

**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 produktu leczniczego Thyrogen zawiera wartość nominalną 0,9 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu każda fiolka produktu leczniczego 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 barwie białej lub białawej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1. Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Thyrogen (tyreotropina alfa) jest wskazany do stosowania u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy, po przebytej tyreoidektomii, poddawanych supresji hormonalnej (THST) przy oznaczaniu tyreoglobuliny (Tg) w surowicy krwi z obrazowaniem lub bez obrazowania, po podaniu radiojodu w celu ablacji pozostałości tkanki tarczycy.

Pacjentom niskiego ryzyka z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy o niewykrywalnych stężeniach tyreoglobuliny (Tg) w surowicy, poddawanych THST i nie wykazujących stymulowanego przez rhTSH wzrostu stężenia Tg można poddawać badaniom kontrolnym oznaczając stężenia tyreoglobuliny (Tg) po stymulacji rhTSH.

Produkt leczniczy Thyrogen jest wskazany do stymulacji poprzedzającej leczenie metodą ablacji pozostałości tkanki tarczycy radiojodem w dawce od 30 mCi/1,1 GBq do 100 mCi/3,7 GBq u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy wcześniej poddani byli niemal całkowitemu lub całkowitemu chirurgicznemu usunięciu tarczycy i których wyniki badań nie wykazują odległych przerzutów raka tarczycy (patrz punkt 4.4).

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

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

#### Dawkowanie

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Wyniki badań z grupą kontrolną, w których produkt leczniczy Thyrogen stosowano w celach diagnostycznych, nie wykazały żadnej różnicy w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu leczniczego Thyrogen u dorosłych pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby*

Informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane z publikacji sugerują, że eliminacja produktu leczniczego Thyrogen jest istotnie zwolniona u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii, co powoduje przedłużone utrzymywanie się podwyższonych stężeń hormonu stymulującego tarczycę (TSH) przez kilka dni po zakończeniu leczenia. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia bólu głowy i nudności. Brak jest badań dotyczących alternatywnych schematów dawkowania produktu leczniczego Thyrogen pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, które wskazywałyby na konieczność zmniejszenia dawki leku w tej populacji.

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

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

#### Sposób podawania

Po odtworzeniu w wodzie do wstrzykiwań 1,0 ml roztworu (0,9 mg tyreotropiny alfa) podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym w pośladek. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

W celu obrazowania z zastosowaniem radiojodu lub ablacji, radiojod należy podać 24 godziny po wstrzyknięciu ostatniej dawki produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Thyrogen. U pacjentów po tyreoidektomii z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy stosowanie produktu leczniczego Thyrogen podczas kontrolnego oznaczania tyreoglobuliny (Tg) powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na bydlęcy lub ludzki hormon tyreotropowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

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

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produktu leczniczego Thyrogen nie wolno podawać dożylnie.

Połączenie scyntygrafii całego ciała z oznaczaniem Tg po podaniu produktu leczniczego Thyrogen stosowane jako alternatywa dla odstawienia hormonów tarczycy zapewnia najwyższą czułość w wykrywaniu tkanki i raka tarczycy. Po zastosowaniu produktu leczniczego 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 autooprzeciwiactwa przeciwko tyreoglobulinie (Tg), co może dawać fałszywie ujemne wyniki oznaczania Tg w surowicy. Dlatego należy jednocześnie oznaczać stężenie przeciwciał przeciwko Tg (TgAb) i tyreoglobuliny (Tg).

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

Wiadomo, że produkt leczniczy Thyrogen powoduje przejściowe, ale istotne zwiększenie stężenia hormonu tarczycy w surowicy po podaniu pacjentom, u których nadal jest obecna znaczna część tkanki tarczycy *in situ*. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaczącą pozostałością tkanki tarczycy.

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

U pacjentów z rakiem tarczycy odnotowano kilka przypadków pobudzenia wzrostu guza w trakcie odstawiania hormonów tarczycy w celu wykonania zabiegów diagnostycznych, co przypisuje się towarzyszącemu utrzymywaniu się podwyższonego stężenia TSH.

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

Ze względu na wzrost stężenia TSH po podaniu produktu leczniczego 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 połowiczy, porażenie połowicze i utrata wzroku. Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen zgłaszano również obrzęk krtani, niewydolność oddechową wymagającą tracheotomii i ból w miejscu przerzutu. U pacjentów, u których miejscowy wzrost guza może mieć wpływ na ważne dla życia narządy, zaleca się rozważenie premedykacji kortykosteroidami.

#### Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzyknięciu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

U pacjentów poddawanych supresji hormonalnej stosowanie produktu leczniczego Thyrogen pozwala na wykonanie obrazowania po podaniu radiojodu w okresie eutyreozy. 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 w rezultacie daje zmniejszenie retencji radiojodu w organizmie w momencie obrazowania. Czynnikiem ten należy rozważyć przy doborze aktywności stosowanego w obrazowaniu radiojodu.

### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu leczniczego Thyrogen na reprodukcję.

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

Ponieważ w celu diagnostycznej scyntygrafii całego ciała produkt leczniczy Thyrogen jest stosowany z radiojodem, z uwagi na ekspozycję płodu na wysoką dawkę produktu radioaktywnego produkt leczniczy Thyrogen jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyreotropina alfa i (lub) jej metabolity przenikają do mleka matek karmiących. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. W czasie karmienia piersią nie należy stosować produktu leczniczego Thyrogen.

### Płodność

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Thyrogen może wpływać na płodność u ludzi.

## **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ponieważ odnotowano zawroty głowy i ból głowy, produkt leczniczy Thyrogen może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8. Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli obejmują łącznie działania niepożądane odnotowane w czasie sześciu prospektywnych badań klinicznych (n=481) i działania niepożądane zgłoszone do firmy Genzyme po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określana jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                               | Bardzo często | Często                   | Niezbyt często                           | Nie znana                               |
|--|---------------|--------------------------|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   |               |                          | grypa                                    |   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |               |                          |  | obrzęk guza, ból związany z przerzutami |
| Zaburzenia układu nerwowego  |               | zawroty głowy, ból głowy | brak smaku, zaburzenia smaku, parestezje | udar, drżenie                           |

|  |          |                       |   |   |
|--|----------|-----------------------|---|---|
| Zaburzenia serca   |          |                       |   | kołatanie serca   |
| Zaburzenia naczyniowe  |          |                       |   | uczucie gorąca  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |          |                       |   | duszność  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | nudności | wymioty               | biegunka  |   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |          |                       | pokrzywka, wysypka  | świąd, nadmierne pocenie się  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |          |                       | ból szyi, ból pleców                                      | ból stawów, ból mięśni  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    |          | zmęczenie, osłabienie | objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca | dyskomfort, ból, świąd, wysypka i pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia |
| Badania diagnostyczne  |          |                       |   | zmniejszenie stężenia TSH   |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów, którym pozostawiono część lub cały gruczoł tarczowy, po podaniu produktu leczniczego 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 481 pacjentów objętych badaniem nie pojawiły się przeciwciała przeciw tyreotropinie alfa, ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym (ograniczonym do 27 pacjentów) podaniu produktu. Nie zaleca się wykonywania oznaczania TSH po podaniu produktu Thyrogen. Nie można wykluczyć powstawania przeciwciał, które mogłyby zaburzać wyniki oznaczania endogenego TSH wykonywanego podczas regularnych badań kontrolnych.

Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen może dojść do powiększenia pozostałości tkanki tarczycy lub do powiększenia przerzutów. Może to prowadzić do wystąpienia ostrych objawów, które są uzależnione od anatomicznej lokalizacji tkanki. Na przykład u pacjentów z przerzutami do OUN występowało porażenie połowicze, niedowład połowiczy lub utrata wzroku. Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen zgłaszano również obrzęk krtani, niewydolność oddechową wymagającą tracheotomii i ból w miejscu przerzutu. U pacjentów, u których miejscowe powiększenie guza może mieć wpływ na ważne dla życia narządy, zaleca się rozważenie premedykacji kortykosteroidami.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## 4.9. Przedawkowanie

Dane dotyczące podania dawek większych niż zalecane są ograniczone do badań klinicznych i specjalnego programu leczenia. Objawy po podaniu większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Thyrogen wystąpiły u trzech pacjentów podczas badań klinicznych i jednego pacjenta w specjalnym programie leczenia. Po podaniu domięśniowym dawki 2,7 mg u dwóch pacjentów, 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 tyreoidektomii, po podaniu 4 dawek po 0,9 mg produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Thyrogen zgłosił działania niepożądane. Pacjent otrzymał dawkę 0,3 mg produktu leczniczego Thyrogen w jednorazowym bolusie dożylnym. 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

#### Mechanizm działania

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-glikozylacji, a dla podjednostki beta części składające się ze 118 aminokwasów, zawierających jedno miejsce N-glikozylacji. 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, trijodotyroniny (T<sub>3</sub>) i tyroksyny (T<sub>4</sub>).

