türeoidectomy. Kilpnäärme jäänuste või vähi optimaalseks diagnoosimiseks radiojoodpildidiagnostika või türeoglobuliini määramise teel ning kilpnäärme jääkkoe radiojoodraviks on vajalik TSH kõrge sisaldus seerumis, et stimuleerida radiojoodi neeldumist ja/või türeoglobuliini vabanemist. Standardne viis TSH sisalduse tõstmiseks on patsientide türoksiin-supressioonravi (THST) katkestamine, mis tavaliselt põhjustab patsientidel hüpotüreootsiooni ilmingute ja sümptomite teket. Thyrogen'i kasutamisel saavutatakse radiojoodi neeldumiseks ja türeoglobuliini vabanemiseks vajalik TSH stimulatsioon, kuid patsiendid jäävad eutüreoidseks jätkates THST-d, millega välditakse hüpotüreootsiga seotud morbiidsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Diagnostiline kasutamine

Thyrogen'i efektiivsust ja ohutust radiojoodpildidiagnostikas koos seerumi türeoglobuliini määramisega kilpnäärme jääkkoe ja vähi diagnoosimisel on näidanud kaks uuringut. Ühes neist uuringutest võrreldi kahte annustamisrežiimi: 2 annust 0,9 mg lihasesiseselt 24 tunni järel (0,9 mg x 2) ja kolm annust 0,9 mg lihasesiseselt iga 72 tunni järel (0,9 mg x 3). Mõlemad režiimid osutusid tõhusaks ning ei erinenud statistiliselt kilpnäärme hormoonide supressioonravi ärajätmisest radiojoodi neeldumise stimuleerimiseks pildidiagnostika eesmärgil. Mõlemad annustamisrežiimid parandasid Thyrogen'iga stimuleeritud türeoglobuliini määramise tundlikkust, täpsust ja negatiivset prognoosväärtust, nii eraldi kui kombineeritult radiojoodpildidiagnostikaga, võrreldes määramisega patsientidel, kellel jätkus ravi kilpnäärmehormoonidega.

Kliinilistes uuringutes kilpnäärme jääkkoe või -vähi avastamiseks eemaldatud kilpnäärme patsientidel kasutatud türeoglobuliini määramisel alumise tundlikkuspiiriga 0,5 ng/ml vastasid Thyrogen'iga stimuleeritud türeoglobuliini sisaldused 3 ng/ml, 2 ng/ml ja 1 ng/ml türeoglobuliini sisaldustele pärast kilpnäärmehormooni ärajätmist vastavalt 10 ng/ml, 5 ng/ml ja 2 ng/ml. Nendes uuringutes ilmnis Thyrogen'iga türeoglobuliini määramise suurem tundlikkus, võrreldes türeoglobuliini määramisega jätkuva TSHT korral. Seejuures III faasi uuringus 164 patsiendiga moodustas kilpnäärmeleidiu protsent Thyrogen'i türeoglobuliin testi korral 73%...87%, samal ajal kui türeoglobuliini kasutamisel TSHT foonil oli see 42%...62% samade piir- ja normväärtuste puhul.

Metastaatiline haigus leiti ravijärgse skanneerimise või lümfisõlmede biopsia abil 35 patsiendil. Thyrogen'iga stimuleeritud türeoglobuliini sisaldused olid üle 2 ng/ml kõigil 35 patsiendil, samas kui THST foonil oli türeoglobuliin üle 2 ng/ml 79% neist patsientidest.

