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 saattamisen 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 on indikoitu käytettäväksi radiojodigammakuvauksen kanssa tai ilman sitä seerumin tyreoglobuliinipitoisuusmäärityksen (Tg) yhteydessä kilpirauhasjäämien sekä hyvin erilaistuneen kilpirauhassyövän toteamiseksi potilailla, jotka saavat hormonisuppressiohoitoa (THST:tä) kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeen.

Hyvin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavia, pienen riskin potilaita, joilla ei ole mitattavia seerumin Tg-pitoisuuksia THST:n aikana ja joilla Tg-pitoisuudet eivät suurene stimuloitaessa rhTSH:lla, voidaan seurata määrittämällä rhTSH:lla stimuloituja Tg-pitoisuuksia.

Thyrogen on indikoitu stimulaatiota varten ennen 30–100 mCi:n (1,1–3,7 GBq:n) suuruisen radiojodiannoksen antamista kilpirauhaskudosjäänteiden radiojodiablaatiohoidossa potilaille, joilta on poistettu kilpirauhanen kokonaan tai lähes kokonaan hyvin erilaistuneen kilpirauhassyövän vuoksi ja joilla ei ole viitteitä kilpirauhassyövän etäpesäkkeistä (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää antaa kilpirauhassyövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

<u>Annostus</u>
Suositeltava annostus on kaksi annosta 0,9 mg alfatyreotropiinia annettuna vain lihakseen 24 tunnin välein.

Pediatriset potilaat
Koska Thyrogen-valmisteen käytöstä lapsilla ei ole tietoja, Thyrogen-valmistetta 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.

Iäkkäiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta
Myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta saadut tiedot ja julkaistut tiedot viittaavat siihen, että Thyrogen-valmisteen eliminaatio on merkittävästi hitaampaa dialyysipotilailla, joilla on terminaalivaiheen munuaissairaus (ESRD), minkä vuoksi kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuudet pysyvät suurentuneina useita vuorokausia hoidon jälkeen. Tämä voi suurentaa päänsäryn ja pahoinvoinnin riskiä. Thyrogen-valmisteen muunlaisesta annostelusta terminaalivaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, minkä vuoksi ohjeita annostuksen vähentämiseksi tässä potilasryhmässä ei ole.

Sädehoitolääkärin on valittava huolella sopiva radiojodin aktiivisuus potilaille, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Thyrogen-valmisteen käyttö maksan vajaatoimintapotilaille ei vaadi erityisten seikkojen huomioimista.

Antotapa
Sen jälkeen kun valmiste on sekoitettu veteen injektioita varten, 1,0 ml liuosta (0,9 mg alfatyrotropiinia) annetaan lihaksensisäisesti pakaralihakseen. Ohjeet lääkevalmisteen saattamiseksi käyttökuntoon ennen antamista, ks. kohta 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 tyreoglobuliinin (Tg) seurantatestiä varten seeruminäyte pitää ottaa 72 tuntia viimeisen Thyrogen-injektion jälkeen.
Thyrogen-valmisteen käytössä Tg-testauksen yhteydessä niiden potilaiden seurannassa, joilta on poistettu hyvin erilaistunut kilpirauhassyöpä, on noudatettava virallisesti hyväksyttyä hoitokäytäntöä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys nauta- tai ihmisperäiselle tyreotropiinille (TSH) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Thyrogen-valmistetta ei saa antaa laskimoon.

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

Tg-autovasta-aineita (TgAb) saattaa olla 18–40 %:lla erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista potilaista, ja ne voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia seerumin Tg-mittaustuloksia. Näin ollen tarvitaan sekä TgAb:n että Tg:n määrityksiä.

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. läppävika, kardiomyopatia, sepelvaltimotauti ja aiempi tai nykyinen takyarytmia, kuten eteisvärinä).

Thyrogen-valmisteen tiedetään aiheuttavan ohimenevää mutta merkittävää seerumin kilpirauhashormonipitoisuuden suurenemista, kun sitä annetaan potilaille, joilla on huomattavia määriä kilpirauhaskudosta jäljellä kilpirauhasen alueella. Jos potilaalla on merkittäviä kilpirauhaskudosjäänteitä, valmistetta on käytettävä varoen ja otettava huomioon potilaskohtainen hyöty ja riski.

Vaikutus kasvainten kasvuun ja/tai kokoon
Useilla kilpirauhassyöpäpotilailla on raportoitu kasvainten lisääntynyttä kasvua diagnostisiin menetelmiin vaaditun kilpirauhashormonihoidon keskeytyksen aikana, minkä on katsottu johtuvan siihen liittyneestä pitkäkestoisesta TSH-pitoisuuden suurenemisesta.
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.

