

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thyrogen 0,9 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename Thyrogen flakone yra 0,9 mg (nominalus kiekis) tiotropino alfa (*thyrotropinum alfa*). Praskiedus, kiekviename Thyrogen flakone yra po 0,9 mg tiotropino alfa kiekviename 1 ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.
Balti arba baltai liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Thyrogen vartojamas serumo tiroglobulino (Tg) mėginiui kartu su radioaktyvaus jodo kaupimosi vaizdavimu arba be jo. Mėginys daromas po skydliaukės pašalinimo ligoniams, kuriems taikoma skydliaukės hormonų slopinimo terapija (SHST), jei reikia nustatyti, ar nėra skydliaukės likučių ir gerai diferencijuoto skydliaukės vėžio.

Nedidelės rizikos grupės ligoniniai, sergantys gerai diferencijuota skydliaukės karcinoma, kurių Tg kiekis serume SHST metu yra nenustatomai mažas ir rekombinuoto skydliaukę stimuliuojančio hormono (rh SSH) stimuliuotas Tg kiekis nepadidėjęs, gali būti stebimi, nustatant rh SSH stimuliuotą Tg kiekį.

Thyrogen vartojamas ikiterapinei stimuliacijai prieš skydliaukės audinio likučių abliaciją nuo 30 mCi (1,1 GBq) iki 100 mCi (3,7 GBq) radioaktyviuoju jodu pacientams, kuriems atliktas dalinis ar visiškas skydliaukės pašalinimas dėl gerai diferencijuoto skydliaukės vėžio ir nesant duomenų apie tolimesnį skydliaukės vėžio metastazavimą (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas atliekamas prižiūrint gydytojams, turintiems skydliaukės vėžio gydymo patirtį.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimas yra dvi 0,9 mg tiotropino alfa dozės, švirkščiamos tik į raumenis. Antroji dozė po pirmosios švirkščiama praėjus 24 valandoms.

Vaikų populiacija

Dėl duomenų apie Thyrogen poveikį vaikams stokos, juo gydyti vaikus galima tik esant ypatingoms aplinkybėms.

Senyvi pacientai

Kontroliuojamųjų tyrimų rezultatai neatspindėjo Thyrogen saugumo ir veiksmingumo skirtumų, lyginant jaunesnius kaip 65 metų amžiaus ir vyresnius kaip 65 metų amžiaus suaugusius pacientus, kai Thyrogen naudojamas diagnostiniams tikslams.

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis poregistracinės priežiūros duomenimis bei paskelbta mokslinė informacija galima spręsti, kad Thyrogen reikšmingai lėčiau šalinamas iš pacientų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga (angl. *end stage renal disease*, ESRD), kuriems atliekama dializė, organizmo. Dėl to skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) kiekis išlieka padidėjęs ir praėjus kelioms dienoms po gydymo. Tai padidina galvos skausmo ir pykinimo pavojų. Nėra atlikta alternatyvių Thyrogen dozių tyrimų su ESRD sergančiais pacientais, siekiant nustatyti dozės mažinimo rekomendacijas šiai gyventojų grupei.

Ligoniams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, radioaktyviojo jodo aktyvumą turi atidžiai nustatyti gydytojas radioterapijos specialistas.

Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Thyrogen skirti galima be ypatingų atsargumo priemonių.

Vartojimo metodas

Injekciniame vandenyje ištirpinus miltelius, 1 ml (0,9 mg tirotropino alfa) tirpalo sušvirkščiamas į sėdmenų raumenis. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Norint atlikti radioaktyvaus jodo skenavimą ar abliaciją, reikia, praėjus 24 valandoms po paskutinės Thyrogen injekcijos, sušvirkšti radioaktyvaus jodo. Diagnostinė scintigrafija po radioaktyvaus jodo injekcijos atliekama praėjus 48-72 valandoms, tuo tarpu scintigrafija, kuri atliekama baigus gydymą, gali būti atidedama kelioms dienoms, kad būtų išvengta galimos foninės įtakos.

Atliekant tiroglobulino (Tg) serume tyrimą tolimesniam diagnostiniam stebėjimui, serumo mėginį reikia imti praėjus 72 val. po paskutinės Thyrogen injekcijos.

Stebint ligonius po gerai diferencijuoto skydliaukės vėžio pašalinimo, Tg mėginiui atlikti Thyrogen turi būti vartojamas laikantis oficialių rekomendacijų.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas galvijų ar žmogaus skydliaukę stimuliuojančiam hormonui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Thyrogen negalima švirkšti į veną.

Jei vaistas skiriamas kaip alternatyva skydliaukės hormono nutraukimui ir po Thyrogen injekcijos atliekama viso kūno scintigrafija (VKS) ir Tg tyrimas, tyrimo jautrumas, nustatant skydliaukės ar vėžio likučius, būna didesnis. Vartojant Thyrogen, gali būti gauti klaidingi neigiami rezultatai. Esant dideliame įtarimui, kad yra ligos metastazių, būtina prisiminti patvirtinančius vaisto vartojimo nutraukimą VKS ir Tg tyrimus.

Galima tikėtis, kad 18-40 % ligonių, sergančių diferencijuotu skydliaukės vėžiu, turi Tg autoantikūnus, o tai gali sąlygoti neigiamus Tg tyrimo serume rezultatus. Todėl reikia tirti ir TgAb autoantikūnus, ir Tg.

