

Upozornenie pre lekárov týkajúce sa hlásení o prítomnosti cudzorodých častíc v lieku Thyrogen® (thyrotropin alfa)

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

Súhrn

Spoločnosť Genzyme zaznamenala v priebehu rutinných kontrol kvality výskyt cudzorodých častíc vo fľaštičkách lieku Thyrogen® plnených vo výrobnom závode Allston Landing, USA. Tiež boli spoločnosti Genzyme doručené hlásenia o cudzorodých časticiach v niektorých fľaštičkách lieku od zákazníkov. Patrili sem častice z nehrdzavejúcej ocele či rôzne vlákna pochádzajúce z výrobného procesu. Cudzorodé častice môžu mať aj podobu nelatexových gumených fragmentov pochádzajúcich zo zátok fľaštičiek, ktoré do roztoku prenikajú pri prederavení zátky ihlou počas prípravy injekcie. Túto informáciu zasielame zdravotníckym pracovníkom, aby si boli vedomí možnej prítomnosti týchto cudzorodých častíc a mohli pomôcť chrániť pacientov pred ich expozíciou v priebehu aplikácie prípravku. Radi by sme tiež zdôraznili význam odporúčaní uvedených v platnom súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré sa týkajú jeho prípravy a podania. Patrí sem predovšetkým vizuálna kontrola pripraveného lieku a inštrukcie týkajúce sa nepoužívania lieku v prípade zistenia prítomnosti častíc.

Informácie o výrobe

Závod Allston Landing je jediným výrobným zariadením, v ktorom sa plnia fľaštičky lieku Thyrogen. Všetky šarže lieku sú tak označené písmenom "A" (napr. šarža A12345). Spoločnosť Genzyme na základe zaznamenaných nálezov dočasne zastavila činnosti spojené so záverečným plnením v závode Allston, aby bolo možné prijať nápravné opatrenia. V dôsledku tohto dočasného prerušenia výroby sa však neočakávajú žiadne komplikácie v zásobovaní liekom Thyrogen.

Bezpečnostné informácie

Aby sme mohli lepšie pochopiť riziko prípadného výskytu cudzorodých častíc pre pacientov, spoločnosť Genzyme spracovala prehľad bezpečnostnej databázy pre liek Thyrogen, ktorá obsahuje hlásenie všetkých nežiaducich príhod zaznamenaných spoločnosťou medzi januárom 2007 a 5. novembrom 2009. V rámci tohto prehľadu neboli zaznamenané žiadne bezpečnostné aspekty, ktoré by naznačovali, že pacienti liečení liekom Thyrogen prišli do kontaktu s cudzorodými časticami. Bezpečnostný profil lieku Thyrogen sa nemení.

Aj keď sa Thyrogen podáva intramuskulárne, zdravotnícki pracovníci majú byť obozretní a sledovať výskyt prípadných nežiaducich príhod. Ak by cudzorodé častice prenikli v infúzii do organizmu, zostali by pravdepodobne v blízkom okolí miesta aplikácie, čo by mohlo vyvolať miestne poškodenie ciev alebo reakcie v mieste vpichu ihly, ako je bolesť či podráždenie. Nežiaduce príhody lieku Thyrogen sa majú aj naďalej hlásiť, ako je obvyklé a lekári majú v záznamoch pacienta zaznačiť číslo šarže lieku.

Pokyny pre prípravu lieku

Spoločnosť Genzyme by rada zdôraznila význam pokynov pre prípravu a podanie lieku, ktoré sú uvedené v platnej informácii o lieku:

1. Dodržujte pokyny pre prípravu lieku uvedené v časti 6.6 'Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom' Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Rovnaké pokyny sú tiež uvedené na konci písomnej príbalovej informácii pre používateľov.
2. Ako je uvedené v informáciách o lieku, vždy zrakom preverte neprítomnosť cudzorodých častíc v každej fľaštičke pripraveného lieku a tiež v striekačke. **Liek nepoužite, ak zaznamenáte prítomnosť cudzorodých častíc.**
3. Ak spozorujete cudzorodé častice, oznámte to miestnemu zastúpeniu spoločnosti Genzyme v Slovenskej republike, na číslo +00421 0903 425 736.
4. Fľaštičky obsahujúce cudzorodé častice, prosím, odošlite v súlade s platnými inštrukciami miestnemu zastúpeniu spoločnosti Genzyme.

