

06/01/2010

**Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący obecności obcych cząstek w produkcie leczniczym Thyrogen® (tyreotropina alfa)**

Szanowni Państwo,

Streszczenie

Firma Genzyme, w czasie wykonywania rutynowej kontroli jakości wykryła obce cząstki w fiolkach produktu leczniczego Thyrogen®, który wytwarzany jest w miejscowości Allston Landing w Stanach Zjednoczonych. Firma Genzyme otrzymała również informacje od odbiorców dotyczące obecności obcych cząstek w niektórych fiolkach tego produktu. Wykryte cząstki zawierają cząstki ze stali nierdzewnej lub materiału przypominającego włókno i pochodzą z procesu wytwarzania. Obce cząstki mogą również pochodzić z nie lateksowej uszczelki korka przebijanego igłą w czasie przygotowania produktu do wstrzyknięcia.

W celu zmniejszenia ryzyka narażenia pacjentów na obecność obcych cząstek w związku z stosowaniem produktu Thyrogen, firma Genzyme przygotowała informację o możliwej obecności takich cząstek i podkreśla znaczenie zaleceń dotyczących przygotowania i podawania produktu zawartych w zatwierdzonej informacji o produkcie. Zalecenia dotyczą kontroli wzrokowej produktu i niepodawania w przypadku stwierdzenia cząstek.

Informacje dotyczące wytwarzania

Fabryka w Allston Landing jest jedyną wytwórnią, w której są napełniane fiolki z produktem Thyrogen. Zatem wszystkie serie, które są tam napełniane zaczynają się od litery „A” (np. A12345). Na podstawie otrzymanych informacji, firma Genzyme tymczasowo wstrzymała napełnianie fiolek produktu leczniczego w wytwórni w Allston w celu przeprowadzenia szeregu działań naprawczych. W przypadku produktu Thyrogen nie przewiduje się zaburzenia dostaw.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania

W celu lepszego zrozumienia potencjalnego zagrożenia dla pacjentów związanego z obecnością obcych cząstek, firma Genzyme dokonała przeglądu światowej bazy danych zawierającej wszystkie otrzymane zgłoszenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Thyrogen w okresie od stycznia 2007 do 5 listopada 2009.

W wyniku przeglądu nie znaleziono żadnego zagrożenia bezpieczeństwa sugerującego, że pacjenci leczeni produktem Thyrogen byli narażeni na obecność obcych cząstek. Profil bezpieczeństwa produktu Thyrogen pozostaje niezmienny.

Produkt leczniczy Thyrogen jest podawany domięśniowo, nie mniej jednak należy ostrzec fachowych pracowników ochrony zdrowia o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Wstrzyknięte cząstki obce prawdopodobnie pozostaną w okolicach miejsca podania. Może to spowodować reakcje w miejscu podania takie jak ból lub podrażnienie. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Thyrogen należy zgłaszać jak dotychczas. Należy wpisywać numer serii do dokumentacji medycznej pacjenta.

Przygotowanie do podania

Firma Genzyme pragnie przypomnieć i podkreślić znaczenie zaleceń dotyczących przygotowania i podawania produktu zawartych w zatwierdzonej informacji o produkcie leczniczym:

1. Należy przestrzegać instrukcji dotyczącej przygotowania do podania zawartej w p. 6.6 „Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania do stosowania” zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Instrukcja znajduje się również na końcu Ulotki dla Pacjenta: Informacji dla Użytkownika.
2. Należy dokonać kontroli wzrokowej odtworzonego produktu w każdej fiolce i napełnionej strzykawce w celu wykrycia obcych cząstek tak, jak podano w informacji o produkcie leczniczym. **Nie stosować, jeśli stwierdzono obce cząstki i podać inną fiolkę z produktem Thyrogen.**
3. W przypadku stwierdzenia obcych cząstek, prosimy natychmiast zawiadomić Genzyme Polska Sp. z o. o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel.: 022 246 0900, faks: 022 246 0920. W przypadku braku możliwości podania prawidłowego produktu, firma Genzyme zamieni produkt Thyrogen na inny i pomoże opracować i zastosować alternatywne sposoby postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego.
4. Folki zawierające obce cząstki należy zwrócić zgodnie z instrukcjami Genzyme Polska Sp. z o. o.