Skiriant Thyrogen didelės rizikos grupės senyviems pacientams, sergantiems širdies liga (pvz., širdies vožtuvų liga, kardiomiopatija, širdies vainikinių arterijų liga ir kuriems yra arba buvo tachiaritmijų, įskaitant prieširdžių virpėjimą), ir pacientams, kuriems nepašalinta skydliaukė, reikia kruopščiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Nustatyta, kad Thyrogen (skiriamas pacientams, kurių didžioji skydliaukės audinio dalis tebėra *in situ*) gali sukelti laikiną, tačiau reikšmingą skydliaukės hormonų koncentracijos serume padidėjimą. Todėl pacientams, kurie tebeturi reikšmingą skydliaukės audinio dalį, reikia atidžiai įvertinti rizikos ir naudos santykį kiekvienam pacientui atskirai.

Poveikis naviko augimui ir / arba dydžiui:

Žinomi keli atvejai, kai skydliaukės vėžiu sergantiems ligoniams diagnostikos tikslais nutraukus skydliaukės hormonų vartojimą, dėl su tuo susijusio ilgalaikio SSH kiekio padidėjimo, piktybinis auglys ėmė greičiau augti ir (arba) padidėjo.

Yra teorinė galimybė, kad Thyrogen, kaip skydliaukės hormonų nutraukimas, gali skatinti piktybinio auglio augimą. Atliekant tiotropinio alfa, kuris sukelia trumpalaikį SSH kiekio serume padidėjimą, klinikinius tyrimus, nebuvo nustatyta nė vieno naviko augimo atvejo.

Skydliaukės vėžiu su metastazėmis sergantiems pacientams dėl SSH kiekio padidėjimo, pavartojus preparato Thyrogen, dažniausiai ribotose erdmėse (pvz., galvos ir nugaros smegenyse ir akiduobėse) ar augliui išplitus kakle, metastazių vietose gali susidaryti vietinės edemos ar kraujavimo židiniai, sukeliantys naviko padidėjimą. Priklausomai nuo anatomicinės audinio vietos, tai gali sukelti ūmius simptomus, pvz., pacientams, kurių centrinėje nervų sistemoje yra metastazių, atsiranda hemiplegija, hemiparezė arba jie apanka. Po Thyrogen vartojimo taip pat buvo pranešta apie gerklų edemą, kvėpavimo sutrikimą, dėl kurio buvo reikalinga tracheotomija, bei skausmą metastazių buvimo vietoje.

Pacientų gydymą, kuriems navikas gali išplisti į gyvybiškai svarbias anatomines struktūras, patariama pradėti vartojant kortikosteroidų.

Natris

Šio vaistinio preparato injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atskirų tyrimų sąveikai tarp Thyrogen ir kitų vaistinių preparatų nustatyti nebuvo atlikta. Klinikinių tyrimų metu kartu sušvirkštus tirogeno ir skydliaukės hormonų trijodtironino (T3) ir tiroksino (T4), jokios sąveikos nebuvo nustatyta.

Thyrogen vartojimas sudaro sąlygas vaizduoti radioaktyvaus jodo kaupimąsi, nes skydliaukės hormono slopinimo terapijos metu ji išskiria normalų hormono kiekį. Radioaktyvaus jodo kinetikos duomenys rodo, kad jeigu inkstų funkcija yra pablogėjusi, radioaktyvaus jodo klirensas yra 50 % didesnis, kai ligonio skydliaukė funkcionuoja normaliai (eutirozė), negu tada, kai skydliaukės funkcija susilpnėjusi (hipotirozė), todėl radioaktyvaus jodo kaupimosi vaizdavimo metu organizme jo būna mažiau. Į šį veiksnių reikia atsižvelgti parenkant radioaktyvaus jodo kaupimosi vaizdai gauti reikalingą radioaktyviojo jodo aktyvumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Thyrogen poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai neatlikti.

Ar Thyrogen gali pakenkti vaisingumui ir vaisiui, jei bus sušvirkštas nėščiai moteriai, nežinoma.

Thyrogen kartu su diagnostine radioaktyvaus jodo viso kūno scintigrafija nėščioms moterims skirti negalima dėl didelės radioaktyvios medžiagos dozės vaisiui (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar tiotropinas alfa ir jo metabolitai išsiskiria su motinos pienu. Negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui. Žindymo laikotarpiu Thyrogen vartoti negalima.

Vaisingumas

Nežinoma, ar Thyrogen gali paveikti žmonių vaisingumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Thyrogen gali mažinti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, kadangi gauta pranešimų apie galvos svaigimą ir galvos skausmą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, kuris pasireiškia 11 % pacientų ir galvos skausmas, pasireiškiantis 6 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamas reakcijas, pateiktas lentelėje, sudaro nepageidaujamos reakcijos gautos iš šešių prospektyvinių klinikinių tyrimų (N=481) ir reakcijos, apie kurias Sanofi buvo pranešta po Thyrogen registracijos.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis skirstomas į šias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			gripas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)				neoplazminis patinimas, metastatinis skausmas
Nervų sistemos sutrikimai		svaigulys, galvos skausmas	ageuzija, disgeuzija, parestezija	insultas, tremoras
Širdies sutrikimai				palpitacijos
Kraujagyslių sutrikimai				veido ir kaklo paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas	vėmimas	viduriavimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			dilgėlinė, išbėrimas	niežėjimas, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			kaklo skausmas, nugaros skausmas	artralgija, mialgija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		nuovargis, astenija	į gripą panašus negalavimas, pireksija, šaltkrėtis, karščio pojūtis	nemalonus pojūtis, skausmas, niežėjimas, išbėrimas ir dilgėlinė injekcijos į raumenis vietoje
Tyrimai				SSH kiekio sumažėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Thyrogen 0,9 mg skiriant pacientams, kuriems skydliaukė nepašalinta ar pašalinta dalinai, labai retai nustatyta hipertireozė ar prieširdžių virpėjimas.