Ravieelne stimuleerimine

Võrdlevas uuringus, mis hõlmas 60 hinnatavat patsienti, oli türeoidectomyjärgse kilpnäärme jääkkoe eduka ablatsiooni sagedus 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radioaktiivse joodiga samaväärne patsientidel, keda raviti pärast kilpnäärme hormoonravi katkestamist, ja patsientidel, keda raviti pärast Thyrogen'i manustamist. Uuritavad patsiendid olid täiskasvanud (vanemad kui 18 aastat) ja neil oli äsja diagnoositud diferentseerunud papillaarne või follikulaarne kilpnäärme vähk, sealhulgas papillaar-follikulaarne variant, mida põhimõtteliselt (54 juhul 60-st) sai iseloomustada kui T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-klassifikatsiooni järgi). Kilpnäärme jääkkoe ablatsiooni edukust hinnati radiojoodpildidiagnostika ja seerumi türeoglobuliin testi abil 8 kuud pärast ravi. Kõigil 28 patsiendil (100%), keda raviti pärast THST katkestamist, ja kõigil 32 patsiendil (100%), keda raviti pärast Thyrogen'i manustamist, puudus nähtav radiojoodi neeldumine kilpnäärme loožis või nähtavuse korral moodustas neeldumine kilpnäärme loožis $<0,1\%$ manustatud radiojoodi aktiivsusest. Kilpnäärme jäänuste ablatsiooni edukust hinnati samuti Thyrogen'i stimuleeritud seerumi Tg sisalduse <2 ng/ml kriteeriumi järgi kaheksa kuud pärast ablatsiooni, kuid ainult anti-Tg antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel. Tg kriteeriumi kasutamisel moodustas kilpnäärme jäänuste edukas ablatsioon katkestatud THST rühmas ja Thyrogen'i saanud rühmas vastavalt 18/21 patsienti (86%) ja 23/24 patsienti (96%).

Elukvaliteet langes oluliselt kilpnäärmehormooni ärajätmisel, kuid säilis Thyrogen'i kasutamisel mõlema annustamisrežiimi ja mõlema näidustuse korral.

Algse uuringu lõpetanud patsientidega viidi läbi jätku-uuring, millest on andmed 51 patsiendi kohta. Jätku-uuringu peamine eesmärk oli kinnitada kilpnäärme jääkkoe ablatsiooniseisundit, kasutades

Thyrogen'iga stimuleeritud staatilist radiojood-piltdiagnostikat kaelapiirkonnast pärast 3,7- aastast jälgimisperioodi (mediaan, vahemik 3,4...4,4 aastat) pärast ablatsiooni radiojoodiga. Määrati ka Thyrogen'iga stimuleeritud türeoglobuliin.

Ablatsioon loeti edukaks patsientidel, kui skaneeringul puudus nähtav neeldumine kilpnäärme loožis või nähtav neeldumine oli alla 0,1%. Kõikide algses uuringus eduka ablatsiooniga patsientide ablatsioon leidis kinnitust ka jätku-uuringus. Lisaks sellele ei olnud ühelgi patsiendil kindlat retsidiivi 3,7-aastase jälgimisperioodi vältel. Kokkuvõttes puudusid 48/51 patsiendil (94%) tõendid vähi retsidiivi kohta, 1 patsiendil oli võimalik vähi retsidiiv (kuigi ei olnud selge, kas antud patsiendi puhul oli tegemist tõelise retsidiivi või persisteriva kasvajaga algse uuringu alul tuvastatud regionaalsest haigusest) ning 2 patsienti ei olnud võimalik hinnata.

Kokkuvõttes osutus Thyrogen olulise tähtsusega uuringu ja selle jätku-uuringu andmetel samaväärseks kilpnäärme hormoonravi ärajätmisega TSH sisalduse tõstmisel ravieelseks stimulatsiooniks kombinatsioonis radiojoodiga kilpnäärme operatsioonijärgse jääkkoe ablatsiooniks.

Kahes suures prospektiivses randomiseeritud HiLo uuringus (Mallick) ja ESTIMABL1 uuringus (Schlumberger) võrreldi kilpnäärme jääkkoe ablatsioonimeetodeid diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsientidel, kellele oli tehtud türeoidektoomia. Mõlemas uuringus jagati patsiendid nelja ravigruppi: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, kilpnäärme hormoonravi ärajätmine + 30 mCi ¹³¹I või kilpnäärme hormoonravi ärajätmine + 100 mCi ¹³¹I ning patsiente hinnati ligikaudu 8 kuud hiljem. HiLo uuringus juhuslikustati 438 patsienti (kasvaja staadiumid T1-T3, Nx, N0 ja N1, M0) 29 uuringukeskuses. Radiojoodpiltdiagnostika ja stimuleeritud Tg sisalduse (n = 421) alusel hinnates oli ablatsiooni edukusmäär kõigis neljas ravigrupis ligikaudu 86%. Kõikide erinevuste 95% usaldusvahemikud olid ±10 protsendipunkti piirides, mis näitab ennekõike radioaktiivse joodi madala aktiivsuse samaväärsust kõrgega. T3 ja N1 patsientide analüüs näitas, et neil alagruppidel oli sama hea ablatsiooni edukusmäär kui väiksema riskiga patsientidel. ESTIMABL1 uuringus juhuslikustati 752 patsienti, kellel oli madala riskiga kilpnäärmevähk (kasvajate klassifikatsioonid pT1 < 1 cm ja N1 või Nx, pT1 > 1-2 cm ning kõik N klassifikatsioonid või pT2 N0, kõik patsiendid M0) 24 uuringukeskuses. 684 hinnatud patsiendi kaela ultraheliuuringu ja stimuleeritud Tg sisalduse põhjal oli üldine ablatsiooni edukusmäär 92% ja nelja grupi vahel polnud statistilisi erinevusi.