Ak budete potrebovať ďalšie informácie, obráťte sa, prosím, na miestne zastúpenie spoločnosti Genzyme, a to na e-mail ondrej.krizalkovic@genzyme.com či telefónne číslo +00421 0903 425 736.

S pozdravom,



Carlo Incerti, MD.
Vedúci R&D Europe

Príloha: Schválené SPC prípravku v národnom jazyku

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thyrogen 0,9 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka Thyrogenu obsahuje nominálnu hodnotu 0,9 mg alfa-tyreotropínu. Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka Thyrogenu 0,9 mg alfa-tyreotropínu v 1,0 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thyrogen (alfa-tyreotropín) je indikovaný na použitie s testovaním s tyreoglobulínom v sére (Tg) so zobrazením pomocou rádiojódu alebo bez neho na detekciu zvyškov štítnej žľazy a dobre diferencovaného karcinómu štítnej žľazy u pacientov po tyreoidektómii, ktorí sú na hormonálnej supresívnej terapii (THST).

Pacienti s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy a s nízkym rizikom, ktorí majú nedetegovateľné hladiny Tg pri THST a nedochádza u nich k zvýšeniu sérových hladín Tg po stimulácii rh TSH, môžu byť kontrolovaní vyšetrením hladín Tg stimulovaných rh TSH.

Thyrogen (alfa-tyreotropín) je určený na pred-terapeutickú stimuláciu u nízko-rizikových (pozri časť 5.1) pacientov po tyroidektómii nastavených na hormonálnu supresívnu terapiu (THST) z dôvodu ablácie zvyškového tyroidálneho tkaniva (v kombinácii) so 100 mCi (3,7 GBq) rádioaktívnym jódom (¹³¹I).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim sú dve dávky 0,9 mg alfa-tyreotropínu podaného v 24 hodinových intervaloch len intramuskulárnou injekciou.

Na liečbu musia dohliadať lekári so skúsenosťami s liečbou karcinómu štítnej žľazy.

Spôsob podávania

Po rekonštitúcii s vodou na injekciu sa podá 1,0 ml roztoku (0,9 mg alfa-tyreotropínu) intramuskulárnou injekciou do gluteálneho svalu. Pokyny na manipuláciu si pozrite v časti 6.6.

Na zobrazenie alebo abláciu pomocou rádiojódu sa rádiojód podá po 24 hodinách po poslednej injekcii Thyrogenu. Diagnostická scintigrafia sa má vykonať po 48 – 72 hodinách po podaní rádiojódu, zatiaľ čo scintigrafia po ablácii sa môže odložiť o niekoľko dní, čím sa aktivita pozadia zníži.

Na podrobné diagnostické vyšetrenie sérového tyreoglobulínu (Tg) sa vzorka séra odoberie po 72 hodinách po poslednej injekcii Thyrogenu.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na nedostatok údajov o použití Thyrogenu u detí sa Thyrogen podáva deťom len za mimoriadnych okolností.

Geriatrická populácia

Výsledky kontrolovaných klinických skúšaní nevykazujú žiadne rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku Thyrogen medzi dospelými pacientmi mladšími ako 65 rokov a staršími ako 65 rokov, pokiaľ bol Thyrogen používaný na diagnostické účely.

Nie je potrebné žiadne upravovanie dávky u starších pacientov (pozrite časť 4,4).

Osobitné skupiny populácie

Použitie Thyrogenu u pacientov so zníženou funkciou pečene nevyžaduje špeciálny zreteľ.