Klinikiniais ir poregistraciniu laikotarpiu atliktais tyrimais nustatyta, kad jautrumas preparatui padidėja nedažnai. Šią reakciją sudarė dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, kaklo ir veido paraudimas ir kvėpavimo sutrikimo požymiai ir simptomai.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 481 pacientas, metu nei po vienkartinio, nei po pakartotinio preparato vartojimo (riboto 27 pacientais) nė vieno paciento organizme neatsirado tiotropino alfa antikūnų. SSH tyrimo po Thyrogen vartojimo atlikti nerekomenduojama. Vis dėlto galinčių įsimaišyti į endogeninio SSH nustatymą, atliekamą reguliaraus stebėjimo metu, antikūnų atsiradimo atmesti negalima.

Po gydymo vaistu Thyrogen gali padidėti skydliaukės audinio likutis arba atsirasti metastazių. Tai gali sukelti ūminius simptomus, priklausančius nuo anatomicinės audinio vietos. Pvz., CNS metastazių turintiems pacientams išsivystė hemiplegija, hemiparezė arba apakimas. Po Thyrogen skyrimo taip pat buvo pranešta apie gerklų edemą, kvėpavimo sutrikimą, dėl kurio buvo reikalinga tracheotomija bei skausmą metastazių buvimo vietoje. Pacientams, kuriems navikas gali išplisti į gyvybiškai svarbias anatomines struktūras, prieš gydymą vaistu Thyrogen patariama skirti kortikosteroidų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie rekomenduojamos dozės viršijimą yra tik iš klinikinių tyrimų ir specialios gydymo programos. Simptomai pasireiškė trimis pacientams klinikinių tyrimų metu ir vienam pacientui specialios gydymo programos metu, pavartojus didesnes negu rekomenduojamos Thyrogen dozes. Sušvirkštus į raumenis 2,7 mg du pacientus pradėjo pykinti, vienam iš jų po to pasireiškė silpnumas, galvos svaigimas ir galvos skausmas. Trečiajam pacientui pasireiškė pykinimas, vėmimas ir karščio pylimai sušvirkštus 3,6 mg į raumenis. Specialios gydymo programos metu metastazavusiu skydliaukės vėžiu sirgusiam 77 metų pacientui, kuriam nebuvo atlikta tiroidektomija, per 6 dienas gavusiam 4 dozes Thyrogen po 0,9 mg, pasireiškė prieširdžių virpėjimas, o po 2 dienų jam išsivystė širdies dekomensacija ir jis patyrė mirtiną miokardo infarktą.

Dar viename klinikiniame tyrime dalyvavusiam pacientui simptomai pasireiškė po Thyrogen injekcijos į veną. Šiam pacientui buvo suleista viena 0,3 mg Thyrogen dozė į veną (i.v.), ir po 15 minučių pasireiškė stiprus pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, hipotenzija ir tachikardija.

Perdozavimo atveju reikia stengtis atkurti skysčių balansą, galima skirti vaistų nuo vėmimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hipofizės ir pagumburio hormonai ir analogai, priekinės hipofizės skilties hormonai ir analogai, ATC kodas – H01AB01

Veikimo mechanizmas

Tirotropinas alfa (rekombinantinis žmogaus skydliaukę stimuliuojantis hormonas) yra heterodimerinis glikoproteinas, pagamintas DNR rekombinavimo būdu. Jį sudaro du nekovalentiškai sujungti subvienetai. c-DNR koduoja alfa subvienetą iš 92 aminorūgščių radikalų su dviem N jungties glikolizacijos vietomis ir beta subvienetą iš 118 radikalų su viena N jungties glikolizacijos vieta. Pagal biochemines savybes jis panašus į natūralų žmogaus skydliaukę stimuliuojantį hormoną (SSH). Kai tirotropinas alfa prisijungia prie skydliaukės epitelio ląstelėse esančių SSH receptorių, stimuliuojamas jodo įsisavinimas ir pavertimas organiniu bei tiroglobulino, trijodtironino (T3) ir tiroksino (T4) sintezė ir išskyrimas.

Ligoniams, sergantiems gerai diferencijuotu skydliaukės vėžiu, pašalinama visa arba beveik visa skydliaukė. Optimaliai skydliaukės likučių ir vėžio diagnozei, taikant radioaktyvaus jodo surašymo skydliaukės skenavimą ar tiroglobulino mėginį bei skydliaukės likučių gydymui radioaktyviuoju jodu, reikia, kad serume būtų daug SSH, kuris stimuliuotų skydliaukės ląstelių radioaktyvaus jodo pasisavinimą ir/arba tiroglobulino išskyrimą. Įprastas būdas SSH kiekiui didinti buvo skydliaukės hormono slopinimo terapijos (SHST) nutraukimas, todėl pacientams paprastai atsirasdavo hipotirozės požymių ir simptomų. Vartojant Thyrogen pacientams, kurie dėl taikomos SHS terapijos yra eutiroidinėje būklėje, skatinimas SSH, būtinas radioaktyviojo jodo įsisavinimui ir tiroglobulino išskyrimui. Taip išvengiama susijusio su hipotiroze liguistumo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Diagnosticinis naudojimas