Uuringus ESTIMABL1 jälgiti haiguse retsidiivi suhtes 726 (97%) patsienti esialgselt 752 uuritavast. Mediaanne jälgimisperiood oli 5,4 aastat (0,5...9,2 aastat).

Järgnevates tabelites on pikaajalise jälgimise teave uuringutest ESTIMABL1 ja HiLo.

Tabel 1. Uuringus ESTIMABL1 retsidiivide esinemissagedus patsientidel, kellele manustati radiojoodi madalas või kõrges annuses ja neil, keda valmistati ette Thyrogen'iga või kilpnäärme hormoonravi ärajätmisega.

	Thyrogen (N=374)	Kilpnäärme hormoonravi ärajätmine (N=378)
Retsidiiviga patsientide koguarv (5,4 aastat)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Madala aktiivsusega radiojood (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Kõrge aktiivsusega radiojood (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Uuringus HiLo jälgiti haiguse retsidiivi suhtes 434 (99%) patsienti esialgselt 438 uuritavast. Mediaanne jälgimisperiood oli 6,5 aastat (4,5...7,6 aastat).

Tabel 2. Uuringus HiLo retsidiivide esinemissagedus patsientidel, kellele manustati radiojoodi madalas või kõrges annuses.

	Madala aktiivsusega radiojoodi annus (1,1 GBq)	Kõrge aktiivsusega radiojoodi annus (3,7 GBq)
Retsidiiviga patsientide koguarv	11	10
Retsidiivide määr (3 aastat)	1,5%	2,1%

	Madala aktiivsusega radiojoodi annus (1,1 GBq)	Kõrge aktiivsusega radiojoodi annus (3,7 GBq)
Retsidiivide määr (5 aastat)	2,1%	2,7%
Retsidiivide määr (7 aastat)	5,9%	7,3%

Riskitiheduste suhe (HR): 1,10; 95% usaldusvahemik (CI) 0,47...2,59; p-väärtus = 0,83

Tabel 3. Uuringus HiLo retsidiivide esinemissagedus patsientidel, keda valmistati ette ablatsiooniks Thyrogen'iga või kilpnäärme hormoonravi ärajätmisega.

	Thyrogen	Kilpnäärme hormoonravi ärajätmine
Retsidiiviga patsientide koguarv	13	8
Retsidiivide määr (3 aastat)	1,5%	2,1%
Retsidiivide määr (5 aastat)	2,1%	2,7%
Retsidiivide määr (7 aastat)	8,3%	5,0%

Riskitiheduste suhe (HR): 1,62; 95% usaldusvahemik (CI) 0,67...3,91, p-väärtus = 0,28

Uuringute ESTIMABL1 ja HiLo pikaajalised jälgimisandmed kinnitasid kõigi nelja ravirühma patsientide puhul sarnaseid tulemusi.

Kokkuvõtvalt need uuringud toetavad madala aktiivsusega radiojoodi efektiivsust koos alfa-türeotropiiniga (vähendatud radioaktiivsuse korral). Alfa-türeotropiin oli samaväärne kilpnäärme hormoonravi ärajätmisega ravieelseks stimulatsiooniks kombinatsioonis radiojoodiga kilpnäärme operatsioonijärgse jääkkoe ablatsiooniks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Thyrogen'i farmakokineetikat uuriti kõrge diferentseerumisastmega kilpnäärmevähiga patsientidel pärast ühekordset 0,9 mg lihasesisest süsti. Pärast süsti saabus keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) 116 ± 38 mU/l ligikaudu 13 ± 8 tundi pärast manustamist. Ekskretsiooni poolväärtusaeg oli 22 ± 9 tundi. Alfa-türeotropiini peamiseks eliminatsiooniteeks loetakse neere ja vähemal määral maksa.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed on piiratud, kuid ei ole näidanud Thyrogen'i kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit manustada segatuna teiste ravimpreparaatidega samas süstlas.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid
3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Thyrogen'i lahus on soovitatav süstida kolme tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib kuni 24 tundi säilitada külmkapis (2°C...8°C) valguse eest kaitstult ja mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml läbipaistvad I tüüpi klaasist viaalid. Kinnitus koosneb silikooniga kaetud butüülsulgurist ja süstlakindlast äratõmmatavast (*flip-off*) kaanest. Iga viaal sisaldab 1,1 mg alfa-türeotropiini. Pärast lahustamist 1,2 ml süstevees tõmmatakse 1,0 ml lahust (vastab 0,9 mg Thyrogen'ile) ja manustatakse patsiendile.

