ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thyrogen 0,9 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Thyrogen има номинално съдържание на 0,9 mg тиротропин алфа (thyrotropin alfa). След разтваряне, всеки флакон Thyrogen съдържа 0,9 mg тиротропин алфа в 1,0 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Бял до сивобелезникав лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Thyrogen е показан за употреба при изследване на серумния тиреоглобулин (Tg), със или без образно изследване с радиоактивен йод, за откриване на остатъци от щитовидната жлеза и високодиференциран рак на щитовидната жлеза при пациенти след тиреоидектомия на поддържаща хормонално супресивна терапия (THST).

Пациентите с нискорисков високодиференциран карцином на щитовидната жлеза, които имат неустановими нива на серумен тиреоглобулин (Tg) при тиреоидно-хормонална супресивна терапия и нямат увеличение на серумния тиреоглобулин (Tg) след стимулация с рекомбинантен човешки тиреостимулиращ хормон (rhTSH), могат да бъдат проследявани чрез изследване на rhTSH-стимулираните нива на серумен тиреоглобулин (Tg).

Thyrogen е показан за претерапевтична стимулация в комбинация с радиоактивен йод в границите от 30 mCi (1,1 GBq) до100 mCi (3,7 GBq) за аблация на остатъци от тиреоидна тъкан при пациенти, които са били подложени на субтотална или тотална тиреоидектомия за високодиференциран рак на щитовидната жлеза и при които няма доказателства за отдалечен метастатичен рак на щитовидната жлеза (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се контролира от лекари с опит в лечението на рак на щитовидната жлеза.

<u>Дозировка</u>
Препоръчваната схема на прилагане е две дози от 0,9 mg тиротропин алфа, приложени през 24-часов интервал само чрез интрамускулна инжекция.

Педиатрична популация
Тъй като няма данни за приложението на Thyrogen при деца, Thyrogen трябва да се прилага при деца само при изключителни обстоятелства.

Старческа възраст
Резултатите от контролирани проучвания не показват разлика в безопасността и ефикасността на Thyrogen между възрастни пациенти под 65 години и тези над 65 години, когато Thyrogen се използва за диагностични цели.

Не се налага коригиране на дозата в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане
Информацията от постмаркетинговото наблюдение, както и публикуваната информация, предполагат, че елиминирането на Thyrogen е значително по-бавно при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий (ESRD), зависими от диализа, което води до удължено повишаване на нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) за няколко дни след лечението. Това може да доведе до повишен риск от главоболие и гадене. Не са провеждани проучвания за алтернативни дозови схеми на Thyrogen при пациенти с ESRD, които да дадат насоки за намаляване на дозата при тази популация.

При пациенти със значително бъбречно увреждане активността на радиоактивен йод трябва да бъде внимателно подбрана от лекаря-специалист по нуклеарна медицина.

Прилагането на Thyrogen при пациенти с намалена чернодробна функция не изисква специални мерки.

Начин на приложение
След разтваряне с вода за инжекции, 1,0 ml разтвор (0,9 mg тиротропин алфа) се прилага чрез интрамускулна инжекция в седалищната област. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

За образно изследване с радиоактивен йод или аблация, прилагането на радиоактивен йод трябва да се извършва 24 часа след последната инжекция Thyrogen. Диагностичната сцинтиграфия трябва да се направи 48 до 72 часа след прилагането на радиоактивен йод, а сцинтиграфията след аблация може да се отложи с няколко допълнителни дни, за да се даде възможност на фоновата активност да намалее.

За диагностично проследяващо изследване на серумния тиреоглобулин (Tg) серумната проба трябва да се вземе 72 часа след последното инжектиране на Thyrogen.

Прилагането на Thyrogen с изследване на Tg при проследяване на пациенти с високодиференциран рак на щитовидната жлеза след тиреоидектомия трябва да се извършва съгласно официалните указания.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към говежди или човешки тиреостимулиращ хормон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Thyrogen не трябва да се въвежда интравенозно.

Когато се използва като алтернатива на спирането на тиреоидния хормон, съчетанието от сцинтиграфия на цялото тяло (WBS) и изследване на тиреоглобулина (Tg) след въвеждане на

Thyrogen осигурява най-високата чувствителност за откриване на остатъци от тиреоидна тъкан или рак. Възможна е появата на фалшиво отрицателни резултати с Thyrogen. Ако остава силно съмнение за метастатично заболяване, следва да се обмисли сцинтиграфия на цялото тяло (WBS) и изследване на тиреоглобулина (Tg) след спиране на тиреоидния хормон.