U pacjentów z dobrze 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 przeprowadzenia leczenia uzupełniającego radiojodem, jest potrzebne duże stężenie TSH w surowicy krwi. Standardowe postępowanie prowadzące do zwiększenia stężenia TSH polega na odstawieniu supresji hormonami tarczycy (THST), co zazwyczaj powoduje powstanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności tarczycy. Stosując produkt leczniczy Thyrogen osiąga się stymulację TSH niezbędną do wychwytu radiojodu i uwalniania tyreoglobuliny w stanie eutyreozy przy zachowaniu THST, co pozwala na uniknięcie działań niepożądanych wynikających z niedoczynności tarczycy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Zastosowanie diagnostyczne*

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego 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 obrazowaniu diagnostycznym. W przypadku obu schematów dawkowania otrzymano lepszą czułość, dokładność i ujemną wartość predykcijną dla tyreoglobuliny stymulowanej produktem leczniczym Thyrogen jako takiej lub w połączeniu z obrazowaniem po podaniu radiojodu, w porównaniu do badania, w którym pacjenci przyjmowali hormony tarczycy.

W badaniach klinicznych, w których w celu wykrycia pozostałości tarczycy lub raka u pacjentów po ablacji oznaczano tyreoglobulinę przyjmując 0,5 ng/ml jako dolną granicą wykrywalności, stężenia tyreoglobuliny stymulowane produktem leczniczym 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 czułe jest oznaczenie tyreoglobuliny po stymulacji produktem leczniczym Thyrogen niż po stosowaniu THST. Ponadto w badaniu III fazy obejmującym 164 pacjentów, odsetek wykrywalności tkanki tarczycy w oparciu o stężenie tyreoglobuliny stymulowanej produktem leczniczym Thyrogen wahał się w granicach 73–87%, natomiast w oparciu o oznaczanie tyreoglobuliny po THST wynosił 42–62% dla tych samych wartości odcięcia i porównywalnych standardów odniesienia.

W przeprowadzonej po leczeniu scyntygrafii lub podczas biopsji węzła limfatycznego u 35 pacjentów potwierdzono występowanie przerzutów. U wszystkich 35 pacjentów stymulowane produktem leczniczym Thyrogen stężenie tyreoglobuliny wynosiło ponad 2 ng/ml, natomiast u 79% pacjentów przy THST – ponad 2 ng/ml.

#### *Stymulacja poprzedzająca leczenie*

W badaniu porównawczym z udziałem 60 pacjentów odsetek skutecznej ablacji pozostałości tkanki tarczycy przy zastosowaniu 100 mCi/3,7 GBq ( $\pm 10\%$ ) radiojodu u pacjentów po wycięciu tarczycy z powodu raka, był porównywalny pomiędzy grupami pacjentów leczonych po odstawieniu hormonów tarczycy i pacjentów leczonych po podaniu produktu leczniczego Thyrogen. Pacjenci objęci badaniem byli dorośli ( $> 18$  lat) z nowo rozpoznanym zróżnicowanym rakiem tarczycy brodawkowatym lub pęcherzykowatym, w tym z wariantem brodawkowato-pęcherzykowatym. U większości z nich (54 na 60) stopień zaawansowania wynosił T1-T2, N0-N1, M0 (w klasyfikacji TNM). Skuteczność ablacji pozostałości tkanki tarczycy oceniano poprzez obrazowanie z wykorzystaniem radiojodu i oznaczanie stężenia tyreoglobuliny w ciągu  $8\pm 1$  miesięcy po leczeniu. U żadnego z 28 pacjentów (100%) leczonych po odstawieniu THST i u żadnego z 32 pacjentów (100%) leczonych po podaniu produktu leczniczego Thyrogen, nie występował widoczny wychwyt radiojodu w łożu tarczycy lub, jeżeli wychwyt był widoczny, wynosił  $< 0,1\%$  podanej aktywności radiojodu. Skuteczność ablacji pozostałości tkanki tarczycy oceniono również tylko u pacjentów, u których nie występowały mogące fałszować wynik przeciwciała anty-Tg, również przez osiem miesięcy po ablacji wykonanej według kryterium stymulowanego produktem leczniczym Thyrogen stężenia Tg  $< 2$  ng/ml. Na podstawie kryterium Tg, skuteczną ablację pozostałości tarczycy uzyskano u 18/21 pacjentów (86%) i 23/24 pacjentów (96%), odpowiednio w grupie po odstawieniu THST i w grupie lezonej produktem leczniczym Thyrogen.

