

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Thyrogen 0.9 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' Thyrogen fih valur nominali ta' 0.9 mg thyrotropin alfa. Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ta' Thyrogen ikun fih 0.9 mg ta' thyrotropin alfa f' 1.0 ml.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab lajofilizzat abjad għal offwajt.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Thyrogen hu indikat għal użu ma' testijiet tat-thyroglobulin (Tg) fis-serum bl-immagini ta' jodju radjuattiv jew mingħajru biex ikun stabbilit jekk hemmx xi fdal tat-tirojde u kanċer tat-tirojde li hu differenzjat sewwa fil-pazjenti li kellhom tirojdektomija u li qegħdin fuq terapija ta' trazzin tal-ormoni (THST).

Pazjenti li għandhom riskju baxx u li għandhom karċinoma tat-tirojde li hi differenzjata sewwa u livelli tat-Tg fis-serum li ma jistgħux jiġu intracċati, li qegħdin fuq it-THST u ma għandhomx zieda fil-livelli tat-Tg stimulat minn rh TSH (rikombinant uman) jistgħu jerġgħu jkunu eżaminati aktar tard permezz ta' analiżi tal-livelli tat-Tg stimulat minn rh TSH.

Thyrogen hu indikat għall-istimulazzjoni qabel it-terapija flimkien ma' medda ta' 30 mCi (1.1 GBq) sa 100 mCi (3.7 GBq) jodju radjuattiv għal tneħħija ta' fdal ta' tessut tat-tirojde f' pazjenti li kellhom intervent ta' tneħħija totali jew kważi totali tat-tirojde minhabba kanċer differenzjat sewwa tat-tirojde u li ma jkollhomx evidenza ta' kanċer tat-tirojde metastatiku distanti (ara sezzjoni 4.4).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tkun taħt l-osservazzjoni ta' tobbja li huma esperti fil-qasam tal-kanċer tat-tirojde.

#### Pożoloġija

Il-kors tad-doża rakkomandata hu żewġ doži ta' 0.9 mg ta' thyrotropin alfa li jingħataw f' intervall ta' 24 siegħa permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli biss.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Peress li m'hemmx biżżejjed tagħrif disponibbli dwar l-użu ta' Thyrogen fit-tfal, Thyrogen għandu jingħata lit-tfal f' ċirkustanzi eċċezzjonali biss.

#### *Anzjani*

Riżultati minn provi kkontrollati jindikaw li m'hemmx differenza fis-sigurtà u l-effikaċja ta' Thyrogen bejn pazjenti adulti li għandhom inqas minn 65 sena u dawk ta' aktar minn 65 sena, meta Thyrogen jintuża għal skopijiet dijanjostiċi.

L-ebda tibdil fid-doża mhux meħtieġ fl-anzjani (ara sezzjoni 4.4).

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi/fwied*

Tagħrif minn osservazzjoni wara t-tqeghid fis-suq, flimkien ma' tagħrif ippubblikat, jissuġġerixxi li t-tneħħija ta' Thyrogen hi ħafna iżjed bil-mod f'pazjenti li jbatu minn marda renali tal-aħħar stadju li huma dipendenti mid-dijalisi (ESRD), u dan jirriżulta f'żieda mtawla tal-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde (thyroid stimulating hormone - TSH) għal ħafna granet wara t-trattament. Dan għandu mnejn iwassal għal riskju oghla ta' wġiġh ta' ras u dardir. M'hemm l-ebda studji dwar skedi ta' doži alternattivi ta' Thyrogen f'pazjenti b'ESRD biex jiggwidaw it-tnaqqis fid-doża f'din il-popolazzjoni.

Fil-każ ta' pazjenti li għandhom indeboliment renali sinifikanti, l-attività tal-jodju radjuattiv għandha tintgħażel bir-reqqa mit-tabib tal-medicina nukleari.

M'hemmx bżonn ta' konsiderazzjonijiet speċjali għall-użu ta' Thyrogen fil-pazjenti li l-fwied tagħhom mhux qed jaħdem tajjeb.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Wara r-rikonstituzzjoni bl-ilma għall-injezzjoni, 1.0 ml soluzzjoni (0.9 mg ta' thyrotropin alfa) tingħata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli fil-warrani. Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott medicinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Għal fini ta' immagini jew asportazzjoni, il-jodju radjuattiv għandu jingħata 24 siegħa wara l-aħħar injezzjoni ta' Thyrogen. Xintigrafija dijanjostika għandha ssir fi żmien 48 sa 72 siegħa wara l-ghoti tal-jodju radjoattiv, filwaqt li x-xintigrafija ta' wara l-asportazzjoni għandha mnejn tiġi mtawla bi granet addizzjonali biex tippermetti t-tnaqqis tal-attività fl-isfond.

Għal follow-up dijanjostiku tat-testijiet ta' thyroglobulin (Tg) fis-serum, il-kampjun tas-serum għandu jittiehed 72 siegħa wara l-injezzjoni finali ta' Thyrogen. L-użu ta' Thyrogen bl-ittestjar ta' Tg fil-follow-up tal-pazjenti b'kanċer tat-tirojde differenzjati sewwa wara li jkun neħħew it-tirojde, għandu jkun skont il-linji gwida uffiċjali.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal ormoni li ġejjin mill-baqar jew tal-bniedem li jstimulaw it-tirojde jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex titjib it-traċċabilità ta' prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ngħata għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

Thyrogen m'għandux jingħata ġol-vina.

Meta jingħata bħala alternattiva wara waqfien tal-ormoni tat-tirojde, il-kombinazzjoni ta' xintigrafija tal-ġisem kollu (WBS) u testijiet tat-Tg flimkien, wara li jkun ingħata Thyrogen, jiżguraw l-ogħla sensittività biex jiġi stabbilit jekk hemmx xi frak tat-tirojde jew kanċer. B'Thyrogen jistgħu jōhorgu riżultati negattivi foloz. Jekk jibqa' jkun hemm indici għoli ta' suspett tal-marda metastatika, wiehed għandu jikkunsidra jekk hemmx bżonn it-twaqqif b'testijiet konfermatorji ta' WBS u Tg.