Täpse annuse saamiseks piisava mahu tagamiseks sisaldab iga Thyrogen'i viaal ületäitena 0,2 ml.

Pakendi suurus: üks või kaks viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahuse pulber tuleb lahustada süstevees. Üheks süstiks on vajalik ainult üks Thyrogen'i viaal. Iga Thyrogen'i viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Järgige aseptikat

Lisage 1,2 ml süstevett Thyrogen'i pulbriga viaali. Keerutage viaali sisu õrnalt kuni kogu aine on lahustunud. Ärge loksutage lahust. Kui pulber on lahustunud, on lahuse kogumaht viaalis 1,2 ml. Thyrogen'i lahuse pH on ligikaudu 7,0.

Kontrollige visuaalselt Thyrogen'i lahust viaalis võõrosakeste ja värvuse suhtes. Thyrogen'i lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage võõrosakesi sisaldavaid, hägusa või värvunud lahusega viaale.

Tõmmake viaalist 1,0 ml Thyrogen'i lahust. See vastab süstimiseks ette nähtud 0,9 mg alfa-türeotropiinile.

Thyrogen ei sisalda säilitusaineid. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb kohe hävitada. Erinõuded puuduvad.

Thyrogen'i lahus tuleb süstida kolme tunni jooksul, ehkki Thyrogen'i lahus säilib külmkapis (vahemikus 2°C...8°C) keemiliselt stabiilsena 24 tunni jooksul. Oluline on silmas pidada, et mikrobioloogiline ohutus sõltub aseptilistest tingimustest lahuse valmistamise ajal.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. märts 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimipreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 1 VIAALIGA PAKK

VÄLISPAKEND – 2 VIAALIGA PAKK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thyrogen 0,9 mg süstelahuse pulber

Thyrotropinum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahustamist 1,2 ml süstevees, sisaldab iga viaal alfa-türeotropiini 0,9 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained:

Mannitool

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat

Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat

Naatriumkloriid

Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal süstelahuse pulbriga

2 viaali süstelahuse pulbriga, mis vastab 2 annusele manustamiseks 24-tunnise intervalliga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult lihasesiseseks süstimiseks.

Süstlasse võib tõmmata vaid 1 ml lahust, mis sisaldab 0,9 mg alfa-türeotropiini.

Manustada 3 tunni jooksul pärast lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kogu kasutamata lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Thyrogen 0,9 mg süstelahuse pulber
thyrotropinum alfa
intramuskulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Thyrogen 0,9 mg süstelahuse pulber

Alfa-türeotropiin (*thyrotropinum alfa*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Thyrogen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Thyrogen'i kasutamist
3. Kuidas Thyrogen'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Thyrogen'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Thyrogen ja milleks seda kasutatakse

Thyrogen sisaldab toimeainena alfa-türeotropiini. Thyrogen on biotehnoloogiliselt valmistatud inimese kilpnääret stimuleeriv hormoon (TSH).

Thyrogen'i kasutatakse teatud tüüpi kilpnäärmevähi avastamiseks patsientidel, kelle kilpnääre on eemaldatud ning kes võtavad kilpnäärme hormoone. Üks toimetest on see, et ravim stimuleerib allesjäänud kilpnäärmekudet siduma joodi, mis on radiojoodpildidiagnostikas oluline. See stimuleerib ka türeoglobuliini ja kilpnäärme hormoonide tootmist, kui kilpnäärmekudet on alles jäänud. Neid hormoone saab teie veres mõõta.

Thyrogen'i kasutatakse samuti koos radiojoodraviga kilpnäärme kirurgilise eemaldamise järgse kilpnäärmekoe (jäänuki) kõrvaldamiseks (ablatsiooniks) madala riskiga patsientidel, kellel ei ole kasvaja siirdeid (metastaase) ja kes võtavad kilpnäärmehormooni.