Jeśli mają Państwo pytania lub chcą uzyskać więcej informacji, prosimy o kontakt z Genzyme Polska Sp. z o. o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, za pośrednictwem poczty elektronicznej ([katarzyna.gorecka@genzyme.com](mailto:katarzyna.gorecka@genzyme.com)), telefonicznie (022 246 0900) lub faksem (022 246 0920).

Z poważaniem



Carlo Incerti, MD.  
Head of R&D Europe

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Thyrogen 0,9 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka preparatu Thyrogen zawiera wartość nominalną 0,9 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu każda fiolka preparatu Thyrogen zawiera 0,9 mg tyreotropiny alfa w 1,0 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
Liofilizowany proszek o odcieniu białym do złamanej bieli

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Preparat Thyrogen (tyreotropina alfa) jest wskazany do stosowania przy oznaczaniu tyreoglobuliny (Tg) w surowicy krwi z obrazowaniem lub bez obrazowania po podaniu radiojodu w celu wykrycia pozostałości tkanki tarczycy i wysoko zróżnicowanego raka tarczycy u pacjentów po przebytej tyroidektomii poddawanych supresji hormonalnej (THST). Pacjenci niskiego ryzyka z wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy o niewykrywalnych stężeniach tyreoglobuliny (Tg) w surowicy po stosowaniu THST, a także niewykazujący stymulowanego przez rh TSH wzrostu stężenia Tg mogą być kontrolowani przez oznaczanie stężenia tyreoglobuliny (Tg) stymulowanej rh TSH.

Produkt Thyrogen (tyreotropina alfa) jest wskazany do stymulacji poprzedzającej leczenie u pacjentów niskiego ryzyka po przebytej tyroidektomii (patrz punkt 5.1), poddanych supresji hormonalnej (THST), w celu ablacji pozostałości tkanki tarczycy (w połączeniu) z 100 mCi (3,7 GBq) radioaktywnego jodu ( $^{131}\text{I}$ ).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania obejmuje dwie dawki tyreotropiny alfa po 0,9 mg podane w odstępie 24-godzinnym wyłącznie w postaci wstrzyknięć domięśniowych.

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarzy posiadających fachową wiedzę w zakresie leczenia raka tarczycy.

#### Sposób podawania

Po odtworzeniu w wodzie do wstrzykiwań 1,0 ml roztworu (0,9 mg tyreotropiny alfa) podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym w pośladek. Instrukcje dotyczące stosowania preparatu przedstawiono w punkcie 6.6.

W celu obrazowania z zastosowaniem radiojodu lub ablacji, radiojod należy podać 24 godziny po wstrzyknięciu ostatniej dawki preparatu Thyrogen. Scyntyografię diagnostyczną należy wykonać od 48 do 72 godzin po podaniu radiojodu, natomiast scyntyografię po ablacji można odroczyć o kilka dodatkowych dni, aby zmniejszeniu uległa aktywność tła.

W celu kontrolnego diagnostycznego oznaczenia stężenia tyreoglobuliny (Tg) w surowicy próbkę krwi należy pobrać 72 godziny po wstrzyknięciu ostatniej dawki preparatu Thyrogen.

#### Populacja dzieci

Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania preparatu Thyrogen u dzieci, preparat Thyrogen należy podawać dzieciom jedynie w wyjątkowych sytuacjach.

#### Populacja pacjentów w podeszłym wieku

Wyniki badań z grupą kontrolną nie wykazują żadnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Thyrogen pomiędzy dorosłymi pacjentami w wieku poniżej 65 lat i pacjentami w wieku powyżej 65 lat w przypadku stosowania leku Thyrogen w celach diagnostycznych.

Modyfikacja dawki nie jest wymagana u pacjentów z w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### Specjalne populacje

Stosowanie preparatu Thyrogen u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby nie wymaga szczególnej ostrożności.