Hu mistenni li bejn 18% sa 40% tal-pazjenti li għandhom kanċer tat-tirojde li hu differenzjat jista' jkollhom awtoantikorpi Tg, u dan għandu mnejn jikkawża riżultati negattivi foloz ta' Tg fis-serum. Għalhekk, hemm bżonn li jsiru assaġġi kemm ta' TgAb u kif ukoll ta' Tg.

Evalwazzjoni bir-reqqa tar-relazzjonijiet bejn il-benefiċċju u r-riskju għandha tiġi evalwata f'pazjenti li qegħdin f'riskju għoli ta' mard tal-qalb li jingħataw Thyrogen (eż. mard valvulari tal-qalb ,

kardjomijopatija, mard fl-arterja koronarja, u jekk għandhom jew kellhomx takiarritmija fil-passat, li tinkludi fibrillazzjoni atrijali) u ma kellhomx tirojdektomija.

Thyrogen hu magħruf li jikkawża zieda temporanja imma sinifikanti fil-livell ta' konċentrazzjoni ta' ormon tat-tirojde, meta jingħata lil pazjenti li għandhom tessut sostanzjali tat-tirojde li għadu *in situ*. Għalhekk, hu meħtieġ li jkun hemm evalwazzjoni bir-reqqa tar-riskju u l-benefiċċju individwali għal pazjenti bi fdal sinifikanti tat-tessut tat-tirojde.

#### L-effett fuq l-iżvilupp u/jew daqs tat-tumur

F'pazjenti li għandhom kancer tat-tirojde, ġew irrappurtati diversi każi fejn ġie stimulat l-iżvilupp tat-tumur waqt il-waqfien ta' ormoni tat-tirojde għal fini ta' proċeduri dijanostiċi li ġew attribwiti għal zieda mtawla assoċjata mal-livelli tat-TSH.

Hemm il-possibbiltà teoretika li Thyrogen, bħal ma jiġri bil-waqfien tal-ormoni, għandu mnejn jikkawża l-iżvilupp stimulat tat-tumur. Fi provi kliniċi b'thyotropin alfa, li jikkawża zieda fil-livelli tat-TSH fis-serum għal żmien qasir, ma ġie rrappurtat l-ebda każ ta' iżvilupp ta' tumur.

Minhabba ż-zieda fil-livelli ta' TSH wara l-għoti ta' Thyrogen, pazjenti b'kancer metastatiku tat-tirojde li b'mod partikolari jinsab fi spazji ristretti bħal moħħ, is-sinla tad-dahar u l-orbita jew mard li jinfiltra l-għonq, jista' jkollhom edema lokali jew emorragija fokata fis-sit ta' dawn il-metastasijiet li jirriżultaw f'daqs akbar ta' tumur. Dan jista' jwassal għal sintomi akuti li jiddependu mis-sit anatomiku tat-tessut, eż. emipleġja, emiparesi, telf tal-vista seħħew f'pazjenti b'metastasi tas-SNC. Edema laringeali, problemi respiratorji li jeħtieġu trakeotomija, u wġiġħ fis-sit tal-metastasi ġew irrappurtati wkoll wara l-għoti ta' Thyrogen. Hu rrakkomandat li jiġi kkunsidrat li jkun hemm trattament minn qabel b'kortikosteroidi għal pazjenti li l-espansjoni lokali tat-tumur tista' tikkomprometti strutturi anatomiċi vitali.

#### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull injezzjoni, i.e. essenzjalment mingħajr sodju.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn Thyrogen u prodotti mediċinali oħra. Fi provi kliniċi, ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet bejn Thyrogen u l-ormoni tat-tirojde triiodothyronine (T<sub>3</sub>) u thyroxine(T<sub>4</sub>) meta ngħataw fl-istess hin.

L-użu ta' Thyrogen jippermetti l-użu ta' immaġini b'jodju radjuattiv waqt li l-pazjenti jkollhom it-tirojde taħdem normali u jkunu qed jirċievu trattament għat-trażzin tal-ormoni tat-tirojde. *Data* dwar il-kinetiċi ta' jodju radjuattiv turi li t-tneħħija ta' jodju radjuattiv hi madwar 50% akbar meta t-tirojde tkun qed taħdem normali milli meta t-tirojde tkun qed taħdem bil-mod, meta l-funzjoni tal-kliewi tkun imnaqsa, u b'hekk ikun hemm anqas akkumulazzjoni ta' jodju radjuattiv fil-gisem waqt l-użu tal-immaġini. Dan il-fattur għandu jiġi kkunsidrat meta tintgħazel l-attività tal-jodju radjuattiv għall-użu fl-immaġini ta' jodju radjoattiv.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Tqala

Ma saru l-ebda studji fuq l-effett ta' Thyrogen fuq is-sistema riproduttiva tal-annimali.

Mhux magħruf jekk Thyrogen jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila jew jekk Thyrogen jistax jaffettwa l-hila riproduttiva.

Thyrogen flimkien ma' xintingrafija tal-gisem kollu permezz ta' jodju radjuattiv għad-dijanjsi hu kontraindikata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3), minhabba l-espożizzjoni konsegwenzjali ta' doża qawwija ta' materjal radjuattiv għall-fetu.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk thyrotropin alfa/metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jerdgħu ma jistax jiġi eskluż. Thyrogen m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

### Fertilità

Mhux magħruf jekk Thyrogen jistax jaffettwa l-fertilità fil-bnedmin.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Thyrogen jista' jnaqqas il-hila biex issuq jew thaddem magni, peress li sturdament u wġiġh ta' ras kienu rrapportati.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-effetti mhux mixtieqa l-aktar komuni rrapportati huma d-dardir u l-uġiġh ta' ras, li jsehħu f' madwar 11% u 6% tal-pazjenti, rispettivament.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-effetti mhux mixtieqa msemmija fit-tabella, jikkombinaw l-effetti mhux mixtieqa f' sitt provi kliniċi prospettivi (N=481) u effetti mhux mixtieqa li ġew irrapportati lil Genzyme wara li nġhatat il-liċenzja ta' Thyrogen.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom. Ir-rata ta' rappurtaġġ hi kklassifikata bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafnae ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			influenza	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)				nefha tan-neoplażma, uġiġh metastatiku
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament, uġiġh ta' ras	<i>ageusia, disgeusia, parestizja</i>	puplesija, tregħid
Disturbi fil-qalb				palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari				wiċċ ruxxan
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				dispnea
Disturbi gastro-intestinali	dardir	rimettar	dijarea	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			urtikarja, raxx	ħakk, iperidrozi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			uġiġh fl-għonq, uġiġh fid-dahar	artralġja, mijalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		għeja, <i>asthenia</i>	mard simili għall-influwenza, deni, tertir, thoss is-sħana	skonfort, uġiġh, ħakk, raxx u urtikarja fis-sit tal-injezzjoni
Investigazzjonijiet				Tnaqqis fit-TSH

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Każijiet rari hafna ta' ipertirojdiżmu jew fibrillazzjoni atrijali ġew osservati meta Thyrogen 0.9mg ngħata f'pazjenti li għandhom preżenza ta' glandola tat-tirojde parzjali jew sħiha.

Manifestazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati mhux daqshekk ta' spiss f'ambjenti kemm kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jikkonsistu f'urtikarja, raxx, ħakk, fawra u sinjali u sintomi respiratorji.

Fi provi kliniċi li kienu jinvolvu 481 pazjent, l-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi għal thyotropin alfa wara użu wiehed jew użu ripetut limitat (27 pazjent) tal-prodott. Mhux irrakkomandat li tagħmel testijiet għat-TSH (*assays*) wara l-għoti ta' Thyrogen. Il-preżenza ta' antikorpi li jistgħu jinterferixxu mal-*assays*- għal TSH endoġenu magħmula waqt il-visti ta' rutina, ma tistax tiġi eskluża.

Jista' jkun hemm tkabbir tal-frak tat-tessut tat-tirojde jew metastasi wara trattament b' Thyrogen. Dan jista' jwassal għal sintomi akuti, li jiddependu fuq is-sit anatomiku tat-tessut. Pereżempju, emiplegja, emiparesi jew telf tal-vista seħħew f'pazjenti b' metastasi tas-SNC. Edema laringeali, problemi respiratorji li jeħtieġu trakeotomija, u wġiġh fis-sit tal-metastasi ġew irrappurtati wkoll wara li ngħata Thyrogen. Hu rakkomandat li trattament minn qabel b' kortikosteroidi tiġi kkunsidrata f'pazjenti fejn it-tkabbir lokali tat-tumur jista' jikkomprometti strutturi anatomici vitali.

#### Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Informazzjoni dwar espożizzjoni oġhla mid-doża rakkomandata hi limitata għal studji kliniċi u programm ta' trattament speċjali. Tliet pazjenti fi provi kliniċi, u pazjent wiehed fi programm ta' trattament speċjali kellhom sintomi wara li rċievew Thyrogen f' doži akbar minn daww irrakkomandati. Żewġ pazjenti kellhom id-dardir wara doża IM ta' 2.7 mg, u f' wiehed minn dawn il-pazjenti, kien hemm ukoll debbulizza, sturdamenti u wġiġh ta' ras. It-tielet pazjent kellu dardir, rimettar u fwawar wara doża IM ta' 3.6 mg. Fil-programm ta' trattament speċjali, pazjent ta' 77 sena b' kanċer metastatiku tat-tirojde li ma kellux tirojdektomija, irċieva 4 doži ta' Thyrogen 0.9 mg fuq sitt ijiem, żviluppa fibrillazzjoni atrijali, dikompensazzjoni kardijaka u infart mijokardjali terminali jumejn wara.

Pazjent addizzjonali rreġistrat fi prova klinika kellu sintomi wara li rċieva Thyrogen minn ġol-vina. Dan il-pazjent irċieva 0.3 mg ta' Thyrogen bħala doża bolus waħda ġol-vina (IV) u, 15-il minuta wara kellu dardir qawwi, rimettar, dijaforesi, pressjoni baxxa u takikardja.

It-tip ta' trattament li tista' tkun meqjusa f'każ ta' doża eċċessiva tinkludi li terġa' ġġib il-bilanċ tal-fluwidi mill-ġdid u l-għoti ta' medicina kontra d-dardir tista' jiġi kkunsidrat ukoll.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

## 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni u Analogi tal-Lobu Pitwitarju u tal-Ipotalamu, Ormoni u Analogi tal-Lobu Pitwitarju Anerjuri. Kodiċi ATC għal thyrotropin alfa: H01AB01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Thyrotropin alfa (ormon rikombinanti li jstimula t-tirojde umana) hi glikoproteina eterodimerika magħmula permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Tikkonsisti minn żewġ sottunitajiet li huma marbuta b'rabta li mhix kovalenti. L-encode cDNAs għal sottunità alfa ta' 92 residwu ta' amino acid li fihom żewġ *N-linked glycosylation sites*, u sottunità beta ta' 118-il residwu li fih *N-linked glycosylation site* wiehed. Għandha karatteristiċi bijokimiċi li jikkomparaw mal-Ormon uman li jstimula t-Tirojde (TSH). It-twaħħil ta' thyrotropin alfa ma' riċetturi ta' TSH fuq iċ-ċelluli epiteljali tat-tirojde jstimula l-assorbiment tal-jodju u l-organifikazzjoni, u s-sintesi u l-ħruġ ta' thyroglobulin, triiodothyronine (T<sub>3</sub>) u thyroxin (T<sub>4</sub>).

