

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thyrogen 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Thyrogen enthält einen Nominalgehalt von 0,9 mg Thyrotropin alfa. Nach dem Auflösen enthält jede Durchstechflasche Thyrogen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 1,0 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis weißliches, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thyrogen (Thyrotropin alfa) ist für die Anwendung bei Serum-Thyreoglobulintests (Tg) mit oder ohne Radiojod-Ganzkörperzintigraphie bestimmt, die durchgeführt werden, um Schilddrüsenreste und gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome bei solchen Patienten festzustellen, die nach einer Thyreoidektomie mittels Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie (THST) behandelt werden.

Patienten mit niedrigem Gefährdungsgrad bei gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen während einer THST keine Tg-Konzentration und kein rhTSH-stimulierter Anstieg der Tg-Konzentration im Serum nachweisbar sind, können im Anschluss durch Bestimmung der rhTSH-stimulierten Tg-Spiegel überwacht werden.

Thyrogen ist zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit 30 mCi (1,1 GBq) bis 100 mCi (3,7 GBq) Radiojod zur Ablation von restlichem Schilddrüsenrestgewebe bei Patienten bestimmt, die wegen eines gut differenzierten Schilddrüsenkarzinoms einer fast totalen oder totalen Thyreoidektomie unterzogen wurden und bei denen keine Hinweise auf Fernmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie ist von einem in der Schilddrüsenkrebsbehandlung erfahrenen Arzt zu überwachen.

Dosierung

Als Dosierung werden zwei Dosen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 24-stündigem Abstand bei ausschließlich intramuskulärer Verabreichung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Thyrogen bei Kindern liegen noch keine Daten vor; Thyrogen daher Kindern nur in Ausnahmefällen verabreichen.

Ältere Patienten

Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass es in der Sicherheit und Wirksamkeit von Thyrogen keinen Unterschied zwischen erwachsenen Patienten

unter 65 Jahren und Patienten über 65 Jahren gibt, wenn Thyrogen für diagnostische Zwecke verwendet wird.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/ Leberfunktion

Daten aus Umfragen nach der Markteinführung und aus Publikationen legen den Schluss nahe, dass die Thyrogen-Elimination bei dialyseabhängigen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) deutlich langsamer erfolgt und die Thyreotropin-(TSH-)Konzentrationen daher noch mehrere Tage nach der Behandlung erhöht sind. Dies kann zu verstärktem Auftreten von Kopfschmerzen und Übelkeit führen. Es gibt keine Studien zu alternativen Dosierungsschemata mit Thyrogen bei ESRD-Patienten, die als Richtlinie für eine verringerte Dosierung in dieser Population dienen können.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Aktivität von Radiojod sorgfältig vom Radiologen/Nuklearmediziner festgelegt werden.

Bei der Verabreichung von Thyrogen an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Art der Anwendung

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke werden 1,0 ml Lösung (0,9 mg Thyrotropin alfa) in den Gesäßmuskel injiziert. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Für bildgebende Diagnostik oder Ablation ist das Radiojod 24 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion zu verabreichen. Eine Diagnoseszintigraphie sollte 48 bis 72 Stunden nach Radiojod-Gabe erfolgen. Eine Szintigraphie nach Ablation kann darüber hinaus mit einigen Tagen Verzögerung erfolgen, damit die Hintergrundaktivität abklingen kann.

Für einen diagnostischen Nachsorge-Serum-Thyreoglobulintest (Tg-Test) ist die Serumprobe 72 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion zu nehmen. Wird Thyrogen im Rahmen von Thyreoglobulintests (Tg) zur Überwachung von Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie angewendet, sollten die offiziellen Leitlinien eingehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thyrogen darf nicht intravenös verabreicht werden.

Bei der Anwendung als Alternative zu einem Absetzen von Schilddrüsenhormonen garantiert die Kombination von Radiojod-Ganzkörperzintigraphie und Tg-Test nach der Thyrogenverabreichung die höchste Empfindlichkeit hinsichtlich eines Nachweises von Schilddrüsenresten und Krebs. Auch unter Thyrogen kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen. Liegt weiterhin ein dringender Verdacht auf Metastasierung vor, sind nach einem Absetzen der Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie eine zusätzliche Radiojod-Ganzkörperzintigraphie und Tg-Tests zur Bestätigung in Betracht zu ziehen.

