

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thyrogen 0,9 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs Thyrogen flakons satur 0,9 mg alfa tirotropīna nominālās vērtības (*Thyrotropinum alfa*).

Pēc izšķīdināšanas katrs Thyrogen flakons satur 0,9 mg/ml alfa tirotropīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts vai pelēkbalts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Thyrogen indicēts lietošanai ar seruma tireoglobulīna (Tg) testu, veicot izmeklēšanu ar vai bez radioaktīvā joda, lai atklātu vairogdziedzera audu atliekas un augsti diferencētu vairogdziedzera vēzi pacientiem pēc tireoīdektomijas, kuri saņem hormonus nomācošu terapiju (VHNT).

Zema riska grupas pacientus ar augsti diferencētu vairogdziedzera vēzi, kuriem ir nenosakāms Tg līmenis VHNT laikā un nav rc (rekombinantas cilvēka) TSH stimulētas seruma Tg līmeņa paaugstināšanās, varētu atkārtoti pārbaudīt, nosakot rcTSH stimulēto Tg līmeni.

Thyrogen kombinācijā ar radioaktīvo jodu diapazonā no 30 mCi (1,1 GBq) līdz 100 mCi (3,7 GBq) ir indicēts pirmsterapeitiskai stimulācijai atlikušo vairogdziedzera audu ablācijai pacientiem ar augsti diferencētu vairogdziedzera vēzi pēc gandrīz pilnīgas vai pilnīgas tireoīdektomijas, un kuriem nav novērojamas attālinātu vairogdziedzera vēža metastāžu pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzrauga ārstiem ar pieredzi vairogdziedzera vēža ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā devu shēma ir divas 0,9 mg alfa tirotropīna devas, ko ievada ar 24 stundu starplaiku tikai intramuskulāras injekcijas veidā.

Pediatriskā populācija

Datu trūkuma dēļ par Thyrogen lietošanu bērniem Thyrogen drīkst lietot bērniem tikai izņēmuma gadījumos.

Gados vecāki pacienti

Kontrolētu pētījumu rezultāti liecina, ka nav atšķirības starp Thyrogen drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem līdz 65 gadu vecumam un pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ja Thyrogen lieto diagnostiskos nolūkos.

Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru/aknu darbības traucējumiem

Pēcreģistrācijas uzraudzības dati, kā arī publicētā informācija liecina, ka Thyrogen eliminācija ir ievērojami lēnāka no dialīzes atkarīgiem pacientiem un pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD), tādējādi izraisot ilgstošāku tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos vairākas dienas pēc ārstēšanas. Tas var paaugstināt galvassāpju un sliktas dūšas risku. Nav veikti pētījumi alternatīvu Thyrogen devu shēmu noskaidrošanai ESRD pacientiem, lai ieteiktu zāļu devas samazināšanu šai pacientu populācijai.

Pacientiem ar nozīmīgiem nieru darbības traucējumiem radiologam rūpīgi jāizvēlas radioaktīvā joda aktivitāte.

Thyrogen lietošanai pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav nepieciešami īpaši apsvērumi.

Lietošanas veids

Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām sēžas muskulī ievada 1,0 ml šķīduma (0,9 mg alfa tirotropīna) intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Izmeklēšanai ar radioaktīvo jodu vai ablācijai radioaktīvais jods jāievada 24 stundas pēc pēdējās Thyrogen injekcijas. Diagnostiskā scintigrāfija jāveic 48–72 stundas pēc radioaktīvā joda lietošanas, bet scintigrāfiju pēc ablācijas var atlikt par dažām dienām, lai ļautu samazināties fona aktivitātei.

Turpmākai diagnostiskai tireoglobulīna (Tg) koncentrācijas noteikšanai serumā tā paraugs jāņem 72 stundas pēc pēdējās Thyrogen injekcijas. Thyrogen ar Tg testu pacientiem ar augsti diferencētu vairogdziedzeru vēzi pēc tireoīdektomijas kontrolei jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret vērša vai cilvēka tireoīdstimulējošo hormonu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Thyrogen nedrīkst ievadīt intravenozi.

Lietojot kā alternatīvu līdzekli pēc vairogdziedzeru hormona atcelšanas, visa ķermeņa scintigrāfija (WBS) un Tg noteikšana pēc Thyrogen lietošanas nodrošina augstāko jutību vairogdziedzeru atlieku audu vai vēža noteikšanai. Lietojot Thyrogen, var būt viltus negatīvi rezultāti. Ja ir augsts aizdomu indekss, ka pastāv metastātiska slimība, jāapsver visa ķermeņa scintigrāfija un Tg pārbaude, lai to apstiprinātu.

Tg autoantivielu klātbūtne iespējama 18–40% pacientu ar diferencētu vairogdziedzeru vēzi, un tas var dot viltus negatīvu Tg mērījumu serumā. Tādēļ nepieciešami gan TgAb, gan Tg testi.

Gados vecākiem augsta riska grupas pacientiem, kuriem ir sirds slimība (piemēram, sirds vārstuļu slimība, kardiomiopātija, koronāro artēriju slimība un tahiaritmija anamnēzē vai pašlaik, ieskaitot priekškambaru fibrilāciju) un kuriem nav veikta tireoīdektomija, pirms Thyrogen lietošanas rūpīgi jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Zināms, ka Thyrogen izraisa pārejošu, taču ievērojamu vairogdziedzeru hormonu koncentrācijas palielināšanos serumā, ja to lieto pacientiem, kuriem *in situ* joprojām ir būtiska vairogdziedzeru audu

daļa. Tādēļ pacientiem, kuriem atstāta būtiska vairogdziedzera atlieku audu daļa, rūpīgi jāizvērtē individuālā ieguvuma un riska attiecība.