Наличие на автоантитела срещу тиреоглобулин (Tg) може да се очаква при 18-40% от пациентите с високодиференциран рак на щитовидната жлеза и то може да доведе до фалшиво отрицателни резултати от изследването на серумния тиреоглобулин (Tg). Следователно са необходими изследвания както на автоантителата срещу тиреоглобулин (TgAb), така и на тиреоглобулина (Tg).

Трябва да се даде внимателна оценка на съотношението полза/риск при прилагане на Thyrogen при високорискови пациенти в старческа възраст, които имат сърдечно заболяване (напр. клапно сърдечно заболяване, кардиомиопатия, заболяване на коронарна артерия и предшестваща или текуща тахиаритмия, включително предсърдно мъждене) и на които не е извършена тиреоидектомия.

Известно е, че Thyrogen предизвиква преходно, но значимо повишаване на серумните концентрации на тиреоидния хормон, когато се прилага при пациенти със значително количество тиреоидна тъкан все още *in situ*. Поради това трябва да се обръща особено внимание при пациенти със значимо количество остатъчна тиреоидна тъкан.

<u>Ефект върху туморния растеж и/или размер</u>
При пациенти с рак на щитовидната жлеза са съобщени няколко случая на стимулиран туморен растеж по време на спиране на тиреоидните хормони за диагностични процедури, които са били отдадени на съпътстващото продължително повишение на нивата на TSH.

Съществува теоретична вероятност, че Thyrogen, подобно на спирането на тиреоидните хормони, може да доведе до стимулиран туморен растеж. При клиничните изпитвания с тиротропин алфа, който предизвиква краткотрайно увеличение на серумните нива на TSH, не е съобщен случай на туморен растеж.

Поради увеличение на нивата на TSH след приложение на Thyrogen, пациентите с метастатичен рак на щитовидната жлеза, особено на места с ограничение на пространството като главен мозък, гръбначен мозък и орбити или заболяване с инфилтриране на шията, може да имат локален оток или фокална хеморагия на мястото на метастазите, което води до увеличаване размера на тумора. Това може да доведе до остра симптоматика, която зависи от локализацията на тъканта т.е. хемиплегия, хемипареза, загуба на зрение се проявяват при пациенти с метастази в ЦНС. След прилагане на Thyrogen има съобщения и за ларингеален оток, респираторен дистрес, налагащ трахеотомия, и болка на мястото на метастазите. Препоръчва се да се обмисли предварително лечение с кортикостероиди при пациенти, при които локално разрастване на тумора може да доведе до увреждане на жизненоважни анатомични структури.

<u>Натрий</u>
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани официални проучвания за взаимодействие между Thyrogen и други лекарствени продукти. При клиничните изпитвания, не са наблюдавани взаимодействия между Thyrogen и тиреоидните хормони трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4), когато са били въвеждани едновременно.

Използването на Thyrogen позволява образно изследване с радиоактивен йод докато пациентите са еутиреоидни при тиреоидно-хормонална супресивна терапия. Данните от кинетиката на радиойода показват, че клирънсът на радиойода е приблизително 50% по-голям при

еутиреоидно състояние отколкото при хипотиреоидно състояние, когато бъбречната функция е намалена, и следователно води до по-малко задържане на радиоактивен йод в тялото по време на образното изследване. Този фактор следва да се има пред вид, когато се подбира активността на радиойода за използване при образно изследване с радиоактивен йод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Не са провеждани проучвания на репродуктивността при животни с Thyrogen.

Не е известно дали Thyrogen може да причини увреждане на плода, когато се въвежда на бременна или дали Thyrogen може да влияе на репродуктивната способност.

Thyrogen в комбинация с диагностичен радиоактивен йод за сцинтиграфия на цялото тяло е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3) поради последващата експозиция на фетуса на въздействието на висока доза радиоактивен материал.

Кърмене
Не е известно дали тиротропин алфа или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да бъде изключен риск за кърмачето. Thyrogen не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет
Не е известно дали Thyrogen може да въздейства върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Thyrogen може да намали способността за шофиране или работа с машини, тъй като има съобщения за замайване и главоболие.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане, наблюдавани съответно при 11% и 6% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции
Споменатите в таблицата нежелани лекарствени реакции комбинират нежеланите лекарствени реакции от шестте проспективни клинични изпитвания (N=481) и нежеланите лекарствени реакции, съобщавани на Sanofi след разрешаването за употреба на Thyrogen.

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. По честота на съобщаване те се класифицират по следния начин: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			инфлуенца	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и				подуване на тумора,

Системо-органни класове по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
неопределени (вкл. кисти и полипи)				метастатична болка
Нарушения на нервната система		Замайване, главоболие	Агеузия, дисгеузия, парестезия	Инсулт, тремор
Сърдечни нарушения				Палпитации
Съдови нарушения				Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	Диария	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария, обрив	Сърбеж, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в шията, болка в гърба	Артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, астения	Грипоподобно заболяване, пирексия, втрисване, чувство за горещина	Дискомфорт, болка, сърбеж, обрив и уртикария на мястото на интрамускулната инжекция
Изследвания				Понижен TSH

Описание на избрани нежелани реакции
Много редки случаи на хипертиреоидизъм или предсърдно мъждене са наблюдавани, когато Thyrogen 0,9 mg е прилаган при пациенти с налична било частична или цяла щитовидна жлеза.