Bei 18–40 % der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist die Anwesenheit von Tg-Autoantikörpern (TgAb) zu erwarten. Daraus können sich falsch negative Tg-Serumwerte ergeben. Daher sind sowohl TgAb- wie auch Tg-Bestimmungen erforderlich.

Bei Verabreichung von Thyrogen an ältere Patienten mit erhöhtem Risiko durch eine Herzerkrankung (z. B. Herzklappenfehler, Kardiomyopathie, koronare Herzkrankheit und frühere oder derzeit bestehende Tachyarrhythmie, einschließlich Vorhofflimmern), die keiner Thyreoidektomie unterzogen wurden, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig bestimmt werden.

Es ist bekannt, dass Thyrogen einen vorübergehenden, aber bedeutenden Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum verursacht, wenn es Patienten mit erheblichem Schilddrüsenrestgewebe *in situ* verabreicht wird. Deshalb ist bei Patienten mit erheblichem Schilddrüsenrestgewebe eine sorgfältige Bewertung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

Auswirkung auf das Tumorwachstum und/oder die Tumorgröße

Bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurden mehrere Fälle berichtet, bei denen während des Absetzens von Schilddrüsenhormonen für diagnostische Zwecke ein verstärktes Tumorwachstum festgestellt wurde, das auf das daraus resultierende längerfristige erhöhte TSH-Niveau zurückgeführt wurde.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass Thyrogen wie Schilddrüsenhormontzug zu stimuliertem Tumorwachstum führen kann. In klinischen Studien mit Thyrotropin alfa, das nur zu einem kurzfristigen Anstieg des TSH-Niveaus im Serum führt, wurde kein Fall von Tumorwachstum festgestellt.

Durch Erhöhung der TSH-Spiegel nach Verabreichung von Thyrogen können bei Patienten mit metastasierendem Schilddrüsenkarzinom, insbesondere in engen und begrenzten Arealen des Körpers wie dem Gehirn, dem Rückenmark und den Augenhöhlen oder bei Infiltrationen in den Hals, ein lokales Ödem oder eine fokale Hämorrhagie im Bereich dieser Metastasen auftreten, die zu erhöhter Tumorgröße führen. Dies kann akute Symptome hervorrufen, die von der anatomischen Lage des Gewebes abhängen, z. B. kam es bei Patienten mit Metastasen im ZNS zu Hemiplegie

gie, Hemiparese und Sehverlust. Nach Verabreichung von Thyrogen wurden auch Larynxödemen, eine Tracheotomie erfordernde Atemnot und Schmerzen an der Metastasenstelle berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine lokale Tumorexpansion lebenswichtige anatomische Strukturen beeinträchtigen kann, eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Thyrogen und anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Verabreichung keine Wechselwirkungen zwischen Thyrogen und den Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) festgestellt.

Die Verwendung von Thyrogen ermöglicht die Radiojod-Ganzkörperszintigraphie bei Patienten, die sich im Verlauf einer Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie in einem euthyreoten Zustand befinden. Daten zur Radiojod-Kinetik weisen darauf hin, dass die Radiojod-Clearance während des euthyreoten Zustandes ungefähr 50 % größer ist als im hypothyreoten Zustand mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Daraus resultieren geringere Restmengen des Radiojods im Körper zum Zeitpunkt der Szintigraphie. Dieser Faktor muss bei der Bestimmung der Aktivität des Radiojods zur Verwendung bei einer Radiojod-Ganzkörperszintigraphie berücksichtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Thyrogen am Tier wurden nicht durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Thyrogen bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen kann.

Thyrogen in Kombination mit der diagnostischen Radiojod-Ganzkörperszintigraphie ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da der Fötus durch die Folgebehandlung einer hohen Dosis radioaktiven Materials ausgesetzt wird.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Thyrotropin alfa/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Thyrogen darf bei stillenden Patientinnen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob sich Thyrogen auf die Fertilität des Menschen auswirken kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist davon auszugehen, dass Thyrogen zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit oder zur Einschränkung der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen kann, da von Schwindel und Kopfschmerzen berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Kopfschmerzen, die bei etwa 11 % bzw. 6 % der Patienten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind solche, die in sechs prospektiven klinischen Studien berichtet wurden (n = 481), sowie Nebenwirkungen, die Sanofi nach der Zulassung von Thyrogen gemeldet worden sind.