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

Prowadzono obserwację i uzyskano dane od 51 pacjentów, którzy wcześniej ukończyli badanie początkowe. Podstawowym celem obserwacji było potwierdzenie skuteczności ablacji pozostałości tarczycy za pomocą stymulowanego produktem leczniczym Thyrogen statycznego obrazowania szyi radiojodem. Medianie okresu obserwacji wyniosła 3,7 roku (zakres od 3,4 do 4,4 roku) po ablacji radiojodem. Również oznaczano stężenie tyreoglobuliny stymulowane produktem leczniczym Thyrogen.

Za pomyślny wynik ablacji uznawano brak w skanowanym obrazie widocznego w łożu tarczycy wychwytu lub widoczny wychwyt jodu poniżej 0,1%. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono w badaniu początkowym skuteczną ablację, potwierdzono ją w badaniu obserwacyjnym. Ponadto, u



żadnego pacjenta w czasie 3,7 lat okresu obserwacji nie nastąpił zdecydowany nawrót choroby. Łącznie u 48/51 pacjentów (94%) nie stwierdzono nawrotu nowotworu, u 1 pacjenta wystąpił możliwy nawrót (jednak nie było pewności, czy rzeczywiście doszło do nawrotu, czy był to przetrwały nowotwór z choroby miejscowej, rozpoznany na początku badania początkowego), a 2 pacjentów nie można było poddać ocenie.

Podsumowując, w kluczowym badaniu klinicznym i w badaniu obserwacyjnym produkt leczniczy Thyrogen okazał się równoważny supresji hormonu tarczycy dokonywanej w celu zwiększania stężenia TSH podczas stymulacji przed leczeniem skojarzonym przy zastosowaniu radiojodu, mającym na celu ablację pozostałości tkanki tarczycy po jej usunięciu chirurgicznym.

W dwóch dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach — badaniu HiLo (Mallick) i badaniu ESTIMABL1 (Schlumberger) — porównano metody ablacji pozostałości tarczycy u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których wykonano tyreoidektomię. W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni do 1 z 4 grup: leczonej produktem leczniczym Thyrogen + 30 mCi <sup>131</sup>I, leczonej produktem leczniczym Thyrogen + 100 mCi <sup>131</sup>I, po odstawieniu hormonów tarczycy + 30 mCi <sup>131</sup>I lub po odstawieniu hormonów tarczycy + 100 mCi <sup>131</sup>I, a następnie pacjenci zostali poddani ocenie po około 8 miesiącach. W ramach badania HiLo zrandomizowano 438 pacjentów (rak w stopniu zaawansowania T1–T3, Nx, N0 i N1, M0) w 29 ośrodkach. Zgodnie z oceną na podstawie obrazowania z wykorzystaniem radiojodu oraz stymulowanych stężeń tyreoglobuliny (n = 421) odsetek skutecznej ablacji wyniósł około 86% we wszystkich czterech grupach leczenia. Wszystkie 95% przedziały ufności dla różnic mieściły się w granicach ±10 punktów procentowych, co w szczególności wskazuje na to, że niska aktywność jodu promieniotwórczego wykazuje nie mniejszą skuteczność niż wysoka. Analiza pacjentów, u których stopień zaawansowania wynosił T3 i N1, wykazała, że w tych podgrupach odsetek skutecznej ablacji był tak samo dobry jak u pacjentów niskiego ryzyka. W ramach badania ESTIMABL1 zrandomizowano 752 pacjentów niskiego ryzyka z rakiem tarczycy (rak w stopniu zaawansowania pT1 < 1 cm oraz N1 lub Nx, pT1 > 1–2 cm oraz dowolny stopień N lub pT2 N0, wszyscy pacjenci w stopniu zaawansowania M0) w 24 ośrodkach. Na podstawie oceny 684 pacjentów kwalifikujących się do badania ogólny odsetek skutecznej ablacji uzyskany w oparciu o badania ultrasonograficzne szyi oraz stymulowane stężenia tyreoglobuliny wyniósł 92%, bez statystycznie znaczącej różnicy między czterema grupami.

W badaniu ESTIMABL1, 726 (97%) z pierwotnej grupy 752 pacjentów poddano obserwacji pod kątem nawrotu choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,4 roku (0,5 do 9,2 lat).

Poniższe tabele przedstawiają informacje z długoterminowych obserwacji dla badań ESTIMABL1 i HiLo.