Dviem tyrimais parodyta, kad Thyrogen, vartojamas vaizduoti radioaktyvaus jodo kaupimąsi ir kartu atlikti tiroglobulino serume tyrimą, jei reikia nustatyti skydliaukės likučius ir vėžį, yra veiksmingas ir saugus. Vieno tyrimo metu buvo išbandyti du dozavimo režimai: po 0,9 mg į raumenis kas 24 val. du kartus (0,9 mg x 2) ir po 0,9 mg į raumenis kas 72 val. tris kartus (0,9 mg x 3). Abu dozavimo režimai buvo veiksmingi, juos taikant gauti rezultatai statistiškai nesiskyrė nuo rezultatų, gaunamų nutraukus skydliaukės hormono vartojimą, kai, norint gauti diagnozei reikalingą radioaktyvaus jodo susikaupimo skydliaukėje skenavimo vaizdą, buvo skatinamas jo pasisavinimas. Abiejų dozavimo režimų atveju, lyginant su tyrimu, atliekamu skydliaukės hormonų vartojantiems ligoniams, Thyrogen stimuliuoto tiroglobulino paimto atskirai ar atliekamo kartu su radioaktyviojo jodo skydliaukės skenavimo tyrimo tikslumas, jautrumas ir neigiamos spėjamos reikšmės nustatymas buvo geresni.

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad atliekant operuotų ligonių skydliaukės likučio ar vėžio nustatymui reikalingą tiroglobulino tyrimą, kai žemiausia nustatymo riba yra 0,5 ng/ml tiroglobulino, Thyrogen stimuliuoti tiroglobulino 3 ng/ml, 2 ng/ml ir 1 ng/ml kiekiai atitinka 10 ng/ml, 5 ng/ml ir 2 ng/ml tiroglobulino kiekius, kurie būna nutraukus skydliaukės hormono vartojimą. Šie tyrimai parodė, kad tiroglobulino nustatymas naudojant Thyrogen yra jautresnis, negu tiroglobulino nustatymas SHST metu. Ypač jautresnis jis buvo III fazės tyrime, kai buvo tiriami 164 pacientai: skydliaukės kilmės audinio nustatymo dažnis, atliekant tiroglobulinui nustatyti Thyrogen mėginį, siekė 73 % - 87 %, tuo tarpu kai tiroglobulinas buvo vartojamas SHST metu, esant tokiems patiems paimtos medžiagos kiekiais ir lyginimui naudotiems standartams, jis buvo 42 % - 62 %.

Po gydymo, atlikus skenavimą ar limfmazgių biopsiją, ligos metastazės buvo nustatytos 35 ligoniams. Visų 35 ligonių tirogeno stimuliuoto tiroglobulino kiekis viršijo 2 ng/ml, o tiroglobulino kiekis SHST metu, viršijantis 2 ng/ml, buvo 79 % visų šių ligonių.

Ikiterapinė stimuliacija

Lyginamųjų tyrimų programoje, kurioje dalyvavo 60 tiriamųjų pacientų: skydliaukės vėžiu sergančių pacientų skydliaukės audinių liekanų (po tiroidektomijos) sėkmingos abliacijos, naudojant

100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radioaktyvų jodą, dažnis pacientų, gydytų po skydliaukės hormonų vartojimo nutraukimo, buvo panašus į pacientų, gydytų po Thyrogen vartojimo. Tyrimo dalyvavę pacientai buvo suaugusieji (vyresni kaip 18 metų), kuriems naujai buvo diagnozuota diferencijuota papilinė arba folikulinė skydliaukės karcinoma, įskaitant papilinę-folikulinę karcinomą, kuri daugiausiai (54 iš 60) charakterizuojama kaip T1-T2, N0-N1, M0 (pagal TNM klasifikaciją). Likusių abliacijos sėkmė buvo patvirtinta taikant radioaktyvaus jodo sankaupos skenavimą ir tiroglobulino mėginiu praėjus 8 ± 1 mėnesiams po gydymo. Visiems 28 pacientams (100 %), gydytiems po SHS terapijos nutraukimo ir visiems 32 pacientams (100 %), gydytiems po Thyrogen vartojimo, nebuvo nustatyta matomų radioaktyvaus jodo sankaupų skydliaukės vagoje ar, jei matoma, $<0,1\%$ suvartoto radioaktyvaus jodo aktyvumo skydliaukės vagoje. Skydliaukės likusių abliacija buvo sėkminga ir remiantis Thyrogen stimuliuojamo <2 ng/ml Tg kiekio serume kriterijumi praėjus aštuoniems mėnesiams po abliacijos, bet tik pacientams, kurių organizme nesigamino antitiroglobulino antikūniai. Remiantis šiuo Tg kriterijumi, 18 pacientų iš 21 (86 %), kuriems buvo nutraukta SHS terapija, ir 23 pacientams iš 24 (96 %), dalyvavusių gydymo vaistu Thyrogen grupėje, abliacijos būdu buvo sėkmingai pašalinti skydliaukės likučiai.

Nutraukus skydliaukės hormono vartojimą, gyvenimo kokybė labai pablogėja, tačiau išlieka nepakitusi, jei taikomas bet kuris Thyrogen dozavimo režimas abiemis indikacijoms.

Tęstinis tyrimas buvo atliktas su pacientais, baigusiais dalyvauti pradiniam tyrimo. Gauti 51 paciento duomenys. Pagrindinis tęstinio tyrimo tikslas buvo patvirtinti skydliaukės likusių abliacijos rezultatą naudojant Thyrogen-stimuliuotą radioaktyvaus jodo statinį kaklo skenavimą po vidutiniškai 3,7 metų stebėjimo (nuo 3,4 iki 4,4 metų), po ko atliekama abliacija radioaktyviuoju jodu. Taip pat buvo atliekamas Thyrogen-stimuliuoto tiroglobulino tyrimas.