Die Nebenwirkungen in jeder Häufigkeitsgruppe sind in der Reihenfolge des absteigenden Schweregrades angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Verabreichung von 0,9 mg Thyrogen an Patienten, deren Schilddrüse nicht oder nicht vollständig entfernt wurde, eine Hyperthyreose oder Vorhofflimmern berichtet.

Sowohl in klinischen Studien als auch in Anwendungsbeobachtungen wurde gelegentlich über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen umfassten Urtikaria, Exanthem, Juckreiz, Flush und respiratorische Anzeichen und Symptome.

In klinischen Studien mit 481 Patienten hat kein Patient, weder nach einer einmaligen noch nach mehrmaliger (bei 27 Patienten) begrenzter Verabreichung des Arzneimittels, Antikörper gegen Thyrotropin alfa gebildet. Es wird nicht empfohlen, TSH-Messungen nach der Gabe von Thyrogen durchzuführen. Das Auftreten von Antikörpern, die eine Bestimmung des endogenen TSH im Rahmen der regulären Nachsorge stören können, kann nicht ausgeschlossen werden.

Nach einer Behandlung mit Thyrogen kann es zu einer Vergrößerung von Schilddrü-

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Grippe	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				Tumorschwellung, Metastasenschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Geschmacksverlust, Geschmacksstörungen, Parästhesien	Schlaganfall, Tremor
Herzkrankungen				Palpitationen
Gefäßerkrankungen				Flushing
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria, Exanthem	Pruritus, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Asthenie	Grippeähnliche Erkrankung, Pyrexie, Schüttelfrost, Hitzegefühl	Unwohlsein, Schmerzen, Pruritus, Exanthem und Urtikaria an der Injektionsstelle
Untersuchungen				TSH verringert

sengeweberesten oder Metastasen kommen. Das kann akute Symptome verursachen, die von der anatomischen Lokalisation des Gewebes abhängig sind. Beispielsweise kam es bei Patienten mit Metastasen im ZNS zu Hemiplegie, Hemiparese oder dem Verlust des Sehvermögens. Nach Verabreichung von Thyrogen wurden auch Larynxödem, eine Tracheotomie erfordernde Atemnot und Schmerzen an der Metastasenstelle berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine lokale Tumorexpan- sion lebenswichtige anatomische Struktu- ren beeinträchtigen kann, eine Vorbehand- lung mit Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier- liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver- hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem an- zugehen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Daten hinsichtlich einer Überdosierung sind auf klinische Studien und ein spezielles Therapieprogramm begrenzt. Bei drei Pati- enten in klinischen Studien und bei einem Patienten im speziellen Therapieprogramm traten nach Applikation höherer Thyrogen- Dosen als den empfohlenen Dosen Symp- tome auf. Nach einer i. m. applizierten Do- sis von 2,7 mg kam es bei zwei Patienten zu Übelkeit und bei einem dieser Patienten ging das Ereignis außerdem mit Schwäche- gefühl, Schwindel und Kopfschmerzen ein- her. Bei dem dritten Patienten stellten sich Übelkeit, Erbrechen und Hitzewallungen im Anschluss an eine i. m. applizierte Dosis von 3,6 mg ein. Im Rahmen des speziellen Therapieprogramms bildete sich bei einem 77 Jahre alten, nicht thyreoidektomierten Patienten mit metastasierendem Schild- drüsenkarzinom nach 4 Dosen Thyrogen, je 0,9 mg über 6 Tage, Vorhofflimmern und kardiale Dekompensation aus und er erlitt 2 Tage später einen tödlichen Myokard- infarkt.

Bei einem weiteren an einer klinischen Stu- die teilnehmenden Patienten traten Symp- tome nach einer intravenösen Verabrei- chung von Thyrogen auf. Dieser Patient erhielt 0,3 mg Thyrogen als einzelne intra- venöse Bolusinjektion und bildete 15 Minu-

ten später schwerwiegende Übelkeit, Er- brechen, Diaphoresis, Hypotonie und Tachy- kardia aus.