**Tabela 1. Częstości nawrotów u pacjentów w badaniu ESTIMABL1, otrzymujących niską lub wysoką dawkę RAI oraz przygotowywanych poprzez podanie produktu leczniczego Thyrogen lub THW**

|  | Thyrogen (N=374) | THW (N=378) |
|--|------------------|-------------|
| Całkowita liczba pacjentów z nawrotem (5,4 roku) | 7 (1,9%)         | 4 (1,1%)    |
| Niska aktywność RAI (1,1 GBq)                    | 5 (1,3%)         | 1 (0,3%)    |
| Wysoka aktywność RAI (3,7 GBq)                   | 2 (0,5%)         | 3 (0,8%)    |

W badaniu HiLo, 434 (99%) z pierwotnej grupy 438 pacjentów poddano obserwacji pod kątem nawrotu choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,5 roku (4,5 do 7,6 lat).

**Tabela 2. Częstość nawrotów u pacjentów w badaniu HiLo, otrzymujących niską lub wysoką dawkę RAI**

|                                       | Dawka o niskiej aktywności RAI (1,1 GBq) | Dawka o wysokiej aktywności RAI (3,7 GBq) |
|---------------------------------------|--|---|
| Całkowita liczba pacjentów z nawrotem | 11                                       | 10  |
| Współczynnik nawrotu choroby (3 lata) | 1,5%                                     | 2,1%                                      |
| Współczynnik nawrotu choroby (5 lat)  | 2,1%                                     | 2,7%                                      |
| Współczynnik nawrotu choroby (7 lat)  | 5,9%                                     | 7,3%                                      |

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

**Tabela 3. Częstość nawrotów u pacjentów w badaniu HiLo, przygotowywanych do ablacji poprzez podanie produktu leczniczego Thyrogen lub odstawienie hormonu tarczycy**

|                                       | Produkt leczniczy Thyrogen | Odstawienie hormonu tarczycy (THW) |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Całkowita liczba pacjentów z nawrotem | 13                         | 8                                  |
| Współczynnik nawrotu choroby (3 lata) | 1,5%                       | 2,1%                               |
| Współczynnik nawrotu choroby (5 lat)  | 2,1%                       | 2,7%                               |
| Współczynnik nawrotu choroby (7 lat)  | 8,3%                       | 5,0%                               |

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0,28

Dane z długoterminowych obserwacji w badaniach ESTIMABL1 i HiLo potwierdziły podobne wyniki dla pacjentów we wszystkich czterech grupach leczenia.

Podsumowując, badania te potwierdzają skuteczność niskiej aktywności radiojodu w połączeniu z tyreotropiną alfa (z ograniczoną ekspozycją na promieniowanie). Tyreotropina alfa okazała się równoważna odstawieniu hormonu tarczycy dokonywanemu podczas stymulacji przed leczeniem skojarzonym przy zastosowaniu radiojodu, mającym na celu ablację pozostałości tkanki tarczycy po jej usunięciu chirurgicznym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego Thyrogen zbadano u pacjentów z dobrze 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 produktu leczniczego Thyrogen.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol  
Sodu diwodorofosforan jednowodny  
Disodu wodorofosforan siedmiowodny  
Sodu chlorek

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tym samym wstrzyknięciu, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## 6.3 Okres ważności

### Nieotwarte fiolki

3 lata

### Okres trwałości po rozpuszczeniu produktu

Zaleca się, aby produkt leczniczy Thyrogen wstrzyknąć w ciągu trzech godzin po sporządzeniu roztworu.

Gotowy roztwór można przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C–8°C) bez dostępu światła i unikając skażenia bakteryjnego.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, 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 zakrywką zabezpieczającą. Każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen zawiera 1,1 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu w 1,2 ml wody do wstrzykiwań pobiera się i podaje 1,0 ml roztworu (stanowiący równoważnik 0,9 mg produktu leczniczego Thyrogen).

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

Wielkość opakowania: jedna lub dwie fiolki w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. W każdym wstrzyknięciu podaje się zawartość tylko jednej fiolki produktu leczniczego Thyrogen. Każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

### Należy zachować zasady aseptyki.

Do fiolki z produktem leczniczym 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 fiolce wynosi 1,2 ml. Odczyn pH roztworu produktu leczniczego Thyrogen wynosi około 7,0.

Należy wizualnie ocenić roztwór produktu leczniczego Thyrogen w fiolce pod kątem obecności zanieczyszczeń i odbarwienia. Roztwór produktu leczniczego Thyrogen powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie używać fiolek, jeśli ich zawartość zawiera zanieczyszczenia, zmętnienie lub jest odbarwiona.

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

Produkt leczniczy Thyrogen nie zawiera środków konserwujących. Należy bezzwłocznie usunąć resztę niewykorzystanego roztworu. Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Roztwór produktu leczniczego 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.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2000.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2010.

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

11/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>