Abliacija buvo laikoma sėkminga tuomet, kai skenuojant nebuvo matomas sugėrimas skydliaukės guolyje arba sugėrimas buvo mažesnis nei $0,1\%$. Visiems pacientams, kuriems pradiniam tyrimo metu abliacija buvo vertinta kaip sėkminga, toks vertinimas patvirtintas ir tęstinio tyrimo metu. Be to, nė vienam pacientui per 3,7 metų stebėjimo laikotarpį nebuvo recidyvo. Iš viso, 48 iš 51 pacientų (94 %) nebuvo duomenų apie vėžio recidyvą, 1 pacientui buvo galimas vėžio recidyvas (nors nebuvo aišku, ar šiam pacientui buvo tikrasis recidyvas ar dėl vietinės ligos persistuojantis navikas, kuris buvo nustatytas tyrimo pradžioje) ir 2 pacientai negalėjo būti vertinami.

Apibendrinus šio pagrindinio tyrimo ir tęstinio tyrimo rezultatus, Thyrogen poveikis nėra prastesnis nei skydliaukės hormonų vartojimo nutraukimas ikiterapinei SSH kiekio padidrinimo stimuliacijai, skirtingai skydliaukės audinio liekanų abliacijai radioaktyviuoju jodu po chirurginės operacijos.

Dviejų didelės apimties, prospektyvinių, atsitiktinės atrankos tyrimų – HiLo tyrimo (*Mallick*) ir ESTIMABL1 tyrimo (*Schlumberger*) – metu buvo palyginti pacientų, sergančių diferencijuotu skydliaukės vėžiu, kuriems buvo atlikta tiroidektomija, skydliaukės likusių abliacijos metodai. Abiejuose tyrimuose pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į vieną iš 4 gydymo grupių: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I , Thyrogen + 100 mCi ^{131}I , skydliaukės hormono nutraukimas + 30 mCi ^{131}I arba skydliaukės hormono nutraukimas + 100 mCi ^{131}I . Pacientų būklė buvo vertinta maždaug po 8 mėnesių. Į HiLo tyrimą atsitiktine tvarka buvo atrinkti 438 pacientai (T1-T3, Nx, N0 ir N1, M0 auglių stadijos) 29 centruose. Kaip parodė radioaktyvaus jodo skenavimas ir stimuliuotas Tg kiekis ($n = 421$), abliacija buvo sėkminga 86 % pacientų visose keturiose gydymo grupėse. Visų poveikio skirtumų 95 % pasikliautinių intervalų ribos nesiskyrė daugiau nei 10 procentų, o tai rodo, kad mažas radioaktyvaus jodo aktyvumas nėra prastesnis už didelį aktyvumą. T3 ir N1 stadijų pacientų tyrimų analizė parodė, kad šiuose pogrupiuose abliacijos sėkmė yra tokia pat gera kaip ir mažesnės rizikos pacientų. Į ESTIMABL1 tyrimą 24 centruose atsitiktine tvarka buvo atrinkti 752 pacientai, sergantys mažos rizikos skydliaukės vėžiu (auglių stadijos: pT1 < 1 cm ir N1 arba Nx, pT1 $> 1-2$ cm ir bet kuri N stadija arba pT2 N0, visi pacientai M0). Remiantis 684 vertintų pacientų duomenimis, atlikus kaklo ultragarsinį tyrimą ir vertinant stimuliuoto Tg koncentraciją, bendra abliacijos sėkmė visose keturiose gydymo grupėse buvo 92 % ir statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių grupių nebuvo.

Tyrimo ESTIMABL1 metu 726 (97 %) iš 752 dalyvavusių tyrime pacientų buvo stebimi dėl ligos recidyvo. Stebėjimo laiko mediana buvo 5,4 metų (0,5–9,2 metų).

Toliau esančiose lentelėse pateikiama tyrimų ESTIMABL1 ir HiLo ilgalaikio stebėjimo informacija.

1 lentelė. Recidyvo dažnis pacientams, kurie gavo mažą arba didelę RAJ dozę, ir tiems, kurie prieš abliaciją vartojo Thyrogen arba jiems buvo nutrauktas skydliaukės hormono (NSH) vartojimas, tyrimo ESTIMABL1 metu

	Thyrogen (N=374)	NSH (N=378)
Bendras pacientų, kuriems buvo recidyvas, skaičius (5,4 metų)	7 (1,9 %)	4 (1,1 %)
Mažo aktyvumo RAJ (1,1 GBq)	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Didelio aktyvumo RAJ (3,7 GBq)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)

Tyrimo HiLo metu 434 (99 %) pacientai iš 438 nuo pradžių dalyvavusių tyrime, buvo stebimi dėl ligos recidyvo. Stebėjimo laiko mediana buvo 6,5 metų (4,5–7,6 metų).