Im Falle einer Überdosierung wird empfo- hen, den Flüssigkeitshaushalt wiederherzu- stellen und eventuell ein Antiemetikum zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypo- physen- und Hypothalamushormone, Hypo- physenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code für Thyrotropin alfa: H01AB01.

Wirkmechanismus

Thyrotropin alfa (rekombinantes humanes schilddrüsenstimulierendes Hormon) ist ein heterodimeres Glykoprotein, das mit re- kombinanter DNS-Technologie hergestellt wurde. Es besteht aus zwei nicht kovalent miteinander verbundenen Untereinheiten. Die cDNA kodiert für eine alpha-Unterein- heit aus 92 Aminosäureresten mit zwei N- Glykosylierungsstellen und eine beta-Unte- reinheit aus 118 Aminosäuren mit einer N- Glykosylierungsstelle. Thyrotropin alfa hat mit dem natürlichen humanen schilddrüsen- stimulierenden Hormon (TSH) vergleichbare biochemische Eigenschaften. Durch die Bin- dung von Thyrotropin alfa an TSH-Rezepto- ren auf den Schilddrüsenepithelzellen wer- den die Aufnahme und die Bindung von Jod sowie die Synthese und die Freiset- zung von Thyreoglobulin, Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) angeregt.

Bei Patienten mit gut differenziertem Schild- drüsenkarzinom wird die Schilddrüse fast vollständig oder vollständig entfernt. Für eine optimale Diagnostik von Schilddrüsen- restgewebe oder Krebs mit der Radiojod- Ganzkörperzintigraphie oder dem Thyreo- globulintest und für die Radiojod-Therapie von Schilddrüsenrestgewebe ist ein erhöh- ter Serumspiegel an TSH notwendig, damit die Aufnahme von Radiojod und/oder die Sekretion von Thyreoglobulin angeregt wird. Um erhöhte TSH-Spiegel zu erhalten, wird üblicherweise die Schilddrüsenhormon- Suppressionstherapie (THST) bei den Pati- enten abgesetzt. Normalerweise führt dies bei den Patienten zu den Anzeichen und den Symp- tomen einer Hypothyreose. Mit Thyrogen wird die für die Aufnahme von Radiojod und die Sekretion von Thyreoglobulin notwendige TSH-Stimulation erreicht, während die Pati- enten im euthyreoten Zustand unter THST verbleiben. Dadurch wird die mit der Hypo- thyreose verbundene Morbidität vermieden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diagnostische Verwendung

Die Wirksamkeit und die Unbedenklich- keit von Thyrogen für den Einsatz bei der Ra- diojod-Ganzkörperzintigraphie in Kombi- nation mit dem Serum-Thyreoglobulintest zur Diagnose von Schilddrüsenresten und Krebs wurden in zwei Studien nachgewie- sen. In einer der beiden Studien wurden zwei Dosierungen untersucht: zweimalige intramuskuläre Injektion mit je 0,9 mg im Abstand von 24 Stunden (0,9 mg × 2) so- wie dreimalige intramuskuläre Injektion mit je 0,9 mg im Abstand von je 72 Stunden

(0,9 mg × 3). Beide Dosierungen waren wirksam und zeigten keine statistischen Unterschiede im Vergleich zum Absetzen des Schilddrüsenhormons hinsichtlich der Aufnahme von Radiojod für die Ganzkörper- zintigraphie. Beide Dosierungen verbes- serten die Sensitivität, die Genauigkeit und den negativen Vorhersagewert von Thyro- tropin-alfa-stimulierten Thyreoglobulinspie- geln allein oder in Kombination mit der Radiojod-Ganzkörperzintigraphie, was der Vergleich mit Tests zeigt, die an Patienten unter Beibehaltung der Schilddrüsenhormon- Suppressionstherapie durchgeführt wurden.