Прояви на свръхчувствителност са съобщавани нечесто както при клинични изпитвания, така и в постмаркетинговия период. Те се състоят от уртикария, обрив, сърбеж, зачервяване и респираторни признаци и симптоми.

При клинични изпитвания, включващи 481 пациенти, никой от пациентите не е образувал антитела към тиротропин алфа след еднократно или след повторно ограничено (27 пациенти) прилагане на продукта. Не се препоръчва изследване на TSH след приложение на Thyrogen. Появата на антитела, които биха могли да пречат на анализите на ендогенния TSH, провеждани по време на редовното проследяване, не може да бъде изключена.

След лечение може да се наблюдава увеличение на остатъчната тиреоидна тъкан или метастази. Това може да предизвика остри симптоми, които зависят от анатомичното разположение на тъканта. Хемиплегия, хемипареза или загуба на зрение например са наблюдавани при пациенти с метастази в ЦНС. Ларингеален оток, респираторен дистрес, налагащ трахеотомия, и болка на мястото на метастаза също са съобщавани след прилагане на Thyrogen. Препоръчва се да се обмисли предварително лечение с кортикостероиди при пациенти, при които локално разрастване на тумора може да доведе до увреждане на жизненоважни анатомични структури.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Данните за експозиране на дози, по-високи от препоръчваната доза, се ограничават до данните от клиничните проучвания и от специалната терапевтична програма. Трима пациенти от клиничните изпитвания и един пациент от специалната терапевтична програма са имали симптоми след получаване на Thyrogen в дози, по-високи от препоръчителната доза. При двама от пациентите се е появило гадене след интрамускулно приложение на доза от 2,7 mg, като при единия от тях тази проява е била съпроводена и от слабост, замайване и главоболие. При третия пациент са се появили гадене, повръщане и горещи вълни след интрамускулно приложение на доза от 3,6 mg. В специалната терапевтична програма, един 77-годишен пациент, страдащ от метастатичен тиреоиден карцином, който не е бил подложен на тиреоидектомия, е получил 4 дози Thyrogen по 0,9 mg за период от 6 дни, при което е развил предсърдни фибрилации, сърдечна декомпенсация и след два дни - фатален инфаркт на миокарда.

Друг пациент, включен в клинично изпитване, е проявил симптоми след интравенозно приложение на Thyrogen. Поставени са му еднократно струйно интравенозно 0,3 mg Thyrogen и 15 минути след въвеждането пациентът е изпитал в тежка форма гадене, повръщане, обилно изпотяване, хипотония и тахикардия.

Препоръчвано лечение при случаи на предозиране е възстановяването на водния баланс и би могло да се обмисли и прилагането на антиеметик.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, Хормони на предния дял на хипофизата и аналози, АТС код за тиротропин алфа: H01AB01

Механизъм на действие
Тиротропин алфа (рекомбинантен човешки тиреостимулиращ хормон) е хетеродимерен гликопротеин, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология. Той се състои от две нековалентно свързани субединици. Комплементарните ДНК (cDNAs) кодират алфа-субединица от 92 аминокиселинни остатъка, съдържаща две N-свързани места на гликозилиране, и бета субединица от 118 остатъка, съдържаща едно N-свързано място на гликозилиране. Той има биохимични свойства, сравними с естествения човешки тиреостимулиращ хормон (TSH). Свързването на тиротропин алфа с TSH-рецепторите върху тиреоидните епителни клетки стимулира поглъщането на йода и органификацията, синтеза и освобождаването на тиреоглобулин, трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4).

При пациенти с високодиференциран рак на щитовидната жлеза, се прави почти тотална или тотална тиреоидектомия. За оптимално диагностициране на тиреоидни остатъци или рак както чрез образно изследване с радиоактивен йод, така и чрез изследване на тиреоглобулина и за радиоактивен йод лечение на тиреоидни остатъци, е нужно високо ниво на TSH за стимулиране както поемането на радиоактивен йод, така и/или освобождаването на тиреоглобулин. Стандартният подход за постигане увеличени нива на TSH е спиране на тиреоидно-хормоналната супресивна терапия (THST) на пациентите, което обикновено кара пациентите да изпитват признаците и симптомите на хипотиреоидизъм. С използването на Thyrogen се постига необходимата за поемането на радиоактивен йод и освобождаването на тиреоглобулин TSH стимулация, като пациентите остават еутиреоидни при тиреоидно-хормоналната супресивна терапия (THST), с което се избягват болестните прояви, свързани с хипотиреоидизъм.