Fil-każ ta' pazjenti li għandhom kanċer tat-tirojde differenzjat tajjeb, issir tirojdektomija kważi totali jew totali. Għall-aħjar dijanjosi ta' fdal tat-tirojde jew kanċer permezz ta' immaġini bil-jodju radjuattiv jew ittestjar ta' thyroglobulin u għal terapija ta' jodju radjuattiv ta' fdalijiet tat-tirojde, livell għoli ta' TSH fis-serum hu meħtieġ biex jstimula it-teħid tal-jodju radjuattiv u/jew il-ħruġ ta' thyroidglobulin. Il-proċedura standard sabiex jintlaħqu livelli għolja ta' TSH kienet li pazjenti jitneħhew minn fuq terapija ta' trażzin tal-ormon tat-tirojde (THST), li ġeneralment tikkaguna li l-pazjenti jkollhom sinjali u sintomi ta' ipotirojdiżmu. Bl-użu ta' Thyrogen, l-istimulazzjoni ta' TSH meħtieġa għat-teħid ta' jodju radjuattiv u l-ħruġ ta' thyroglobulin tinkiseb waqt li pazjenti jinżammu b'funzjoni normali tat-tirojde fuq it-THST, u b'hekk tiġi evitata morbidità assoċjata b'ipotirojdiżmu.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Użu dijanjostiku*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Thyrogen għall-użu b'immagini ta' jodju radjuattiv flimkien ma' testijiet ta' thyroglobulin fis-serum għad-dijanjosi tal-fdal tat-tirojde u l-kanċer intwerew f'żewġ studji. F'wiehed minn dawn l-istudji, żewġ korsijiet ta' doża ġew eżaminati: 0.9 mg mogħtija ġol-muskolu kull 24 siegħa għal żewġ dożi (0.9 mg x 2) u 0.9 mg ġol-muskolu kull 72 siegħa għal tliet dożi (0.9 mg x 3). Iż-żewġ korsijiet tad-doża kienu effettivi u ma kinux statistikament differenti mit-twaqqif tal-ormoni tat-tirojde fl-istimulazzjoni tat-teħid tal-jodju radjuattiv għall-immagini dijanjostika. Iż-żewġ korsijiet tad-doża tejbju s-sensittività, il-preċizjoni u l-valur negattiv imbassar ta' thyroglobulin wahdu li hu stimulat minn Thyrogen jew flimkien ma' immagini ta' jodju radjuattiv meta mqabbel mat-testijiet li saru fuq il-pazjenti meta baqgħu jiehdu l-ormoni tat-tirojde.

Fi provi kliniċi, għall-intraċċar f'pazjenti ta' fdal tat-tirojde jew kanċer asportati permezz ta' analiżi ta' thyroglobulin b'livell ta' intraċċar ta' taħt 0.5 ng/ml, livelli ta' 3 ng/ml, 2 ng/ml u 1ng/ml ta' thyroglobulin stimulat minn Thyrogen kienu jikkorrispondu ma' livelli ta' thyroglobulin wara l-waqfien tal-ormon ta' 10 ng/ml, 5 ng/ml u 2 ng/ml rispettivament. F'dawn l-istudji, instab li l-użu tal-ittestjar ta' thyroglobulin fuq Thyrogen kien aktar sensitiv mill-ittestjar ta' thyroglobulin fuq TSHT. Speċifikament, fi studju ta' Fażi III li kien jinvolvi 164 pazjent, ir-rata ta' intraċċar b'tessuti ta' oriġini tat-tirojde wara test ta' thyroglobulin ta' Thyrogen kellha medda ta' 73-87%, filwaqt, li permezz tal-użu ta' thyroglobulin fuq it-TSHT kienet ta' bejn 42-62% għall-istess valuri cut-off u standards ta' riferenza komparabbli.

Il-marda metastastika kienet ikkonfermata permezz ta' skan li sar wara t-trattament jew permezz ta' bijopsija tal-glandola limfatika f'35 pazjent. Il-livelli ta' thyroglobulin stimulat minn Thyrogen kienu oghla minn 2 ng/ml fil-35 pazjent kollha, filwaqt, li thyroglobulin fuq it-THST kien oghla minn 2 ng/ml f'79 % ta' dawn il-pazjenti.

#### *Stimulazzjoni qabel it-terapija*

Fi studju komparattiv li kien jinvolvi 60 pazjent li jstgħu jiġu evalwati, ir-rati ta' asportazzjoni li rnexxew ta' fdalijiet tat-tirojde b'100 mCi/3.7 GBq (± 10%) ta' jodju radjuattiv f'pazjenti li kellhom tirojdektomija b'kanċer tat-tirojde, kienu paragonabbli għal pazjenti ttrattati wara l-waqfien tal-ormon tat-tirojde meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati wara l-għoti ta' Thyrogen. Il-pazjenti studjati kienu adulti

(> 18-il sena) b'karċinoma papillari jew follikulari tat-tirojde differenzjata u ddijanjistikata riċentement, li tinkludi varjant papillari-follikulari, ikkaratterizzat, prinċipalment (54 minn 60), bhala Ti-T2, N0-N1, M0 (klassifikazzjoni TNM). Is-suċċess ta' asportazzjoni tal-fdal kien evalwat b'immagini ta' jodju radjuattiv u b'testijiet ta' thyroglobulin fis-serum,  $8 \pm 1$  xhur wara t-trattament. It-28 pazjent (100%) ilkoll ittrattati wara l-waqfien ta' THST u t-32 pazjent (100%) ilkoll ittrattatiwara l-għoti ta' Thyrogen, kellhom jew l-ebda teħid viżibbli ta' jodju radjoattiv fit-thyroid bed jew, jekk viżibbli, it-teħid fit-thyroid bed kien <0.1% tal-attività mogħtija ta' jodju radjoattiv. Is-suċċess tal-asportazzjoni tal-fdal tat-tirojde kien evalwat ukoll bil-kriterju tal-livell ta' < 2 ng/ml ta' Tg fis-serum stimulat minn Thyrogen tmien xhur wara l-asportazzjoni, imma għal pazjenti li kienu negattivi għall-antikorpi anti-Tg li jinterferixxu biss. Bl-użu ta' dan il-kriterju ta' Tg, 18/21 pazjent (86%) u 23/24 pazjent (96%) kellhom asportazzjoni tal-fdal tat-tirojde li rnexxiet fil-grupp ta' waqfien ta' THST u fil-grupp ta' trattament ta' Thyrogen rispettivament.

Il-kwalità tal-ħajja tbaxxiet b'mod sinifikanti wara li twaqqfu l-ormoni tat-tirojde, imma nżammet wara li nġhata xi wieħed mill-korsijiet tad-dożagġ ta' Thyrogen fiż-żewġ indikazzjonijiet.

Sar studju follow-up fuq pazjenti li kienu lestew l-istudju inizjali, u *data* fuq 51 pazjent hi disponibbli. L-għan prinċipali tal-istudju follow-up kien li jikkonferma l-istat ta' tneħħija ta' fdal ta' tirojde bl-użu ta' immagini tal-għonq statiku permezz ta' jodju radjuattiv stimulat b'Thyrogen wara follow-up medjan ta' 3.7 snin (firxa minn 3.4 sa 4.4 snin) wara t-tneħħija b'jodju radjuattiv. Saru wkoll testijiet għal thyroglobulin stimulat b'Thyrogen.