In klinischen Studien wurde ein Thyreo- globulintest mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,5 ng/ml zum Nachweis von Schild- drüsenresten oder Krebs bei thyreoidekto- mierten Patienten verwendet. Dabei ent- sprachen die thyrogenstimulierten Thyreo- globulinspiegel von 3 ng/ml, 2 ng/ml und 1 ng/ml den Thyreoglobulinspiegeln nach dem Absetzen von Schilddrüsenhormonen von 10 ng/ml, 5 ng/ml und 2 ng/ml. In die- sen Studien erwiesen sich Thyreoglobulin- tests unter Thyrogen als empfindlicher als Thyreoglobulintests unter THST. Insbeson- dere in einer Phase-III-Studie mit 164 Pati- enten lag die Nachweisrate für Schilddrü- sengewebe nach einem Thyrogen-Thyreo- globulintest zwischen 73–87 %, während dieser Wert für dieselben Grenzwerte und vergleichbaren Referenzstandards bei Thy- reoglobulintests unter THST 42–62 % be- trug.

Durch Scans oder Lymphknotenbiopsie wur- den in der Nachsorge Metastasen bei 35 Pati- enten nachgewiesen. Bei allen 35 Pati- enten lagen die thyrogenstimulierten Thyreo- globulinspiegel bei über 2 ng/ml, während Werte von über 2 ng/ml für Thyreoglobulin während einer THST bei 79 % dieser Pa- tienten ermittelt wurden.

Prätherapeutische Stimulierung

In einer vergleichenden Studie an 60 thy- reoidektomierten Patienten mit Schilddrü- senkarzinom von niedrigem Gefährdungs- grad waren die Raten einer erfolgreichen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe mit 100 mCi/3,7 GBq (± 10 %) Radiojod bei den Patienten, die nach Absetzen der Schild- drüsenhormone abkladiert worden waren, und den Patienten, die nach Verabreichung von Thyrogen abkladiert worden waren, ver- gleichbar. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um Erwachsene (> 18 Jah- re) mit neu diagnostiziertem differenziertem papillärem oder follikulärem Schilddrüsen- karzinom, einschließlich der papillär-folliku- lären Variante, vorwiegend (54 von 60 Pa- tienten) im Stadium T1–T2, N0–N1, M0 (TNM-Klassifikation). Der Erfolg der Ablation von Restgewebe wurde mittels Radio- jod-Ganzkörperzintigraphie und Serum- Thyreoglobulintest 8 ± 1 Monate nach der Behandlung beurteilt. Alle 28 Patienten (100 %), die nach Absetzen der THST be- handelt worden waren, und alle 32 Pati- enten (100 %), die nach Verabreichung von Thyrogen behandelt worden waren, zeigten entweder keine sichtbare Aufnahme von Radiojod im Schilddrüsenbett oder die Auf- nahme im Schilddrüsenbett lag, sofern sie sichtbar war, bei < 0,1 % der verabreichten Radiojod-Aktivität. Der Erfolg der Ablation

von Schilddrüsenrestgewebe wurde auch anhand des Kriteriums des durch thyrogenstimulierten Tg-Serumspiegels von < 2 ng/ml 8 Monate nach der Ablation untersucht, aber nur bei Patienten, die keine störenden Anti-Tg-Antikörper aufwiesen. Anhand des Tg-Kriteriums konnte gezeigt werden, dass bei 18/21 Patienten (86%) in der Gruppe mit Absetzen der THST bzw. bei 23/24 Patienten (96%) in der Gruppe mit Thyrogen-Behandlung Schilddrüsenrestgewebe durch Ablation erfolgreich entfernt wurde.

Nach dem Absetzen des Schilddrüsenhormons war die Lebensqualität signifikant verringert, dagegen wurde sie jedoch bei beiden Thyrotropin-alfa-Dosierungen bei beiden Indikationen stabil gehalten.

An Patienten, die bereits die erste Studie beendet hatten, wurde eine Verlaufskontrollstudie durchgeführt. Daten für 51 Patienten liegen vor. Hauptziel der Verlaufskontrollstudie war die Bestätigung des Status der Ablation von Schilddrüsenrestgewebe durch statische Radiojod-Halsszintigraphie mit Thyrogen-Stimulation nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,7 Jahren (Bereich 3,4 bis 4,4 Jahre) nach der Radiojod-Ablation. Darüber hinaus wurde ein Thyreoglobulinintest mit Thyrogen-Stimulation durchgeführt.

