

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thyrogen 0,9 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen zawiera wartość nominalną 0,9 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen zawiera 0,9 mg tyreotropiny alfa w 1,0 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Thyrogen (tyreotropina alfa) jest wskazany do stosowania u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy, po przebytej tyreoidektomii, poddawanych supresji hormonalnej (THST) przy oznaczaniu tyreoglobuliny (Tg) w surowicy krwi z obrazowaniem lub bez obrazowania, po podaniu radiojodu w celu ablacji pozostałości tkanki tarczycy.

Pacjentom niskiego ryzyka z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy o niewykrywalnych stężeniach tyreoglobuliny (Tg) w surowicy, poddawanych THST i nie wykazujących stymulowanego przez rhTSH wzrostu stężenia Tg można poddawać badaniom kontrolnym oznaczając stężenia tyreoglobuliny (Tg) po stymulacji rhTSH.

Produkt leczniczy Thyrogen jest wskazany do stymulacji poprzedzającej leczenie metodą ablacji pozostałości tkanki tarczycy radiojodem w dawce od 30 mCi/1,1 GBq do 100 mCi/3,7 GBq u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy, którzy wcześniej poddani byli niemal całkowitemu lub całkowitemu chirurgicznemu usunięciu tarczycy i których wyniki badań nie wykazują odległych przerzutów raka tarczycy (patrz punkt 4.4).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarzy posiadających fachową wiedzę w zakresie leczenia raka tarczycy.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania obejmuje dwie dawki tyreotropiny alfa po 0,9 mg podane w odstępie 24-godzinnym wyłącznie w postaci wstrzyknięć domięśniowych.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u dzieci, produkt leczniczy Thyrogen należy podawać dzieciom jedynie w wyjątkowych sytuacjach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wyniki badań z grupą kontrolną, w których produkt leczniczy Thyrogen stosowano w celach diagnostycznych, nie wykazały żadnej różnicy w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu leczniczego Thyrogen u dorosłych pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Modyfikacja dawki nie jest wymagana u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek/wątroby

Informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dane z publikacji sugerują, że eliminacja produktu leczniczego Thyrogen jest istotnie zwolniona u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii, co powoduje przedłużone utrzymywanie się podwyższonych stężeń hormonu stymulującego tarczycę (TSH) przez kilka dni po zakończeniu leczenia. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia bólu głowy i nudności. Brak jest badań dotyczących alternatywnych schematów dawkowania produktu leczniczego Thyrogen pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, które wskazywałyby na konieczność zmniejszenia dawki leku w tej populacji.

U pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek lekarz specjalista medycyny nuklearnej powinien starannie dobrać aktywność radiojodu.

Stosowanie produktu leczniczego Thyrogen u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby nie wymaga szczególnej ostrożności.

Sposób podawania

Po odtworzeniu w wodzie do wstrzykiwań 1,0 ml roztworu (0,9 mg tyreotropiny alfa) podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym w pośladek. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

W celu obrazowania z zastosowaniem radiojodu lub ablacji, radiojod należy podać 24 godziny po wstrzyknięciu ostatniej dawki produktu leczniczego Thyrogen. Scyntygrafię diagnostyczną należy wykonać od 48 do 72 godzin po podaniu radiojodu, natomiast scyntygrafię po ablacji można odroczyć o kilka dodatkowych dni, aby zmniejszeniu uległa aktywność tła.

W celu kontrolnego diagnostycznego oznaczenia stężenia tyreoglobuliny (Tg) w surowicy, próbkę krwi należy pobrać 72 godziny po wstrzyknięciu ostatniej dawki produktu leczniczego Thyrogen. U pacjentów po tyreoidektomii z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy stosowanie produktu leczniczego Thyrogen podczas kontrolnego oznaczania tyreoglobuliny (Tg) powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bydlęcy lub ludzki hormon tyreotropowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produktu leczniczego Thyrogen nie wolno podawać dożylnie.

Połączenie scyntygrafii całego ciała z oznaczaniem Tg po podaniu produktu leczniczego Thyrogen stosowane jako alternatywa dla odstawienia hormonów tarczycy zapewnia najwyższą czułość w wykrywaniu tkanki i raka tarczycy. Po zastosowaniu produktu leczniczego Thyrogen można otrzymać

fałszywie ujemne wyniki. W przypadku wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów należy rozważyć potwierdzającą scyntyografię całego ciała (WBS) i oznaczenie Tg po odstawieniu.