2 lentelė. Recidyvo dažnis pacientams, gavusiems mažo arba didelio aktyvumo RAJ, tyrime HiLo

	Mažo aktyvumo RAJ dozė (1,1 GBq)	Didelio aktyvumo RAJ dozė (3,7 GBq)
Bendras pacientų, kuriems buvo recidyvas, skaičius	11	10
Recidyvo dažnis (3 metai)	1,5 %	2,1 %
Recidyvo dažnis (5 metai)	2,1 %	2,7 %
Recidyvo dažnis (7 metai)	5,9 %	7,3 %

RS: 1,10 [95 % PI 0,47 – 2,59]; p=0,83

3 lentelė. Recidyvo dažnis pacientams, kurie prieš abliaciją vartojo Thyrogen arba jiems buvo nutrauktas skydliaukės hormono vartojimas, tyrimo HiLo metu

	Thyrogen	Skydliaukės hormonų vartojimo nutraukimas (SHN)
Bendras pacientų, kuriems buvo recidyvas, skaičius	13	8
Recidyvo dažnis (3 metai)	1,5 %	2,1 %
Recidyvo dažnis (5 metai)	2,1 %	2,7 %
Recidyvo dažnis (7 metai)	8,3 %	5,0 %

RS: 1,62 [95 % PI 0,67 – 3,91], p=0,28

Ilgalaikio stebėjimo duomenys tyrimų ESTIMABL1 ir HiLo metu patvirtino, kad išeitys buvo panašios visų keturių gydymo grupių pacientams.

Apibendrinus, šie tyrimai patvirtina mažo aktyvumo radioaktyvaus jodo kartu su tiotropinu alfa veiksmingumą (sukeliantį mažesnę radiacijos poveikį). Tiotropino alfa vartojimas ikiterapinei stimuliacijai, skirtai skydliaukės audinio liekanų abliacijai radioaktyviuoju jodu po chirurginės operacijos, buvo neprastesnis nei skydliaukės hormonų vartojimo nutraukimas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės Thyrogen savybės buvo tirtos darant vieną 0,9 mg injekciją į raumenis gerai diferencijuotu skydliaukės vėžiu sergantiems ligoniams. Po injekcijos, praėjus 13 ± 8 val. susidarė vidutinė Thyrogen maksimali koncentracija (C_{max}), kurios vidutinė reikšmė buvo 116 ± 38 mU/l. Pusinės eliminacijos laikas buvo 22 ± 9 val. Manoma, kad pagrindinis tiotropino alfa šalinimo kelias yra pro inkstus, mažesne dalimi - pro kepenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimo duomenų yra nedaug, bet jie neatskleidžia jokio, atsiradusio dėl Thyrogen naudojimo, ypatingo pavojaus žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas
Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytų flakonų
3 metai.

Paruošto tirpalo

Paruoštą tirpalą rekomenduojama suleisti ne vėliau kaip per 3 valandas.
Paruoštą tirpalą galima laikyti šaldytuve 2°C – 8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 val. apsaugotą nuo šviesos ir mikrobino užterštumo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Laikyti flakoną išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus I tipo stiklo 5 ml flakonai. Flakonas užkimštas silikonizuotu butilo kamščiu, apsaugotu pažeidimui atspariu, greitai atidaromu dangteliu. Kiekviename flakone yra 1,1 mg tiotropino alfa. Praskiedus 1,2 ml injekcinio vandens susidaro 1 ml tirpalo (atitinkančio 0,9 mg Thyrogen), švirkščiamo pacientui.

Kad flakone būtų pakankamas, leidžiantis paimti tikslią dozę, vaisto kiekis, Thyrogen flakone yra 0,2 ml vaisto perteklius.

Pakuotė: vienas arba du flakonai vienoje kartoninėje dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Miltelius, skirtus injekciniam tirpalui ruošti, reikia ištirpinti injekciniame vandenyje. Vienai injekcijai reikia tik vieno Thyrogen flakono. Vienas Thyrogen flakonas skirtas tik vienai injekcijai.

Naudokite aseptinį metodą.

Į flakoną su Thyrogen milteliais įpilkite 1,2 ml injekcinio vandens. Atsargiai sukdami flakoną, jo turinį maišykite tol, kol visa medžiaga ištirps. Tirpalo nekratykite. Milteliams ištirpus bendras tūris flakone bus 1,2 ml. Thyrogen tirpalo pH būna apie 7,0.

Pažiūrėkite, ar Thyrogen tirpale nėra pašalinių dalelių ir ar nepakito jo spalva. Thyrogen tirpalas turi būti skaidrus bespalvis. Jei tirpale yra pašalinių dalelių, jei jis drumstas ar pasikeitė spalva, jo nevartokite.

Iš flakono į švirkštą ištraukite 1 ml Thyrogen tirpalo. Jame yra reikalingas 0,9 mg tirotropino alfa kiekis, kurį reikia sušvirkšti.

Thyrogen milteliuose nėra konservantų. Nesuvartotą tirpalą reikia nedelsiant išmesti. Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Thyrogen tirpalą reikia sušvirkšti per tris valandas, tačiau Thyrogen tirpalas, jei yra laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C), chemiškai stabilus išlieka apie 24 valandas. Svarbu pažymėti, kad mikrobiologinis tirpalo saugumas priklauso nuo jo ruošimo sąlygų sterilumo.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. sausio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Genzyme Corporation.
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham,
MA 01701
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (1 FLAKONO PAKUOTĖ)
IŠORINĖ DĖŽUTĖ (2 FLAKONŲ PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Thyrogen 0,9 mg milteliai injekciniam tirpalui.
Thyrotropinum alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,9 mg/ml tiotropino alfa, atskiedus 1,2 ml injekcinio vandens.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
manitolis,
natrio-divandenilio fosfatas monohidratas,
dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas,
natrio chloridas.
Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas miltelių injekciniam tirpalui
2 flakonai miltelių injekciniam tirpalui, atitinka 2 dozes, kurias reikia leisti kas 24 val.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti tik į raumenis.
Ištraukiama tik 1 ml vaisto (atitinka 0,9 ml tiotropino alfa).
Paruoštą tirpalą sušvirkšti per 3 valandas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Nesuvartotą tirpalą būtina išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Thyrogen 0,9 mg milteliai injekciniam tirpalui.