Thyrogen-valmisteen annon jälkeisen TSH-pitoisuuden suurenemisen takia metastaattista kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, erityisesti etäpesäkkeiden ollessa umpinaisissa paikoissa, kuten aivoissa, selkäytimessä tai silmäkuopassa, tai jos sairaus tunkeutuu kaulaan, voi esiintyä kasvaimen suurenemisen aiheuttamaa paikallista turvotusta tai verenvuotoa näiden etäpesäkkeiden kohdalla. Tämä voi johtaa akuutteihin oireisiin, jotka riippuvat kudoksen anatomisesta sijainnista. Potilailla, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa, on esiintynyt esimerkiksi hemiplegiaa, hemipareesia ja näönmenetystä. Thyrogen-valmisteen annon jälkeen on myös raportoitu kurkunpään turvotusta, trakeotomiaa edellyttäviä hengitysvaikeuksia ja kipua etäpesäkkeen kohdalla. Esihoitoa kortikosteroideilla suositellaan harkittavaksi potilaille, joilla paikallinen kasvaimen suureneminen voi heikentää vitaaleja anatomisia rakenteita.

Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiota kohti, eli se on lähes natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Thyrogen-valmisteen ja muiden lääkkeiden välisiä interaktioita ei ole tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia Thyrogen-valmisteen ja sen kanssa samanaikaisesti käytettyjen kilpirauhashormonien trijodityroniinin (T_3) ja tyroksiinin (T_4) välillä.

Thyrogen-valmisteen käyttö mahdollistaa radiojodigammakuvaukset, kun potilaiden kilpirauhaset toimivat normaalisti kilpirauhashormonisuppressiohoidon aikana. Radiojodin kinetiikasta saadut tiedot osoittavat, että radiojodin puhdistuma on noin 50 % suurempi eutyreoottisessa tilassa kuin hypotyreoottisessa tilassa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Tästä seuraa, että elimistöön jää kuvausajankohtana vähemmän radiojodia, mikä on otettava huomioon valittaessa radiojodigammakuvantamisessa käytettävän radiojodin aktiivisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Thyrogen-valmisteella ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia.

Ei tiedetä, voiko Thyrogen aiheuttaa sikiövaurioita raskaana oleville potilaille ja vaikuttaako Thyrogen lisääntymiskykyyn.

Thyrogen-valmisteen käyttö kokokehon radiojodigammakuvauksessa on vasta-aiheista raskauden aikana, koska sikiö altistuisi tämän seurauksena suurelle radioaktiivisuusannokselle.

Imetys
Ei tiedetä, erittyvätkö tyreotropiini alfa / tyreotropiini alfan aineenvaihduntatuotteet äidinmaitoon. Imeväiseen lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Thyrogen-valmistetta ei saa käyttää

imetyksen aikana.

Hedelmällisyys
Ei tiedetä, vaikuttaako Thyrogen ihmisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Thyrogen saattaa heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita, sillä pyörrytystä ja päänsärkyä on raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Yleisimpinä haittavaikutuksina on raportoitu pahoinvointia (n. 11 %:lla potilaista) ja päänsärkyä (n. 6 %:lla potilaista).

Haittavaikutusluettelo taulukossa
Taulukossa mainitut haittavaikutukset sisältävät sekä kuudesta prospektiivisesta lääketutkimuksesta raportoidut haittatapahtumat (N=481) että Thyrogen-valmisteen markkinoille tulon jälkeen Sanofi ilmoitetut haittatapahtumat.

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Raportoitujen haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu hyvin yleiseksi (≥1/10), yleiseksi (≥1/100, <1/10), melko harvinaiseksi (≥1/1 000, <1/100), harvinaiseksi (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinaiseksi (<1/10 000) ja tuntemattomaksi (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			influenssa	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				kasvaimen turvotus, etäpesäkkeisiin liittyvä kipu
Hermosto		huimaus, päänsärky	makuaistin puute, makuhäiriö, tuntoharhat	aivohalvaus, vapina
Sydän				tykytys
Verisuonisto				punastelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				dyspnea
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi	oksentelu	ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos			nokkosrokko, ihottuma	pruritus, hyperhydroosi
Luusto, lihakset ja sidekudos			niskakipu, selkäkipu	nivelkipu, lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsymys, voimattomuus	influenssan kaltainen sairaus, kuume, vilunpuistatukset, kuumotus	epämukavuus, kipu, kutina, ihottuma ja urtikaria injektiokohdassa
Tutkimukset				TSH alentunut

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista
Erittäin harvoja hypertyreoosi- tai eteisvärinätapauksia on havaittu, kun Thyrogen 0,9 mg on annettu potilaille, joilla on jäljellä joko osa kilpirauhasesta tai koko kilpirauhanen.

Yliherkkyyden ilmaantumista on raportoitu melko harvoin sekä kliinisessä että myynnin aikaisessa käytössä nokkosrokkona, ihottumana, kutinana, kuumina aaltoina ja hengitystieoireina ja -löydöksinä.

Kliinisissä tutkimuksissa (N=481) yhdellekään potilaalle ei kehittynyt vasta-aineita tyreotropiini alfalle yhden käyttökerran eikä valmisteen toistuvan rajoitetun käytönkään (27 potilasta) jälkeen. TSH-kokeita ei suositella tehtäväksi Thyrogen-valmisteen antamisen jälkeen. Vasta-aineita, jotka voivat häiritä säännöllisessä seurannassa tehtäviä endogeenisia TSH-kokeita, ei voida poissulkea.