Ietekme uz audzēja augšanu un/vai izmēru

Pacientiem ar vairogdziedzera vēzi vairogdziedzera hormonu lietošanas atcelšanas laikā, lai veiktu diagnostiskas procedūras, vairākos gadījumos ziņots par stimulētu audzēja augšanu, kas ir saistīts ar TSH līmeņa ilgstošu paaugstināšanos.

Pastāv teorētiska iespēja, ka Thyrogen, tāpat kā vairogdziedzera hormona atcelšana, var izraisīt stimulētu audzēja augšanu. Klīniskos pētījumos, lietojot alfa tirotropīnu, kas izraisa īslaicīgu TSH līmeņa paaugstināšanos serumā, nav ziņots par audzēja augšanas gadījumiem.

TSH līmeņa paaugstināšanās dēļ pēc Thyrogen ievadīšanas pacientiem ar metastātisku vairogdziedzera vēzi, īpaši tādās norobežotās vietās kā galvas smadzenēs, muguras smadzenēs un acs orbītā vai ar slimības infiltrāciju kakla apvidū šo metastāžu vietā, var būt lokāla tūska vai asiņošana, kas palielina audzēja izmēru. Tas var izraisīt akūtus simptomus, kas atkarīgi no audu anatomiskā novietojuma, piemēram, pacientiem ar CNS metastāzēm radās hemiplēģija, hemiparēze, redzes zudums. Pēc Thyrogen ievadīšanas ziņots arī par balsenes tūsku, respiratoro distresu, kam nepieciešama traheotomija, un sāpēm metastāzes vietā. Pacientiem, kuriem audzēja vietēja paplašināšanās var apdraudēt vitāli svarīgas anatomiskas struktūras, ieteicams apsvērt iepriekšēju terapiju ar kortikosteroīdiem.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā injekcijā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi starp Thyrogen un citām zālēm nav veikti. Klīniskajos pētījumos nenovēroja mijiedarbību starp Thyrogen un vairogdziedzera hormoniem trijodtironīnu (T₃) un tiroksīnu (T₄), lietojot tos vienlaikus.

Thyrogen lietošanas laikā var veikt izmeklēšanu ar radioaktīvo jodu, kamēr pacients, lietojot vairogdziedzera hormonus nomācošu terapiju, ir eutireoīdā stāvoklī. Dati par radioaktīvā joda kinētiku liecina, ka radioaktīvā joda klīrenss ir aptuveni par 50% lielāks eutireoīdā stāvoklī, salīdzinot ar hipotireoīdu stāvokli, kad ir pavājināta nieru darbība, tādējādi izraisot mazāku radioaktīvā joda uzkrāšanos organismā izmeklēšanas laikā. Šis faktors ir jāņem vērā, izvēloties radioaktīvā joda aktivitāti attēlu iegūšanai ar radioaktīvā joda palīdzību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar Thyrogen nav veikti.

Nav zināms, vai Thyrogen var nelabvēlīgi ietekmēt augli, ja to lieto grūtnieces, un vai Thyrogen var ietekmēt reproduktīvo spēju.

Thyrogen kombinācijā ar diagnostisku visa ķermeņa scintigrāfiju ar radioaktīvo jodu grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo auglis pēc tam tiek pakļauts lielai radioaktīva materiāla devai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa tirotropīns/metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdāinim. Barojot bērnu ar krūti, Thyrogen nedrīkst lietot.

Fertilitāte

Nav zināms, vai Thyrogen var ietekmēt cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Thyrogen var pavājināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir bijuši ziņojumi par reiboni un galvassāpēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša un galvassāpes, kas rodas attiecīgi 11 % un 6 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tabulā minētās blakusparādības apkopo blakusparādības, kas novērotas sešos prospektīvos klīniskajos pētījumos (N = 481), un blakusparādības, par kurām Sanofi tika ziņots pēc Thyrogen reģistrācijas.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ziņošanas biežums ir klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas			gripa	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				audzēja tūska, metastāžu izraisītas sāpes
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis, galvassāpes	ageizija, disgeizija, parestēzijas	insults, trīce
Sirds funkcijas traucējumi				sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi				pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				dispnoja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana	caureja	
Ādas un zemādas audu bojājumi			nātrene, izsitumi	nieze, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			kakla sāpes, muguras sāpes	artralģija, mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		nespēks, astēnija	gripai līdzīga slimība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, drebuļi, karstuma sajūta	diskomforts, sāpes, nieze, izsitumi un nātrene injekcijas vietā
Izmeklējumi				pazemināts TSH līmenis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Novēroti ļoti reti hipertireozes vai priekškambaru fibrilācijas gadījumi, ievadot Thyrogen 0,9 mg pacientiem ar daļēji vai pilnīgi saglabātu vairogdziedzeri.

Retāk ziņots par paaugstinātas jutības izpausmēm klīniskā un pēcreģistrācijas perioda ietvaros. Šīs reakcijas bija nātrene, izsitumi, nieze, pietvīkums, respiratorās pazīmes un simptomi.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 481 pacients, nevienam pacientam neveidojās antivielas pret alfa tirotropīnu pēc vienreizējas vai atkārtotas ierobežotas (27 pacientiem) zāļu lietošanas. Pēc Thyrogen lietošanas nav ieteicams noteikt TSH līmeni. Nevar izslēgt antivielas, kas regulārajās novērošanas pārbaudēs varētu ietekmēt endogēnā TSH noteikšanu.

Pēc ārstēšanas ar Thyrogen var palielināties vairogdziedzera atlikušie audi vai metastāzes. Tas var izraisīt akūtus simptomus, kas ir atkarīgi no audu anatomiskā novietojuma. Piemēram, pacientiem ar CNS metastāzēm novēroja hemiplēģiju, hemiparēzi vai redzes zudumu. Pēc Thyrogen ievadīšanas ziņots arī par balsenes tūsku, respiratoro distresu, kam nepieciešama traheotomija, un par sāpēm metastāzes vietā. Pacientiem, kuriem vietēja audzēja palielināšanās var nelabvēlīgi ietekmēt dzīvībai svarīgas anatomiskās struktūras, apsverama iepriekšēja ārstēšana ar kortikosteroīdiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par zāļu iedarbību, pārsniedzot ieteikto devu, aprobežojas ar klīniskajiem pētījumiem un īpašu ārstēšanas programmu. Pēc Thyrogen devām, kas bija lielākas nekā ieteiktās, trim pacientiem klīnisko pētījumu laikā un vienam pacientam īpašās ārstēšanas programmas laikā bija simptomi. Diviem pacientiem pēc 2,7 mg lielas *i/m* devas bija slikta dūša, un vienam no šiem pacientiem slikta dūšu pavadīja arī nespēks, reibonis un galvassāpes. Trešajam pacientam pēc 3,6 mg lielas *i/m* devas bija slikta dūša, vemšana un karstuma viļņi. Īpašajā ārstēšanas programmā 77 gadus vecam pacientam ar metastātisku vairogdziedzera vēzi, kuram vairogdziedzeris nebija izoperēts un kurš 6 dienu laikā saņēma četras 0,9 mg Thyrogen devas, 2 dienas vēlāk attīstījās priekškambaru mirdzēšana, sirds dekompensācija un termināls miokarda infarkts.

Vienam klīniskajā pētījumā papildus iesaistītam pacientam simptomi radās pēc Thyrogen intravenozas ievadīšanas. Šim pacientam 15 minūtes pēc intravenozas (*i/v*) bolus injekcijas veidā ievadītas vienas 0,3 mg Thyrogen devas bija izteikta slikta dūša, vemšana, diaforēze, hipotensija un tahikardija.

Ieteicamā ārstēšana pārdozēšanas gadījumā būtu šķidruma līdzsvara atjaunošana, un varētu apsvērt arī pretvemšanas līdzekļa lietošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipofīzes un hipotalāma hormoni un to analogi, hipofīzes priekšējās daivas hormoni un to analogi, ATĶ kods: H01AB01

Darbības mehānisms

Alfa tirotropīns (rekombinants cilvēka tireoīdstimulējošais hormons - rcTSH) ir heterodimērisks glikoproteīns, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību. Tas sastāv no divām nekovalenti saistītām apakšvienībām. cDNS satur kodu alfa apakšvienībai, kas sastāv no

92 aminoskābju atliekām un satur divas ar slāpekli saistītas glikozilēšanas vietas, un bēta apakšvienībai, kas sastāv no 118 atliekām un satur vienu ar slāpekli saistītu glikozilēšanas vietu. Tam ir dabiskam cilvēka tireoīdstimulējošam hormonam (TSH) līdzīgas biokīmiskās īpašības. Alfa tirotropīna saistīšanās ar TSH receptoriem uz vairogdziedzera epitēlijsūnām stimulē joda absorbciju un iekļaušanu organiskos savienojumos, un tireoglobulīna, trijodtironīna (T_3) un tiroksīna (T_4) sintēzi un atbrīvošanos.

Pacienti ar augsti diferencētu vairogdziedzera vēzi tiek veikta gandrīz pilnīga vai pilnīga tireoīdektomija. Optimālai vairogdziedzera atlieku audu vai vēža diagnosticēšanai, veicot izmeklēšanu ar radioaktīvo jodu vai tireoglobulīna testu, un vairogdziedzera atlieku ārstēšanai ar radioaktīvo jodu nepieciešams augsts TSH līmenis serumā, lai stimulētu radioaktīvā joda absorbciju un/vai tireoglobulīna izdalīšanos. Standarta pieeja, lai sasniegtu paaugstinātu TSH līmeni, ir vairogdziedzera hormonus nomācošas terapijas (VHNT) atcelšana, kas parasti pacientiem izraisa hipotireozes pazīmes. Lietojot Thyrogen, radioaktīvā joda absorbcijai un tireoglobulīna izdalīšanai, nepieciešamo TSH stimulāciju sasniedz, kamēr pacienti ir eutireoīdā stāvoklī, turpinot VHNT, tādējādi izvairoties no sasilstības, kas saistīta ar hipotireozi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izmantošana diagnostikā

Thyrogen efektivitāte un drošums, veicot izmeklēšanu ar radioaktīvo jodu vienlaikus ar seruma tireoglobulīna testu vairogdziedzera atlieku audu un vēža diagnosticēšanai, pierādīta divos pētījumos. Vienā no pētījumiem pārbaudīja divus devu režīmus: 0,9 mg intramuskulāri ik pēc 24 stundām divām devām (0,9 mg x 2) un 0,9 mg intramuskulāri ik pēc 72 stundām trim devām (0,9 mg x 3). Abi devu režīmi bija efektīvi, un nebija statistisku atšķirību no vairogdziedzera hormona atcelšanas (VHA), stimulējot radioaktīvā joda absorbciju diagnostiskiem izmeklējumiem. Abi devu režīmi uzlaboja jutību, precizitāti un negatīvo prognozēto rādītāju, veicot tireoglobulīna stimulēšanu ar Thyrogen vienu pašu vai kombinācijā ar radioaktīvā joda izmeklējumiem, salīdzinot ar testiem, kas veikti pacientiem, kuri turpināja lietot vairogdziedzera hormonus.

Klīniskos pētījumos vairogdziedzera atlieku audu vai vēža konstatēšanai pacientiem, kuriem veikta ablācija, izmantojot tireoglobulīna testu ar zemāko noteikšanas robežu 0,5 ng/ml, ar Thyrogen stimulētais tireoglobulīna līmenis 3 ng/ml, 2 ng/ml un 1 ng/ml atbilda tireoglobulīna līmenim pēc vairogdziedzera hormona atcelšanas attiecīgi 10 ng/ml, 5 ng/ml un 2 ng/ml. Šajos pētījumos konstatēja, ka tireoglobulīna tests, lietojot Thyrogen, ir daudz jutīgāks nekā tireoglobulīna tests, veicot VHNT. Specifiski 3. fāzes pētījumā, kurā bija iesaistīti 164 pacienti, vairogdziedzera izcelsmes audu konstatēšanas pakāpe pēc Thyrogen tireoglobulīna testa bija 73–87%, bet, izmantojot tireoglobulīnu VHNT laikā, 42–62% tām pašām atskaites vērtībām un salīdzināmiem kontroles standartiem.

Metastātisku slimību apstiprināja 35 pacientiem pēc ārstēšanas, veicot skenēšanu vai limfmezgla biopsiju. Ar Thyrogen stimulētie tireoglobulīna līmeņi visiem 35 pacientiem bija virs 2 ng/ml, bet VHNT laikā tireoglobulīna līmenis virs 2 ng/ml bija 79% šo pacientu.

Stimulācija pirms terapijas

Salīdzinošā pētījumā, kurā piedalījās 60 vērtējami pacienti, konstatēja, ka veiksmīgas vairogdziedzera atlieku likvidācijas īpatsvars, izmantojot 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radioaktīvā joda, slimniekiem ar vairogdziedzera vēzi pēc tireoīdektomijas bija salīdzināms ar to, ko konstatēja slimniekiem, kurus ārstēja pēc Thyrogen terapijas atcelšanas, pretstatā pacientiem, kurus ārstēja pēc Thyrogen lietošanas. Pētījumā tika iekļauti pieaugušie (> 18 gadi) ar pirmo reizi diagnosticētu diferencētu papillāru vai folikulāru vairogdziedzera karcinomu, ieskaitot papillāri-folikulāro veidu, ko galvenokārt raksturoja (54 no 60) kā T1-T2, N0-N1, M0 (TNM klasifikācija). Atlieku ablācijas panākumus novērtēja ar radioaktīvā joda izmeklēšanu un ar seruma tireoglobulīna testu 8 ± 1 mēnešus pēc ārstēšanas. Visiem 28 pacientiem (100%), kurus ārstēja pēc VHNT atcelšanas, un visiem 32 pacientiem (100%), kurus ārstēja pēc Thyrogen lietošanas, nebija redzamas radioaktīvā joda absorbcija s vairogdziedzera gultnē, vai, ja tā bija redzama, vairogdziedzera gultnē absorbcija bija $< 0,1\%$ no radioaktīvā joda ievadītās devas. Vairogdziedzera atlieku ablācijas sekmes novērtēja arī ar Tg līmeņa kritēriju Thyrogen stimulētā serumā < 2 ng/ml astoņus mēnešus pēc ablācijas, bet tikai pacientiem, kuriem nenovēroja anti-Tg antivielu iedarbību. Izmantojot šo Tg kritēriju, 18/21 pacientiem (86%) un 23/24 pacientiem

(96%) vairogdziedzera atliekas bija veiksmīgi likvidētas attiecīgi VHNT atcelšanas grupā un Thyrogen lietošanas grupā.

Pēc vairogdziedzera hormona atcelšanas dzīves kvalitāte nozīmīgi pasliktinājās, bet saglabājās, lietojot abus Thyrogen devu režīmus abu indikāciju gadījumā.

Pacienti pēc sākotnējā pētījuma pabeigšanas tika veikta kontroles pētījums, un ir pieejami dati par 51 pacientu. Galvenais kontroles pētījuma mērķis bija apstiprināt vairogdziedzera atlieku audu stāvokli pēc atlieku likvidācijas ar radioaktīvo jodu, izmantojot tirogēna stimulētā radioaktīvā joda kakla statiskās vizualizācijas metodi pēc vidējā novērošanas perioda 3,7 gadiem (robežās no 3,4 līdz 4,4 gadiem). Tika veikta arī tirogēna stimulētā tireoglobulīna pārbaude.

Vairogdziedzera ablācija pacientiem joprojām tika uzskatīta par sekmīgu, ja skenējot netika novērota radiofarmaceutiskā preparāta uzkrāšanās vairogdziedzera gultnē, vai arī, ja tika novērota, tad bija mazāka nekā 0,1%. Visiem pacientiem, kuriem sākotnējā pētījumā tika uzskatīts, ka ablācija veikta, tā tika apstiprināta arī kontroles pētījumā. Bez tam nevienam pacientam 3,7 gadu ilgajā novērošanas perioda laikā netika apstiprināts recidīvs. Kopumā 48/51 pacientiem (94%) netika konstatētas vēža recidīva pazīmes; 1 pacientam, iespējams, bija vēža recidīvs (lai gan nebija skaidrs, vai šim pacientam tas tiešām bija recidīvs, vai oriģinālpētījuma sākumā konstatētās reģionālas slimības persistējošs audzējs), un 2 pacientus nevarēja novērtēt.

Kopumā šajā galvenajā pētījumā un kontroles pētījumā Thyrogen iedarbība nebija sliktāka par vairogdziedzera hormonu atcelšanu TSH koncentrācijas palielināšanai pirmsterapeutiskai vairogdziedzera atlieku audu stimulācijai (pēc ķirurģiskās ablācijas) kombinācijā ar radioaktīvo jodu.

Divos lielos prospektīvos, randomizētos pētījumos — HiLo pētījumā (Mallick) un ESTIMABL1 pētījumā (Schlumberger) salīdzināja vairogdziedzera atlieku ablācijas metodes pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera vēzi, kuriem vairogdziedzeris bija izoperēts. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti vienā (1) no četrām (4) ārstēšanas grupām: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I , Thyrogen + 100 mCi ^{131}I , vairogdziedzera hormona atcelšana + 30 mCi ^{131}I vai vairogdziedzera hormona atcelšana + 100 mCi ^{131}I , un pacienti tika novērtēti pēc aptuveni 8 mēnešiem. HiLo pētījumā randomizēti 438 pacienti (audzēju stadijas T1-T3, Nx, N0 un N1, M0) 29 centros. Kā novērtēts attēlu iegūšanā, izmantojot radioaktīvo jodu (RAI), un ar stimulētu Tg līmeni ($n = 421$), veiksmīgas ablācijas koeficients bija aptuveni 86% visās četrās ārstēšanas grupās. Visi 95% ticamības intervāli atšķirībām bija ± 10 procentu robežās, īpaši norādot, ka zema radioaktīvā joda aktivitāte nav sliktāka par augstu aktivitāti. T3 pacientu un N1 pacientu analīzēs konstatēts, ka šīm apakšgrupām bija vienādi labi veiksmīgas ablācijas rādītāji, tādi kā zema riska pacientiem. ESTIMABL1 pētījumā randomizēti 752 pacienti ar zema riska vairogdziedzera vēzi (audzēju stadijas pT1 < 1 cm un N1 vai Nx, pT1 > 1-2 cm un jebkura N stadija vai pT2 N0, visu pacientu M0) 24 centros. Pamatojoties uz 684 novērtējamiem pacientiem, kopējais veiksmīgu ablāciju koeficients, kas tika novērtēts ar kakla ultraskaņas izmeklējumiem un stimulētu Tg līmeni, bija 92% bez statistiski nozīmīgām atšķirībām četru grupu starpā.

ESTIMABL1 pētījumā 726 (97%) no sākotnējiem 752 pacientiem tika novēroti attiecībā uz slimības atkārtēanos. Kontroles mediāna bija 5,4 gadi (0,5 līdz 9,2 gadi).

Tabulās zemāk sniegta ilgtermiņa kontroles informācija par ESTIMABL1 un HiLo pētījumiem.

1. tabula. Atkārtotās rādītājs pētījumā ESTIMABL1 pacientiem, kas saņēma zemas vai augstas aktivitātes RAI devas, un tiem, kas tika sagatavoti ar Thyrogen vai VHA

	Thyrogen (N=374)	VHA (N=378)
Kopējais pacientu skaits ar atkārtēanos (5,4 gadi)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Zemas aktivitātes RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Augstas aktivitātes RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

HiLo pētījumā 434 (99%) no sākotnējiem 438 pacientiem tika novēroti attiecībā uz slimības atkārtošanos. Kontroles mediāna bija 6,5 gadi (4,5 līdz 7,6 gadi).

2. tabula. Atkārtošanās rādītājs pētījumā HiLo pacientiem, kas saņēma zemas vai augstas aktivitātes RAI devas

	Zemas aktivitātes RAI (1,1 GBq) deva	Augstas aktivitātes RAI (3,7 GBq) deva
Kopējais pacientu skaits ar atkārtošanos	11	10
Atkārtošanās rādītājs (3 gadi)	1,5%	2,1%
Atkārtošanās rādītājs (5 gadi)	2,1%	2,7%
Atkārtošanās rādītājs (7 gadi)	5,9%	7,3%

RA (riska attiecība): 1,10 [95% TI 0,47-2,59]; p=0,83

3. tabula. Atkārtošanās rādītājs pētījumā HiLo pacientiem, kas ablācijai tika sagatavoti ar Thyrogen vai vairogdziedzera hormona atcelšanu

	Thyrogen	Vairogdziedzera hormona atcelšana (VHA)
Kopējais pacientu skaits ar atkārtošanos	13	8
Atkārtošanās rādītājs (3 gadi)	1,5%	2,1%
Atkārtošanās rādītājs (5 gadi)	2,1%	2,7%
Atkārtošanās rādītājs (7 gadi)	8,3%	5,0%

RA: 1,62 [95% TI 0,67-3,91], p=0,28

ESTIMABL1 un HiLo ilgtermiņa novērošanas dati par apstiprināja līdzīgus rezultātus pacientiem visas četrās ārstēšanas grupās.

Kopumā šie pētījumi liecina, ka zemas aktivitātes radioaktīvais jods plus alfa tirotropīns ir efektīva ārstēšana (ar samazinātu pakļaušanu radiācijai). Alfa tirotropīns nebija sliktāks par vairogdziedzera hormonu atcelšanu pirmsterapeitiskai vairogdziedzera atlieku audu stimulācijai pēc-ķirurģiskai ablācijai kombinācijā ar radioaktīvo jodu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Thyrogen farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar augsti diferencētu vairogdziedzera vēzi pēc vienreizējas 0,9 mg intramuskulāras injekcijas. Pēc injekcijas iegūtais vidējais maksimālais (C_{max}) līmenis bija 116 ± 38 mV/l, un tas tika sasniegts aptuveni 13 ± 8 stundas pēc lietošanas. Eliminācijas pusperiods bija 22 ± 9 stundas. Uzskata, ka alfa tirotropīna galvenais eliminācijas ceļš ir caur nierēm un mazākā mērā caur aknām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati ir ierobežoti, bet neliecina par īpašu risku cilvēkiem, lietojot Thyrogen.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vienā injekcijā.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas

Thyrogen šķīdumu ieteicams injicēt 3 stundu laikā.

Sagatavoto šķīdumu, sargājot no gaismas un nepieļaujot bakteriālu piesārņojumu, var uzglabāt 24 stundas ledusskapī (2°C – 8°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīga stikla 5 ml flakoni. Flakona butilkaučuka aizbāznis pārklāts ar silikonu un pret viltojumu drošu noņemamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 1,1 mg alfa tireotropīna. Pēc izšķīdināšanas 1,2 ml ūdens injekcijām, 1,0 ml šķīduma (vienāds 0,9 mg Thyrogen) tiek paņemts un ievadīts pacientam.

Lai nodrošinātu pietiekamu tilpumu precīzai dozēšanai, katrā Thyrogen flakonā ir 0,2 ml virstilpums.

Iepakojuma lielums: kastītē viens vai divi flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina ūdenī injekcijām. Injekcijai nepieciešams tikai viens Thyrogen flakons. Katrs Thyrogen flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Strādājiet aseptiskos apstākļos

Pievienojiet 1,2 ml injekciju ūdens Thyrogen pulverim flakonā. Viegli pavirpiniet flakona saturu, līdz visa viela ir izšķīdusi. Nekratiet šķīdumu. Kad pulveris ir izšķīdis, kopējais tilpums flakonā ir 1,2 ml. Thyrogen šķīduma pH ir aptuveni 7,0.

Apskatiet Thyrogen šķīdumu flakonā, vai nav manāmas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Thyrogen šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Neizmantojiet flakonus, ja tajos redzamas svešas daļiņas, duļķojums vai ir mainījusies krāsa.

Ievelciet 1,0 ml Thyrogen šķīduma no zāļu flakona. Tas atbilst 0,9 mg alfa tiotropīna, kas jāinjicē.

Thyrogen nesatur konservantus. Nekavējoties likvidējiet neizlietoto šķīdumu. Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Thyrogen šķīdums jāinjicē 3 stundu laikā, tomēr Thyrogen šķīdums saglabā ķīmisku stabilitāti līdz 24 stundām, ja to uzglabā ledusskapī (2 – 8°C robežās). Ir svarīgi atzīmēt, ka mikrobioloģiskais drošums ir atkarīgs no aseptiskajiem apstākļiem šķīduma pagatavošanas laikā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2000. gada 9. marts
Pārreģistrācijas datums: 2010. gada 15. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701
Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE - IEPAKOJUMS AR 1 FLAKONU

KARTONA KASTĪTE - IEPAKOJUMS AR 2 FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Thyrogen 0,9 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Thyrotropinum alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons pēc šķīdināšanas 1,2 ml ūdenī injekcijām satur 0,9 mg/ml alfa tirotropīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Mannīts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Nātrijs hlorīds

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

2 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai atbilst divām devām, kas jāievada ar 24 stundu starplaiku.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai intramuskulārai injekcijai.

No flakona jāpaņem tikai 1 ml, kas atbilst 0,9 mg alfa tirotropīna.

Pēc sagatavošanas ievadīt 3 stundu laikā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Thyrogen 0,9 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Thyrotropinum alfa
Intramuskulārai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Thyrogen 0,9 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *Thyrotropinum alfa*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Thyrogen un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Thyrogen lietošanas
3. Kā lietot Thyrogen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Thyrogen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Thyrogen un kādam nolūkam to lieto

Thyrogen satur aktīvo vielu alfa tirotropīnu. Thyrogen ir cilvēka vairogdziedzeri stimulējošais hormons (TSH), ko ražo, izmantojot biotehnoloģiskos procesus.

Thyrogen izmanto, lai atklātu noteikta veida vairogdziedzera vēzi pacientiem, kuriem ir izoperēts vairogdziedzeris un kuri lieto vairogdziedzera hormonus. Viens no Thyrogen iedarbības veidiem ir atlikušo vairogdziedzera audu stimulēšana uzņemt jodu, kas ir svarīgi attēlu iegūšanai, izmantojot radioaktīvo jodu. Tas stimulē arī tireoglobulīna un vairogdziedzera hormonu veidošanos, ja ir atlikuši vairogdziedzera audi. Šo hormonu līmeni var izmērīt asinīs.

Thyrogen izmanto arī kopā ar ārstēšanu, izmantojot radioaktīvo jodu, lai likvidētu (veiktu ablāciju) pēc ķirurģiskas operācijas atlikušos vairogdziedzera audus (audu atliekas) pacientiem, kuriem nav konstatējama vēža sekundāra augšana (metastāzes) un kuri lieto vairogdziedzera hormonu.

2. Kas jāzina pirms Thyrogen lietošanas

Nelietojiet Thyrogen šādos gadījumos:

- ja Jums kādreiz ir alerģija pret vērša vai cilvēka vairogdziedzeri stimulējošo hormonu (TSH) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Thyrogen lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir nieru slimība, kam nepieciešama dialīze, un Jūsu ārsts izlems, cik daudz Thyrogen Jums nepieciešams ievadīt, jo pēc Thyrogen ievadīšanas Jums var būt biežākas galvassāpes vai slikta dūša;
- ja Jums ir pavājināta nieru darbība, un Jūsu ārsts izlems, cik daudz radioaktīvā joda Jums ievadīt;
- ja Jums ir pavājināta aknu darbība; Jūs tomēr varētu lietot Thyrogen.

Ietekme uz audzēja augšanu

Pacientiem ar vairogdziedzera vēzi diagnostisku procedūru vajadzībām vairogdziedzera hormona atcelšanas laikā ir ziņots par audzēja augšanu. Uzska, ka tas saistīts ar ilgstoši paaugstinātu tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmeni. Iespējams, ka audzēja augšanu var izraisīt arī Thyrogen. Klīnisko pētījumu laikā tas netika novērots.

Paaugstināta TSH līmeņa dēļ pēc Thyrogen lietošanas pacientiem ar sekundāru audzēja augšanu (metastāzēm) var būt vietēja tūska vai asiņošana šo metastāžu vietā, kas var palielināties. Gadījumā, ja metastāzes atrodas norobežotā telpā, piemēram, intracerebrāli (galvas smadzenēs) vai muguras smadzenēs, pacientiem ir iespējami simptomi, kas var rasties ātri, tādi kā daļēja paralīze, kas skar vienu ķermeņa pusi (hemiparēze), elpošanas problēmas vai redzes zudums.

Ārsts izlems, vai Jūs piederat pie īpašas pacientu grupas, kuriem jāapsver iepriekšēja ārstēšana ar kortikosteroīdiem (piemēram, ja Jums ir sekundāra vēža augšana galvas smadzenēs vai muguras smadzenēs). Ja esat nobažījies, lūdzu, aprunājieties par to ar ārstu.

Bērni

Bērniem Thyrogen ir atļauts ievadīt tikai izņēmuma apstākļos, jo trūkst datu par tā lietošanu bērniem.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem nav jāievēro īpaši piesardzības pasākumi. Tomēr, ja Jums nav pilnībā izoperēts vairogdziedzeris un Jums ir sirds slimība, ārsts palīdzēs izlemt, vai Jums vajadzētu lietot Thyrogen.

Citas zāles un Thyrogen

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nav zināma Thyrogen mijiedarbība ar vairogdziedzera hormoniem, ko Jūs varētu lietot.

Jūsu ārsts noteiks precīzu radioaktīvā joda aktivitāti, lai veiktu izmeklēšanu ar radioaktīvo jodu, ņemot vērā faktu, ka Jūs turpināt vairogdziedzera hormonu lietošanu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Thyrogen, ja esat grūtniece. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Thyrogen nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Bērna barošanu ar krūti drīkst atsākt tikai pēc konsultēšanās ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem pēc Thyrogen lietošanas var būt reiboņa sajūta vai galvassāpes, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Thyrogen satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Thyrogen

Jūsu zāles injicēs ārsts vai medmāsa.

Jūsu ārstēšana jāuzrauga vairogdziedzera vēža ārstēšanā pieredzējušam ārstam. Thyrogen pulveris jāizšķīdina ūdenī injekcijām. Injekcijai nepieciešams tikai viens Thyrogen flakons. Thyrogen ir ievadāms tikai sēžas muskulī. Šķīdumu nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vēnā. Thyrogen nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm vienā injekcijā.

Ieteicams ievadīt divas Thyrogen devas ar 24 stundu starplaiku. Ārsts vai medicīnas māsa injicēs 1,0 ml Thyrogen šķīduma.

Kad Jums tiks veikta izmeklēšana ar radioaktīvo jodu vai atlikušo vairogdziedzera audu likvidēšana (ablācija), ārsts ievadīs Jums radioaktīvo jodu 24 stundas pēc pēdējās Thyrogen injekcijas.

48–72 stundas pēc radioaktīvā joda ievadīšanas Jums jāveic diagnostiska scintigrāfija (72-96 stundas pēc pēdējās Thyrogen injekcijas).

Pēc-ārstēšanas skenēšanu var atlikt par dažām dienām, lai ļautu samazināties fona radioaktivitātei.

Seruma tireoglobulīna (Tg) pārbaudei Jūsu ārsts vai medmāsa Jums noņems asins seruma paraugu 72 stundas pēc pēdējās Thyrogen injekcijas.

Lietošana bērniem

Jūsu bērna ārsts palīdzēs Jums izlemēt, vai bērnam jālieto Thyrogen.

Ja Jums lietots vairāk Thyrogen nekā noteikts

Pacientiem, kuri nejauši saņēmuši pārāk daudz Thyrogen, ir ziņots par sliktu dūšu, nespēku, reiboni, galvassāpēm, vemšanu un karstuma viļņiem.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama šķidrums līdzsvara atjaunošana, un var arī apsvērt pretvemšanas līdzekļa lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Saistībā ar Thyrogen lietošanu ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sliktā dūša.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana,
- nogurums,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nespēks.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- karstuma sajūta,
- nātrene,
- izsitumi,
- gripai līdzīgi simptomi,
- drudzis,
- drebuļi,
- muguras sāpes,
- caureja,
- tirpšanas vai durstīšanas sajūta (parestēzija),
- kakla sāpes,
- garšas sajūtas zudums (ageizija),
- garšas sajūtas traucējumi (disgeizija),
- gripa.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- audzēja tūska,
- sāpes (ieskaitot sāpes metastāžu vietās (sekundāra audzēja augšana)),
- trīce,
- insults,
- sirdsklauves,

- pietvīkums,
- elpas trūkums,
- nieze,
- pārmērīga svīšana,
- muskuļu vai locītavu sāpes,
- reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot apsārtumu, diskomfortu, niezi, vietējas sāpes vai dzelošu sajūtu un niezošus izsitumus),
- zems TSH līmenis,
- paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas); šīs reakcijas ietver nātreni, niezi, pietvīkumu, apgrūtinātu elpošanu un izsitumus.

Ziņots par ļoti retiem **hipertireozes** (pastiprinātas vairogdziedzera darbības) vai **priekškambaru mirdzēšanas** gadījumiem, ievadot Thyrogen pacientiem, kuriem nav pilnīgi vai daļēji izņemts vairogdziedzeris.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Thyrogen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Thyrogen šķīdumu pēc sagatavošanas ieteicams injicēt triju stundu laikā.

Sagatavoto šķīdumu ne ilgāk kā 24 stundas drīkst uzglabāt ledusskapī (2–8°C temperatūrā), sargājot no gaismas un nepieļaujot bakteriālu piesārņojumu.

Nelietojiet šīs zāles, ja tajās ir redzami svešķermeņi, duļķes vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Thyrogen satur

- Aktīvā viela ir alfa tirotropīns.

Katrs flakons pēc atšķaidīšanas ar 1,2 ml injekciju ūdens satur 0,9 mg/ml alfa tirotropīna. No flakona ir jāpaņem tikai 1 ml, kas atbilst 0,9 mg alfa tirotropīna.

- Citas sastāvdaļas ir:

mannīts;

nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts;

nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts;

nātrijs hlorīds.

Thyrogen satur nātriju, skatīt 2. punktu.

Thyrogen ārējais izskats un iepakojums

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Iepakojuma lielums: viens vai divi Thyrogen flakoni kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

Ražotājs:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Īrija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

Sanofi Romania S.R.L.
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Ieteicamā Thyrogen devu shēma ir divas 0,9 mg alfa tirotropīna injekcijas, ievadītas intramuskulāri ar 24 stundu starplaiku.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Jāstrādā aseptiskos apstākļos.

Pievienojiet 1,2 ml ūdens injekcijām Thyrogen pulverim flakonā. Viegli pavirpiniet flakona saturu, līdz visa viela ir izšķīdusi. Nekratiet šķīdumu. Kad pulveris ir izšķīdis, kopējais tilpums flakonā ir 1,2 ml. Thyrogen šķīduma pH ir aptuveni 7,0.

Apskatiet Thyrogen šķīdumu flakonā, vai nav manāmas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Thyrogen šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Neizmantojiet flakonus, ja tajos redzamas svešas daļiņas, duļķojums vai ir mainījies krāsa.

Ievelciet 1,0 ml Thyrogen šķīduma no zāļu flakona. Tas atbilst 0,9 mg alfa tirotropīna, kas jāinjicē.

Thyrogen nesatur konservantus. Nekavējoties iznīciniet neizlietoto šķīdumu. Īpašu atkritumu likvidēšanas prasību nav.

Pēc sagatavošanas šķīdums jāinjicē 3 stundu laikā. Sagatavoto šķīdumu ne ilgāk kā 24 stundas drīkst uzglabāt ledusskapī (2–8 °C temperatūrā), sargājot no gaismas un nepieļaujot bakteriālu piesārņojumu. Ir svarīgi atzīmēt, ka mikrobioloģiskais drošums ir atkarīgs no aseptiskajiem apstākļiem šķīduma pagatavošanas laikā.