2. Mida on vaja teada enne Thyrogen'i kasutamist

Thyrogen 'i ei tohi kasutada

- kui te olete alfa-türeotropiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete **rased**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Thyrogen'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on neeruhaigus, mis vajab dialüüsi, ning arst otsustab, kui palju Thyrogen'i tuleb teile manustada, sest teil on suurem võimalus peavalu ja iivelduse tekkeks;
- kui teie neerud ei tööta korralikult ning arst otsustab, kui palju radiojoodi teile määrata;
- kui teie maks ei tööta korralikult; teie võib siiski Thyrogen'i manustada.

Mõju tuumori kasvule:

Kilpnäärmevähiga patsientidel on teatatud tuumori kasvust diagnostilisteks protseduurideks kasutatud kilpnäärmehormoonide manustamise lõpetamisel. Arvati, et see on seotud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse pikaajalise tõusuga. On võimalik, et ka Thyrogen võib põhjustada tuumori kasvu. Kliinilistes uuringutes ei ole seda täheldatud.

Thyrogen'i manustamisele järgneva TSH sisalduse tõusu tõttu võib metastaasidega patsientidel tekkida paikne turse või verejooks nende metastaaside piirkonnas, mis võivad muutuda suuremaks. Kui metastaasid asuvad ruumiliselt kitsas kohas, näiteks koljuõõnes (ajus) või seljaajus, võivad patsientidel kiiresti tekkida sümptomid, näiteks ühe kehapoole osaline halvatus (hemiparees), hingamishäired või nägemise kadumine.

Teie arst otsustab, kas kuulute patsientide hulka, kelle puhul tuleb kaaluda eelravi kortikosteroididega (nt patsiendid sekundaarsete pea- või seljaaju metastaasidega). Kahtluste korral rääkige sellest oma arstiga.

Lapsed

Andmete puudumise tõttu Thyrogen'i kasutamise kohta lastel tohib Thyrogen'i lastele manustada ainult erakorralisel näidustusel.

Eakad

Eakate jaoks ei ole vaja erilisi ettevaatusabinõusid. Kui teie kilpnääre ei ole täielikult eemaldatud ning te põete lisaks südamehaigust, aitab arst teil otsustada, kas teile tuleks manustada Thyrogen'i.

Muud ravimid ja Thyrogen

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid.

Thyrogen'il ei ole teadaolevaid koostoimeid teiste kilpnäärme hormoonidega, mida te võtate.

Teie arst määrab radiojoodpildidiagnostikaks kasutatava radiojoodi täpse aktiivsuse, arvestades, et te jätkate kilpnäärme hormoonide võtmist.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Thyrogen'i, kui te olete rase. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Thyrogen'i ei tohi anda imetavatele naistele. Imetamist võib jätkata ainult pärast arsti soovitust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel patsientidel võib pärast Thyrogen'i manustamist tekkida pööratustunne või peavalu, mis võib mõjutada võimet juhtida autot või töötada masinatega.

Thyrogen sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 millimooli (23 milligrammi) naatriumi ühe viaali kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Thyrogen'i kasutada

Seda ravimit süstib arst või meditsiiniõde.

Teie ravi peab toimuma kilpnäärmevähi alase ettevalmistusega arsti järelvalve all. Thyrogen'i pulber tuleb lahustada süstevees. Üheks süstiks kulub ainult üks Thyrogen'i viaal. Thyrogen'i tohib süstida ainult tuharalihasesse. Selle ravimi süstelahust ei tohi mingil juhul süstida veeni. Thyrogen'i ei tohi segada teiste ravimitega samas süstlas.

Thyrogen'i on soovitatav manustada kahe annusena 24-tunniste intervalliga. Teie arst või õde süstib teile 1,0 ml Thyrogen'i lahust.

Radiojoodpildidiagnostika või ablatsiooni korral annab arst teile radiojoodi 24 tundi pärast viimast Thyrogen'i süsti.

Diagnostiline skaneerimine tuleb teostada 48 kuni 72 tundi pärast radiojoodi manustamist (72 kuni 96 tundi pärast Thyrogen'i viimast manustamist).
Ravijärgset skaneerimist võib edasi lükata mõne päeva võrra, et lasta radioaktiivsuse foonil väheneda.

Türeoglobuliini (Tg) määramiseks võtab arst või õde seerumi proovi 72 tundi pärast viimast Thyrogen'i süsti.