Thyrogen-hoidon jälkeen voi esiintyä kilpirauhaskudosjäänteiden tai etäpesäkkeiden suurenemista. Tämä voi johtaa akuutteihin oireisiin, jotka riippuvat kudoksen anatomisesta sijainnista. Potilailla, joilla on etäpesäkkeitä keskushermostossa, on esiintynyt esimerkiksi hemiplegiaa, hemipareesia tai näönmenetystä. Thyrogen-valmisteen annon jälkeen on myös raportoitu kurkunpään turvotusta, trakeotomiaa edellyttäviä hengitysvaikeuksia ja kipua etäpesäkkeen kohdalla. Esihoitoa kortikosteroideilla suositellaan harkittavaksi potilaille, joilla paikallinen kasvaimen suureneminen voi heikentää vitaaleja anatomisia rakenteita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 Thyrogen-valmistetta suositeltua suurempina annoksina. Kaksi potilasta sai haittavaikutuksena pahoinvointia lihakseen annetun 2,7 mg annoksen jälkeen. Yksi näistä potilaista sai myös heikkoutta, huimausta ja päänsärkyä. Kolmas potilas sai pahoinvointia, oksentelua ja kuumia aaltoja lihakseen annetun 3,6 mg annoksen jälkeen. Erikoishoito-ohjelmassa ollut 77-vuotias potilas, jolla oli metastasoinut kilpirauhasen syöpä mutta jolle ei ollut tehty kilpirauhasen poistoleikkausta, sai kuuden päivän aikana neljä 0,9 mg:n Thyrogen-annosta, ja sai kaksi päivää myöhemmin eteisvärinän, sydämen vajaatoiminnan ja kuolemaan johtaneen sydäninfarktin.

Yksi kliiniseen tutkimukseen osallistunut potilas koki haittavaikutuksia saatuaan Thyrogen-valmistetta laskimoon. Hän sai 0,3 mg Thyrogen-valmistetta 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. Tyreotropiini alfan ATC-koodi: H01AB01

Vaikutusmekanismi
Tyreotropiini alfa (yhdistelmä-TSH) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu heterodimeerinen glykoproteiini. Se koostuu kahdesta epäkovalenttisesti toisiinsa sitoutuneesta alayksiköstä. cDNAt 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, ihmisen TSH:n (Thyroid Stimulating Hormone, kilpirauhasta stimuloiva hormoni) ominaisuuksiin. Tyreotropiini alfan sitoutuminen kilpirauhasen epiteelisolujen TSH-reseptoreihin stimuloi jodin kertymistä ja organifikaatiota rauhaseen, ja se kiihdyttää myös tyreoglobuliinin, trijodityroniinin (T_3) ja tyroksiinin (T_4) synteesiä ja vapautumista.

Potilaille, joilla on hyvin erilaistunut kilpirauhassyöpä, suoritetaan joko täydellinen tai lähes täydellinen kilpirauhasen poistoleikkaus. Oikean jäännöskilpirauhas- tai -syöpädiagnoosin tekeminen radiojodigammakuvauksella tai tyreoglobuliinikokeella sekä jäännöskilpirauhasen radiojodihoito edellyttävät suuria seerumin TSH-pitoisuuksia, joilla joko radiojodin otto ja/tai tyreoglobuliinin vapautuminen stimuloituu. TSH-pitoisuuden suurentamisen standardimenetelmä on ollut potilaiden kilpirauhashormonisuppressiohoidon (THST) keskeyttäminen. Tämä aiheuttaa potilaille yleensä hypotyreoosin löydöksiä ja oireita. Thyrogen-valmisteen käytöllä saavutetaan radiojodin oton ja tyreoglobuliinin vapautumisen edellyttämä TSH-stimulaatio, mutta samalla potilaat pysyvät eutyreoottisina THST-hoidolla. Näin vältytään hypotyreoosiin liittyvältä sairastuvuudelta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Diagnostinen käyttö

Thyrogen-valmisteen tehokkuus ja turvallisuus radiojodigammakuvauksissa ja seerumin tyreoglobuliinipitoisuuden määrittämisessä kilpirauhasjäämien ja kilpirauhassyövän diagnosoimiseksi on osoitettu kahdessa tutkimuksessa. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin kahta annostusta: kaksi 0,9 mg:n annosta lihakseen, annosteluväli 24 tuntia (0,9 mg x 2) ja kolme 0,9 mg:n annosta lihakseen, annosteluväli 72 tuntia (0,9 mg x 3). Kummankin annostuksen teho oli hyvä eikä tilastollisesti poikennut kilpirauhashormonihoidon keskeyttämisen vaikutuksesta pyrittäessä stimuloimaan radiojodin kertymistä diagnostista gammakuvausta varten. Molemmat annostukset paransivat joko pelkän Thyrogen-valmisteella stimuloidun tyreoglobuliinin tai sen ja radiojodikuvauksen herkkyyttä, tarkkuutta ja negatiivista ennustearvoa verrattuna niiden potilaiden tuloksiin, jotka olivat jatkaneet kilpirauhashormonihoitoaan ilman keskeytystä.