Informacje uzyskane podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane z publikacji sugerują, że eliminacja preparatu Thyrogen jest istotnie zwolniona u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii, co powoduje przedłużone utrzymywanie się podwyższonych poziomów TSH przez kilka dni po zakończeniu leczenia. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia bólu głowy i nudności. Nie ma badań dotyczących alternatywnych schematów dawkowania preparatu Thyrogen u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, wskazujących konieczność zmniejszenia dawki leku w tej populacji.

U pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek lekarz specjalista medycyny nuklearnej powinien starannie dobrać aktywność radiojodu.

Stosowanie preparatu Thyrogen w kontrolnym oznaczaniu tyreoglobuliny (Tg) po tyroidektomii u pacjentów z wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy powinno być prowadzone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na bydlęcy lub ludzki hormon tyreotropowy lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Preparatu Thyrogen nie wolno podawać dożylnie.

Połączenie scyntygrafii całego ciała z oznaczaniem Tg po podaniu preparatu Thyrogen stosowane jako alternatywa dla ostawienia hormonów tarczycy zapewnia najwyższą czułość w wykrywaniu tkanki i raka tarczycy. Po zastosowaniu preparatu Thyrogen można otrzymać fałszywie ujemne wyniki. W przypadku wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów należy rozważyć potwierdzającą scyntyografię całego ciała (WBS) i oznaczenie Tg po odstawieniu.

U 18-40% pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy mogą powstać autoprzeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (Tg), co może dawać fałszywie ujemne wyniki oznaczania Tg w surowicy. Dlatego należy jednocześnie oznaczać stężenie przeciwciał przeciwko Tg (TgAb) jak i tyreoglobuliny (Tg).

Należy przeprowadzić wnikliwą ocenę korzyści/ryzyka stosowania leku Thyrogen u pacjentów w podeszłym wieku z grupy ryzyka z chorobą serca (np. wada zastawkowa, kardiomiopatia, choroba wieńcowa i wcześniejsza lub obecnie występująca tachyarytmia), u których nie wykonano wycięcia tarczycy.

#### Wpływ na wzrost i (lub) rozmiar guza:

U pacjentów z rakiem tarczycy odnotowano kilka przypadków pobudzonego wzrostu guza w trakcie odstawiania hormonów tarczycy w celu wykonania zabiegów diagnostycznych, co przypisuje się towarzyszącemu utrzymywaniu się podwyższonego poziomu hormonu tyreotropowego (TSH).

Teoretycznie istnieje możliwość, że preparat Thyrogen, podobnie jak odstawienie hormonów tarczycy, może prowadzić do stymulacji wzrostu guza. W badaniach klinicznych nad tyreotropiną alfa, w których wystąpił krótkotrwały wzrost poziomu TSH w surowicy krwi, nie odnotowano żadnego przypadku wzrostu guza.

Ze względu na wzrost stężenia TSH po podaniu preparatu Thyrogen u pacjentów z przerzutami raka tarczycy zlokalizowanymi w ograniczonych przestrzeniach takich jak: mózg, rdzeń kręgowy i oczodół, lub w przypadku naciekania w obrębie szyi, mogą pojawić się miejscowe obrzęki lub krwotoki w miejscu przerzutów, prowadząc do powiększenia guza. Może to powodować wystąpienie poważnych objawów, które zależą od anatomicznego umiejscowienia nowotworu, np. u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego pojawił się niedowład połowiczny, porażenie połowicze i utrata wzroku. U pacjentów, u których miejscowy wzrost guza może mieć wpływ na ważne dla życia narządy, zaleca się rozważenie premedykacji kortykosteroidami.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między preparatem Thyrogen a innymi produktami leczniczymi. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych interakcji między preparatem Thyrogen a hormonami tarczycy: trójiodotyroniną (T<sub>3</sub>) i tyroksyną (T<sub>4</sub>) podczas ich jednoczesnego podawania.