Kasutamine lastel

Teie lapse raviarst aitab teil otsustada, kas teie lapsele peab manustama Thyrogen'i.

Kui te kasutate Thyrogen 'i rohkem kui ette nähtud

Patsiendid, kellele juhuslikult manustati liiga palju Thyrogen'i, on kirjeldanud iiveldust, nõrkust, pearinglust, peavalu, oksendamist ja kuumahooge.

Soovitav ravi üleannustamise korral on organismi vedelikutasakaalu taastamine ning võib kaaluda iiveldamisvastase ravimi manustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Thyrogen'i kasutamisel on teatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- iiveldus

Sage (võib tekkida kuni 1 patsiendil 10-st):

- oksendamine,
- väsimus,
- pööritustunne,
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- nõrkus

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 patsiendil 100-st):

- kuumatunne,
- nõgestõbi (urtikaaria),
- lööve,
- gripitaolised sümptomid,
- palavik,
- külmavärinad,
- seljavalu,
- kõhulahtisus,
- torkimis- või surisemistunne (paresteesia),
- kaelavalu,
- maitsetundlikkuse puudumine (ageusia),
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia),
- gripp

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kasvaja turse,
- valu (sealhulgas valu metastaaside (siirete) kohal),
- värisemine,
- insult,
- südameklappimine,

- õhetus,
- õhupuudustunne,
- sügelemine (pruritus),
- liigne higistamine,
- lihas- või liigesvalu,
- süstekoha reaktsioonid (k.a punetus, ebamugavustunne, sügelemine, paikne valu või põletustunne ja sügelev nahalööve),
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) madal sisaldus,
- ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid); nendeks reaktsioonideks võivad olla nõgestõbi (urtikaaria), sügelemine (pruritus), õhetus, hingamisraskused ja lööve.

Väga harva on teatatud **hüpertüreooosi** (kilpnäärme liigtalitluse) või **südamekodade virvenduse** tekkest, kui Thyrogen'i manustati patsientidele, kelle kilpnäärme ei olnud täielikult või osaliselt eemaldatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Thyrogen'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Thyrogen'i soovitatakse süstida kolme tunni jooksul alates ravimi manustamiskõlblikuks muutmisest. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi külmkapis (2°C...8°C) valguse eest kaitstult, mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks.

Ärge kasutage seda ravimit, kui süstelahus sisaldab osakesi, on hägune või muutnud värvi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Thyrogen sisaldab

– Toimeaine on alfa-türeotropiin.

Pärast lahustamist 1,2 ml süstevees, sisaldab iga viaal alfa-türeotropiini 0,9 mg/ml.

Süstlasse võib tõmmata vaid 1 ml lahust, mis sisaldab 0,9 mg alfa-türeotropiini.

– Teised koostisosad on:

mannitool,

ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat,

kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat,

naatriumkloriid.

Thyrogen sisaldab naatriumi, vt lõik 2.

Kuidas Thyrogen välja näeb ja pakendi sisu

Süstelahuse pulber. Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber.

Pakendi suurus: üks või kaks Thyrogen'i viaali pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla saadaval.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja:
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Thyrogen'i soovitatav annustamisskeem on kaks 0,9 mg alfa-türeotropiini lihasesisest süsti 24-tunnise intervalliga.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Järgige aseptikat

Lisage 1,2 ml süstevett Thyrogen'i pulbriga viaali. Keerutage viaali sisu õrnalt kuni kogu aine on lahustunud. Ärge loksutage lahust. Kui pulber on lahustunud, on lahuse kogumaht viaalis 1,2 ml. Thyrogen'i lahuse pH on ligikaudu 7,0.

Kontrollige visuaalselt Thyrogen'i lahust viaalis võõrosakeste ja värvuse suhtes. Thyrogen'i lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage võõrosakesi sisaldavaid, hägusa või värvunud lahusega viaale.

Tõmmake viaalist 1,0 ml Thyrogen'i lahust. See vastab süstimiseks ette nähtud 0,9 mg alfa-türeotropiinile.

Thyrogen ei sisalda säilitusaineid. Mistahes kasutamata jäänud lahus tuleb kohe kõrvaldada. Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus süstida kolme tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi külmkapis (2°C...8°C) valguse eest kaitstult, mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks. Oluline on märkida, et mikrobioloogiline ohutus sõltub aseptilistest tingimustest lahuse valmistamise ajal.