Kliinisissä, kilpirauhasjäämien tai kilpirauhassyövän havaitsemiseksi ablaatiopotilailla tehdyissä tutkimuksissa käytettiin tyreoglobuliinipitoisuusmäärityksessä 0,5 ng/ml:n herkkyysrajaa. Tällöin Thyrogen-stimulaatiolla aikaansaadut 3 ng/ml:n, 2 ng/ml:n ja 1 ng/ml:n tyreoglobuliinipitoisuudet olivat yhdenmukaisia vastaavien, kilpirauhashormonihoidon keskeytyksellä aikaansaatujen 10 ng/ml:n, 5 ng/ml:n ja 2 ng/ml:n tyreoglobuliinipitoisuuksien kanssa. Näissä kokeissa tyreoglobuliinitestaus osoittautui herkemmäksi Thyrogen-valmisteen kuin THST:n yhteydessä. Erityisesti vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 164 potilasta, kilpirauhasperäisen kudoksen havaitsemismäärä Thyrogen-tyreoglobuliinikokeen jälkeen oli 73–87 %, ja vastaava tulos tyreoglobuliinilla suppressiohoidon aikana oli 42–62 % kun sovellettiin samoja katkaisu- ja viitearvoja.

Metastaattinen sairaus varmistettiin 35 potilaalla hoidon jälkeisellä gammakuvauksella tai imusolmukebiopsialla. Thyrogen-valmisteella stimuloidut 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

Vertailevassa tutkimuksessa, jossa oli mukana 60 arvioitavissa olevaa kilpirauhassyöpäpotilasta, kilpirauhasjäänteiden ablaation onnistumisaste radiojodiannoksella 100 mCi/3,7 GBq (± 10 %) kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeen oli samaa tasoa potilailla, joita hoidettiin kilpirauhashormonihoidon keskeyttämisen jälkeen, kuin potilailla, joita hoidettiin Thyrogen-valmisteen antamisen jälkeen. Tutkitut potilaat olivat aikuisia (>18 vuotta) ja heillä oli hiljattain diagnosoitu erilaistunut papillaarinen tai follikulaarinen kilpirauhassyöpä, tai papillaaris-follikulaarinen variantti. Kasvaimet olivat pääasiallisesti (54/60) luokkaa T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-luokitus.) Jäännöskilpirauhasen ablaation onnistuminen mitattiin radiojodigammakuvauksella ja seerumin tyreoglobuliinikokeella 8 ± 1 kuukauden kuluttua hoidosta. Yhdelläkään THST:n keskeyttämisen jälkeen hoidetulla 28 potilaalla (100 %) ei ollut havaittavissa olevaa radiojodin

kertymistä kilpirauhasen alustaan, tai jos kilpirauhasalustan kertymää oli havaittavissa, se oli < 0,1 % annetusta radiojodin aktiivisuudesta ja sama koski Thyrogen-valmisteen annon jälkeen hoidettuja 32 potilasta (100 %). Kilpirauhasjäänteen ablaatiohoidon onnistumista arvioitiin myös käyttämällä kriteerinä Thyrogen-stimuloitua seerumin Tg-pitoisuutta < 2 ng/ml kahdeksan kuukautta ablaatiohoidon jälkeen potilailla, mutta tämä koski vain potilaita, joilla ei ollut määritystä häiritseviä Tg-vasta-aineita. Tg-kriteerillä arvioituna jäännöskilpirauhasen ablaatio onnistui 18 potilaalle 21:sta (86 %) THST:n keskeyttäneessä ryhmässä ja 23:lle 24:sta (96 %) Thyrogen-hoitoryhmässä.

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

Seurantatutkimus tehtiin niille potilaille, jotka olivat aiemmin suorittaneet alkuvaiheen tutkimuksen loppuun, ja tiedot saatiin 51 potilaasta. Seurantatutkimuksen päätavoitteena oli varmistaa kilpirauhasjäänteen ablaation jälkeinen tila Thyrogen-stimuloidulla kaulan staattisella radiojodigammakuvauksella 3,7 vuoden kuluttua (vaihteluväli 3,4–4,4 vuotta) radiojodiablaatiosta. Potilaille tehtiin myös Thyrogen-stimuloitu tyreoglobuliinikoe.

Potilaiden ablaation katsottiin onnistuneen, jos gammakuvauksessa ei näkynyt kertymiä kilpirauhasen alueella, tai jos niitä näkyi, kertymä oli alle 0,1 %. Kaikkien alkuvaiheen tutkimuksessa onnistuneiksi arvioidut ablaatiohoidot vahvistettiin onnistuneiksi seurantatutkimuksessa. Lisäksi yhdelläkään potilaalla ei todettu varmaa syövän uusiutumista 3,7 vuoden seurannan aikana. Kaiken kaikkiaan 48 potilaalla 51:stä (94 %) ei ollut merkkejä syövän uusimisesta, yhdelle potilaalle syöpä oli mahdollisesti uusinut (tosin ei ollut varmaa, oliko kyseessä todellinen uusiutuminen vai sairauden persistoiminen paikallisesti, joka havaittiin jo ensimmäisen tutkimuksen alussa) ja kahden potilaan tilaa ei voitu arvioida.