Клинична ефикасност и безопасност

Диагностична употреба

Ефикасността и безопасността на Thyrogen за използване при образно изследване с радиоактивен йод съвместно с изследване на серумния тиреоглобулин за диагностициране на остатъци от щитовидна жлеза и рак са демонстрирани в две проучвания. При едно от проучванията, са изследвани два дозови режима: 0,9 mg интрамускулно през 24 часа в две дози (0,9 mg x 2) и 0,9 mg интрамускулно през 72 часа в три дози (0,9 mg x 3). И двете схеми на дозиране са ефективни и не са статистически различни спрямо спирането на тиреоидния хормон за стимулиране на поглъщането на радиоактивен йод за диагностично образно изследване. И двата дозови режима подобряват чувствителността, точността и негативната прогностична стойност на Thyrogen-стимулирания тиреоглобулин, самостоятелно или в комбинация с образно изследване с радиоактивен йод, в сравнение с изследване, проведено докато пациентите са продължавали приема на тиреоидни хормони.

При клинични изпитвания за установяването на остатъци от тиреоидна тъкан или рак при пациенти след аблация чрез използване на анализ на тиреоглобулина с минимална граница на откриване от 0,5 ng/ml, Thyrogen-стимулираните нива на тиреоглобулина от 3 ng/ml, 2 ng/ml и 1 ng/ml съответстват на нивата на тиреоглобулин след спиране на тиреоидния хормон от съответно 10 ng/ml, 5 ng/ml и 2 ng/ml. При тези проучвания използването на изследване на тиреоглобулин под Thyrogen е доказано като по-чувствително, отколкото изследване на тиреоглобулина под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (TSHT). В частност при проучване на Етап III, включващо 164 пациенти, процентът на откриване на тъкан с тиреоиден произход след Thyrogen-тиреоглобулинов тест, варира между 73-87%, докато чрез използване на тиреоглобулин под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (TSHT) той е 42-62% при същите стойности на границите и сравними референтни стандарти.

Метастатична болест е потвърдена чрез посттерапевтично сканиране или чрез биопсия на лимфен възел при 35 пациенти. Thyrogen-стимулираните нива на тиреоглобулина са над 2 ng/ml при всичките 35 пациенти, докато тиреоглобулинът под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (THST) е над 2 ng/ml при 79% от тези пациенти.

Претерапевтична стимулация

В сравнително проучване, включващо 60 подлежащи на оценка нискорискови пациенти, честотата на успешна аблация на тиреоидни остатъци със 100 mCi/3,7 GBq (± 10%) радиоактивен йод при пациенти с рак на щитовидната жлеза след тиреоидектомия, е сравнима при пациенти, лекувани след спиране на тиреоидно-хормонална терапия спрямо пациенти, лекувани след приложение на Thyrogen. Пациентите в проучването са възрастни (>18 години), с наскоро диагностициран диференциран папиларен или фоликуларен рак на щитовидната жлеза, включително папиларно-фоликуларен вариант, характеризиран, основно (54 от 60), като T1-T2, N0-N1, M0 (TNM класификация). Успехът от аблацията на остатъците е оценен чрез образно изследване с радиоактивен йод и изследване на серумния тиреоглобулин 8 ± 1 месеца след лечението. Всички 28 пациенти (100%), лекувани след спиране на THST, и всички 32 пациенти (100%), лекувани след приложение на Thyrogen, нямат видимо поемане на радиоактивен йод на мястото на щитовидната жлеза или ако е било видимо, поемането на мястото на щитовидната

жлеза е <0,1% от приложената доза радиоактивен йод. Успехът на аблация на тиреоидни остатъци е оценен и чрез критерия на Thyrogen-стимулираното серумно ниво на тиреоглобулина (Tg) < 2 ng/ml осем месеца след аблацията, но единствено при пациенти, които са били негативни за интерфериращи анти-Tg антитела. При използването на този тиреоглобулинов (Tg) критерий, при 18/21 пациенти (86%) и 23/24 пациенти (96%) аблацията на тиреоидни остатъци е съответно успешна в групата със спиране на THST и групата на лечение с Thyrogen.

Качеството на живот е значително намалено след спиране на тиреоидно-хормоналната терапия, но се поддържа при следване на двата дозови режима на Thyrogen при двете показания.