Informácie z postmarketingového sledovania ako aj publikované údaje poukazujú na to, že eliminácia Thyrogenu je signifikantne pomalšia u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek zaradených do dialyzačného programu v dôsledku predĺženej elevácie hladiny TSH ešte niekoľko dní po liečbe. Môže to viesť k zvýšenému riziku bolesti hlavy a nevoľnosti. Neexistujú štúdie o alternatívnom dávkovaní Thyrogenu u pacientov v terminálnom štádiu obličkového zlyhania, určujúce redukciu dávky v tejto skupine pacientov.

U pacientov s významným poškodením funkcie obličiek musí aktivitu rádiojódu starostlivo zvoliť lekár špecializovaný v odbore nukleárna medicína.

Použitie Thyrogenu s vyšetrením Tg pri sledovaní pacientov po tyroidektómii pre dobre diferencovaný karcinóm štítnej žľazy musí byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na hovädzí alebo ľudský tyreotropný hormón alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku.
- Gravidita.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Thyrogen sa nesmie podať intravenózne.

Ak sa použije ako alternatíva k vysadeniu hormónu štítnej žľazy, potom kombinácia vyšetrenia celotelovou scintigrafiou (whole body scintigraphy –WBS) a Tg po podaní Thyrogenu zaisťuje najvyššiu citlivosť detekcie zvyškov štítnej žľazy alebo karcinómu štítnej žľazy. Po podaní Thyrogenu sa môžu vyskytnúť falošne negatívne výsledky. Ak existuje značné podozrenie, že metastatické ochorenie pretrváva, má sa zvážiť stiahnutie WBS a Tg vyšetrenia.

Prítomnosť autoprotilátok proti Tg sa dá očakávať u 18 – 40 % pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy a môže spôsobovať falošne negatívne výsledky pri stanovení sérového Tg. Je preto potrebné robiť analýzu protilátok proti TgAb aj Tg.

Je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika používania lieku Thyrogen u vysoko rizikových starších pacientov, ktorí majú ochorenie srdca (napr. chlopňové ochorenie srdca, kardiomaopatiu, ochorenie koronárnych srdcových ciev, predchádzajúcu alebo aktuálnu tachyarytmiu) a nepodstúpili tyreoidektómiu.

Účinnok na rast nádoru a/alebo jeho veľkosť:

U pacientov s rakovinou štítnej žľazy bolo počas odobratia tyreoidálnych hormónov pre diagnostické postupy hlásených niekoľko prípadov stimulovaného rastu tumoru, ktoré boli prisudzované následnému prolongovanému zvýšeniu hladín hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Existuje teoretická možnosť, že Thyrogen, podobne ako vynechanie tyreoidálneho hormónu môže viesť k stimulácii rastu nádoru. V klinických štúdiách s alfa-tyreotropínom, ktorý vedie ku krátkodobému vzostupu sérových hladín TSH, nebol popísaný žiaden prípad rastu tumoru.

Vzhľadom k zvýšeniu hladín TSH po podaní Thyrogenu pacientom s metastázujúcim karcinómom štítnej žľazy do uzavretých priestorov, ako je mozog, miecha a očníca, alebo pri chorobe infiltrujúcej krk, môže dôjsť k lokálnemu edému alebo ohniskovému krvácaniu v mieste týchto metastáz, čo vedie k zväčšeniu veľkosti nádoru. To môže viesť k akútnym symptómom, ktoré závisia na anatomickej lokalizácii tkaniva. U pacientov s metastázami do CNS sa napr. vyskytli hemiplégia, hemiparéza či strata zraku. Odporúča sa zväziť liečbu kortikosteroidmi pred podaním Thyrogenu u pacientov, u ktorých môže lokálna expanzia nádoru ohroziť životne dôležité anatomicke štruktúry.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa formálne interakčné štúdie medzi Thyrogenom a ďalšími liekmi. V klinických štúdiách nebola pozorovaná interakcia medzi Thyrogenom a hormónmi štítnej žľazy trijódtyronínom (T₃) a tyroxínom (T₄), ak boli podávané súčasne.