U 18–40% pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy mogą powstać autooprzeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (Tg), co może dawać fałszywie ujemne wyniki oznaczania Tg w surowicy. Dlatego należy jednocześnie oznaczać stężenie przeciwciał przeciwko Tg (TgAb) i tyreoglobuliny (Tg).

Należy przeprowadzić wnikliwą ocenę korzyści/ryzyka stosowania produktu leczniczego Thyrogen u pacjentów w podeszłym wieku z grupy ryzyka z chorobą serca (np. wada zastawkowa, kardiomiopatia, choroba wieńcowa i uprzednio lub obecnie występująca tachyarytmia, w tym migotanie przedsionków), u których nie wykonano wycięcia tarczycy.

Wiadomo, że produkt leczniczy Thyrogen powoduje przejściowe, ale istotne zwiększenie stężenia hormonu tarczycy w surowicy po podaniu pacjentom, u których nadal jest obecna znaczna część tkanki tarczycy *in situ*. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaczącą pozostałością tkanki tarczycy.

Wpływ na wzrost i (lub) rozmiar guza:

U pacjentów z rakiem tarczycy odnotowano kilka przypadków pobudzenia wzrostu guza w trakcie odstawiania hormonów tarczycy w celu wykonania zabiegów diagnostycznych, co przypisuje się towarzyszącemu utrzymywaniu się podwyższonego stężenia TSH.

Teoretycznie istnieje możliwość, że produkt leczniczy Thyrogen, podobnie jak odstawienie hormonów tarczycy, może prowadzić do pobudzenia wzrostu guza. W badaniach klinicznych nad tyreotropiną alfa, w których wystąpił krótkotrwały wzrost stężenia TSH w surowicy krwi, nie odnotowano żadnego przypadku wzrostu guza.

Ze względu na wzrost stężenia TSH po podaniu produktu leczniczego Thyrogen, u pacjentów z przerzutami raka tarczycy zlokalizowanymi w ograniczonych przestrzeniach takich jak mózg, rdzeń kręgowy i oczodół lub w przypadku naciekania w obrębie szyi, mogą pojawić się miejscowe obrzęki lub krwotoki w miejscu przerzutów, prowadząc do powiększenia guza. Może to powodować wystąpienie poważnych objawów, które zależą od anatomicznego umiejscowienia nowotworu, np. u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego pojawił się niedowład połowiczy, porażenie połowicze i utrata wzroku. Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen zgłaszano również obrzęk krtani, niewydolność oddechową wymagającą tracheotomii i ból w miejscu przerzutu. U pacjentów, u których miejscowy wzrost guza może mieć wpływ na ważne dla życia narządy, zaleca się rozważenie premedykacji kortykosteroidami.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzyknięciu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między produktem Thyrogen a innymi produktami leczniczymi. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych interakcji między produktem leczniczym Thyrogen a hormonami tarczycy: trijodotyroniną (T₃) i tyroksyną (T₄) podczas ich jednoczesnego podawania.

U pacjentów poddawanych supresji hormonalnej stosowanie produktu leczniczego Thyrogen pozwala na wykonanie obrazowania po podaniu radiojodu w okresie eutyreozy. Dane kinetyki radiojodu wskazują, że klirens radiojodu jest wyższy o około 50% w stanie eutyreozy niż w stanie hipotyreozy, gdy następuje zaburzenie czynności nerek, co w rezultacie daje zmniejszenie retencji radiojodu w organizmie w momencie obrazowania. Czynnikiem ten należy rozważyć przy doborze aktywności stosowanego w obrazowaniu radiojodu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu leczniczego Thyrogen na reprodukcję.

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Thyrogen podawany kobiecie w ciąży może uszkodzić płód, ani czy produkt leczniczy Thyrogen może wpływać na zdolności rozrodcze.

Ponieważ w celu diagnostycznej scyntygrafii całego ciała produkt leczniczy Thyrogen jest stosowany z radiojodem, z uwagi na ekspozycję płodu na wysoką dawkę produktu radioaktywnego produkt leczniczy Thyrogen jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyreotropina alfa i (lub) jej metabolity przenikają do mleka matek karmiących. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. W czasie karmienia piersią nie należy stosować produktu leczniczego Thyrogen.