Проведено е проучване за проследяване на пациенти, които преди това са завършили първоначалното проучване, като има данни за 51 пациенти. Основната цел на проучването за проследяване е да потвърди статуса на аблацията на тиреоидните остатъци чрез използване на статично образно изследване на шия с радиойод и стимулиране с Thyrogen след проследяване с медиана 3,7 години (диапазон 3,4 до 4,4 години) след аблация с радиойод. Извършено е и Thyrogen-стимулирано тиреоглобиново изследване.

Аблацията все още се счита за успешна при пациентите, ако при сканиране няма видимо поемане на мястото на тиреоидната жлеза или ако е било видимо, поемането е по-малко от 0,1%. При всички пациенти, за които в първоначалното проучване е отчетено, че са с успешна аблация, в проследяващото проучване това се потвърждава. Освен това, при никой пациент няма категоричен рецидив за периода на проследяване от 3,7 години. Общо при 48 от 51 пациенти (94%) няма доказателства за рецидив на рака, при 1 пациент има вероятен рецидив на рака (въпреки че не е ясно дали този пациент има истински рецидив или персистиращ тумор от регионалното заболяване, отбелязано в началото на първоначалното проучване), а при 2 пациенти оценяването е било невъзможно.

В обобщение, в основополагащото изпитване и неговото проучване за проследяване Thyrogen е неинфериорен по отношение на спирането на тиреоидния хормон за повишаване на нивата на TSH за претерапевтично стимулиране в комбинация с радиойод за следхирургична аблация на остатъчна тиреоидна тъкан.

Две големи проспективни рандомизирани проучвания – проучването HiLo (Mallick) и проучването ESTIMABL1 (Schlumberger) сравняват методи за аблация на остатъчна тиреоидна тъкан при пациенти с диференциран рак на щитовидната жлеза, които са били подложени на тиреоидектомия. И в двете проучвания пациентите са рандомизирани в 1 от 4 терапевтични групи: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I, Thyrogen + 100 mCi ^{131}I, спиране на тиреоидния хормон + 30 mCi ^{131}I, или спиране на тиреоидния хормон + 100 mCi ^{131}I, като пациентите са оценени около 8 месеца след това. В проучването HiLo са рандомизирани 438 пациенти (туморен стадий T1-T3, Nx, N0 и N1, M0) в 29 центъра. Според оценката от образното изследване с радиоактивен йод и стимулираните Tg нива (n = 421), честотите на успешна аблация са приблизително 86% и в четирите терапевтични групи. Всички 95% доверителни интервали за разликите са в рамките на ±10 процента, което показва по-специално не по-малка ефикасност на ниската спрямо високата активност на радиоактивния йод. Анализите на пациенти в T3 и на пациенти в N1 показват, че в тези подгрупи има еднакво добри честоти на успешна аблация, както при пациентите с по-нисък риск. При проучването ESTIMABL1 са рандомизирани 752 пациенти с рак на щитовидната жлеза с нисък риск (стадии на тумора pT1 <1 cm и N1 или Nx, pT1 >1 -2 cm и всеки N стадий, или pT2 N0, всички пациенти са M0) в 24 центъра. На базата на 684 оценими пациенти, общата честота на успех от аблацията, оценена чрез ехография на шията и нива на Tg след стимулация, е 92%, без никакви статистически значими разлики между четирите групи.

За проучването ESTIMABL1, 726 (97%) от първоначалните 752 пациенти са проследявани за рецидив на заболяването. Медианата на проследяване е 5,4 години (0,5 до 9,2 години).

Таблиците по-долу дават информация от дългосрочното проследяване в проучванията

ESTIMABL1 и HiLo.

Таблица 1. Честота на рецидив в проучване ESTIMABL1 при пациенти, които са получавали ниска или висока доза RAI и тези, които са подготвени с Thyrogen или THW

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Общ брой пациенти с рецидив (5,4 години)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Ниска активност на RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Висока активност на RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

За проучването HiLo, 434 (99%) от първоначалните 438 пациенти са проследявани за рецидив на заболяването. Медианата на проследяване е 6,5 години (4,5 до 7,6 години).

Таблица 2. Честота на рецидив в проучване HiLo при пациенти, които са получавали ниска или висока доза RAI

	Доза с ниска активност на RAI (1,1 GBq)	Доза с висока активност на RAI (3,7 GBq)
Общ брой пациенти с рецидив	11	10
Честота на рецидив (3 години)	1,5%	2,1%
Честота на рецидив (5 години)	2,1%	2,7%
Честота на рецидив (7 години)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Таблица 3. Честота на рецидив в проучване HiLo при пациенти, подготвени за аблация с Thyrogen или със спиране на тиреоидния хормон

	Thyrogen	Спиране на тиреоидния хормон (Thyroid Hormone Withdrawal, THW)
Общ брой пациенти с рецидив	13	8
Честота на рецидив (3 години)	1,5%	2,1%
Честота на рецидив (5 години)	2,1%	2,7%
Честота на рецидив (7 години)	8,3%	5,0%

HR: 1.62 [95% CI 0.67 – 3.91], p=0.28

Данните от дългосрочното проследяване в ESTIMABL1 и HiLo потвърждават сходни резултати при пациентите във всичките четири групи на лечение.