Použitie Thyrogenu umožňuje vykonávať zobrazovacie vyšetrenia s rádiojódom, ak sú pacienti eutyroidní alebo liečení hormonálnou supresiou štítnej žľazy. Údaje o kinetike rádiojódu ukazujú, že klírens rádiojódu je približne o 50 % vyšší u eutyroidných pacientov než u pacientov v hypotyreóznom stave, kedy je znížená funkcia obličiek, čo vedie k menšej retencii rádiojódu v tele v čase zobrazovania. Tento faktor by sa mal brať do úvahy pri výbere aktivity rádiojódu na použitie pri rádiojódom zobrazovaní, hoci bola testovaná len 3,7 GBq¹³¹I aktivita v skupine s pred-terapeutickou stimuláciou.

4.6 Gravidita a laktácia

S Thyrogenom neboli robené reprodukčné štúdie na zvieratách.

Nie je známe, či Thyrogen môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podá tehotnej žene alebo či Thyrogen môže ovplyvniť reprodukčnú kapacitu.

Thyrogen v kombinácii s diagnostickou celotelovou scintigrafiou s použitím rádiojódu je kontraindikovaný v gravidite z dôvodu výslednej expozície plodu vysokým dávkam rádioaktívneho materiálu. Pacientky nesmú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nevoľnosť a zvracanie, ktoré sa vyskytujú približne u 11% a 6% pacientov.

V prvej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky pozorované v troch prospektívnych klinických štúdiách (n = 442), a ktoré boli považované za súvisiace s liečbou a vyskytovali sa u viac ako 1 z 1000 pacientov ($\geq 0,1\%$).

V druhej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené spoločnosti Genzyme po uzavretí procesu schvaľovania lieku Thyrogen. Za tabuľkami nasleduje popis niektorých ďalších vedľajších účinkov. V každej skupine početnosti výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Výskyt u pacientov	Nežiaduca lieková reakcia
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté ($> 1/10$):	Nauzea
	Časté ($> 1/100$ až $\leq 1/10$):	Vracanie
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Časté ($> 1/100$ až $\leq 1/10$):	Únava
	Menej časté ($> 1/1000$ až $\leq 1/100$):	Ochorenie podobné chrípke, asténia, pyrexia, rigor, bolesti chrbta
Poruchy nervového systému	Časté ($> 1/100$ až $\leq 1/10$):	Závraty, bolesti hlavy
	Menej časté ($> 1/1000$ až $\leq 1/100$):	Parestézie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté ($> 1/1000$ až $\leq 1/100$):	Žihľavka, vyrážka
Cievne poruchy	Menej časté ($> 1/1000$ až $\leq 1/100$):	Pocit horúčavy

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky, ktoré boli považované za súvisiace s liečbou Thyrogenom:

Trieda orgánových systémov	Výskyt u pacientov	Nežiaduca lieková reakcia
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Palpitácie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé ($> 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000\ %$):	Vracanie, nauzea, hnačka
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Chrípkové ochorenie, asténia, pyrexia, rigor, bolesti, únava
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Znížené THS
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Artralgie, myalgie
Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Opuch novotvaru, metastatické bolesti
Poruchy nervového systému	Zriedkavé ($> 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000\ %$):	Závraty, bolesti hlavy
	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Tras
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Dyspnoe
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Žihľavka, vyrážka, pruritus, hyperhydróza,
Cievne poruchy	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$):	Návaly horúčavy

Veľmi zriedkavo boli hlásené manifestácie nežiaducich účinkov súvisiacich s cestou podania, ako je dyskomfort, bolesti, svrbenie, vyrážka a žihľavka v mieste vpichu intramuskulárnej injekcie.

Boli pozorované veľmi vzácne prípady hypertyroidizmu alebo atriálnej fibrilácie, ak bol Thyrogen 0,9 mg podaný pacientom, u ktorých bola prítomná buď čiastočná alebo kompletná štítna žľaza.