Die Patienten waren noch erfolgreich ablatiert, wenn das Szintigramm keine sichtbare Schilddrüsenbettaufnahme zeigte oder wenn eine sichtbare Aufnahme unter 0,1% lag. Bei allen Patienten, die in der ersten Studie als ablatiert galten, wurde die Ablation in der Verlaufskontrollstudie bestätigt. Darüber hinaus trat bei keinem Patienten innerhalb der Beobachtungszeit von 3,7 Jahren ein definitives Rezidiv auf. Insgesamt zeigten 48 von 51 Patienten (94%) keine Hinweise auf ein Krebsrezidiv, ein Patient hatte ein mögliches Krebsrezidiv (wobei aber unklar war, ob dieser Patient ein echtes Rezidiv hatte oder ob es sich um einen persistierenden Tumor der regionalen Erkrankung, die zu Beginn der Originalstudie festgestellt wurde, handelte) und bei 2 Patienten war keine Beurteilung möglich.

Zusammenfassend war Thyrogen in der Pivotalstudie und in der Verlaufskontrollstudie dem Absetzen von Schilddrüsenhormonen bei der Erhöhung der TSH-Spiegel zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit Radiojod zur postoperativen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe nicht unterlegen.

In zwei großen prospektiven, randomisierten Studien (HiLo-Studie (Mallick *et al.* 2012) und ESTIMABL1-Studie (Schlumberger *et al.* 2012) wurden Methoden zur Ablation von Schilddrüsenrestgewebe bei thyreoidektomierten Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom verglichen. In beiden Studien wurden die Patienten in eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, Absetzen der Schilddrüsenhormone + 30 mCi ¹³¹I oder Absetzen der Schilddrüsenhormone + 100 mCi ¹³¹I. Die Patienten wurden circa 8 Monate später beurteilt. Für die HiLo-Studie wurden 438 Patienten (Tumorstadien T1 – T3, Nx, N0 und N1, M0)

in 29 Zentren randomisiert. Die Beurteilung durch Radiojod-Ganzkörperszintigraphie und stimulierte Tg-Spiegel (n = 421) ergab Raten einer erfolgreichen Ablation von ca. 86% in allen vier Behandlungsgruppen. Alle 95%-Konfidenzintervalle der Unterschiede liegen innerhalb ± 10%, was insbesondere auf die Nichtunterlegenheit der niedrigen zur hohen Radiojodaktivität hinweist. Untersuchungen von T3- und N1-Patienten zeigten, dass die Rate einer erfolgreichen Ablation in diesen Untergruppen gleichermaßen gut ist wie bei Patienten mit geringerem Risiko. Für die ESTIMABL1-Studie wurden 752 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom mit geringerem Gefährdungsgrad (Tumorstadien pT1 < 1 cm und N1 oder Nx, pT1 > 1 – 2 cm und alle N-Stadien oder pT2 N0, alle M0-Patienten) in 24 Zentren randomisiert. Basierend auf 684 auswertbaren Patienten betrug die durch Halsultraschall und stimulierte Tg-Spiegel ermittelte Rate einer erfolgreichen Ablation 92%, ohne statistische Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

In der ESTIMABL1-Studie wurden 726 (97%) der ursprünglichen 752 Patienten auf ein Wiederauftreten der Erkrankung nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 5,4 Jahre (0,5 bis 9,2 Jahre).

Die unten stehenden Tabellen enthalten Langzeitdaten aus der Nachbeobachtungsphase der ESTIMABL1- und HiLo-Studien.

Siehe Tabelle 1.

In der HiLo-Studie wurden 434 (99%) der ursprünglichen 438 Patienten auf ein Wiederauftreten der Erkrankung nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 6,5 Jahre (4,5 bis 7,6 Jahre).

Siehe Tabellen 2 und 3.

