

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THYROGEN 0,9 mg/1,08 ml IM Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir THYROGEN flakonu 0.9 mg tirotropin alfa içerir. Rekonstitüsyon sonrası, her bir THYROGEN flakonu 0.9 mg tirotropin alfa / 1 ml içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik monohidrat.....1.4 mg
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat..... 3.7 mg
Sodyum klorür.....2.4 mg
Mannitol.....36 mg
Diğer yardımcı maddeler için (bkz: bölüm 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz
Beyaz, beyazımsı liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

THYROGEN (tirotropin alfa); tiroidektomi geçirmiş ve tiroid hormon baskılama tedavisi (THST) almakta olan hastalarda iyi differansiye tiroid kanseri ve tiroid kalıntılarının saptanmasında, radyoiyot görüntüleme ile birlikte kullanılan serum tiroglobulin (Tg) ölçümünde veya sadece serum Tg testinde kullanılması endikedir.

THST'de saptanamayan düzeyde Tg seviyelerine sahip ve rh (rekombinant insan) TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) ile uyarılmış Tg seviyelerinde artış göstermeyen düşük riskli hastalar, rhTSH uygulaması ile uyarılan Tg seviyelerinin değerlendirilmesiyle takip edilebilir.

THYROGEN (tirotropin alfa) tiroid hormon baskılama tedavisi (THST) almakta olan tiroidektomi cerrahisi geçirmiş düşük riskli (bkz: bölüm 5.1) hastalarda tiroid dokusu kalıntılarının 30 mCi (1.1 GBq) -100 mCi (3.7 GBq) radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi öncesinde TSH stimülasyonunu sağlamak için kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, tiroid kanseri konusunda deneyimli doktorların gözetimi altında uygulanmalıdır.

Tavsiye edilen doz, sadece intramusküler enjeksiyon yolu ile 24 saat arayla uygulanan iki doz 0.9 mg tirotropin alfa'dır.

Uygulama şekli:

Enjeksiyonluk su ile çözüldükten sonra, 1.0 ml çözelti (0.9 mg tirotropin alfa) kalça kasına intramusküler enjeksiyonla uygulanır (bkz: bölüm 6.6. Kullanma Talimatı).

Radyoiyot ile görüntüleme veya ablasyon için, radyoiyot son THYROGEN enjeksiyonundan 24 saat sonra verilmelidir. Tanısal sintigrafi radyoiyot uygulamasından 48-72 saat sonra uygulanmalıdır, ablasyon sonrası sintigrafi ise arka plan aktivitesinde azalmayı saptamak için birkaç gün geciktirilebilir.

Tanısal serum tiroglobulin (Tg) izlem testi için, serum örneği son THYROGEN enjeksiyonundan 72 saat sonra alınmalıdır. İyi differansiye olmuş tiroid kanserli hastalarda tiroidektomi sonrası izlemede Tg testiyle birlikte THYROGEN uygulaması resmi kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Pazarlama sonrası araştırmalar ve yayınlar, THYROGEN'in eliminasyonunun diyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda (ESRD) anlamlı olarak daha yavaş olması sonucunda, tedavi sonrası birkaç gün için TSH seviyelerinin yüksek seyrettiğini göstermiştir. Bu baş ağrısı ve bulantı riskini arttıran bir nedendir. ESRD'li hasta popülasyonunda THYROGEN'in dozunu azaltmaya rehberlik edecek bir alternatif doz protokolüne yönelik çalışmalar yoktur.

Şiddetli (ciddi) renal bozukluğu olan hastalarda, radyoiyot dozu nükleer tıp uzmanı hekim tarafından dikkatlice belirlenmelidir.

Azalmış karaciğer fonksiyonu olan hastalardaki THYROGEN kullanımını özel önlem gerektirmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

THYROGEN'in çocuklarda kullanımına ait veri bulunmaması nedeniyle, THYROGEN çocuklara sadece özel şartların olduğu istisnai durumlarda verilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, tanısal amaçla kullanılan THYROGEN'in etkililiğinde ve güvenliliğinde, 65 yaşından genç ve yaşlı hastalar arasında bir fark bulunmadığını göstermiştir.

Yaşlı hastalarda kullanımda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz: bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bovin veya insan tiroid stimülan hormonlarına veya bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Gebelik (bakınız bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

THYROGEN intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

Tiroid hormon kullanımının kesilmesine alternatif olarak kullanıldığında, THYROGEN uygulamasından sonra yapılan tüm beden sintigrafisi ve Tg testi kombinasyonu, kanser veya tiroid kalıntılarının tespitinde en yüksek duyarlılığı sağlar. THYROGEN ile yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Eğer metastatik hastalığın devamını gösteren yüksek düzeyde şüphe varsa, kesilmiş olan tüm beden sintigrafisi ve Tg testlerinin doğrulama (teyid) amaçlı olarak yapılması düşünülmelidir.

Tg oto-antikörlerinin, diferansiye (farklılaşmış) tiroid kanserli hastaların %18 - 40'ında bulunması beklenebilir. Bu durum yanlış negatif serum Tg ölçümlerine sebep olabilir. Bu nedenle hem TgAb hem de Tg değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir.

Tiroidektomi cerrahisi uygulanmamış ve kalp hastalığı bulunan (kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı ve arityal fibrilasyonu kapsayan önceden veya mevcut taşiaritmi) yüksek riskli yaşlı hastalarda THYROGEN uygulaması için yarar-risk ilişkilerinin dikkatli bir şekilde hesaplanması gerekmektedir.

THYROGEN'in, hala sağlıklı tiroid doku kalıntısı olan hastalara verildiğinde, serum tiroid hormonu konsantrasyonunda geçici fakat önemli yükselmeye neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, önemli ölçüde tiroid doku kalıntısı olan hastalar için dikkatli bireysel risk-fayda değerlendirmesi önem taşımaktadır.

Düşük doz radyoyot kullanımı ile ilgili uzun dönem çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

Tümör gelişimi ve/veya büyüklüğü üzerine etkisi

Tiroid kanserli hastalarda, bir kaç vakada tiroid hormonlarının tanısal amaçla kesilmesinin sonucunda TSH (tiroid stimulan hormon) seviyesinin uzun süreli yükselmesi ile ilişkili olarak tümör büyümesinin uyarıldığı bildirilmiştir. Tiroid hormonları gibi, THYROGEN'in kesilmesinin tümör gelişimini uarması teorik olarak olasıdır. Serum TSH seviyelerinde kısa süreli yükselişlere neden olan tirotropin alfa ile yapılan klinik çalışmalarda tümör büyümesi olan herhangi bir vaka bildirilmemiştir.

Özellikle beyin, spinal kord, göz çukuru gibi kapalı bölgelerdeki veya boyna nüfuz eden metastatik tiroid kanseri olan hastalarda THYROGEN uygulaması sonrası TSH seviyelerinin yükselişinden dolayı, bu metastazların olduğu yerlerde tümör büyüklüğünün artması ile sonuçlanan lokal ödem veya fokal hemoraji görülmüştür. Bu durum dokunun anatomik konumuna bağlı olarak (örn; MSS metastazlı hastalarda görülen hemipleji, hemiparezi, görme kaybı) akut semptomlara yol açar. THYROGEN uygulaması sonrasında ayrıca larinks ödemi, trakeotomi gerektiren solunum sıkıntısı ve metastaz olan bölgede ağrı bildirilmiştir. Lokal tümör büyümesinin yaşamsal anatomik yapıyı tehlikeye atabileceği hastalarda, kortikosteroidlerle ön tedavinin düşünülmesi tavsiye edilmektedir.

THYROGEN'in bazı yardımcı maddeleri hakkında önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün her enjeksiyonda 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içermektedir, yani aslında "sodyumdan fakir"dir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

THYROGEN ve diğer ilaçlar arasında formal etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda eşzamanlı uygulanan tiroid hormonları, triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) ile THYROGEN arasında etkileşim gözlenmemiştir.

THYROGEN kullanımı, hastalar tiroid hormon supresyon tedavisinde, ötiroidi durumundayken radyoiyot ile görüntülemeye izin vermektedir. Radyoiyot kinetiği ile ilgili veriler, renal fonksiyon azaldığında, radyoiyot klerensinin, ötiroid durumda, hipotiroid durumuna göre yaklaşık olarak % 50 daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu da görüntüleme sırasında, vücutta daha az radyoiyot birikmesi ile sonuçlanır. Bu faktör, radyoiyotla görüntüleme için kullanılan radyoiyotun etkinliğini seçerken göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

THYROGEN kullanmakta olan doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlar, uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanarak gebelikten korunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

THYROGEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

THYROGEN ile deney hayvanlarında üreme çalışmaları yapılmamıştır.

THYROGEN'in gebelerde uygulandığında fetal zarar verip vermeyeceği veya THYROGEN'in üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

THYROGEN ile tüm vücut sintigrafisi sırasındaki diagnostik radyoiyot kombinasyonu, fötusun yüksek doz radyoaktif maddeye maruz kalması nedeni ile hamilelikte kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Tirotropin alfa veya metabolitlerinin insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebek için risk dışlanamaz. THYROGEN emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

THYROGEN'in üreme kapasitesi üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanabilme yeteneği üzerine yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. THYROGEN kullanımı ile ilişkili olarak, baş dönmesi ve baş ağrısı bildirildiğinden dolayı THYROGEN araç kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1.000 ila $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

En yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkiler bulantı ve baş ağrısıdır ve sırasıyla hastaların yaklaşık olarak %12 ve %7'sinde görülmüştür.

Tabloda bahsi geçen istenmeyen etkiler, altı prospektif klinik çalışmadaki (N=481) istenmeyen etkileri ve THYROGEN'in ruhsatlandırılmasından sonra Genzyme'a bildirilen istenmeyen etkileri bir arada sunmaktadır.

Her sıklık grubunun içerisinde, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyetlerine göre sıralanarak sunulmuştur.

Sistem Sınıfı	Organ	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan (≥ 1.000 ila $< 1/100$)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar					neoplazma, şişlik, metastatik ağrı
Sinir sistemi hastalıkları			sersemlik hali, baş ağrısı, parestezi		Titreme, inme
Kardiyak hastalıkları					çarpıntı
Vasküler hastalıkları				sıcaklık hissi	al basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları					nefes darlığı
Gastrointestinal hastalıkları		mide bulantısı	kusma ishal		

Deri ve deri altı doku hastalıkları			kurdeşen (ürtiker), döküntü	kaşıntı, aşırı terleme
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				eklem ağrısı, kas ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		yorgunluk güçsüzlük	grip benzeri hastalıklar, ateş, rigor, sırt ağrısı	intramusküler enjeksiyon yerinde rahatsızlık, ağrı, kaşıntı, döküntü ve ürtiker
Araştırmalar				TSH azalması

Tiroid bezinin tamamı veya bir bölümü bulunan, 0.9 mg THYROGEN uygulanmış hastalarda çok seyrek hipertiroidizm veya atriyal fibrilasyon vakaları gözlenmiştir.

Klinik ve pazarlama sonrası durumlarında yaygın olmayan hipersensitivite göstergeleri bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar ürtiker, döküntü, kaşıntı, al basması ve solunumla ilgili bulgu ve semptomlardır.

481 hastayı içeren klinik çalışmalarda, tek doz veya sınırlandırılmış tekrar (27 hasta) kullanımı sonrası, hiçbir hastada tirotropin alfaya karşı antikor gelişimi olmamıştır. Endojen TSH analizlerini etkileyen antikorlar belirmesi dışlanamaz.

THYROGEN tedavisi sonrasında, kalan tiroid dokusunda büyüme veya metastazlar oluşabilir. Bu durum, dokunun anatomik yerleşimine göre akut semptomlar oluşturabilir. Örneğin, merkezi sinir sistemi metastazları olan hastalarda hemipleji, hemiparezi ve görme kaybı oluşmuştur. Ayrıca, THYROGEN uygulamasından sonra gırtlakta ödem, trakeotomi gerektiren solunum sıkıntıları ve metastaz bölgesinde ağrı da bildirilmiştir. Lokal tümör genişlemesi hayati anatomik yapıları riske atabilecek hastalarda kortikosteroidlerle ön tedavi tavsiye edilmektedir.

Dünya genelinde pazarlama sonrası deneyimlerde, kadınlarda çok seyrek olarak inme raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı

Klinik çalışmalarda, tavsiye edilen dozun üzerinde maruz kalma verileri ve özel bir tedavi programı sınırlıdır. Klinik çalışmalardaki üç hastada ve özel tedavi programındaki bir hastada, tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozda THYROGEN alındıktan sonra semptomlar gözlenmiştir. İki hastada 2.7 mg i.m. doz sonrası bulantı ve bu hastaların birinde buna eşlik eden baş ağrısı, sersemlik ve yorgunluk görülmüştür. Üçüncü hastada 3.6 mg i.m.

THYROGEN uygulaması sonrası bulantı, kusma ve sıcak basması görülmüştür. 6 gün boyunca 4 doz 0.9 mg THYROGEN verilmiş tiroidektomi cerrahisi uygulanmamış metastatik tiroid kanseri olan 77 yaşındaki bir hastada yapılan özel tedavi programında, 2 gün sonra artrial fibrilasyon, kardiyak dekompanyasyon ve terminal miyokart enfarktüsü gelişmiştir.

Klinik çalışmaya kaydolun ilave bir hastada, intravenöz olarak THYROGEN verilişinden sonra bazı semptomlar görülmüştür. Bu hasta 0.3 mg tek doz intravenöz bolus THYROGEN almıştır ve 15 dakika sonra ciddi bulantı, kusma, diaforesiz, hipotansiyon ve taşikardi gözlenmiştir.

Aşırı doz vakalarında önerilen tedavi sıvı dengesinin yeniden kurulmasıdır. Ayrıca bir antiemetik uygulaması da düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

ATC kodu : H01AB01

Farmakoterapotik grup : Anterior Hipofiz Lobu Hormonları ve Analogları

Tirotropin alfa (rekombinant human tiroid stimulan hormon) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen heterodimerik glikoproteindir ve iki adet kovalent olmayan bağlarla bağlanmış alt birimlerden oluşmaktadır. Bunlardan 92 amino asit kalıntısı içeren alfa alt birimi iki N-bağlı glikozilasyon bölümü, 118 rezidü içeren beta alt birimi ise bir N-bağlı glikozilasyon bölümünden oluşmaktadır. Tirotropin, alfa doğal insan tiroid stimulan hormonu (TSH) ile karşılaştırılabilir biyokimyasal özelliklere sahiptir. Tirotropin alfanın tiroid epitel hücreleri üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanmaları iyot alımını ve organifikasyonunu ve tiroglobulin, triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) sentezini ve salıverilmesini uyarır.

İyi differansiye olmuş tiroid kanserli hastalarda, totale yakın veya total tiroidektomi uygulanır. Radyoiyot görüntüleme veya tiroglobulin testi ile optimal düzeyde tiroid kalıntı veya tiroid kanseri teşhisi ve tiroid kalıntılarının radyoiyot tedavisi için, tiroglobulin salıverilmesini veya radyoiyot alımının her ikisini uyarın yüksek düzeyde serum TSH'a ihtiyaç duyulur. Yükselmiş TSH düzeylerine ulaşmak için standart yaklaşım, hastalarda genellikle hipotiroidizm belirtilerinin yaşanmasına neden olan tiroid hormon supresyon tedavisinin (THST) kesilmesidir. Hastalar THST'de ötiroidi durumlarını devam ettirirken THYROGEN kullanımıyla, radyoiyot alımı ve tiroglobulin salıverilmesi için gerekli olan TSH uyarımı gerçekleştirilmiş olur. Böylece hipotiroidizme bağlı gelişen morbidite de engellenmiş olur.

Tanısal kullanım

Tiroid kalıntıları ve kanser teşhisi için radyoiyot görüntülemenin serum tiroglobulin testi ile beraber kullanımında THYROGEN'in etkililik ve güvenliliği iki çalışmada gösterilmiştir. Çalışmanın birinde, iki doz rejimi çalışılmıştır: Her 24 saatte bir iki doz 0.9 mg intramusküler (0.9 mg x 2) ve her 72 saatte bir üç doz 0.9 mg intramusküler (0.9 mg x 3). Her iki doz rejimi de etkilidir ve teşhis amacıyla yapılan görüntülemede tiroid hormonunun kesilmesi ile oluşan radyoiyot alımının uyarılması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta değildir. THYROGEN'in uyardığı tiroglobulinin yalnız veya radyoiyot görüntüleme ile kombinasyonunda, hastalar tiroid hormonlu kaldığı zamanda yapılan

testlerle karşılaştırıldığında, her iki doz rejiminde de duyarlık, doğruluk ve negatif prediktif değerlerin iyi olduğu görülmüştür.

Klinik çalışmalarda, kanser veya tiroid kalıntılarının saptanması için belirleme limiti olarak 0.5 ng / ml tiroglobulin miktarı kullanılan operasyon geçirmiş hastalarda, THYROGEN ile uyarılan tiroglobulin seviyesi, tiroid hormonun kesilmesinden sonraki tiroglobulin seviyeleri olan 10 ng / ml, 5 ng / ml, 2 ng / ml ile karşılaştırıldığında, sırasıyla 3 ng / ml, 2 ng / ml ve 1 ng / ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda, THYROGEN kullanılarak yapılan tiroglobulin testi TSHT kullanılarak yapılan tiroglobulin testinden daha duyarlı bulunmuştur. Özellikle 164 hastayı kapsayan Faz III çalışmada, THYROGEN tiroglobulin testi uygulamasından sonra tiroid orijinli doku saptama oranı % 73 - % 87 arasında değişmiştir. Halbuki TSHT kullanılarak yapılan tiroglobulin testinde bu oran aynı değerler arasında % 42 - % 62 olarak bulunmuştur ve bulunan bu değerler referans standartlar ile karşılaştırılabilir.

Metastatik hastalık, 35 hastada tedavi sonrası kesitlenerek görüntüleme veya lenf nod biyopsisi ile onaylanmıştır. THYROGEN uyarımlı tiroglobulin seviyeleri 35 hastada 2 ng / ml'nin üstünde bulunmuştur. Halbuki THST ile tiroglobulin testi uygulanan bu hastalarda, 2 ng / ml oranı hastaların % 79'unda gözlenmiştir.

Pre-terapötik stimülasyon

Düşük riskli olarak değerlendirilebilen 60 hastayı kapsayan bir karşılaştırma çalışmasında, tiroidektomi cerrahisi geçirmiş tiroid kanserli hastalarda 100 mCi/3.7 GBq (\pm %10) radyoiyot ile tiroid kalıntılarının ablasyon başarı oranı, THST kesilmesi sonrası tedavi edilen hastalara karşı THYROGEN uygulaması sonrası tedavi edilen hastalar için karşılaştırılabilir. Çalışmadaki hastalar yetişkindir (18 yaş üzeri) ve yeni teşhis edilmiş farklılaşmış papilleri veya çoğunlukla (54-60) T1,T2, NO-N1, MO (TNM sınıflandırma) şeklinde karakterize edilmiş, papilla-foliküler variant dahil foliküler tiroid karsinomaları vardır. Kalıntı ablasyonunun başarısı tedaviden 8 \pm 1 ay sonra radyoiyot görüntülemeyle ve serum tiroglobulin testi ile değerlendirilmiştir. THST kesilmesinden sonra tedavi edilen 28 hastanın tamamının (%100) ve THYROGEN uygulamasından sonra tedavi edilen 32 hastanın tamamının (%100) tiroid yatağında gözle görülür radyoiyot tutulumu yoktur veya görünse de tiroid yatağı tutulumu uygulanan radyoiyot aktivitesinin <0.1 %'idir. Artık tiroid ablasyonunun başarısı, ablasyondan 8 ay sonra THYROGEN-stimüle edilmiş serum Tg seviyesinin <2 ng/ml kriteriyle de değerlendirilir. Fakat bu sadece engelleyici anti-Tg antikoları negatif olan hastalar için geçerlidir. Bu Tg kriterini kullanarak, THST kesilen grupta 18/21 hastada (86%) ve THYROGEN tedavisi grubunda 23/24 hastada (96%) tiroid kalıntıları başarıyla ablasyon edilmiştir.

Yaşam kalitesi tiroid hormonun kesilmesini takiben belirgin bir şekilde düşmüştür, fakat her iki endikasyonda THYROGEN'in her iki doz rejimini takiben sağlanmıştır.

İlk çalışmanın daha önce tamamlandığı ve 51 hasta için verilerin mevcut olduğu hastalar üzerinde bir takip çalışması gerçekleştirilmiştir. Takip çalışmasının ana hedefi, radyoaktif iyot ablasyonu sonrası ortalama 3.7 yıl (3.4 ila 4.4 yıl aralığında) süren bir takibin ardından, THYROGEN ile uyarılmış radyoiyot statik boyun görüntülemesi tekniği kullanılarak, cerrahi sonrası kalan tiroid dokusu ablasyon durumunu tespit etmektir. Aynı zamanda, Thyrogen-stimüle tiroglobulin testi de gerçekleştirilmiştir.

Taramada tiroid yatağında gözle görülür bir alım yoksa veya %0.1'den az gözle görülür bir alım söz konusu ise, hastaların başarılı bir şekilde ablate edildiği düşünülmüştür. İlk çalışmada ablate edildiği düşünülen tüm hastaların, takip çalışmasında ablate edilmiş olduğu

belirlenmiştir. Ayrıca, 3.7 yıl süren takip döneminde hiçbir hastada kesin bir nüksetme söz konusu olmamıştır. Toplamda 48/51 hastada (%94) kanser nüksetmesi mevcut değildir, 1 hastada olası bir kanser nüksetmesi söz konusudur (bu hastada, orijinal çalışmanın başlangıcında dikkat çekilen bölgesel hastalıktan kaynaklanan gerçek bir nüksetme veya dirençli tümör olup olmadığı belirli olmamasına rağmen) ve 2 hasta değerlendirilememiştir.

Özetle, bu çalışma ve bu çalışmaya ait takip çalışmasında, pre-terapötik stimülasyon amacıyla radyoiodin ile kombinasyon halinde verilen THYROGEN, cerrahi sonrası kalan tiroid dokusunun ameliyat sonrası ablasyonuna yönelik TSH düzeylerinin yükselmesi için, tiroid hormonu tedavisinin kesilmesi kadar etkilidir.

Bu iki büyük, prospektif, randomize çalışma (HiLo (Mallick) ve ESTIMABL (Schlumberger)), tiroidektomi geçiren differansiye kanseri olan hastalardaki, tiroid kalıntı ablasyon yöntemlerinin karşılaştırmasına dayanmaktadır. Her iki çalışmada da hastalar 4 tedavi grubundan birine randomize edilmişlerdir: Thyrogen + 30mCi 131-I, Thyrogen + 100mCi 131-I, tiroid hormonsuz + 30 Mci 131-I veya tiroid hormonsuz + 100 mCi 131-I ve hastalar 8 ay sonra yeniden değerlendirilmişlerdir. HiLo çalışmasında 438 hasta (tümör seviyesi T1-T3, Nx, N0 ve N1,M0) toplam 29 merkezde randomize edildi. Radyoiodin ile stimüle Tg seviyelerinin değerlendirmesinde, ablasyon başarı oranı her dört tedavi grubu için yaklaşık %86 idi. Tüm %95 güvenlilik aralığı farkı yüzde ± 10 olup düşükten yüksek doz iodin kısmi olarak üstünlüğünün olmadığını göstermektedir. T3 ve N1 hastalarının analizi, düşük riskli hastalar gibi alt gruplarda da eşit oranda iyi ablasyon başarı oranlarının olduğunu göstermiştir. ESTIMABL çalışması 24 merkezde düşük riskli tiroid kanserli 752 hastanın (tümör seviyesi pT1 < 1cm ve N1 veya Nx, pT1 > 1-2cm ve herhangi bir N seviyesi veya pT2 N0 tüm hastalar M0) randomize edildiği bir çalışmadır. Boyun ultrasonografi ve stimüle Tg seviyelerine göre değerlendirilebilen 684 hastaya dayanılarak, genel ablasyon başarı oranı %92 olup her dört grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Her iki çalışmanın dizaynı göz önünde bulundurulduğunda, radioiodinin düşük doz kullanımına dair uzun dönem (yaklaşık 9 ay'ı geçen) sonuçlarına henüz ulaşılamadığı unutulmamalıdır. Özet olarak, bu çalışmalar düşük doz radioiodine ile thyrotropin alfa'nın etkin bir tedavi olduğunu (düşük doz radyasyona maruz kalma) ve Thyrogen'in, radioiodine ile kombinasyonundaki tiroid doku artığının post cerrahi ablasyonunda tiroid hormon eksikliğine göre üstün olmadığını göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

THYROGEN'in farmakokinetik özellikleri, 0.9 mg'lık tek dozluk intramusküler enjeksiyonu takiben iyi differansiye olmuş tiroid kanserli hastalarda incelenmiştir.

Emilim:

Enjeksiyondan sonra, ortalama doruk plazma düzeyi (C_{max}) olan 116 ± 38 mU/l değerine, uygulamadan yaklaşık 13 ± 8 saat sonra ulaşılır (T_{max}).

Eliminasyon yarılanma ömrü 22 ± 9 saattir. Eğri Altı Alan ($EAA_{0 \rightarrow \infty}$) 5088 ± 1728 mU.sa/l'dir

Dağılım:

Endojen TSH ile olduğu gibi, rTSH tiroid epitel hücreleri üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanır. Dağılım hacmi (Vd) 68.7 ± 32.05 l'dir.

Biyotransformasyon:

THYROGEN, doğal yolla oluşan endojen TSH'nın çok saf bir rekombinant formu olduğundan, rhTSH'nın metabolik yolunun endojen TSH'ları (vücut içinde bileşen aminoasitlerine parçalanma) ile ortak olduğunun varsayılması uygundur.

Eliminasyon:

TSH'nın esas atılım yolunun renal ve daha az oranda ise hepatik yolla olduğu düşünülmektedir. Endojen insan hipofiz bezi türevli TSH (phTSH) klinik öncesi verilerin phTSH'nın klerensinde böbrek ve karaciğerin esas organlar olduğu gösterilmiştir. Terminal sialik asit rezidülerinin varlığında ve sülfatlı GalNAc bulunmadığında, rhTSH'nın karbonhidrat konsantrasyonu phTSH'dan farklıdır. Bu farklar hem karaciğer tarafından rhTSH'nın azalmış klerensine katkıda bulunabilir hem de böbrek tarafından klerensi artırabilir. Bu verilere dayanarak, karaciğer klerense küçük katkıda bulunmakta olup, böbrek rhTSH'nın klerensinde ana organdır. İnsanlarda serum klerens hızı 36.3 ± 11.6 ml/dk olarak hesaplanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler sınırlıdır. Fakat THYROGEN kullanımından dolayı insanlara yönelik özel bir zarar ortaya çıkarılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat
Sodyum klorür

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, THYROGEN diğer tıbbi ürünlerle aynı enjeksiyon içinde karışım halinde uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

THYROGEN çözeltisinin 3 saat içinde kullanılması tavsiye edilmektedir.

Sulandırılmış çözelti $2 - 8$ °C'de en fazla 24 saat süreyle, ışıktan ve mikrobiyolojik kontaminasyondan korunarak saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

$2 - 8$ °C'de (buzdolabında) saklanmalıdır.

Flakonları ışıktan korumak için orijinal kutuları içinde saklayınız.

Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml'lik, Tip I, cam flakon. Kapak Silikonize bütül tıpa ile “tamper proof” (kurcalamaya dayanıklı) “Flip-off” kapaktır.

Her flakon 1.1 mg tritropin alfa içermektedir. Rekonstitüsyon sonrası 1.2 ml enjeksiyonluk su ile 1.0 ml çözelti (0.9 mg Thyrogen'e eş) karıştırılır ve hastaya uygulanır.

Flakonlardan yeterli miktarda çözelti alınmasını garanti altına almak için, her bir THYROGEN flakonuna 0.2 ml dolum fazlası uygulanmıştır.

2 flakonluk ambalajlarda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

THYROGEN koruyucu içermemektedir. Bu nedenle kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Toz önce enjeksiyonluk su ile çözülür. Her bir enjeksiyon için 1 adet THYROGEN flakonu gerekmektedir. Her bir THYROGEN flakonu tek kullanımlıktır.

Aseptik teknik kullanılmalıdır

Her bir THYROGEN flakonuna 1.2 ml enjeksiyonluk su eklenir. Flakon içeriği tamamen çözünene kadar yavaşça karıştırılır. Çözelti çalkalanmamalıdır. Toz tamamen çözündüğünde, elde edilen çözeltinin hacmi 1.2 ml'dir. THYROGEN çözeltisinin pH'ı ise yaklaşık 7.0'dir.

THYROGEN çözeltisi yabancı maddeler ve renklenme açısından görsel olarak kontrol edilir. THYROGEN çözeltisi berrak ve renksiz olmalıdır. Yabancı madde içeren, bulanık veya renklenme görülen flakonlar kullanılmamalıdır.

Flakondan 1.0 ml THYROGEN çözeltisi alınır. Bu çözelti enjekte edilecek 0.9 mg tirotropin alfa konsantrasyonuna eşdeğerdir.

THYROGEN koruyucu içermez. Kullanılmamış solüsyonlar bir an önce atılmalıdır. İmha için özel gereklilikler yoktur.

THYROGEN çözeltisi 3 saat içinde enjekte edilmelidir. Bununla birlikte elde edilen çözelti buzdolabında (2 – 8 °C'de) kimyasal olarak 24 saat süre ile stabildir. Ürünün mikrobiyolojik kalitesinin enjeksiyon hazırlanması sırasındaki aseptik koşullara bağlı olduğu unutulmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile
Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