Baqa' jiġi kkunsidrat li l-fdal tneħħa b'suċċess minn fuq il-pazjenti jekk ma kien osservat l-ebda teħid viżibbli mit-thyroid bed fuq l-iskan, jew jekk viżibbli, it-teħid kien inqas minn 0.1%. Il-pazjenti kollha li kienu kkunsidrati li tneħħewlhom il-fdalijiet fl-istudju inizjali, kienu kkonfermati li l-fdal tagħhom tneħħa fl-istudju sussegwenti. Barra minn hekk, l-ebda pazjent ma kellu rikorrenza definittiva matul it-3.7 snin ta' follow-up. Globalment, 48/51 pazjent (94%) ma kellhom l-ebda evidenza ta' rikorrenza ta' kanċer, pazjent wieħed kellu rikorrenza possibbli ta' kanċer (għalkemm ma kienx ċar jekk dan il-pazjent kellux rikorrenza vera jew tumor persistenti mill-marda reġjonali nnutata fil-bidu tal-istudju oriġinali), u 2 pazjenti ma setgħux jiġu evalwati.

Fil-qosor, f'dan l-istudju pivotali u l-istudju ta' follow-up tiegħu, Thyrogen ma kienx inferjuri għall-waqfien tal-ormon tat-tirojde għal żieda fil-livelli ta' TSH għal stimolazzjoni terapewtika ta' qabel flimkien ma' jodju radjuattiv fit-tneħħija ta' fdal tat-tirojde wara intervent kirurġiku.

Żewġ studji prospettivi kbar li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, l-istudju HiLo (Mallick) u l-istudju ESTIMABL1 (Schlumberger) ipparagunaw metodi ta' tneħħija ta' fdal tat-tirojde f'pazjenti li kellhom kanċer tat-tirojde li hu differenzjat sewwa u li kellhom tirojdektomija. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal 1 minn 4 gruppi ta' trattament: Thyrogen + 30 mCi <sup>131</sup>I, Thyrogen + 100 mCi <sup>131</sup>I, waqfien tal-ormon tat-tirojde + 30 mCi <sup>131</sup>I, jew waqfien tal-ormon tat-tirojde + 100 mCi <sup>131</sup>I, u l-pazjenti ġew evalwati madwar 8 xhur wara. L-istudju HiLo għażel b'mod każwali 438 pazjent (stadji tat-tumor T1-T3, Nx, N0 u N1, M0) f'29 ċentru. Kif evalwat minn immagni bil-jodju radjuattiv u livelli tat-Tg stimulat (n = 421), ir-rati ta' suċċess tat-tneħħija kienu madwar 86% fl-erba' gruppi. Kull intervall ta' kunfidenza ta' 95% għad-differenzi kien fil-qasam ta'  $\pm 10$  punti perċentwali, li jindika b'mod partikulari n-nuqqas ta' inferjorità tal-attività baxxa meta mqabbla mal-attività għolja ta' jodju radjuattiv. Analizi ta' pazjenti T3 u N1 urew li dawn is-sottogruppi kellhom rati tajbin ta' tneħħija li rnexxiet daqs pazjenti li kienu f'riskju iktar baxx. L-istudju ESTIMABL1 għażel b'mod każwali 752 pazjent b-kanċer tat-tirojde ta' riskju baxx (stadji tat-tumor pT1 < 1 ċm u N1 jew Nx, pT1 >1-2 ċm u kwalunkwe stadju N, jew pT2 N0, il-pazjenti kollha M0) f'24 ċentru. Ibbażat fuq 684 pazjent li setgħu jiġu evalwati, ir-rata globali ta' tneħħija li rnexxiet evalwata permezz ta' ultrasounds tal-għonq u livelli tat-Tg stimulat kienet ta' 92%, mingħajr l-ebda differenza statistikament sinifikanti fost l-erba' gruppi.

Għall-istudju ESTIMABL1, 726 (97%) mill-orijinali 752 pazjent ġew segwiti għar-rikorrenza tal-marda. Il-medjan ta' segwitu kien ta' 5.4 snin (0.5 sa 9.2 snin).

It-tabelli hawn taħt jagħtu informazzjoni dwar is-segwitu fit-tul għall-istudji ESTIMABL1 u HiLo



**Tabella 1. Rati ta' rikorrenza tal-istudju ESTIMABL1 f'pazjenti li rċevew doża baxxa jew gholja ta' RAI u dawk li ppreparaw b'Thyrogen jew THW**

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Total ta' numru ta' pazjenti b'rikorrenzi (5.4 snin)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Attività baxxa RAI (1.1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Attività gholja RAI (3.7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Għall-istudju HiLo, 434 (99%) mill-originali 438 pazjent ġew segwiti għar-rikorrenza tal-marda. Il-medjan ta' segwitu kien ta' 6.5 snin (4.5 sa 7.6 snin).

**Tabella 2. Rati ta' rikorrenza tal-istudju HiLo f'pazjenti li rċevew doża baxxa jew gholja ta' attività RAI**

	Doża b'attività baxxa RAI (1.1 GBq)	Doża b'attività gholja RAI (3.7 GBq)
Total ta' numru ta' pazjenti b'rikorrenzi	11	10
Rata ta' rikorrenza (3 snin)	1.5%	2.1%
Rata ta' rikorrenza (5 snin)	2.1%	2.7%
Rata ta' rikorrenza (7 snin)	5.9%	7.3%

HR: 1.10 [95% CI 0.47 – 2.59]; p=0.83

**Tabella 3. Rati ta' rikorrenza tal-istudju HiLo f'pazjenti li ppreparaw għall-intervent kirurġiku b'Thyrogen jew bl-Irtirar tal-Ormon tat-Tirojde**

	Thyrogen	L-irtirar tal-Ormon tat-Tirojde (THW- <i>Thyroid Hormone Withdrawal</i> )
Total ta' numru ta' pazjenti b'rikorrenzi	13	8
Rata ta' rikorrenza (3 snin)	1.5%	2.1%
Rata ta' rikorrenza (5 snin)	2.1%	2.7%
Rata ta' rikorrenza (7 snin)	8.3%	5.0%

HR: 1.62 [95% CI 0.67 – 3.91], p=0.28

Id-*data* ta' segwitu fit-tul f'ESTIMABL1 u HiLo kkonfermat riżultati simili għall-pazjenti fl-erba' gruppi kollha tat-trattament.