Näin ollen tässä avaintutkimuksessa ja sen seurantatutkimuksessa Thyrogen-valmisteen käyttö ei ollut huonompi (non-inferior) vaihtoehto kuin kilpirauhashormonin käytön keskeyttäminen, kun tutkittiin TSH-pitoisuuksien suurenemista potilailla, jotka tarvitsevat radiojodihoitoa edeltävää stimulaatiota kilpirauhaskudosjäänteiden leikkauksen jälkeisessä ablaatiossa.

Kahdessa laajassa prospektiivisessa satunnaistetussa tutkimuksessa, HiLo-tutkimuksessa (Mallick) ja ESTIMABL1-tutkimuksessa (Schlumberger), verrattiin kilpirauhasjäänteen ablaatiohoidon erilaisia menetelmiä potilailla, joilla oli erilaistunut kilpirauhassyöpä ja joilta oli poistettu kilpirauhanen. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin 1:een 4 hoitoryhmästä: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I, Thyrogen + 100 mCi ^{131}I, kilpirauhashormonin käytön keskeyttäminen + 30 mCi ^{131}I tai kilpirauhashormonin käytön keskeyttäminen + 100 mCi ^{131}I, ja potilaat arvioitiin noin 8 kuukautta myöhemmin. HiLo-tutkimukseen satunnaistettiin 438 potilasta (tuumoriasteet T1–T3, Nx, N0 ja N1, M0) 29 keskuksessa. Radiojodikuvantamisella ja stimuloiduilla Tg-tasoilla (n = 421) arvioituna ablaatiohoidon onnistumisaste oli noin 86 % kaikissa neljässä hoitoryhmässä. Kaikki 95 %:n luottamusvälit olivat ± 10 prosenttiyksikköä osoittaen nimenomaan, ettei pienempi radiojodin aktiivisuus ollut suurempaa huonompi vaihtoehto. T3-potilaiden ja N1-potilaiden analyysit osoittivat, että näissä alaryhmissä oli yhtä hyvä ablaatiohoidon onnistumisaste kuin pienemmän riskin potilailla. ESTIMABL1-tutkimukseen satunnaistettiin 752 potilasta, joilla oli pienen riskin kilpirauhassyöpä (tuumoriasteet pT1 <1 cm ja N1 tai Nx, pT1 >1–2 cm ja kaikki N-asteet, tai pT2 N0, kaikki potilaat M0) 24 keskuksessa. 684 arvioidun potilaan perusteella yleinen ablaatiohoidon onnistumisaste arvioituna kaulan ultraäänitutkimuksilla ja stimuloiduilla Tg-tasoilla oli 92 %, ilman tilastollisesti merkitsevää eroa neljän ryhmän välillä.

ESTIMABL1-tutkimuksessa seurattiin 726:ta (97 %) alkuperäisestä 752 potilaasta taudin uusiutumisen varalta. Seuranta-ajan mediaani oli 5,4 vuotta (0,5–9,2 vuotta).

Seuraavissa taulukoissa on esitetty ESTIMABL1- ja HiLo-tutkimusten pitkän aikavälin seurantatiedot.

Taulukko 1. Uusiutumisten osuus ESTIMABL1-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat pienen tai suuren radiojodiannoksen, ja potilailla, jotka saivat edeltävästi Thyrogen-valmistetta tai joiden kilpirauhashormonihoito keskeytettiin

	Thyrogen (N = 374)	Kilpirauhashormonihoidon keskeytys (N = 378)
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joiden tauti uusiutui (5,4 vuotta)	7 (1,9 %)	4 (1,1 %)
Pieni annos radiojodia (1,1 GBq)	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Suuri annos radiojodia (3,7 GBq)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)

HiLo-tutkimuksessa seurattiin 434:ää (99 %) alkuperäisistä 438 potilaasta taudin uusiutumisen varalta. Seuranta-ajan mediaani oli 6,5 vuotta (4,5–7,6 vuotta).

Taulukko 2. Uusiutumisten osuus HiLo-tutkimuksen potilailla, jotka saivat pienen tai suuren radiojodiannoksen

	Pieni annos radiojodia (1,1 GBq)	Suuri annos radiojodia (3,7 GBq)
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joiden tauti uusiutui	11	10
Uusiutumisten määrä (3 vuotta)	1,5 %	2,1 %
Uusiutumisten määrä (5 vuotta)	2,1 %	2,7 %
Uusiutumisten määrä (7 vuotta)	5,9 %	7,3 %

Riskisuhde: 1,10 [95 %:n luottamusväli 0,47 – 2,59]; p = 0,83

Taulukko 3. Uusiutumisten osuus **HiLo-tutkimuksen potilailla, jotka saivat ennen ablaatiota Thyrogen-hoitoa tai joiden kilpirauhashormonihoito keskeytettiin**

	Thyrogen	Kilpirauhashormonihoidon keskeytys
Niiden potilaiden kokonaismäärä, joiden tauti uusiutui	13	8
Uusiutumisten määrä (3 vuotta)	1,5 %	2,1 %
Uusiutumisten määrä (5 vuotta)	2,1 %	2,7 %
Uusiutumisten määrä (7 vuotta)	8,3 %	5,0 %

Riskisuhde: 1,62 [95 %:n luottamusväli 0,67 – 3,91]; p = 0,28

ESTIMABL1- ja HiLo-tutkimusten pitkän aikavälin seurantatiedot vahvistivat, että potilaiden hoitotulokset olivat samankaltaisia kaikissa neljässä hoitoryhmässä.