В обобщение, тези проучвания потвърждават ефикасността на радиоактивен йод с ниска активност плюс тиротропин алфа (с намалена експозиция на радиация). Тиротропин алфа е не по-малко ефикасен спрямо спирането на тиреоидния хормон за претерапевтична стимулация в комбинация с радиоактивен йод за след хирургична аблация на остатъчна тиреоидна тъкан.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Thyrogen е проучена при пациенти с високодиференциран рак на щитовидната жлеза след еднократно интрамускулно инжектиране на 0,9 mg. След инжектирането достигнатото средно пиково (C_{max}) ниво е 116 ± 38 mU/l и се достига около 13 ± 8 часа след въвеждането. Елиминационният полуживот е 22 ± 9 часа. Счита се, че основният път за елиминиране на тиротропин алфа е бъбречен и в по-малка степен чернодробен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни са ограничени, но не показват особен риск за хората при използването на Thyrogen.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев дихидрогенфосфат, монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат, хептахидрат
Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инжекция.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони
3 години.

Срок на годност след разтваряне
Препоръчва се разтворът на Thyrogen да се инжектира в рамките на три часа.
Полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C - 8°C) като се предпазва от светлина и същевременно се избягва микробно замърсяване.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни флакони от 5 ml от стъкло Тип I. Затварянето се състои от силиконизирана бутилова запушалка и защитена от самоотваряне дърпаща се капачка. Всеки флакон Thyrogen съдържа 1,1 mg тиротропин алфа. След разтваряне с 1,2 ml вода за инжекции, 1,0 ml от разтвора (равен на 0,9 mg Thyrogen) се изтегля и се въвежда на пациента.

За да се осигури достатъчно обем за точно дозиране, всеки флакон Thyrogen е предвиден да съдържа допълнителен обем от 0,2 ml.

Видове опаковки: един или два флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Прахът за инжекционен разтвор трябва да се разтвори с вода за инжекции. За една инжекция е необходим само един флакон Thyrogen. Всеки флакон Thyrogen е само за еднократна употреба.

Използвайте асептична техника

Добавете 1,2 ml вода за инжекции към праха Thyrogen във флакона. Размесете внимателно съдържанието на флакона с въртеливи движения до пълно разтваряне на цялото съдържимо. Не разклащайте разтвора. Когато прахът е разтворен, общият обем във флакона е 1,2 ml. pH на разтвора на Thyrogen е приблизително 7,0.

Огледайте разтвора на Thyrogen във флакона за чужди частици и промяна на цвета. Разтворът на Thyrogen трябва да бъде прозрачен, безцветен разтвор. Не използвайте флакони, показващи чужди частици, помътняване или промяна на цвета.

Изтеглете 1,0 ml от разтвора на Thyrogen от флакона с продукта. Това се равнява на 0,9 mg тиротропин алфа, който се инжектира.

Thyrogen не съдържа консерванти. Изхвърлете веднага всяко неизползвано количество.
Няма специални изисквания при изхвърляне.

Разтворът на Thyrogen трябва да се инжектира в рамките на три часа, но разтворът на Thyrogen остава химически стабилен до 24 часа, ако се съхранява в хладилник (между 2°C и 8°C). Важно е да се отбележи, че микробиологичната безопасност зависи от асептичните условия по време на приготвянето на разтвора.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 15 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по специално лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ОПАКОВКА ОТ 1 ФЛАКОН
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ОПАКОВКА ОТ 2 ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thyrogen
0,9 mg прах за инжекционен разтвор.
Тиротропин алфа (thyrotropin alfa)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 0,9 mg/ml тиротропин алфа при разтваряне в 1,2 ml вода за инжекции.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
Манитол
Натриев дихидрогенфосфат, монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат, хептахидрат
Натриев хлорид
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.
2 флакона с прах за инжекционен разтвор, равни на 2 дози, които да се приложат през 24-часов интервал.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за интрамускулно приложение.
Трябва да се изтегли само 1 ml, еквивалентен на 0,9 mg тиротропин алфа.
Прилага се до 3 часа след приготвяне на разтвора.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба.
Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Thyrogen 0,9 mg прах за инжекционен разтвор.
тиротропин алфа
За интрамускулно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Thyrogen 0,9 mg прах за инжекционен разтвор
тиротропин алфа (Thyrotropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Thyrogen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Thyrogen
3. Как да използвате Thyrogen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Thyrogen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Thyrogen и за какво се използва

Thyrogen съдържа активното вещество тиротропин алфа. Thyrogen е човешки тиреостимулиращ хормон (TSH), произведен чрез биотехнологични процеси.