V klinických štúdiách po uvedení lieku na trh boli zriedkavo hlásené prejavy precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňali žihľavku, vyrážku, svrbenie, začervenanie a respiračné príznaky a prejavy. V klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo 442 pacientov, sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti alfa-tyreotropínu po jeho jednorazovom či opakovanom obmedzenom (27 pacientov) použití. Výskyt protilátok, ktoré by mohli interferovať s analýzami endogenného TSH nie je možné vylúčiť.

4.9 Predávkovanie

Údaje o vystavení dávke vyššej ako odporúčanej sú obmedzené na klinické štúdie a špeciálny program liečby. U troch pacientov v klinických štúdiách a jedného v špeciálnom programe liečby boli pozorované symptómy po podaní dávok Thyrogenu vyšších ako sú odporúčané. U dvoch pacientov sa prejavila nauzea po dávke 2,7 mg i.m. a u jedného z týchto pacientov bola sprevádzaná slabosťou, závratmi a bolesťami hlavy. U tretieho pacienta sa prejavila nauzea, zvracanie a návaly horúčavy po dávke 3,6 mg i.m.. V špeciálnom programe liečby u 77-ročného pacienta s metastazujúcim nádorovým ochorením štítnej žľazy a ktorý nepodstúpil tyreoidektómiu sa po 4 dávkach Thyrogenu 0,9 mg v priebehu 6 dní prejavila atriálna fibrilácia, zlyhanie srdca a fatálny infarkt myokardu o dva dni neskôr. U ďalšieho pacienta zahrnutého v klinickej štúdiu, sa prejavili symptómy po podaní Thyrogenu intravenózne. Tomuto pacientovi bola podaná jednorázová dávka 0,3 mg i.v. a po 15 minútach sa u neho prejavila ťažká nauzea, vracanie, diaforéza, hypotenzia a tachykardia.

V prípade predávkovania spočíva navrhovaná liečba v opakovanom nastavení rovnováhy tekutín a v podávaní antiemetík.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny predného laloku hypofýzy a analógy, ATC kód: H01AB01

Alfa-tyreotropín (rekombinantný ľudský tyreotropný hormón) je heterodimerický glykoproteín vyrábaný rekombinantnou DNA technológiou. Je zložený z dvoch nekovalentne spojených podjednotiek. cDNA kódujúcich pre alfa podjednotku rezíduá 92 aminokyselín, ktoré obsahujú dve N-spojené miesta glykozylácie a pre beta podjednotku rezíduá 118 aminokyselín, ktoré obsahujú jedno N-spojené miesto glykozylácie. Má porovnateľné biochemické vlastnosti ako prirodzený ľudský tyreotropný hormón (TSH). Vazba alfa-tyreotropínu na receptory TSH na epiteliálnych bunkách štítnej žľazy stimuluje absorpciu a organifikáciu jódu a syntézu a uvoľňovanie tyreoglobulínu, trijódotyronínu (T₃) a tyroxínu (T₄).

U pacientov s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy sa vykoná čiastočná alebo totálna tyreoidektómia. Na optimálnu diagnózu zvyškov štítnej žľazy, alebo karcinómu zobrazovacou metódou s použitím rádiojódu alebo vyšetrením hladiny tyreoglobulínu a/alebo uvoľňovanie na terapiu zvyškov štítnej žľazy pomocou rádiojódu je nutná vysoká hladina TSH, ktorá by stimulovala buď absorpciu rádiojódu alebo uvoľňovanie tyreoglobulínu. Štandardný prístup na získanie vysokých hladín TSH je vysadiť pacientom hormonálnu supresívnu terapiu štítnej žľazy (THST), ktorá obvykle spôsobuje u pacientov príznaky a prejavy hypotyreózy. Pri použití prípravku Thyrogen sa dosiahne stimulácia TSH potrebná pre absorpciu rádiojódu a uvoľňovanie tyreoglobulínu, zatiaľ čo pacient zostáva eutyroidný na THST, a tým sa zabráni morbidite spojenej s hypotyreózou.