Nämä tutkimukset tukevat sitä, että pieni annos radiojodia tehoaa yhdessä tyreotropiini alfan kanssa (pienemmällä säteilyaltistuksella). Tyreotropiini alfan käyttö ei ollut huonompi vaihtoehto kuin kilpirauhashormonin käytön keskeyttäminen hoitoa edeltävässä stimulaatiossa yhdistettynä radiojodiin, kun tehtiin kilpirauhasjäänteen leikkauksen jälkeinen ablaatiohoito.

5.2 Farmakokinetiikka

Thyrogen-valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin kilpirauhassyöpäpotilailla yhden 0,9 mg:n lihakseen annetun ruiskeen jälkeen. Ruiskeen jälkeinen keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 116 ± 38 mU/l ja se ilmaantui noin 13 ± 8 tuntia ruiskeen antamisesta. Eliminaation puoliintumisaika oli 22 ± 9 tuntia. Tyreotropiini 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 Thyrogen-valmisteen aiheuttavan ihmiselle erityisiä vaaroja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumvetyfosfaattimonohydraatti
Natriumdivetyfosfaattiheptahydraatti
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot
3 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kestoaika
On suositeltavaa, että Thyrogen-liuos injisoidaan kolmen tunnin kuluessa liuottamisesta. Käyttövalmista liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C valolta suojattuna. Mikrobikontaminaatiota on vältettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet käyttövalmiiksi saatetulle lääkevalmisteelle, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Thyrogen on pakattu läpinäkyviin, 5 ml:n, I-tyypin lasisiin injektiopulloihin, jotka on suljettu silikonibutyylitulpalla ja irti-napsautettavalla turvakorkilla. Jokaisessa Thyrogen-injektiopullossa on 1,1 mg tyreotropiini alfaa. Kun se on valmistettu käyttövalmiiksi injektionesteisiin käytettävän veden kanssa, otetaan 1,0 ml liuosta (vastaa 0,9 mg Thyrogen-valmistetta) ja annetaan potilaalle.

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

Pakkauskoot: yksi tai kaksi injektiopulloa/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiokuiva-aine liuosta varten on valmistettava käyttövalmiiksi liuottamalla se injektionesteisiin käytettävään veteen. Thyrogen-valmistetta tarvitaan vain yksi injektiopullo injektiota kohti. Thyrogen-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Noudata aseptista työskentelytapaa

Lisää 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopullossa olevaan Thyrogen-jauheeseen. Sekoita injektiopullon sisältöä varovasti pulloa pyörittämällä, kunnes kaikki aine on liuennut. Älä ravista liuosta. Kun jauhe on liuennut, injektiopullossa 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 injektiopullosta ruiskuun 1,0 ml Thyrogen-liuosta. Tämä vastaa 0,9 mg:n tyreotropiini alfa -annosta.

Thyrogen ei sisällä säilytysaineita. Käyttämätön liuos on hävitettävä välittömästi. Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Thyrogen-liuos on injisoitava kolmen tunnin kuluessa. Liuoksen kemiallinen säilyvyys on 24 tuntia, jos liuos säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C). On tärkeää ymmärtää, että mikrobiologinen turvallisuus riippuu liuoksen valmistamisen aikaisesta aseptiikasta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (YHDEN INJEKTIOPULLON PAKKAUS)
ULKOPAKKAUS (KAHDEN INJEKTIOPULLON PAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thyrogen 0,9 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
tyreotropiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 0,9 mg/ml tyreotropiini alfaa, kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Mannitoli
Natriumvetyfosfaattimonohydraatti
Natriumdivetyfosfaattiheptahydraatti
Natriumkloridi
Lisätietoja löytyy pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten.
2 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta liuosta varten vastaten kahta 24 tunnin välein annettavaa annosta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ainoastaan lihaksensisäisenä injektiona.
Injektioruiskuun on vedettävä vain 1 ml, joka sisältää 0,9 mg tyreotropiini alfaa.
Käyttövalmiiksi saatettu liuos on annettava kolmen tunnin kuluessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kertakäyttöinen.
Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Thyrogen 0,9 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
tyreotropiini alfa
Lihakseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Sanofi B.V. – NL

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Thyrogen 0,9 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
tyreotropiini alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Thyrogen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Thyrogen-valmistetta
3. Miten Thyrogen-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Thyrogen-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Thyrogen on ja mihin sitä käytetään

Thyrogen sisältää tyreotropiini alfaa vaikuttavana aineena. Thyrogen on ihmisen kilpirauhasta stimuloiva hormoni (TSH), jota valmistetaan bioteknisesti.