Fil-qosor, dawn l-istudji jikkonfermaw l-effikaċja ta' attività baxxa ta' jodju radjuattiv flimkien ma' thyrotropin alpha (b'esponiment imnaqqas għar-radjuazzjoni). Thyrotropin alfa ma kienx inferjuri għall-waqfien tal-ormon tat-tirojde għal stimolazzjoni terapewtika ta' qabel flimkien ma' jodju radjuattiv fit-tneħħija ta' fdal tat-tirojde wara intervent kirurġiku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' Thyrogen kienet studjata f'pazjenti li kellhom kanċer tat-tirojde li kien differenzjat sewwa wara injezzjoni ġol-muskoli waħda ta' 0.9 mg. Wara l-injezzjoni, l-ogħla livell medju ( $C_{max}$ ) li ntlahaq kien ta'  $116 \pm 38$  mU/l u seħħ bejn wieħed u iehor  $13 \pm 8$  sigħat wara li ngħata. Il-*half life* ta' eliminazzjoni kienet ta'  $22 \pm 9$  sigħat. Il-passaġġ prinċipali tal-eliminazzjoni ta' thyrotropin alfa hu maħsub li hu mill-kliewi u fuq livell aktar baxx, mill-fwied.

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif li mhux kliniku hu limitat, iżda jidher li m'hemm l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin bl-użu ta' Thyrogen.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol  
Sodium phosphate monobasic, monohydrate  
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate  
Sodium chloride

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn fl-istess injezzjoni.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa  
3 snin.

#### Żmien kemm idum tajjeb wara r-rikostituzzjoni

Hu rakkomandat li s-soluzzjoni ta' Thyrogen tkun injettata fi żmien tliet sigħat. Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinħazen sa 24 siegħa fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) imħarsa mid-dawl, waqt li tkun evitata kontaminazzjoni mikrobjali.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti ta' 5 ml fi ħġieġ ċar ta' Tip 1. L-għatu jikkonsisti minn tapp ta' butyl silikonizzat u għandu għatu li ma tistax tbaħħsu u li jinfetaħ b'daqqa ta' saba'. Kull kunjett fih 1.1 mg ta' thyrotropin alfa. Wara r-rikostituzzjoni b'1.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, 1.0 ml ta' soluzzjoni (ugwali għal 0.9 mg Thyrogen) tingibed u tingħata lill-pazjent.

Biex jipprovdi volum biżżejjed ħalli jkun jista' jingħata l-ammont eżatt, kull kunjett ta' Thyrogen ikun fih ammont żejjed ta' 0.2 ml.

Daqs tal-pakkett: kunjett wiehed jew żewġ kunjetti f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

It-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni irid ikun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet. Hemm bżonn kunjett wiehed biss ta' Thyrogen għal kull injezzjoni. Kull kunjett ta' thyrogen għandu jintuża darba biss.

### Użu ta' teknika aseptika

Żid 1.2 ml ta' ilma għall-injezzjoni fil-kunjett bit-trab ta' Thyrogen. Dawwar bil-mod il-kontenut tal-kunjett sakemm il-materjal jinħall kollu. Thawwad is-soluzzjoni bis-saħħa. Meta t-trab jinħall, il-volum totali fil-kunjett ikun ta' 1.2 ml. Il-pH tas-soluzzjoni ta' Thyrogen hu ta' madwar 7.0.

Emaina viżwalment is-soluzzjoni ta' Thyrogen fil-kunjett biex tara jekk hemmx xi frak jew telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ta' Thyrogen għandha tkun soluzzjoni ċara u bla kulur. Tużax kunjetti li jkun fihom frak, soluzzjoni mċajpra jew li tilfu l-kulur.

Igbed 1.0 ml ta' soluzzjoni ta' Thyrogen mill-kunjett tal-prodott. Dan hu ekwivalenti għal 0.9 mg ta' thyrotropin alfa li jkun ser jiġi injettat.

Thyrogen ma fihx preservattivi. Armi kull soluzzjoni li ma ġietx użata immedjatament. M'hemmx htigijiet speċjali għar-rimi.

Is-soluzzjoni ta' Thyrogen għandha tkun injettata fi żmien tliet sigħat, imma s-soluzzjoni ta' Thyrogen tibqa' kimikament stabbli għal sa 24 siegħa, jekk tinżamm fil-frigġ (bejn 2°C - 8°C). Hu importanti li tkun taf li s-sigurtà mikrobijoloġika tiddependi fuq il-kundizzjonijiet aseptiċi matul il-preparazzjoni tas-soluzzjoni.

## **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda.

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ  
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Genzyme Corporation.  
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue  
Framingham,  
MA 01701-  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
L-Irlanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA - PAKKETT TA' KUNJETT WIEHED**  
**KARTUNA TA' BARRA - PAKKETT TA' ŻEWĠ KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Thyrogen 0.9 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Thyrotropin alfa

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 0.9 mg/ml ta' thyrotropin alfa meta jiġi rikostitwit b'1.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Mannitol  
Sodium phosphate monobasic, monohydrate  
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate  
Sodium chloride  
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kunjett 1 ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.  
2 kunjetti ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni ugwali għal 2 dozi li għandhom jingħataw fi żmien 24 siegħa minn xulxin.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Injezzjoni ġol-muskoli biss.  
1 ml biss għandu jingħibed li hu ekwivalenti għal 0.9 ta' thyrotropin alfa.  
L-għoti għandu jsir fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħzen fi frigġ (2°C - 8°C).  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Biex jintuża darba biss.  
Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hi aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Thyrogen 0.9 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
thyrotropin alfa  
Użu għal ġol-muskoli.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Ahžen fi frigg (2°C - 8°C).

Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Thyrogen 0.9 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni Thyrotropin alfa

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Thyrogen u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Thyrogen
3. Kif għandek tuża Thyrogen
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Thyrogen
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Thyrogen u għalxiex jintuża

Thyrogen fih is-sustanza attiva thyrotropin alfa Thyrogen hu ormon li jstimula t-tirojde umana (TSH) prodott permezz ta' proċessi bijoteknoloġiċi.