Płodność

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Thyrogen może wpływać na płodność u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ odnotowano zawroty głowy i ból głowy, produkt leczniczy Thyrogen może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to nudności i ból głowy, występujące odpowiednio u około 11% i 6% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli obejmują łącznie działania niepożądane odnotowane w czasie sześciu prospektywnych badań klinicznych (n=481) i działania niepożądane zgłoszone do firmy Genzyme po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określana jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nie znana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			grypa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				obrzęk guza, ból związany z przerzutami
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy	brak smaku, zaburzenia smaku, parestezje	udar, drżenie

Zaburzenia serca				kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe				uczucie gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka, wysypka	świąd, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból szyi, ból pleców	ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, osłabienie	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca	dyskomfort, ból, świąd, wysypka i pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne				zmniejszenie stężenia TSH

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów, którym pozostawiono część lub cały gruczoł tarczowy, po podaniu produktu leczniczego Thyrogen 0,9 mg zaobserwowano bardzo rzadkie przypadki nadczynności tarczycy lub migotania przedsionków.

Zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie objawy nadwrażliwości. Reakcje te obejmowały pokrzywkę, wysypkę, świąd, zaczerwienienie oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony układu oddechowego.

W badaniach klinicznych u żadnego z 481 pacjentów objętych badaniem nie pojawiły się przeciwciała przeciw tyreotropinie alfa, ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym (ograniczonym do 27 pacjentów) podaniu produktu. Nie zaleca się wykonywania oznaczania TSH po podaniu produktu Thyrogen. Nie można wykluczyć powstawania przeciwciał, które mogłyby zaburzać wyniki oznaczania endogenego TSH wykonywanego podczas regularnych badań kontrolnych.

Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen może dojść do powiększenia pozostałości tkanki tarczycy lub do powiększenia przerzutów. Może to prowadzić do wystąpienia ostrych objawów, które są uzależnione od anatomicznej lokalizacji tkanki. Na przykład u pacjentów z przerzutami do OUN występowało porażenie połowicze, niedowład połowiczy lub utrata wzroku. Po podaniu produktu leczniczego Thyrogen zgłaszano również obrzęk krtani, niewydolność oddechową wymagającą tracheotomii i ból w miejscu przerzutu. U pacjentów, u których miejscowe powiększenie guza może mieć wpływ na ważne dla życia narządy, zaleca się rozważenie premedykacji kortykosteroidami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

Dane dotyczące podania dawek większych niż zalecane są ograniczone do badań klinicznych i specjalnego programu leczenia. Objawy po podaniu większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Thyrogen wystąpiły u trzech pacjentów podczas badań klinicznych i jednego pacjenta w specjalnym programie leczenia. Po podaniu domięśniowym dawki 2,7 mg u dwóch pacjentów, pojawiły się nudności, natomiast u jednego z tych chorych dodatkowo wystąpiło osłabienie, zawroty głowy i ból głowy. Trzeci pacjent miał nudności, wymioty i uderzenia gorąca po domięśniowym podaniu dawki 3,6 mg. W specjalnym programie leczenia u pacjenta w wieku 77 lat z rakiem tarczycy z przerzutami, u którego nie wykonano tyreoidektomii, po podaniu 4 dawek po 0,9 mg produktu leczniczego Thyrogen w ciągu 6 dni, po 2 dniach doszło do migotania przedsionków, dekompensacji układu krążenia i zawału serca zakończonego zgonem.

Inny pacjent włączony do badania klinicznego po dożylnym podaniu produktu leczniczego Thyrogen zgłosił działania niepożądane. Pacjent otrzymał dawkę 0,3 mg produktu leczniczego Thyrogen w jednorazowym bolusie dożylnym. Po 15 minutach wystąpiły u niego silne nudności, wymioty, obfite pocenie się, hipotonia i tachykardia.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje przywrócenie równowagi płynów i rozważenie podania środka przeciwwymiotnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przedniego płata przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01AB01

Mechanizm działania

Tyreotropina alfa (rekombinowany ludzki hormon tyreotropowy) to heterodimeryczna glikoproteina wytwarzana z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. Składa się z dwóch niekowalencyjnie powiązanych podjednostek. Sekwencje cDNA kodują dla podjednostki alfa części składające się z 92 aminokwasów, zawierających dwa miejsca N-glikozylacji, a dla podjednostki beta części składające się ze 118 aminokwasów, zawierających jedno miejsce N-glikozylacji. Właściwości biochemiczne są porównywalne do ludzkiego hormonu tyreotropowego (TSH). Wiązanie tyreotropiny alfa z receptorami TSH na komórkach nabłonkowych tarczycy stymuluje wychwyt jodu, jego przemianę oraz syntezę i uwalnianie tyreoglobuliny, trijodotyroniny (T₃) i tyroksyny (T₄).

U pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy wykonuje się prawie całkowite lub całkowite wycięcie tarczycy. W celu pobudzenia wychwytu radiojodu i (lub) uwalniania tyreoglobuliny dla optymalnego rozpoznania pozostałości tarczycy lub raka poprzez obrazowanie po podaniu radiojodu lub oznaczenia tyreoglobuliny oraz przeprowadzenia leczenia uzupełniającego radiojodem, jest potrzebne duże stężenie TSH w surowicy krwi. Standardowe postępowanie prowadzące do zwiększenia stężenia TSH polega na odstawieniu supresji hormonami tarczycy (THST), co zazwyczaj powoduje powstanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności tarczycy. Stosując produkt leczniczy Thyrogen osiąga się stymulację TSH niezbędną do wychwytu radiojodu i uwalniania tyreoglobuliny w stanie eutyreozy przy zachowaniu THST, co pozwala na uniknięcie działań niepożądanych wynikających z niedoczynności tarczycy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zastosowanie diagnostyczne

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Thyrogen stosowanego do obrazowania po podaniu radiojodu wraz z oznaczeniem stężenia tyreoglobuliny w surowicy krwi w diagnozowaniu pozostałości tkanki tarczycy i raka potwierdzono w dwóch badaniach. W jednym z tych badań przeanalizowano dwa schematy dawkowania: 0,9 mg domięśniowo, co 24 godziny dla dwóch dawek (0,9 mg x 2) oraz 0,9 mg domięśniowo, co 72 godziny dla trzech dawek (0,9 mg x 3). Oba schematy

dawkowania okazały się skuteczne i niezamienne statystycznie w porównaniu do odstawienia hormonów tarczycy w celu stymulacji wychwytu radiojodu w obrazowaniu diagnostycznym. W przypadku obu schematów dawkowania otrzymano lepszą czułość, dokładność i ujemną wartość predykcijną dla tyreoglobuliny stymulowanej produktem leczniczym Thyrogen jako takiej lub w połączeniu z obrazowaniem po podaniu radiojodu, w porównaniu do badania, w którym pacjenci przyjmowali hormony tarczycy.

W badaniach klinicznych, w których w celu wykrycia pozostałości tarczycy lub raka u pacjentów po ablacji oznaczano tyreoglobulinę przyjmując 0,5 ng/ml jako dolną granicą wykrywalności, stężenia tyreoglobuliny stymulowane produktem leczniczym Thyrogen wynoszące 3 ng/ml, 2 ng/ml i 1 ng/ml odpowiadały stężeniom tyreoglobuliny po odstawieniu hormonu tarczycy wynoszącym odpowiednio 10 ng/ml, 5 ng/ml i 2 ng/ml. W tych badaniach stwierdzono, że bardziej czułe jest oznaczenie tyreoglobuliny po stymulacji produktem leczniczym Thyrogen niż po stosowaniu THST. Ponadto w badaniu III fazy obejmującym 164 pacjentów, odsetek wykrywalności tkanki tarczycy w oparciu o stężenie tyreoglobuliny stymulowanej produktem leczniczym Thyrogen wahał się w granicach 73–87%, natomiast w oparciu o oznaczanie tyreoglobuliny po THST wynosił 42–62% dla tych samych wartości odcięcia i porównywalnych standardów odniesienia.

W przeprowadzonej po leczeniu scyntyigrafii lub podczas biopsji węzła limfatycznego u 35 pacjentów potwierdzono występowanie przerzutów. U wszystkich 35 pacjentów stymulowane produktem leczniczym Thyrogen stężenie tyreoglobuliny wynosiło ponad 2 ng/ml, natomiast u 79% pacjentów przy THST – ponad 2 ng/ml.