Thyrogen се използва за откриване на определени типове рак на щитовидната жлеза при пациенти, на които е премахната щитовидната жлеза и които приемат тиреоидни хормони. Един от ефектите е, че той стимулира останалата тиреоидна тъкан да поема йод, което е важно за образно изследване с радиоактивен йод. Той стимулира и продукцията на тиреоглобулин и тиреоидни хормони, ако има останала тиреоидна тъкан. Нивото на тези хормони в кръвта може да бъде установено количествено.

Thyrogen се използва и заедно с радиоактивен йод за елиминиране (аблация) на тиреоидна тъкан, останала след оперативно отстраняване на щитовидната жлеза (остатък) при пациенти с нисък риск, които нямат разсейки (метастази) и които приемат тиреоиден хормон.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Thyrogen

Не използвайте Thyrogen:
- ако сте алергичен към говежди или човешки тиреостимулиращ хормон (TSH) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Thyrogen
- ако имате бъбречно заболяване, което изисква диализа, и той ще реши колко Thyrogen да Ви се приложи, тъй като при Вас има по-голяма вероятност да получите главоболие и гадене.
- ако имате намалена бъбречна функция и той ще реши колко радиоактивен йод да Ви се приложи.
- ако имате намалена чернодробна функция; въпреки това състоянието Ви може да позволява прилагането на Thyrogen.

Ефект върху туморния растеж
При пациенти с рак на щитовидната жлеза се съобщава за стимулиран растеж на тумора по време на спиране на тиреоидните хормони за диагностична процедура, което се отдава на съпътстващото продължително повишение на нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). Възможно е Thyrogen да стимулира туморния растеж. При клиничните изпитания това не е наблюдавано.

Поради повишаване на нивата на TSH след прилагане на Thyrogen, пациентите с вторични ракови образувания (метастази) може да получат локален оток или кървене на мястото на метастазите, които могат да нараснат. Ако метастазите се намират в ограничени пространства, например интрацеребрално (в мозъка) или в гръбначния мозък, пациентите могат да почувстват симптоми, които могат да настъпят бързо, като частична парализа, засягаща едната половина на тялото (хемипареза), проблеми с дишането или загуба на зрение.

Вашият лекар ще прецени дали принадлежите към специална група пациенти, за които се препоръчва предварително лечение с кортикостероиди (например, ако имате вторични ракови образувания в главния или гръбначния мозък). Моля, посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате притеснения.

Деца
Поради липсата на данни за употребата на Thyrogen при деца, Thyrogen следва да бъде прилаган при деца само в изключителни случаи.

Пациенти в старческа възраст
Не са необходими специални предпазни мерки при пациенти в старческа възраст. Ако обаче щитовидната Ви жлеза не е била напълно отстранена и освен това страдате от сърдечно заболяване, Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да Ви се прилага Thyrogen.

Други лекарства и Thyrogen
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не са известни лекарствени взаимодействия между Thyrogen и тиреоидните хормони, които може би приемате.

Вашият лекар ще определи точната активност радиойод, която да се използва за образно изследване, като вземе предвид факта, че продължавате да приемате тиреоидни хормони.

Бременност и кърмене

Не вземайте Thyrogen, ако сте бременна. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Thyrogen не трябва да се прилага при кърмещи жени. Кърменето може да се възобнови след консултация с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини
Някои пациенти могат да почувстват замайване или да имат главоболие след прилагане на Thyrogen, което може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

Thyrogen съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Thyrogen

Вашето лекарство ще бъде инжектирано от лекар или медицинска сестра.

Вашето лечение трябва да се контролира от лекар с опит в лечението на рак на щитовидната жлеза. Прахът Thyrogen трябва да се разтвори във вода за инжекции. За една инжекция е необходим само един флакон Thyrogen. Thyrogen трябва да се поставя единствено в седалищния мускул. Този разтвор никога не трябва да се инжектира във вена. Thyrogen не трябва да се смесва с други лекарства в същата инжекция.

Препоръчваната доза Thyrogen е две дози, приложени през 24-часов интервал. Вашият лекар или медицинска сестра ще инжектират 1,0 ml разтвор на Thyrogen.

Когато Ви предстои образно изследване с радиоактивен йод или елиминиране (аблация), Вашият лекар ще Ви приложи радиоактивен йод 24 часа след последната инжекция Thyrogen. Диагностичното сканиране трябва да се извърши 48 до 72 часа след прилагането на радиоактивен йод (72 до 96 часа след последната инжекция Thyrogen).
Сканирането след лечението може да се отложи с няколко дни, за да се даде възможност на фоновата активност да намалее.