Thyrogen jintuża biex jiskopri jekk hemmx ċerti tipi ta' kanċer tat-tirojde fil-pazjenti li tneħhitilhom il-glandola tat-tirojde u li qegħdin jiehdu ormoni tat-tirojde. Wiehed mill-effetti hu li jstimula kwalunkwe tat-tessut tat-tirojde li jkun fadal sabiex jittiehed il-jodju li hu importanti għal immagini bil-jodju radjuattiv. Hu jstimula wkoll il-produzzjoni ta' thyroglobulin u ormoni tat-tirojde, jekk ikun baqa' xi tessut tat-tirojde. Dawn l-ormoni jistgħu jitkejlu fid-demm tiegħek.

Thyrogen jintuża wkoll ma' trattament bil-jodju radjuattiv sabiex jelimina (jasporta) it-tessut tat-tirojde li jkun għad fadal wara t-tneħħija tal-glandola tat-tirojde (fdal) b'intervent kirurgiku f'pazjenti li m'għandhomx tumuri sekondarji ta' kanċer (metastasi) u qed jiehdu l-ormon tat-tirojde

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Thyrogen

##### Tużax Thyrogen

- jekk inti allergika/u għall-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) li ġej mill-baqar jew mill-bniedem jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'sezzjoni 6).
- jekk inti tqila

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tuża Thyrogen

- jekk għandek mard tal-kliewi u għandek bżonn id-dijalisi, u t-tabib tiegħek ser jiddeċiedi kemm Thyrogen għandek tingħata, għax jista' jkun li jkollok ċans akbar li jaqdek u ġiħ ta' ras u dardir.
- jekk għandek funzjoni mnaqqsa tal-kliewi; it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi kemm għandek tingħata jodju radjoattiv.
- jekk għandek funzjoni mnaqqsa tal-fwied; int xorta waħda tista' tirċievi Thyrogen.

##### Effett fuq l-iżvilupp tat-tumur

F'pazjenti li għandhom il-kanċer tat-tirojde, għe rrapportat li kien hemm tkabbir fit-tumur matul il-perjodu ta' twaqqif tal-ormoni tat-tirojde minhabba proċeduri dijanjostiċi. Kien maħsub li dan kien relatat ma' livelli għolja tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) fuq perjodu itwal. Jista' jkun li Thyrogen jikkaguna wkoll tkabbir fit-tumur. Fi provi kliniċi dan ma kienx osservat.

Minhabba zieda fil-livelli ta' TSH wara t-teħid ta' Thyrogen, pazjenti b'tumuri sekondarji ta' kanċer (metastasi) jista' jkollhom nefha lokali jew fsada fis-sit ta' dawn il-metastasi, li jistgħu jikbru. Jekk il-metastasi tkun preżenti fi spazji dojoq, eż. intracerebrali (fil-moħħ) jew fis-sinla tad-dahar, il-pazjenti jista' jkollhom sintomi li jistgħu jseħħu malajr bħal paralisi parzjali li taffettwa naħa waħda tal-gisem (emiparesi), problemi biex jieħdu n-nifs jew telf tal-vista.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk intix wieħed minn dawk il-pazjenti li għandhom mnejn ikollhom bżonn jieħdu kortikosteroidi qabel it-trattament (pereżempju, jekk għandek tumuri sekondarji ta' kanċer fil-moħħ jew fis-sinla tad-dahar). Jekk jogħġbok tkellem mat-tabib tiegħek dwar dan jekk tħossok inkwetat.

### **Tfal**

Peress li hemm nuqqas ta' data dwar l-użu ta' Thyrogen fit-tfal, Thyrogen għandu jingħata lit-tfal f'ċirkostanzi eċċezzjonali biss.

### **Anzjani**

L-ebda prekawzjonijiet speċjali għal pazjenti anzjani mhuma meħtieġa. Madankollu, jekk il-glandola tat-tirojde ma tkunx tneħħiet kompletament u int qed tbatu wkoll minn mard tal-qalb, it-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk Thyrogen għandux jingħatalek.

### **Mediċini oħra u Thyrogen**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

M'hemm l-ebda interazzjonijiet magħrufa bejn Thyrogen u ormoni tat-tirojde li tista' tkun qed tieħu.

It-tabib tiegħek ser jistabilixxi l-attività eżatta tal-jodju radjuattiv li għandu jintuża għall-immagini bil-jodju radjuattiv, waqt li jqis il-fatt li int ser tibqa' tieħu l-ormoni tat-tirojde.

### **Tqala u treddiġh**

Tieħux Thyrogen jekk inti tqila. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.

Thyrogen m'għandux jintuża waqt it-treddiġh. Int għandek terġa' tibda tredda' biss wara li tingħata parir mit-tabib tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xi pazjenti jistgħu jhossuhom storduti jew ikollhom uġiġh ta' ras wara l-għoti ta' Thyrogen, u dan jista' jaffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **Thyrogen fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tuża Thyrogen**

Il-mediċina ser tiġi injettata minn tabib jew infermier/a.

It-trattament tiegħek għandha tkun taħt l-osservazzjoni ta' tabib li hu speċjalizzat fil-kanċer tat-tirojde. It-trab ta' Thyrogen irid jinħall fl-ilma għall-injezzjonijiet. Hemm bżonn kunjett wieħed biss ta'

Thyrogen għal kull injezzjoni. Thyrogen għandu jingħata biss fil-muskolu tal-warrani. Din is-soluzzjoni m'għandha qatt tiġi injettata go vina. Thyrogen m'għandux jithallat ma' mediċini oħra fl-istess injezzjoni.

Id-doża rakkomandata ta' Thyrogen hi ta' żewġ doži mogħtija f'intervall ta' 24 siegħa. It-tabib jew l-infermiera tiegħek ser jinnettaw 1.0 ml ta' soluzzjoni ta' Thyrogen.

Meta ssirlek immagni bil-jodju radjuattiv jew eliminazzjoni (asportazzjoni), it-tabib tiegħek ser jagħtik jodju radjuattiv 24 siegħa wara l-injezzjoni finali ta' Thyrogen.