Stosowanie preparatu Thyrogen pozwala na wykonanie obrazowania po podaniu radiojodu w okresie eutyreozy u pacjentów poddawanych supresji hormonalnej. Dane kinetyki radiojodu wskazują, że klirens radiojodu jest wyższy o około 50% w stanie eutyreozy niż w stanie hipotyreozy, gdy następuje zaburzenie czynności nerek, co daje w rezultacie zmniejszenie retencji radiojodu w organizmie w momencie obrazowania. Czynnikiem ten należy rozważyć przy doborze aktywności radiojodu stosowanego w obrazowaniu pomimo, że w badaniu klinicznym

dotyczącym pobudzenia preterapeutycznego zbadano tylko aktywność 3,7 GBq<sup>131</sup>I.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Dla preparatu Thyrogen nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję.

Nie wiadomo, czy preparat Thyrogen podawany kobiecie w ciąży może uszkodzić płód, ani czy preparat Thyrogen może wpływać na zdolności rozrodcze.

Ponieważ w celu diagnostycznej scyntygrafii całego ciała preparat Thyrogen jest stosowany z radiojodem, z uwagi ekspozycję płodu na wysoką dawkę preparatu radioaktywnego, preparat Thyrogen jest przeciwwskazany w ciąży. Pacjentkom nie wolno karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to nudności, i ból głowy, występujące odpowiednio u około 11% i 6% chorych.

Działania niepożądane wymienione w pierwszej tabeli obejmują działania niepożądane, określane jako związane z leczeniem preparatem Thyrogen i występujące u  $\geq 1/1\ 000$  pacjentów w trzech prospektywnych badaniach klinicznych (n=422). Druga tabela przedstawia działania niepożądane, które zgłoszono do firmy Genzyme po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Thyrogen. Pod tabelami zamieszczono opis niektórych innych dodatkowych działań.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Rodzaj działania niepożądanego</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często (> 1/10):	Nudności
	Często (>1/100 do $\leq$ 1/10):	Wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często (>1/100 do $\leq$ 1/10):	Zmęczenie
	Niezbyt często (>1/1 000 do $\leq$ 1/100):	Objawy grypopodobne, osłabienie, gorączka, dreszcze, ból pleców
Zaburzenia układu nerwowego	Często (>1/100 do $\leq$ 1/10):	Zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często (>1/1 000 do $\leq$ 1/100):	Parestezje
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często (>1/1 000 do $\leq$ 1/100):	Pokrzywka, wysypka
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często (>1/1 000 do $\leq$ 1/100):	Uczucie ciepła

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane, określane jako związane z terapią preparatem Thyrogen:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Rodzaj działania niepożądanego</b>
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Kołatania
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko ( $>1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$ ):	Wymioty, nudności, biegunka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Objawy grypopodobne, osłabienie, gorączka, dreszcze, ból, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Obniżenie stężenia TSH
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Bóle stawów, bóle mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Obrzęk guza nowotworowego, ból związany z przerzutami,
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko ( $>1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$ ):	Zawroty głowy, ból głowy
	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Drżenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Pokrzywka, wysypka, świąd, Nadmierna potliwość
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ):	Zaczerwienienie

Odnotowano bardzo rzadkie działania niepożądane związane z drogą podania, które obejmowały dyskomfort, ból, świąd, wysypkę i pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego.

U pacjentów, którym pozostawiono część lub cały gruczoł tarczowy, po podaniu preparatu Thyrogen 0,9 mg zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki nadczynności tarczycy lub migotania przedsionków.

Zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie objawy nadwrażliwości. Reakcje te obejmowały pokrzywkę, wysypkę, świąd, zaczerwienienie oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony układu oddechowego. W badaniach klinicznych u żadnego z 442 objętych badaniem pacjentów nie pojawiły się przeciwciała przeciw tyreotropinie alfa, ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym (ograniczonym do 27 pacjentów) podaniu preparatu. Nie można wykluczyć powstawania przeciwciał, które mogłyby zaburzać wyniki oznaczania endogennego TSH.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące podania dawek wyższych niż zalecane są ograniczone do badań klinicznych i specjalnego programu leczenia. Objawy po podaniu dawek preparatu Thyrogen większych niż zalecane wystąpiły u trzech pacjentów w badaniach klinicznych i jednego pacjenta w specjalnym programie leczenia. U dwóch pacjentów po podaniu domięśniowym dawki 2,7 mg pojawiły się

nudności, natomiast u jednego z tych chorych dodatkowo wystąpiło osłabienie, zawroty głowy i ból głowy. Trzeci pacjent miał nudności, wymioty i uderzenia gorąca po domięśniowym podaniu dawki 3,6 mg. W specjalnym programie leczenia u pacjenta w wieku 77 lat z rakiem tarczycy z przerzutami, u którego nie wykonano tyroidektomii, po otrzymaniu 4 dawek po 0,9 mg preparatu Thyrogen w ciągu 6 dni, po 2 dniach doszło do migotania przedsionków, dekompensacji układu krążenia i zawału serca zakończonego zgonem.

Inny pacjent włączony do badania klinicznego po dożylnym podaniu preparatu Thyrogen zgłosił działania niepożądane. Wspomniany pacjent otrzymał dawkę 0,3 mg preparatu Thyrogen w jednorazowym bolusie dożylnym, a po 15 minutach wystąpiły u niego silne nudności, wymioty, obfite pocenie się, hipotonia i tachykardia.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje przywrócenie równowagi płynów i rozważenie podania środka przeciwwymiotnego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przedniego płata przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01AB01

Tyreotropina alfa (rekombinowany ludzki hormon tyreotropowy) to heterodimeryczna glikoproteina wytwarzana z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. Składa się z dwóch niekowalencyjnie powiązanych podjednostek. Sekwencje cDNA kodują dla podjednostki alfa części składające się z 92 aminokwasów, zawierających dwa miejsca N-glikozytacji, a dla podjednostki beta części składające się ze 118 aminokwasów, zawierających jedno miejsce N-glikozytacji. Właściwości biochemiczne są porównywalne do ludzkiego hormonu tyreotropowego (TSH). Wiązanie tyreotropiny alfa z receptorami TSH na komórkach nabłonkowych tarczycy stymuluje wychwyt jodu, jego przemianę oraz syntezę i uwalnianie tyreoglobuliny, trójjodotyroniny ( $T_3$ ) i tyroksyny ( $T_4$ ).

U pacjentów z wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy wykonuje się prawie całkowite lub całkowite wycięcie tarczycy. W celu pobudzenia wychwytu radiojodu i (lub) uwalniania tyreoglobuliny dla optymalnego rozpoznania pozostałości tarczycy lub raka poprzez obrazowanie po podaniu radiojodu lub oznaczenia tyreoglobuliny oraz w celu przeprowadzenia leczenia uzupełniającego radiojodem, wymagane jest wysokie stężenie TSH w surowicy krwi. Standardowe postępowanie prowadzące do podwyższenia stężenia TSH polega na odstawieniu pacjentom supresji hormonami tarczycy (THST), co zazwyczaj powoduje powstanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności tarczycy. Stosując preparat Thyrogen osiąga się stymulację TSH niezbędną do wychwytu radiojodu i uwalniania tyreoglobuliny w stanie eutyreozы przy zachowaniu THST, co pozwala na uniknięcie działań niepożądanych wynikających z niedoczynności tarczycy.

#### Zastosowanie diagnostyczne

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Thyrogen stosowanego do obrazowania po podaniu radiojodu wraz z oznaczeniem stężenia tyreoglobuliny w surowicy krwi w diagnozowaniu pozostałości tkanki tarczycy i raka potwierdzono w dwóch badaniach. W jednym z tych badań przeanalizowano dwa schematy dawkowania: 0,9 mg domięśniowo co 24 godziny dla dwóch dawek (0,9 mg x 2) oraz 0,9 mg domięśniowo co 72 godziny dla trzech dawek (0,9 mg x 3). Oba

schematy dawkowania okazały się skuteczne i niezamienne statystycznie w porównaniu do odstawienia hormonów tarczycy w celu stymulacji wychwytu radiojodu w diagnostyce obrazowej. W przypadku obu schematów dawkowania otrzymano lepszą czułość, dokładność i ujemną wartość predykcyjną dla tyreoglobuliny stymulowanej preparatem Thyrogen jako takiej lub w połączeniu z obrazowaniem po podaniu radiojodu, w porównaniu z badaniem, w którym pacjenci przyjmowali hormony tarczycy.