За изследване на тиреоглобулина (Tg), Вашият лекар или медицинска сестра ще вземат серумна проба 72 часа след последното инжектиране на Thyrogen.

Употреба при деца
Лекарят на Вашето дете ще Ви помогне да решите дали Thyrogen трябва да се прилага на детето Ви.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Thyrogen
Пациенти, на които по случайност е приложено прекалено голямо количество Thyrogen, съобщават, че са почувствали гадене, слабост, замайване, главоболие, повръщане и горещи вълни.
Препоръчвано лечение в случай на предозиране може да бъде възстановяване на водния баланс, също и приложението на антиеметик може да се обмисли.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.
Съобщават се следните нежелани реакции с Thyrogen:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- гадене

Чести (може да засегнат до1 на 10 души):
- повръщане
- умора
- замайване
- главоболие
- слабост

Нечести (може да засегнат до 1 на 1 00 души):
- усещане за горещина
- копривна треска (уртикария)

- обрив
- грипоподобни симптоми
- висока температура
- студени тръпки
- болки в гърба
- диария
- чувство за изтръпване или мравучкане (парестезия)
- болка в шията
- невъзможност да се усеща вкус (агеузия)
- нарушено усещане на вкуса (дисгеузия)
- инфлуенца

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):
- туморен оток
- болка (включително болка на мястото на метастазите (вторични ракови образувания))
- тремор
- инсулт
- сърцебиене
- зачервяване
- задух
- сърбеж (пруритус)
- прекомерно изпотяване
- болка в мускулите или ставите
- реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, неприятно усещане, сърбеж, болка или смъдене на мястото на прилагане и сърбящ обрив
- ниски стойности на TSH
- свръхчувствителност (алергични реакции): тези реакции включват копривна треска (уртикария), сърбеж, зачервяване, затруднено дишане и обрив.

Има съобщения за много редки случаи на **хипертиреоидизъм** (повишена активност на щитовидната жлеза) или **предсърдно мъждене**, когато Thyrogen е прилаган на пациенти, които не са претърпели пълно или частично отстраняване на щитовидната жлеза.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Thyrogen

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Препоръчва се разтворът Thyrogen да бъде инжектиран в рамките на три часа след разтварянето.

Приготвеният разтвор може да бъде съхраняван до 24 часа в хладилник (2°C - 8°C) при защита от светлина, като същевременно се избягва микробно замърсяване.

Не използвайте това лекарство, ако забележите чужди частици, помътняване или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Thyrogen

Активната съставка е тиротропин алфа.
Всеки флакон съдържа 0,9 mg/ml тиротропин алфа при разтваряне с 1,2 ml вода за инжекции. Трябва да се изтегли само 1 ml, еквивалентен на 0,9 mg тиротропин алфа.

Другите съставки са:
- манитол
- натриев дихидрогенфосфат, монохидрат
- динатриев хидрогенфосфат, хептахидрат
- натриев хлорид

Thyrogen съдържа натрий, вижте точка 2.

Как изглежда Thyrogen и какво съдържа опаковката

Прах за инжекционен разтвор. Бял до сивобелезникав лиофилизиран прах.

Видове опаковки: един или два флакона Thyrogen в картонена кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
Sanofi România SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Препоръчваният дозов режим Thyrogen е две интрамускулни инжекции от 0,9 mg тиротропин алфа, въведени през 24-часов интервал.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Използвайте асептична техника

Добавете 1,2 ml вода за инжекции към праха Thyrogen във флакона. Размесете внимателно съдържанието на флакона с въртеливи движения до пълно разтваряне на цялото съдържимо. Не разклащайте разтвора. Когато прахът е разтворен, общият обем във флакона е 1,2 ml. pH на разтвора на Thyrogen е приблизително 7,0.

Огледайте разтвора на Thyrogen във флакона за чужди частици и промяна на цвета. Разтворът на Thyrogen трябва да бъде прозрачен, безцветен разтвор. Не използвайте флакони, показващи чужди частици, помътняване или промяна на цвета.

Изтеглете 1,0 ml от разтвора на Thyrogen от флакона с продукта. Това се равнява на 0,9 mg тиротропин алфа, който се инжектира.

Thyrogen не съдържа консерванти. Изхвърлете веднага неизползвания разтвор. Няма специални изисквания за изхвърляне.

След разтваряне, разтворът трябва да се инжектира в рамките на три часа. Приготвеният разтвор може да бъде съхраняван до 24 часа в хладилник (2°C - 8°C) при защита от светлина, като същевременно се изгбягва микробно зомърсяване. Важно е да се отбележи, че микробиологичната безопасност зависи от асептичните условия по време на приготвянето на разтвора.