Thyrogen-valmisteen avulla todetaan tietyntyyppisiä kilpirauhassyöpiä potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu ja jotka käyttävät kilpirauhashormoneja. Valmisteen vaikutuksiin kuuluu, että se stimuloi poistamatta jäänyttä kilpirauhaskudosta sitomaan jodia, mikä on tärkeää radiojodikuvauksessa. Valmiste stimuloi myös tyreoglobuliinin ja kilpirauhashormonien tuottoa, jos elimistössä on toimivaa kilpirauhaskudosta jäljellä. Näiden hormonien pitoisuudet veressä voidaan mitata.

Thyrogen-valmistetta käytetään myös radiojodihoidon kanssa kilpirauhasen poistoleikkauksessa poistamatta jääneen kilpirauhaskudoksen poistamiseen (ablaatioon) potilailla, joilla ei ole etäpesäkkeitä (metastaaseja) ja jotka ottavat kilpirauhashormonia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Thyrogen-valmistetta

Älä käytä Thyrogen-valmistetta
- jos olet allerginen nauta- tai ihmisperäiselle kilpirauhasta stimuloivalle hormonille (TSH) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Thyrogen-valmistetta
- jos sinulla on munuaistauti, joka edellyttää dialyysihoitoa. Lääkäri päättää, paljonko Thyrogen-valmistetta sinulle annetaan, sillä päänsäryn ja pahoinvoinnin mahdollisuus kasvaa.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta. Lääkäri päättää, paljonko radiojodia sinulle annetaan.
- jos maksasi toiminta on heikentynyt; tästä huolimatta sinulle voidaan antaa Thyrogen-valmistetta.

<u>Vaikutus kasvainten kasvuun</u>
Kilpirauhassyöpäpotilailla on havaittu syöpäkasvaimen kasvamista, kun kilpirauhashormonihoito on lopetettu taudinmääritystä varten. Tämän arvellaan liittyvän kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH)

määrän pitkäaikaiseen suurenemiseen. Thyrogen voi aiheuttaa myös syöpäkasvaimen kasvamista, vaikka tätä ei olekaan todettu kliinisissä tutkimuksissa.

Koska TSH-pitoisuus suurenee Thyrogen-valmisteen annon jälkeen, etäpesäkkeissä (metastaaseissa) voi esiintyä paikallista turvotusta tai verenvuotoa ja etäpesäkkeet voivat suurentua. Jos etäpesäkkeet sijaitsevat ahtaissa paikoissa, esimerkiksi aivoissa tai selkäytimessä, potilaalla voi ilmetä nopeasti ilmaantuvia oireita, kuten toispuolista halvautumista (hemipareesi), hengitysvaikeuksia tai näön menetystä.

Lääkäri päättää, kuulutko erityiseen potilasryhmään, jolle on syytä harkita kortikosteroidiesihoitoa (esim. jos sinulla on etäpesäkkeitä aivoissa tai selkäytimessä). Keskustele lääkärisi kanssa, jos asia huolestuttaa sinua.

Lapset
Thyrogen-valmisteen käytöstä lapsille on vain vähän tietoa, joten Thyrogen-valmistetta annetaan lapsille vain poikkeustapauksissa.

Iäkkäät
Iäkkäiden suhteen ei tarvita erityisiä varotoimia. Jos iäkkään potilaan kilpirauhasta ei kuitenkaan ole poistettu kokonaan, ja potilaalla on myös sydänsairaus, lääkäri auttaa päättämään, onko Thyrogen-hoito aiheellista vai ei.

Muut lääkevalmisteet ja Thyrogen
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Thyrogen-valmisteella ja mahdollisesti ottamillasi kilpirauhashormoneilla ei ole tunnettuja yhteisvaikutuksia.

Lääkäri määrittää tarkan radiojodikuvauksessa käytettävän radiojodiannoksen ja ottaa huomioon, että käytät edelleen kilpirauhashormoneja.

Raskaus ja imetys
Älä käytä Thyrogen-valmistetta, jos olet raskaana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Thyrogen-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille. Imetyksen saa aloittaa uudelleen vasta sitten, kun lääkäri antaa siihen luvan.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn
Joillekin potilaille saattaa ilmaantua pyörrytystä tai päänsärkyä Thyrogen-valmisteen annon jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Thyrogen sisältää natriumia
Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Thyrogen-valmistetta käytetään

Lääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Hoitoa saa antaa vain sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt kilpirauhassyövän hoitoon. Thyrogen-jauhe on liuotettava injektionesteisiin käytettävään veteen. Thyrogen-valmistetta tarvitaan vain yksi injektiopullo injektiota kohti. Thyrogen pitää antaa aina pakaralihakseen. Tätä liuosta ei saa koskaan pistää laskimoon. Thyrogen-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin samassa injektiossa.

Suositeltu Thyrogen-annostus on kaksi annosta 24 tunnin välein. Lääkäri tai sairaanhoitaja ruiskuttaa 1,0 ml annoksen Thyrogen-liuosta.