W próbach klinicznych, przy wykrywaniu pozostałości tarczycy lub raka u pacjentów po leczeniu uzupełniającym za pomocą oznaczania tyreoglobuliny z dolną granicą na poziomie 0,5 ng/ml, stężenia tyreoglobuliny stymulowane preparatem Thyrogen wynoszące 3 ng/ml, 2 ng/ml i 1 ng/ml odpowiadały stężeniom tyreoglobuliny po odstawieniu hormonu tarczycy wynoszącym odpowiednio 10 ng/ml, 5 ng/ml i 2 ng/ml. W tych badaniach stwierdzono, że bardziej czule jest oznaczanie tyreoglobuliny po stymulacji preparatu Thyrogen jest niż przy stosowaniu THST. Ponadto w badaniu III fazy obejmującym 164 pacjentów odsetek wykrywalności tkanki tarczycowej na podstawie stężenia tyreoglobuliny stymulowanej preparatem Thyrogen wahał się w granicach 73-87%, natomiast na podstawie oznaczania tyreoglobuliny po THST wynosił 42-62% dla tych samych wartości odcięcia i porównywalnych standardów odniesienia.

U 35 pacjentów potwierdzono występowanie przerzutów w przeprowadzonej po leczeniu scyntygrafii lub podczas biopsji węzła limfatycznego. Stymulowane preparatem Thyrogen stężenie tyreoglobuliny wynosiło ponad 2 ng/ml u wszystkich 35 pacjentów, natomiast przy THST przekroczyło ponad 2 ng/ml u 79% pacjentów.

#### Stymulacja poprzedzająca leczenie

W badaniu porównawczym obejmującym 60 pacjentów niskiego ryzyka, których można było ocenić, odsetek skutecznej ablacji resztek tkanki tarczycy za pomocą 100 mCi radiojodu u pacjentów po wycięciu tarczycy z powodu raka, był porównywalny u pacjentów leczonych po odstawieniu THST wobec pacjentów leczonych po podaniu preparatu Thyrogen. Pacjenci objęci badaniem byli dorośli (> 18 lat) z nowo rozpoznanym zróżnicowanym rakiem tarczycy brodawkowatym lub pęcherzykowatym, w tym z wariantem brodawkowato-pęcherzykowatym. Większość z nich (54 na 60) miała stopnie zaawansowania T1-T2, N0-N1, M0 (w klasyfikacji TNM). Skuteczność ablacji resztek tkanki tarczycy oceniano poprzez obrazowanie z wykorzystaniem radiojodu oraz oznaczanie stężenia tyreoglobuliny w ciągu 8 miesięcy po leczeniu. U żadnego z 28 pacjentów (100%) leczonych po odstawieniu THST i u żadnego z 32 pacjentów (100%) leczonych po podaniu preparatu Thyrogen nie występował widoczny wychwyty radiojodu w łożu tarczycy lub, jeżeli wychwyty był widoczny, wynosił <0,1% podanej aktywności radiojodu. Skuteczność ablacji resztek tkanki tarczycy oceniono również na podstawie kryterium stymulowanego preparatem Thyrogen stężenia Tg < 2 ng/ml osiem miesięcy po ablacji, ale tylko u pacjentów, u których nie występowały mogące zaburzać wynik przeciwciała anty-Tg. Na podstawie kryterium Tg, skuteczną ablację resztek tarczycy uzyskano u 18/21 pacjentów (86%) i 23/24 pacjentów (96%), odpowiednio w grupie po odstawieniu THST i w grupie lezonej za pomocą preparatu Thyrogen. W literaturze istnieją doniesienia o mniejszej skuteczności preparatu Thyrogen w porównaniu do odstawienia THST przy użyciu 30 mCi. Dlatego skuteczność Thyrogeny z dawkami  $^{131}\text{I}$  <100 mCi pozostaje nieustalona.

Po odstawieniu hormonów tarczycy jakość życia ulegała znacznemu pogorszeniu, natomiast po zastosowaniu preparatu Thyrogen utrzymywała się na tym samym poziomie w każdym schemacie dawkowania w obu wskazaniach.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę preparatu Thyrogen zbadano u pacjentów z wysoko zróżnicowanym rakiem

tarczycy po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym 0,9 mg. Po wstrzyknięciu stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynosiło  $116 \pm 38$  mU/l i uzyskano je około  $13 \pm 8$  godzin po podaniu. Półokres eliminacji wynosił  $22 \pm 9$  godzin. Uważa się, że główną drogą eliminacji tyreotropiny alfa są nerki, a w mniejszym stopniu wątroba.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne są ograniczone, niemniej jednak nie ujawniają żadnych szczególnych zagrożeń dla człowieka związanych ze stosowaniem preparatu Thyrogen.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Sodu diwodorofosforan jednowodny  
Disodu wodorofosforan siedmiowodny  
Chlorek sodu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań zgodności, preparatu Thyrogen nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tym samym podaniu.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarte fiolki  
3 lata.

#### Okres trwałości po rozpuszczeniu produktu

Zaleca się, aby preparat Thyrogen wstrzyknąć w ciągu trzech godzin po sporządzeniu roztworu. Gotowy roztwór można przechowywać do 24 godzin w lodówce ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) bez dostępu światła i unikając skażenia bakteryjnego.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysta fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml. Zamknięcie składa się z silikonowego korka z butylu z pokrywką zabezpieczającą. Każda fiolka preparatu Thyrogen zawiera 1,1 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu w 1,2 ml wody do wstrzykiwań pobiera się i podaje pacjentowi 1,0 ml roztworu (stanowiący równoważnik 0,9 mg preparatu Thyrogen).

Aby zapewnić wystarczającą objętość niezbędną do dokładnego dawkowania, każda fiolka preparatu Thyrogen zawiera nadmiar preparatu wynoszący 0,2 ml.

Wielkość opakowania: jedna lub dwie fiolki preparatu Thyrogen w kartoniku.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. W każdym wstrzyknięciu podaje się tylko jedną fiolkę leku Thyrogen. Każda fiolka preparatu Thyrogen przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

### Stosować zasady aseptyki

Do fiolki z lekiem Thyrogen w postaci proszku dodać 1,2 ml wody do wstrzykiwań. Delikatnie mieszać zawartość fiolki ruchem wirowym, aż do zupełnego rozpuszczenia całego proszku. Nie wstrząsać roztworu. Po rozpuszczeniu proszku całkowita objętość w fiołce wynosi 1,2 ml. Odczyn pH roztworu leku Thyrogen wynosi około 7,0.

Dokonać kontroli wzrokowej roztworu leku Thyrogen w fiołce pod kątem obecności zanieczyszczeń i odbarwienia. Roztwór leku Thyrogen powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie używać fiołek, jeśli zawartość zawiera zanieczyszczenia, zmętnienie lub odbarwienia.

Pobrać 1,0 ml roztworu leku Thyrogen z fiolki z produktem. Odpowiada to 0,9 mg tyreotropiny alfa gotowej do wstrzyknięcia.

Lek Thyrogen nie zawiera środków konserwujących. Należy bezzwłocznie wyrzucić resztę niewykorzystanego roztworu.

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Roztwór preparatu Thyrogen należy wstrzyknąć w ciągu trzech godzin, jednakże pozostaje on stabilny chemicznie do 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce ( 2°C - 8°C). Należy pamiętać, że bezpieczeństwo mikrobiologiczne zależy od zapewnienia aseptycznych warunków w trakcie przygotowywania roztworu.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2000.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/2009