Thyrotropinum alfa

Leisti į raumenis.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Thyrogen 0,9 mg milteliai injekciniam tirpalui Tiotropinas alfa (*Thyrotropinum alfa*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Thyrogen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Thyrogen
3. Kaip vartoti Thyrogen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Thyrogen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Thyrogen ir kam jis vartojamas

Thyrogen sudėtyje yra veikliosios medžiagos tiotropino alfa. Thyrogen yra žmogaus skydliaukę stimuliuojantis hormonas (SSH), pagamintas taikant biotechnologijos procesus.

Thyrogen vartojamas kai kurių tipų skydliaukės vėžiui nustatyti ligoniams, kurie po skydliaukės pašalinimo vartoja skydliaukės hormonų. Vienas iš poveikių – likęs skydliaukės audinys stimuliuojamas išsivystyti, o tai yra svarbu atliekant radioaktyviojo jodo skenavimą. Jis taip pat stimuliuoja likusį skydliaukės audinį gaminti tiroglobuliną ir skydliaukės hormonus. Šių hormonų koncentraciją kraujyje galima matuoti.

Thyrogen taip pat vartojamas gydymui kartu su radioaktyviuoju jodu siekiant pašalinti (abliuoti) skydliaukės audinį (likučius) po chirurginio skydliaukės pašalinimo pacientams, kuriems nėra antrinių navikų (metastazių) ir vartojantiems skydliaukės hormoną.

2. Kas žinotina prieš vartojant Thyrogen

Thyrogen vartoti negalima:

- jei yra **alergija** galvijų ar žmonių skydliaukę stimuliuojančiam hormonui (SSH) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jei esate **nėščia**.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Thyrogen:

- jeigu Jūs sergate inkstų liga, dėl kurios atliekama dializė; gydytojas nuspręs, kokią Thyrogen dozę skirti, nes Jums yra didesnis pavojus patirti galvos skausmą arba pykinimą,
- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla; kiek radioaktyvaus jodo Jums galima skirti, nuspręs gydytojas,
- jeigu sutrikusi Jūsų kepenų veikla, Thyrogen vartoti turėtų būti galima.

Poveikis naviko augimui

Pranešta, kad skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams dėl diagnostinio tyrimo nustojus vartoti skydliaukės hormonų ėmė augti navikas. Buvo manoma, kad tai susiję su ilgesnį laikotarpį padidėjusiu skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) kiekiu. Gali būti, kad Thyrogen taip pat sukelia navikų augimą. Klinikinių tyrimų metu tai nebuvo pastebėta.

Dėl Thyrogen vartojimo padidėjus SSH koncentracijai, pacientams, turintiems antrinių navikų (metastazių), gali tinti arba kraujuoti šių metastazių vietoje, pastarosios gali padidėti. Jeigu metastazės yra siaurose erdvėse, pvz., galvos arba nugaros smegenyse, pacientai gali patirti staigiai pasireiškiančių simptomų, pavyzdžiui, vienos kūno pusės paralyžių (hemiparezę), kvėpavimo sutrikimų arba apakti.

Ar Jūs priklausote specifinei ligonių grupei, kuriems reikalingas parengiamasis gydymas kortikosteroidais (pavyzdžiui, ligoniai su antriniais vėžiniais navikais galvos ar nugaros smegenyse), nuspręs gydytojas. Jeigu Jums kyla klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Vaikams

Trūkstant duomenų apie Thyrogen vartojimą vaikams, Thyrogen jiems turėtų būti skiriamas tik išimtinėmis aplinkybėmis.

Senyvi pacientai

Specialių atsargumo reikalavimų senyviems pacientams laikytis nereikia. Tačiau, jei skydliaukė Jums nėra visiškai pašalinta ir Jūs taip pat sergate širdies liga, gydytojas padės nuspręsti, ar Jums galima skirti Thyrogen.

Kiti vaistai ir Thyrogen

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Apie Thyrogen sąveiką su skydliaukės hormonais, kuriuos Jūs galbūt vartojate, nieko nežinoma.

Tikslią radioaktyvaus jodo dozę, reikalingą atliekant radioaktyvaus jodo skenavimą, atsižvelgdamas į vartojamus skydliaukės hormonus, nustatys Jūsų gydytojas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Thyrogen, jei esate nėščia. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Thyrogen negalima vartoti žindančioms moterims. Vėl pradėti žindyti galima tik gydytojui leidus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie pacientai po Thyrogen vartojimo gali jausti galvos svaigimą ar skausmą, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Thyrogen sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Thyrogen

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytoja.

Gydymą turi prižiūrėti skydliaukės vėžio gydymo patirtį turintis gydytojas. Thyrogen miltelius reikia ištirpinti injekciniame vandenyje. Vienai injekcijai reikia tik vieno Thyrogen flakono. Thyrogen turi būti leidžiamas tik į sėdmenų raumenį. Šio tirpalo niekada negalima leisti į veną. Thyrogen negalima maišyti su kitais vaistais tos pačios injekcijos metu.

Rekomenduojama Thyrogen dozavimo schema: dvi dozės, vartojamos kas 24 valandas. 1 ml Thyrogen tirpalo suleis gydytojas ar slaugytoja.