Scanning dijanjostiku għandu jsir fi żmien 48 sa 72 siegħa wara l-ghoti ta' jodju radjuattiv (72 sa 96 siegħa wara l-aħħar injezzjoni ta' Thyrogen).

Scanning wara t-trattament jista' jiġi ttardjat bi ffit jiem biex jippermetti li r-radjuattività fl-isfond tonqos.

Fil-każ tal-ittejtjar ta' thyroglobulin (Tg), it-tabib jew l-infermiera tiegħek ser jieħdu kampjun tas-serum 72 siegħa wara l-aħħar injezzjoni ta' Thyrogen.

#### **Użu fi tfal**

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk Thyrogen għandux jingħata lit-tifel/tifla tiegħek.

#### **Jekk tingħata aktar Thyrogen milli suppost**

Pazjenti li aċċidentalment jirċievu aktar Thyrogen milli suppost irrappurtaw li kellhom dardir, debbulizza, sturdament, uġiġh ta' ras, rimettar u fwawar.

Trattament possibbli f'każ ta' doża eċċessiva hu li jerġa' jiġi stabbilit il-bilanċ tal-fluwidi u jista' wkoll jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' antiemetiku.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi b'Thyrogen:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dardir

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa sa persuna waħda minn kull 10):

- rimettar
- għeja
- sturdament
- uġiġh ta' ras,
- debbulizza,

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull mija):

- thoss is-shana
- ħorriqija (urtikarja)
- raxx
- sintomi tal-influwenza
- deni
- sirdat
- uġiġh fid-dahar
- dijarea

- sensazzjoni ta' tingiż u tnefnim (parestizja)
- ugiġh fl-ghonq
- l-inkapaċità li ttiegħem (agewsja)
- tnaqqis fis-sens tat-togħma (disgewsja)
- influwenza

**Mhux magħruf** (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-*data* disponibbli)

- nefha tat-tumur
- ugiġh (li jinkludi wgiġh fis-sit tal-metastasi (tkabbir ta' kanċer sekondarju))
- roġhda
- aċċessjoni
- palpitazzjonijiet
- ħmura
- qtugħ ta' nifs
- ħakk (prurite)
- għaraq eccessiv
- ugiġh fil-muskoli jew fil-ġogi
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ħmura, skumdità, ħakk, ugiġh lokalizzat jew tingiż u raxx li jġieghlek thokk)
- TSH baxx
- sensitività eccessiva (reazzjonijiet allergici), dawn ir-reazzjonijiet jinkludu horriqija (urtikarja), ħakk, fwawar, diffikultà biex tieħu n-nifs u raxx.

Kien hemm kazijiet rari ħafna ta' **ipertirojdiżmu** (zieda fl-attività tal-glandola tat-tirojde) jew **fibrillazzjoni atrijali** li kienu rrapportati meta Thyrogen ngħata lill-pazjenti li ma kellhomx it-tneħħija b'mod totali jew parzjali tal-glandola tat-tirojde.

### **Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Thyrogen**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni ta' Thyrogen tiġi injettata fi żmien tliet sigħat mir-rikostituzzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tiġi maħżuna sa 24 siegħa fi friġġ (2°C - 8°C) protetta mid-dawl, waqt li tiġi evitata l-kontaminazzjoni mill-mikrobi.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak, is-soluzzjoni ma tkunx ċara jew hemm xi tibdil fil-kulur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.



## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Thyrogen

- Is-sustanza attiva hi thyrotropin alfa.  
Kull kunjett fih 0.9 mg/ml ta' thyrotropin alfa meta jigi rikostitwit b'1.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet.  
1 ml biss għandu jingibed li hu ekwivalenti għal 0.9 ta' thyrotropin alfa.

- Is-sustanzi l-oħra huma:  
Mannitol  
Sodium phosphate monobasic, monohydrate  
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate  
Sodium chloride

Thyrogen fih is-sodium, ara sezzjoni 2

### Kif jidher Thyrogen u l-kontenut tal-pakkett

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni. Trab lajofilizzat minn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Daqs tal-pakkett: kunjett wiehed u żewġ kunjetti ta' Thyrogen f'kull kartuna.  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:  
Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
L-Olanda

Manifattur:

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

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

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Danmark**

**Norge**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel: aus dem Ausland:+49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi-aventis France  
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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

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

**Österreich**

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

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Il-kors tad-doża rrakkomandata ta' Thyrogen hi żewġ injezzjonijiet ġol-muskoli ta' 0.9 mg thyrotropin alfa mogħtija f' intervall ta' 24 siegħa.

#### Traccabilità

Sabiex titjib it-traccabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ngħata għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

#### Użu ta' teknika aseptika.

Żid 1.2 ml ta' ilma għall-injezzjoni fil-kunjett mat-trab ta' Thyrogen. Dawwar bil-mod il-kontenut tal-kunjett sakemm il-materjal jinħall kollu. Thawwad is-soluzzjoni bis-saħħa. Meta t-trab jinħall, il-volum totali fil-kunjett ikun ta' 1.2 ml. Il-pH tas-soluzzjoni ta' Thyrogen hi madwar 7.0.

Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' Thyrogen fil-kunjett biex tara jekk hemmx xi frak jew telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ta' Thyrogen għandha tkun soluzzjoni ċara u bla kulur. Tużax kunjetti li jkun fihom frak, soluzzjoni mċajpra jew li tilfu l-kulur.

Igħbed 1.0 ml tas-soluzzjoni ta' Thyrogen mill-kunjett tal-prodott. Dan hu ekwivalenti għal 0.9 mg thyrotropin alfa li għandu jkun injettat.

Thyrogen ma fihx preservattivi. Armi s-soluzzjoni li ma tkunx intużat minnufih. M'hemmx htigijiet speċjali għar-rimi

Wara r-rikonstituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun injettata fi żmien tliet sigħat. Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tiġi maħżuna sa 24 siegħa fi frigġ (2°C - 8°C) protetta mid-dawl, waqt li tiġi evitata l-kontaminazzjoni mill-mikrobi. Hu importanti li tkun taf li s-sigurtà mikrobijoloġika tiddependi fuq il-kundizzjonijiet aseptiċi matul il-preparazzjoni tas-soluzzjoni.