Diagnostické použitie

Účinnosť a bezpečnosť Thyrogeneru pri použití so zobrazovacím vyšetrením pomocou rádiojódu spolu s vyšetrením hladiny tyreoglobulínu na diagnózu zvyškov štítnej žľazy a karcinómu bola preukázaná v dvoch štúdiách. V jednej štúdii boli hodnotené dva dávkovacie režimy: 0,9 mg intramuskulárne každých 24 hodín spolu v dvoch dávkach (0,9 mg x 2) a 0,9 mg intramuskulárne každých 72 hodín spolu v 3 dávkach (0,9 mg x 3). Oba dávkovacie režimy boli účinné a štatisticky sa nelíšili od vysadenia hormónov štítnej žľazy pri stimulácii absorpcie rádiojódu pre diagnostické zobrazovacie vyšetrenie. Oba dávkovacie režimy zlepšili senzitivitu, presnosť a negatívnu prediktívnu hodnotu Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu samotného alebo v kombinácii so zobrazovacím vyšetrením pomocou rádiojódu v porovnaní s vyšetrením urobeným u pacientov, ktorým boli ponechané hormóny štítnej žľazy.

V klinických štúdiách hodnotiacich detekciu zvyškov štítnej žľazy alebo karcinómu u pacientov po ablácii štítnej žľazy pomocou analýzy tyreoglobulínu s nižším limitom detekcie 0,5 ng/ml, hladiny Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu 3 ng/ml, 2 ng/ml a 1 ng/ml odpovedali hladinám tyreoglobulínu po vysadení hormónov štítnej žľazy 10 ng/ml, 5 ng/ml, resp. 2 ng/ml. V týchto štúdiách bolo zistené, že vyšetrenie hladín tyreoglobulínu pri podaní Thyrogeneru bolo senzitívnejšie než vyšetrenie hladín tyreoglobulínu pri TSHT. Konkrétne v štúdii fázy III, ktorej sa zúčastnilo 164 pacientov sa pomer detekcie tkaniva štítnej žľazy po vyšetrení hladiny tyreoglobulínu po podaní Thyrogeneru pohybovala medzi 73 – 87 %, zatiaľ čo pri vyšetrení hladiny tyreoglobulínu u pacientov na TSHT bol tento pomer medzi 42 – 62 %, pri rovnakých limitných hodnotách a porovnateľných referenčných štandardoch.

Metastázy boli potvrdené u 35 pacientov snímaním po liečbe alebo biopsiou lymfatických uzlín. U všetkých 35 pacientov boli hladiny Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu nad 2 ng/ml, zatiaľ čo hladiny tyreoglobulínu u pacientov na TSHT boli nad 2 ng/ml u 79 % týchto pacientov.

Pred-terapeutická stimulácia

V porovnávacej štúdii zahŕňajúcej 60 vyhodnotiteľných nízko-rizikových pacientov, bola miera úspešnej ablácie tyroidálnych zvyškov pomocou 100 mCi rádiojódu u pacientov s rakovinou štítnej žľazy porovnateľná s pacientmi liečenými po ukončení THST voči pacientom liečeným po podaní Thyrogeneru. Sledovaní pacienti boli dospelí (> ako 18 rokov) s novo diagnostikovaným diferencovaným papilárnym alebo folikulárnym karcinómom štítnej žľazy, vrátane papilárno-folikulárnej formy, charakterizovanej, predovšetkým (54 zo 60) ako T1-T2, NO-N1, MO (TNM klasifikácia). Úspešnosť odňatia zvyškov sa posudzovala zobrazovaním pomocou rádiojódu a vyšetrením hladiny tyreoglobulínu 8 mesiacov po liečbe. U všetkých 28 pacientov (100%) ošetrovaných po ukončení THST a u všetkých 32 pacientov (100%) ošetrovaných po podávaní prípravku Thyrogen sa buď neprejavila viditeľná absorpcia rádiojódu v lôžku štítnej žľazy, alebo dosahovala <0,1% podanej aktivity rádiojódu. Úspešnosť odňatia zvyškov štítnej žľazy sa posudzovala aj podľa kritéria, či osem mesiacov po odňatí je hladina Tg v sére po stimulácii Thyrogenom <2 ng/ml; toto sa však týka len pacientov, ktorí boli negatívni pokiaľ ide o rušivé protilátky voči Tg. Podľa tohto kritéria došlo k úspešnému odňatiu zvyškov štítnej žľazy u 18 z 21 pacientov (86%) v skupine s ukončenou THST a u 23 z 24 pacientov (96%) v skupine s podávaním prípravku Thyrogen. Existujú dôkazy z literatúry o nižšej účinnosti podávania Thyrogeneru v porovnaní s ukončením užívania THST pri použití 30 mCi. Preto nebola účinnosť Thyrogeneru stanovovaná pri dávkach ^{131}I < 100 mCi.