Jos radiojodia annetaan kuvantamista tai kilpirauhaskudoksen poistamista (ablaatiota) varten, lääkäri antaa radiojodiannoksen 24 tunnin kuluttua viimeisestä Thyrogen-injektiosta.
Diagnostinen kuvaus pitää suorittaa 48–72 tunnin kuluttua radiojodin antamisesta (eli 72–96 tunnin kuluttua viimeisestä Thyrogen-injektiosta).
Ablaatiohoidon jälkeistä kuvausta voidaan lykätä muutamalla päivällä niin, että taustaradioaktiivisuus vähenee.

Lääkäri tai sairaanhoitaja ottaa verinäytteen 72 tunnin kuluttua viimeisestä Thyrogen-injektiosta seerumin tyreoglobuliinipitoisuuden (Tg) määrittämistä varten.

Käyttö lapsille
Lapsesi lääkäri auttaa sinua päättämään, tarvitseeko lapsesi Thyrogen-hoitoa.

Jos käytät enemmän Thyrogen-valmistetta kuin sinun pitäisi
Thyrogen-valmistetta vahingossa liikaa saaneet potilaat ovat raportoineet pahoinvointia, heikkoutta, huimausta, päänsärkyä, oksentelua ja kuumia aaltoja.
Yliannostuksen hoitamiseksi suositellaan nestetasapainon palauttamista ja lisäksi voidaan harkita pahoinvointilääkkeen antoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä Thyrogen-valmistetta:

Hyvin yleinen (voi vaikuttaa yli 1 käyttäjään 10:stä):
- pahoinvointi.

Yleinen (voi vaikuttaa enintään 1 käyttäjään 10:stä):
- oksentelu
- väsymys
- huimaus
- päänsärky
- heikotus.

Melko harvinainen (voi vaikuttaa enintään 1 käyttäjään 100:sta):
- kuumotus
- nokkosihottuma (urtikaria)
- ihottuma
- flunssan kaltaiset oireet
- kuume
- vilunväristykset
- selkäkipu
- ripuli
- pistelyn tai kihelmöinnin tunne (tuntoharhat)
- niskakipu
- makuaistin puuttuminen (ageusia)
- makuaistin heikentyminen (dysgeusia)
- influenssa.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- kasvaimen turvotus
- kipu (mukana lukien kipu etäpesäkkeen (metastaasin) kohdalla)
- vapina
- aivohalvaus
- sydämentykytys
- kuumat aallot
- hengenahdistus
- kutina (pruritus)
- voimakas hikoilu
- lihas- tai nivelkipu
- pistospaikan reaktiot (mukaan lukien punoitus, epämukava tunne, kutina, paikallinen kipu tai kirvely ja kutiava ihottuma)
- pieni TSH-pitoisuus
- yliherkkyys (allergiset reaktiot), näitä reaktioita ovat mm. nokkosihottuma (urtikaria), kutina, kuumat aallot, hengitysvaikeudet ja ihottuma.

Kilpirauhasen liikatoimintaa tai **eteisvärinää** on raportoitu hyvin harvoin potilailla, joiden kilpirauhasta ei ole poistettu kokonaan tai ei lainkaan ja jotka ovat käyttäneet Thyrogen-valmistetta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Thyrogen-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Thyrogen-liuos suositellaan pistettäväksi 3 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C) valolta suojattuna, jotta vältetään mikrobikontaminaatio.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat vieraita hiukkasia, sameutta tai värinmuutosta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Thyrogen sisältää

- Vaikuttava aine on tyreotropiini alfa.

Jokainen injektiopullo sisältää 0,9 mg/ml tyreotropiini alfaa, kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä pulloon 1,2 ml injektionesteiseen käytettävää vettä. Injektioruiskuun on vedettävä täsmälleen 1 ml, joka sisältää 0,9 mg tyreotropiini alfaa.

- Muut aineet ovat:
mannitoli
natriumvetyfosfaattimonohydraatti
natriumdivetyfosfaattiheptahydraatti
natriumkloridi.

Thyrogen sisältää natriumia, ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine, liuosta varten. Valkoista tai melkein valkoista kylmäkuivattua jauhetta.

Pakkauskoot: 1 tai 2 Thyrogen-injektiopulloa ulkopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja:
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 AEBE
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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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 SRL
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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Suositeltava Thyrogen-valmisteen annostus on kaksi annosta 0,9 mg alfatyreotropiinia annettuna kahtena injektiona lihakseen 24 tunnin välein.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Noudata aseptista työskentelytapaa.

Lisää 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä injektiopullossa olevaan Thyrogen-jauheeseen. Sekoita injektiopullon sisältöä varovasti pulloa pyörittämällä, kunnes kaikki aine on liuennut. Älä ravista liuosta. Kun jauhe on liuennut, injektiopullossa 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 injektiopullosta ruiskuun 1,0 ml Thyrogen-liuosta. Tämä vastaa 0,9 mg:n tyreotropiini alfa -annosta.

Thyrogen ei sisällä säilytysaineita. Hävitä kaikki käyttämätön liuos heti. Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Liuottamisen jälkeen liuos pitää pistää kolmen tunnin kuluessa. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C) valolta suojattuna, jotta vältetään mikrobikontaminaatio. On tärkeää ottaa huomioon, että mikrobiologinen turvallisuus riippuu aseptiikan tasosta liuosta valmistettaessa.