Kai bus atliekamas radioaktyvaus jodo kaupimo skydliaukėje skenavimas ar šalinimas (abliacija), praėjus 24 valandoms po paskutinės Thyrogen injekcijos, gydytojas Jums skirs radioaktyvaus jodo. Diagnostinis skenavimas turi būti atliekamas 48–72 val. po radioaktyvaus jodo pavartojimo (72–96 val. po paskutinės Thyrogen injekcijos). Kad sumažėtų foninis radioaktyvumas, skenavimas po gydymo gali būti atliekamas keletą dienų vėliau.

Tiroglobulino (Tg) tyrimui reikalingą serumo mėginį gydytojas arba slaugytoja turi paimti po paskutinės Thyrogen injekcijos praėjus 72 valandoms.

Vaikams

Jūsų vaiko gydytojas padės Jums nuspręsti, ar Thyrogen reikia skirti Jūsų vaikui.

Pavartojus per didelę Thyrogen dozę

Pacientams, kurie atsitiktinai pavartojo per didelę Thyrogen dozę, pasireiškė pykinimas, silpnumas, svaigulys, galvos skausmas, vėmimas ir karščio pylimas.

Perdozavimo atveju siūloma stengtis atkurti skysčių balansą, taip pat galima apsvarstyti vaistų nuo vėmimo vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau nurodytas pastebėtas Thyrogen šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas.

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- vėmimas,
- nuovargis,
- svaigulys,
- galvos skausmas,
- silpnumas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- karščio pojūtis,
- dilgėlinė (urtikarija),
- bėrimas,
- gripo simptomai,
- karščiavimas,
- šaltkrėtis,
- nugaros skausmas,
- viduriavimas,
- dilgčiojimo pojūtis (parestezija),
- kaklo skausmas,
- skonio netekimas (ageuzija),
- sutrikęs skonio pojūtis (disgeuzija),

- gripas.

Nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- naviko sukeltas tinimas,
- skausmas (įskaitant skausmą metastazių (antrinių vėžinių auglių) vietoje),
- tremoras,
- insultas,
- stiprus juntamas širdies plakimas,
- veido ir kaklo paraudimas,
- dusulys,
- niežulys,
- stiprus prakaitavimas,
- raumenų arba sąnarių skausmas,
- reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant paraudimą, nemalonų pojūtį, niežulį, vietos skausmą ar dilgčiojimą ir niežtintį bėrimą,
- žema SSH koncentracija,
- padidėjęs jautrumas (alerginės reakcijos): tai gali būti dilgėlinė (urtikarija), niežėjimas, veido ir kaklo paraudimas, sunkumas kvėpuojant ir bėrimas.

Thyrogen vartojantiems pacientams, kuriems nepašalinta dalis arba visa skydliaukė, labai retais atvejais pasireiškė **hipertirozė** (padidėjęs skydliaukės aktyvumas) arba **prieširdžių virpėjimas**.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Thyrogen

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti flakoną išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Thyrogen tirpalą rekomenduojama suleisti per tris valandas po ištirpinimo.

Paruoštą tirpalą galima laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 val. apsaugotą nuo šviesos ir mikrobino užterštumo.

Nevartokite šio vaisto, jeigu jame yra pašalinių dalelių, tirpalas yra drumstas ar pasikeitė jo spalva.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Thyrogen sudėtis

Veiklioji medžiaga yra tiotropinas alfa.

Kiekviename flakone yra 0,9 mg tiotropino alfa, atskiedus 1,2 ml injekcinio vandens. Ištraukiama tik 1 ml vaisto (atitinka 0,9 ml tiotropino alfa).

Pagalbinės medžiagos yra:

- Manitolis
- Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
- Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas
- Natrio chloridas

Thyrogen sudėtyje yra natrio, žr. 2 skyrių.

Thyrogen išvaizda ir kiekis pakuotėje

Milteliai injekciniam tirpalui.
Balti arba balsvi liofilizuoti milteliai.

Pakuotė: vienas arba du Thyrogen flakonai vienoje kartoninėje dėžutėje. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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 ΑΕΒΕ
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

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

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

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 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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Rekomenduojama Thyrogen dozavimo schema yra dvi 0,9 mg tiotropino alfa dozės leidžiamos į raumenis kas 24 valandas.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Naudokite aseptinį metodą.

Į flakoną su Thyrogen milteliais įpilkite 1,2 ml injekcinio vandens. Atsargiai sukdami flakoną jo turinį maišykite tol, kol visa medžiaga ištirps. Tirpalo nekratykite. Milteliams ištirpus bendras tūris flakone bus 1,2 ml. Thyrogen tirpalo pH būna apie 7,0.

Pažiūrėkite, ar Thyrogen tirpale nėra pašalinių dalelių ir ar nepakito jo spalva. Thyrogen tirpalas turi būti skaidrus bespalvis. Jei tirpale yra pašalinių dalelių, jei jis drumstas ar pasikeitė spalva, jo nevartokite.

Iš flakono į švirkštą ištraukite 1 ml Thyrogen tirpalo. Jame yra reikalingas 0,9 mg tiotropino alfa kiekis, kurį reikia sušvirkšti.

Thyrogen milteliuose nėra konservantų. Nesuvartotą tirpalą nedelsiant išmeskite. Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Paruoštą tirpalą reikia sušvirkšti per tris valandas. Paruoštą tirpalą galima laikyti šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 val. apsaugotą nuo šviesos ir mikrobino užterštumo. Svarbu pažymėti, kad mikrobiologinis tirpalo saugumas priklauso nuo jo ruošimo sąlygų sterilumo.