Kvalita života bola po vysadení hormónov štítnej žľazy významne znížená, zostávala však rovnaká pri oboch dávkovacích režimoch a pri oboch indikáciách s Thyrogenom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Thyrogenu bola študovaná u pacientov s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy po jednorazovej intramuskulárnej injekcii 0,9 mg. Po injekcii bola priemerná vrcholová (C_{max}) hladina 116 ± 38 mU/l a vyskytla sa približne po 13 ± 8 hodinách po podaní. Eliminačný polčas bol 22 ± 9 hodín. Za hlavnú cestu eliminácie alfa-tyreotropínu sa pokladajú obličky a v menšom rozsahu pečeň.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje sú obmedzené, avšak nebolo zistené špeciálne riziko pre človeka pri použití Thyrogenu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa Thyrogen nesmie miešať s inými liekmi v rovnakej injekcii.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky
3 roky

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii

Odporúča sa, aby sa roztok Thyrogenu podal do troch hodín.

Rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať po dobu až 24 hodín pri teplote $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$, chránený pred svetlom a mikrobiálnou kontamináciou.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky 5 ml zo skla typu I. Uzáver sa skladá zo silikonizovanej butylovej zátky s otočným viečkom odolným proti manipulácii. Každá liekovka obsahuje 1,1 mg alfa-tyreotropínu. Po rekonštitúcii s 1,2 ml vody na injekciu sa odoberie 1,0 ml roztoku (rovná sa 0,9 mg Thyrogenu) a podá sa pacientovi.

V každej injekčnej liekovke Thyrogenu je nadbytok 0,2 ml, čím sa poskytne dostatočný objem na presné dávkovanie lieku.

Veľkosť balenia: 1 alebo 2 injekčné liekovky Thyrogenu v obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok na injekčný roztok sa musí rekonštituovať vodou na injekciu. Na injekciu je treba len jedna injekčná liekovka Thyrogenu. Každá injekčná liekovka Thyrogenu je určená len na jedno použitie.

Použitie aseptickkej techniky

K prášku v injekčnej liekovke s Thyrogenom pridajte 1,2 ml vody na injekciu. Na rozpustenie látky používajte jemný krúživý pohyb. Roztokom netrepte. Po rozpustení prášku je v liekovke celkový objem lieku 1,2 ml. Roztok Thyrogenu má pH približne 7,0.

Roztok Thyrogenu skontrolujte vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok Thyrogenu musí byť číry a bezfarebný. Nepoužite injekčné liekovky, ktoré obsahujú cudzorodé častičky, zákal alebo majú zmenenú farbu.

Z injekčnej liekovky s liekom odoberte 1,0 ml roztoku Thyrogenu. Toto množstvo zodpovedá 0,9 mg alfa-tyreotropínu, ktorý sa má podať injekčne.

Thyrogen neobsahuje konzervačné látky. Nepoužitý roztok ihneď zlikvidujte. Žiadne zvláštne požiadavky.

Roztok Thyrogenu sa má podať do troch hodín po rekonštitúcii, avšak roztok Thyrogenu zostane chemicky stabilný až 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (pri 2 °C až 8 °C) a chráni proti svetlu. Je dôležité upozorniť, že mikrobiologická bezpečnosť závisí na aseptických podmienkach počas prípravy roztoku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia: 9. marec 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2009