Die Langzeitdaten aus der Nachbeobachtungsphase der ESTIMABL1- und HiLo-Studien bestätigten vergleichbare Ergebnisse für Patienten in allen vier Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend stützen diese Studien die Wirksamkeit niedriger Aktivität von Radiojod in Kombination mit Thyrotropin alfa (mit reduzierter Strahlenexposition). Thyrotropin alfa war dem Schilddrüsenhormonentzug zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit Radiojod zur postoperativen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe nicht unterlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Thyrogen wurden an Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von 0,9 mg untersucht. Nach der Injektion betrug der durchschnittliche Höchstwert (C_{max}) 116 ± 38 mU/l und trat ungefähr 13 ± 8 Stunden nach der Verabreichung ein. Die Halbwertszeit betrug 22 ± 9 Stunden. Es wird angenommen, dass Thyrotropin

Tabelle 1. Rezidivraten in der ESTIMABL1-Studie bei Patienten, die niedrig oder hoch dosiertes RAI (radioaktives Jod) erhalten haben und zur Vorbereitung Thyrogen verabreicht bekamen oder Schilddrüsenhormone absetzten (thyroid hormone withdrawal, THW)

	Thyrogen (n = 374)	THW (n = 378)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv (5,4 Jahre)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
RAI mit niedriger Aktivität (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
RAI mit hoher Aktivität (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Tabelle 2. Rezidivraten in der HiLo-Studie bei Patienten, die RAI mit niedriger oder hoher Aktivität erhalten haben

	RAI mit niedriger Aktivität (1,1 GBq)	RAI mit hoher Aktivität (3,7 GBq)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv	11	10
Rezidivrate (3 Jahre)	1,5%	2,1%
Rezidivrate (5 Jahre)	2,1%	2,7%
Rezidivrate (7 Jahre)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 (95 %-KI 0,47 – 2,59); p = 0,83

Tabelle 3. Rezidivraten in der HiLo-Studie bei Patienten, die zur Vorbereitung einer Ablation Thyrogen verabreicht bekamen oder Schilddrüsenhormone absetzten

	Thyrogen	Absetzen der Schilddrüsenhormone (THW)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv	13	8
Rezidivrate (3 Jahre)	1,5%	2,1%
Rezidivrate (5 Jahre)	2,1%	2,7%
Rezidivrate (7 Jahre)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 (95 %-KI 0,67 – 3,91), p = 0,28

alfa hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden und in geringem Maße über die Leber eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nichtklinischen Daten sind limitiert, deuten aber auf kein spezielles Gefährdungspotenzial für den Menschen durch die Verabreichung von Thyrogen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in derselben Injektion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution
Es wird empfohlen, die Thyrogen-Lösung innerhalb von drei Stunden zu injizieren. Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C–8°C), vor Licht geschützt, gelagert werden. Dabei ist eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflaschen aus klarem Glas (Typ I). Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butylstopfen mit Flip-off-Sicherheitskappe. Jede Durchstechflasche enthält 1,1 mg Thyrotropin alfa. Nach der Rekonstitution mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke wird 1,0 ml Lösung (entsprechend 0,9 mg Thyrogen) entnommen und dem Patienten verabreicht.

Um genügend Volumen für eine genaue Entnahme zur Verfügung zu stellen, enthält jede Durchstechflasche ein Mehrvolumen von 0,2 ml.

Packungsgrößen: 1 oder 2 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden. Pro Injektion ist nur

eine Durchstechflasche Thyrogen erforderlich. Jede Durchstechflasche Thyrogen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aseptische Technik anwenden

Der Inhalt einer Durchstechflasche Thyrogen wird in 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Lösung in der Durchstechflasche vorsichtig mischen, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Die Lösung nicht schütteln. Wenn das Pulver aufgelöst ist, beträgt das Lösungsvolumen in der Durchstechflasche 1,2 ml. Der pH-Wert der Thyrogen-Lösung liegt bei etwa 7,0.

Die Thyrogen-Lösung in der Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung prüfen. Die Thyrogen-Lösung soll eine klare, farblose Lösung sein. Durchstechflaschen, die Fremdpartikel enthalten, getrübt oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden.

1,0 ml der Thyrogen-Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Dies entspricht 0,9 mg Thyrotropin alfa zur Injektion.

Thyrogen enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verbrauchte Lösungen müssen umgehend entsorgt werden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Thyrogen-Lösung sollte innerhalb von drei Stunden verabreicht werden. Sie bleibt jedoch bis zu 24 Stunden chemisch stabil, wenn sie bei einer Temperatur zwischen 2°C und 8°C im Kühlschrank gelagert wird. Wichtiger Hinweis: Die mikrobiologische Sicherheit hängt von den aseptischen Bedingungen während der Zubereitung der Lösung ab.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung der Zulassung:
09. März 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu>) verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 52 52 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt