

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thyrogen 0.9 mg powder for solution for injection.
Тироген 0,9 mg прах за инжекционен разтвор

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11498/04.10.05

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

681/13.09.05

Миниф.

Всеки флакон Тироген (Thyrogen) има номинално съдържание на 0.9 mg thyrotropin alfa. След разтваряне, всеки флакон Тироген (Thyrogen) съдържа 0.9 mg thyrotropin alfa в 1.0 ml. За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Тироген (Thyrogen) (thyrotropin alfa) е показан за употреба заедно с изследване на серумния тиреоглобулин (Tg), със или без образно изследване с радиоiod, за откриване на остатъци от щитовидната жлеза и високодиференциран рак на щитовидната жлеза при пациенти след тиреоидектомия и на поддържаща хормонална супресивна терапия (THST).

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

Тироген (Thyrogen) (thyrotropin alfa) е индициран за претерапевтична стимулация при нискорискови пациенти след тиреоидектомия (вж. Раздел 5.1.) на поддържаща тиреоидно хормонална супресивна терапия (THST) за аблация на остатъчна тиреоидна тъкан (в комбинация) със 100 mCi (3.7 GBq) радиоактивен йод (¹³¹I).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчваната дозировка е две дози по 0.9 mg thyrotropin alfa въведени през 24 часов интервал само чрез интрамускулна инжекция.

Терапията следва да се контролира от лекари с опит в лечението на рак на щитовидната жлеза.

След разтваряне с вода за инжекции, полученият 1.0 ml разтвор (0.9 mg thyrotropin alfa) се въвежда чрез интрамускулна инжекция в седалищния мускул. Виж Раздел 6.6 за Препоръки при употреба.

За радиоiod образно изследване или аблация, въвеждането на радиоiodа следва да се направи 24 часа след последната инжекция на Тироген (Thyrogen). Скенирането следва да се направи 48 до 72 часа след въвеждането на радиоiodа.

За изследване на серумен тиреоглобулин (Tg), серумната проба следва да се вземе 72 часа след последната инжекция на Тироген (Thyrogen).



Тъй като няма данни за приложението на Тироген (Thyrogen) при деца, Тироген (Thyrogen) трябва да се прилага на деца само при изключителни обстоятелства.

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

При пациенти със значително намаление на бъбречната функция, активността на радиоиода трябва да бъде внимателно подбрана от лекар - специалист по нуклеарна медицина.

Прилагането на Тироген (Thyrogen) с изследване на серумен тиреоглобулин (Tg) за проследяване на пациенти след тиреоидектомия за високодиференциран рак на щитовидната жлеза, трябва да се прави в съответствие с общоприетите препоръки.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към говежди или човешки тиреостимулиращ хормон или към някое от помощните вещества.
- Бременност

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Тироген (Thyrogen) не трябва да се въвежда интравенозно.

Когато се използва като алтернатива на спиране на тиреоидните хормони, съчетанието от целотелесно скениране (WBS) и изследване на серумен тиреоглобулин (Tg) след въвеждане на Тироген (Thyrogen) осигурява най-високата чувствителност за откриване на остатъци от тиреоидна тъкан или рак. Възможно е да има фалшиво негативни резултати с Тироген (Thyrogen). Ако остава силно съмнение за метастатична болест, следва да се предвиди целотелесно скениране (WBS) и изследване на серумен тиреоглобулин (Tg) след спиране на тиреоидните хормони.

При 18-40% от пациентите с високодиференциран рак на щитовидната жлеза може да има антитиреоглобулинови автоантитела, които да доведат до фалшиво негативни резултати от изследването за серумен тиреоглобулин. Следователно е необходим набор за изследване както на антитиреоглобулинови автоантитела (TgAb), така и на серумен тиреоглобулин (Tg).

Ефект върху туморния растеж и/или размер:

При пациенти с рак на щитовидната жлеза са съобщени няколко случая на стимулиран туморен растеж по време на спиране на тиреоидните хормони за диагностични процедури, които са били отпадени на съпътстващото го продължително увеличение на нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH).

Съществува теоретична вероятност, че Тироген (Thyrogen), подобно на спирането на хормоните, може да води до стимулиран туморен растеж.

В клинични изпитвания с thyogronin alfa, който води до краткотрайно увеличение на серумните нива на тиреостимулиращ хормон (TSH), не е съобщен случай на туморен растеж.

Поради увеличение на нивата на TSH след приложение на Тироген (Thyrogen), пациентите с метастатичен рак на щитовидната жлеза особено на места с ограничение на пространството като главен мозък, гръбначен мозък и орбити или заболяване с инфилтриране на шията, може да имат локален оток или фокална хеморагия на мястото на метастазите, което да доведе до увеличаване на размера на тумора. Това може да доведе до остра симптоматика, която ще зависи от локализацията на тъканта т.е. хемиплегия, хемипареза, загуба на зрение и имало при пациенти с метастази в ЦНС. Препоръчва се предварително приложение на кортикостероид при пациенти, при които локално нарастване на тумора би могло да доведе до притискане на жизненоважни анатомични структури.



4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са правени формални проучвания за взаимодействие между Тироген (Thyrogen) и други лекарствени продукти. При клиничните изпитвания, не са отбелязани взаимодействия между Тироген (Thyrogen) и тиреоидните хормони трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4), когато са били въведени едновременно.

Използването на Тироген (Thyrogen) позволява радиоiod образно изследване при еутиреоидни пациенти на тиреоидно-хормонална супресивна терапия. Данните от кинетиката на радиоiodа показват, че клирънса на радиоiodа е с 50% по-голям при еутиреоидно състояние отколкото при хипотиреоидно състояние, когато бъбречната функция е намалена, и следователно води до по-малко задържане на радиоiod в тялото по време на образното изследване. Този фактор следва да се има пред вид, когато се подбира активността на радиоiodа за прилагане при образно изследване, въпреки че само доза 3.7 GBq ^{131}I активност е била проверена в изпитването за предтерапевтичната стимулация.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани изследвания на репродуктивността при животни с Тироген (Thyrogen).

Не е известно дали Тироген (Thyrogen) може да причини увреждане на плода, когато се въвежда на бременна, както и дали Тироген (Thyrogen) може да влияе на репродуктивната способност.

Поради последващото излагане на плода на въздействието на висока доза радиоактивен материал, Тироген (Thyrogen) е противопоказан при бременност. Пациентките не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известен такъв ефект.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани ефекти, счестени за свързани с приложението на Тироген (Thyrogen) и наблюдавани най-често ($\geq 0.1\%$), са били съобщени в три проспективни клинични изпитвания (N=442):

Класификация по органи и системи	Честота при пациенти	Нежелана лекарствена реакция
Стомашно-чревни нарушения	Много чести ($>10\%$):	Гадене
	Чести ($>1\% - \leq 10\%$):	Повръщане
Общи нарушения и състояния на мястото на въвеждане	Чести ($>1\% - \leq 10\%$):	Умора
	Не чести ($>0.1\% - \leq 1\%$):	Слабост, Болка в гърба, Грипоподобна болест, Повишена температура, Тръпки
Нарушения на нервната система	Чести ($>1\% - \leq 10\%$):	Главозамайване, Главоболие
	Не чести ($>0.1\% - \leq 1\%$):	Парестезия
Забелявания на кожата и подкожната тъкан	Не чести ($>0.1\% - \leq 1\%$):	Обрив, Уртикария



Съдови нарушения	Не чести (>0.1% - ≤1%):	Чувство за топлина
------------------	-------------------------	--------------------

Списък от следните нежелани ефекти, сметени за свързани с приложението на Тироген (Thyrogen), са били съобщени в опита след пускането за употреба на пазара:

Класификация по органи и системи	Честота при пациенти	Нежелана лекарствена реакция
Сърдечни нарушения	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Сърцебиене
Стомашно-чревни нарушения	Редки (>0.01% - ≤0.1%):	Гадене, Повръщане, Диария
Общи нарушения и състояния на мястото на въвеждане	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Слабост, Умора, Болка, Грипоподобна болест, Повишена температура, Тръпки
Изследвания	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Намален TSH
Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Артралгия, Миалгия
Новообразования доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. Кисти и полипи)	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Метастатична болка, Оток на тумора
Нарушения на нервната система	Редки (>0.01% - ≤0.1%): Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Главозамайване, Главоболие Тремор
Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Диспнея
Заболявания на кожата и подкожната тъкан	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Хиперхидроза, Сърбеж, Обрив, Уртикария
Съдови нарушения	Много редки (>0.001% - ≤0.01%):	Зачервяване на лицето

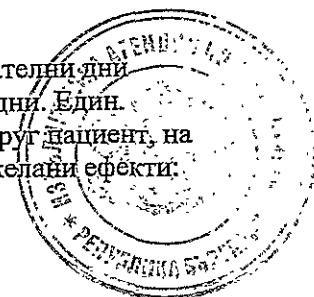
Съобщени са много редки прояви на нежелани ефекти, свързани с пътя на въвеждане включващи дискомфорт, болка, сърбеж, обрив и уртикария на мястото на интрамускулната инжекция.

Много редки случаи на хипертиреозидизъм или предсърдно мъждене са наблюдавани когато Тироген (Thyrogen) 0.9 mg е бил приложен при пациенти с наличие както на част така и на цялостна тиреоидна жлеза.

Прояви на свръхчувствителност, са били съобщени не често както в клинични изпитвания така и след пускането за употреба на пазара. Те са се състояли в уртикария, обрив, сърбеж, зачервяване на лицето и респираторни прояви и симптоми. В клинични изпитвания върху 442 пациенти, никой от пациентите не е образувал антитела към thyrotropin alfa както след еднократно така и след повторно ограничено (27 пациента) прилагане на продукта. Не може да бъде изключена появата на антитела, които да интерферират с анализаторни системи за ендогенен TSH.

4.9 Предозиране

На един възрастен пациент е приложен 0.9mg Тироген (Thyrogen) в 4 последователни дни последвано от предсърдно мъждене и смъртоносен инфаркт на миокарда след 2 дни. Един пациент, на който е приложена единична интрамускулна инжекция от 3.6 mg и друг пациент, на който е приложена единична интравенозна доза от 0.3 mg са имали следните нежелани ефекти: тежко гадене, повръщане, диария и потене.



Предлаганото лечение при случаи на свръхдозирание е възстановяване на водно-солевия баланс и би могло също да се има пред вид прилагане на антиеметик.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Тестове за функция на щитовидната жлеза.

АТС код за thyrotropin alfa: V04CJ01

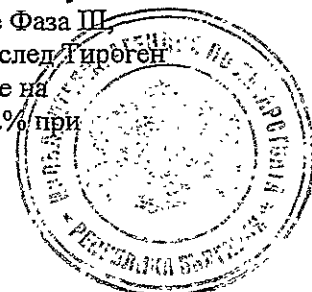
Thyrotropin alfa (рекомбинантен човешки тиреостимулиращ хормон) е хетеродимерен гликопротеин, произведен на базата на технология на рекомбинантна ДНК. Състои се от две субединици свързани с нековалентна връзка. Комплементарната ДНК (сDNA) кодира алфа-субединица от 92 аминокиселинни остатъка, съдържаща две N-свързани места за гликозилиране, и бета субединица от 118 аминокиселинни остатъка, съдържаща едно N-свързано място за гликозилиране. Има биохимични свойства, подобни на естествения човешки Тиреостимулиращ хормон (TSH). Свързването на thyrotropin alfa с TSH рецепторите върху тиреоидните епителни клетки стимулира захващането на йод и органификацията, както и синтеза и освобождаването на тиреоглобулин, трийодтиронин (T₃) и тироксин (T₄).

При пациенти с високодиференциран рак на щитовидната жлеза, се прави почти тотална или тотална тиреоидектомия. За оптималната диагноза на тиреоидни остатъци или рак както чрез образно изследване с радиоiod така и чрез изследване на тиреоглобулин и за радиоiod лечение на тиреоидни остатъци, се изискват високи нива на TSH както за стимулиране на поемането на радиоiod и освобождаването на тиреоглобулин. Стандартният подход за постигане на увеличени нива на TSH беше да се спре тиреоидно-хормоналната супресивна терапия (THST), което обикновено води до появата при пациентите на признаци и симптоми на хипотиреоидизъм. С използването на Тироген (Thyrogen) се постига необходимата TSH стимулация за поемането на йод и освобождаването на тиреоглобулин, като пациентите остават еутиреоидни на THST, избягвайки болестните прояви свързани с хипотиреоидизъм.

Диагностична употреба:

Ефикасността и безопасността на Тироген (Thyrogen) за използване при образно изследване с радиоiod съвместно с изследване на серумния тиреоглобулин за диагностициране на остатъци от щитовидна жлеза и рак бяха показани в две проучвания. При едно от проучванията, се изследваха две схеми на дозиране: две дози по 0.9 mg интрамускулно през 24 часа (0.9 mg x 2) и три дози от 0.9 mg интрамускулно през 72 часа (0.9 mg x 3). И двете схеми на дозиране бяха ефективни и нямаше статистическа разлика в сравнение със спирането на тиреоидния хормон за стимулиране на захващането на радиоiod за диагностично образно изследване. И двете схеми на дозиране доведоха до подобряване на чувствителността, точността и негативната прогностична стойност на Тироген-стимулирания тиреоглобулин самостоятелно или в комбинация с образно изследване с радиоiod, в сравнение с изследване направено при пациенти оставени на лечение с тиреоидни хормони.

В клинични изпитвания, за установяването на остатъци от тиреоидна тъкан или рак при пациенти след аблация чрез тиреоглобулинова анализаторна система с минимално ниво на откриване от 0.5 ng/ml, Тироген-стимулираните тиреоглобулинови нива от 3 ng/ml, 2 ng/ml и 1 ng/ml съответстват на тиреоглобулинови нива след спиране на тиреоидния хормон от съответно 10 ng/ml, 5 ng/ml и 2 ng/ml. При тези проучвания използването на изследване на тиреоглобулин под Тироген (Thyrogen) е доказано по-чувствително отколкото изследване на тиреоглобулин под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (TSHT). В частност при проучване Фаза III, включващо 164 пациента, процентът на откриване на тъкан с тиреоиден произход след Тироген (Thyrogen) - тиреоглобулинов тест варираше между 73-87%, докато при използване на тиреоглобулин под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (TSHT) беше 42-62% при същите стойности на границите и сравними референтни стандарти.



При 35 пациента беше потвърдена метастатична болест след лечение чрез целотелесно скениране или чрез биопсия на лимфен възел. Тироген-стимулираните тиреоглобулинови нива бяха над 2 ng/ml при всичките 35 пациента, докато тиреоглобулиновите нива под тиреоидно-хормонална супресивна терапия (THST) бяха над 2 ng/ml при 79% от тези пациенти.

Претерапевтична стимулация

В сравнително проучване включващо 60 подлежащи на оценка нискорискови пациенти, честотата на успешна аблация на тиреоидни остатъци със 100 mCi радиоiod при пациенти след тиреоидектомия за рак на щитовидната жлеза, са били сравними за пациенти лекувани след спиране на THST срещу пациенти лекувани след приложение на Тироген (Thyrogen). Пациентите в проучването бяха възрастни (>18 years), с новодиагностициран диференциран папиларен или фоликуларен рак на щитовидната жлеза, включително папиларно-фоликуларен вариант, характеризирани, основно (54 of 60), като T1-T2, NO-N1, MO (TNM класификация). Успехът от аблацията на остатъците беше оценена с радиоiod изобразяване и изследване на серумен тиреоглобулин на 8 месец след лечението. Всички 28 пациента (100%) лекувани след спиране на THST и всички 32 пациента (100%) лекувани след приложение на Тироген (Thyrogen) не са имали видимо поемане на радиоiod в ложето на щитовидната жлеза или ако е било видимо поемането в ложето на щитовидната жлеза е било <0.1% от приложената доза радиоiod. Успехът на аблацията на тиреоидни остатъци беше оценено и по критерия на Тироген-стимулирани серумни Tg нива < 2 ng/ml осем месеца преди аблацията, но само при пациенти които са били негативни за интерферирани с анти-Tg антитела. Използвайки този Tg критерий, 18/21 пациента (86%) и 23/24 пациента (96%) са имали успешна аблация на тиреоидни остатъци съответно в групата със спиране на THST и групата с приложение на Тироген (Thyrogen). Има литературни данни за по-слаб ефект от приложението на Тироген (Thyrogen) по сравнение със спиране на THST когато се използват 30 mCi. Следователно, ефикасността на Тироген (Thyrogen) с дози ¹³¹I <100 mCi не е била установена.

Качеството на живот беше значимо намалено след спирането на тиреоидно-хормоналната терапия, но се запази след двете схеми на дозиране на Тироген (Thyrogen) и при двете индикации.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Тироген (Thyrogen) беше проучена при пациенти с високодиференциран рак на щитовидната жлеза след единична интрамускулна инжекция на 0.9 mg. След инжекцията, достигнатите средни пикови (C_{max}) нива бяха 116 ± 38 mU/l и се достигаха около 13 ± 8 часа след въвеждането. Елиминационният полуживот беше 22 ± 9 часа. Основният път за отделяне на thyrotropin alfa се счита, че е бъбречен и в по-малка степен чернодробен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни са ограничени, но не показват особени рискове при използване на Тироген (Thyrogen) при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

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



6.2 Физико-химични несъвместимости

При отсъствието на проучвания за съвместимост, Тироген (Thyrogen) не трябва да се въвежда в смес заедно с други лекарствени продукти в една и съща инжекция.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Срок на годност след разтваряне

Препоръчва се разтворът на Тироген (Thyrogen) да се инжектира в рамките на три часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2°C - 8°C (в хладилник).

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка.

Полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура 2°C - 8°C на място защитено от светлина и при условия за предотвратяване на микробно замърсяване.

6.5 Данни за опаковката

Тироген (Thyrogen) се доставя в прозрачни Тип I стъклени флакони от 5 ml. Затварянето се състои от силиконизирана бутилова тапа и защитена от самоотваряне отдръпваща се капачка. Всеки флакон Тироген (Thyrogen) съдържа 1.1 mg thyrotropin alfa. След разтваряне с 1,2 ml вода за инжекции, 1,0 ml от разтвора (равен на 0.9 mg Thyrogen) се изтегля и се въвежда на пациента.

За да се осигури достатъчно обем за точно разтваряне, всеки флакон Тироген (Thyrogen) е предвиден да съдържа допълнителен обем от 0.2 ml.

Всеки флакон Тироген (Thyrogen) е само за еднократна употреба.

Обем на опаковката: един и два флакона Тироген (Thyrogen) в картонена опаковка

6.6 Препоръки при употреба

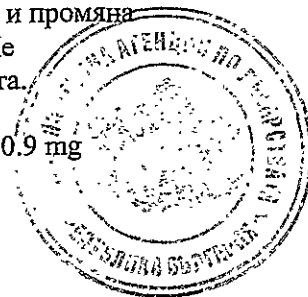
Прахът за инжекционен разтвор трябва да се разтвори с вода за инжекции. За една инжекция се изисква само един флакон Тироген (Thyrogen).

Използвайте асептична техника

Добавете 1.2 ml вода за инжекции в праха на Тироген (Thyrogen) във флакона. Завъртете съдържанието на флакона леко докато се разтвори цялото съдържимо. Не клатете разтвора. Когато прахът е разтворен, общият обем във флакона е 1.2 ml. Разтворът на Тироген (Thyrogen) има рН около 7.0.

Проверете визуално разтвора на Тироген (Thyrogen) във флакона за чужди частици и промяна на цвета. Разтворът на Тироген (Thyrogen) трябва да бъде прозрачен и безцветен. Не използвайте флакони, показващи чужди частици, помътняване или промяна на цвета.

Изтеглете 1.0 ml от разтвора на Тироген (Thyrogen) от флакона. Това се равнява на 0.9 mg thyrotropin alfa, който трябва да се инжектира.



Тироген (Thyrogen) не съдържа консерванти. Изхвърлете веднага цялото неизползвано количество.

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

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, The Netherlands

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ
20030362

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

16 Май 2003

10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