Stymulacja poprzedzająca leczenie

W badaniu porównawczym z udziałem 60 pacjentów odsetek skutecznej ablacji pozostałości tkanki tarczycy przy zastosowaniu 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radiojodu u pacjentów po wycięciu tarczycy z powodu raka, był porównywalny pomiędzy grupami pacjentów leczonych po odstawieniu hormonów tarczycy i pacjentów leczonych po podaniu produktu leczniczego Thyrogen. Pacjenci objęci badaniem byli dorośli (> 18 lat) z nowo rozpoznanym zróżnicowanym rakiem tarczycy brodawkowatym lub pęcherzykowatym, w tym z wariantem brodawkowato-pęcherzykowatym. U większości z nich (54 na 60) stopień zaawansowania wynosił T1-T2, N0-N1, M0 (w klasyfikacji TNM). Skuteczność ablacji pozostałości tkanki tarczycy oceniano poprzez obrazowanie z wykorzystaniem radiojodu i oznaczanie stężenia tyreoglobuliny w ciągu 8 ± 1 miesięcy po leczeniu. U żadnego z 28 pacjentów (100%) leczonych po odstawieniu THST i u żadnego z 32 pacjentów (100%) leczonych po podaniu produktu leczniczego Thyrogen, nie występował widoczny wychwyty radiojodu w łożu tarczycy lub, jeżeli wychwyty były widoczne, wynosiły $< 0,1\%$ podanej aktywności radiojodu. Skuteczność ablacji pozostałości tkanki tarczycy oceniono również tylko u pacjentów, u których nie występowały mogące fałszować wynik przeciwciała anty-Tg, również przez osiem miesięcy po ablacji wykonanej według kryterium stymulowanego produktem leczniczym Thyrogen stężenia Tg < 2 ng/ml. Na podstawie kryterium Tg, skuteczną ablację pozostałości tarczycy uzyskano u 18/21 pacjentów (86%) i 23/24 pacjentów (96%), odpowiednio w grupie po odstawieniu THST i w grupie lezonej produktem leczniczym Thyrogen.

Jakość życia po odstawieniu hormonów tarczycy ulegała znacznemu pogorszeniu, natomiast po zastosowaniu produktu leczniczego Thyrogen w każdym schemacie dawkowania, w obu wskazaniach utrzymywała się na tym samym poziomie.

Prowadzono obserwację i uzyskano dane od 51 pacjentów, którzy wcześniej ukończyli badanie początkowe. Podstawowym celem obserwacji było potwierdzenie skuteczności ablacji pozostałości tarczycy za pomocą stymulowanego produktem leczniczym Thyrogen statycznego obrazowania szyi radiojodem. Medianie okresu obserwacji wyniosła 3,7 roku (zakres od 3,4 do 4,4 roku) po ablacji radiojodem. Również oznaczano stężenie tyreoglobuliny stymulowane produktem leczniczym Thyrogen.

Za pomyślny wynik ablacji uznawano brak w skanowanym obrazie widocznego w łożu tarczycy wychwyty lub widoczny wychwyty jodu poniżej 0,1%. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono w badaniu początkowym skuteczną ablację, potwierdzono ją w badaniu obserwacyjnym. Ponadto, u

żadnego pacjenta w czasie 3,7 lat okresu obserwacji nie nastąpił zdecydowany nawrót choroby. Łącznie u 48/51 pacjentów (94%) nie stwierdzono nawrotu nowotworu, u 1 pacjenta wystąpił możliwy nawrót (jednak nie było pewności, czy rzeczywiście doszło do nawrotu, czy był to przetrwały nowotwór z choroby miejscowej, rozpoznany na początku badania początkowego), a 2 pacjentów nie można było poddać ocenie.

Podsumowując, w kluczowym badaniu klinicznym i w badaniu obserwacyjnym produkt leczniczy Thyrogen okazał się równoważny supresji hormonu tarczycy dokonywanej w celu zwiększania stężenia TSH podczas stymulacji przed leczeniem skojarzonym przy zastosowaniu radiojodu, mającym na celu ablację pozostałości tkanki tarczycy po jej usunięciu chirurgicznym.

W dwóch dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach — badaniu HiLo (Mallick) i badaniu ESTIMABL1 (Schlumberger) — porównano metody ablacji pozostałości tarczycy u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których wykonano tyreoidektomię. W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni do 1 z 4 grup: leczonej produktem leczniczym Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, leczonej produktem leczniczym Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, po odstawieniu hormonów tarczycy + 30 mCi ¹³¹I lub po odstawieniu hormonów tarczycy + 100 mCi ¹³¹I, a następnie pacjenci zostali poddani ocenie po około 8 miesiącach. W ramach badania HiLo zrandomizowano 438 pacjentów (rak w stopniu zaawansowania T1–T3, Nx, N0 i N1, M0) w 29 ośrodkach. Zgodnie z oceną na podstawie obrazowania z wykorzystaniem radiojodu oraz stymulowanych stężeń tyreoglobuliny (n = 421) odsetek skutecznej ablacji wyniósł około 86% we wszystkich czterech grupach leczenia. Wszystkie 95% przedziały ufności dla różnic mieściły się w granicach ±10 punktów procentowych, co w szczególności wskazuje na to, że niska aktywność jodu promieniotwórczego wykazuje nie mniejszą skuteczność niż wysoka. Analiza pacjentów, u których stopień zaawansowania wynosił T3 i N1, wykazała, że w tych podgrupach odsetek skutecznej ablacji był tak samo dobry jak u pacjentów niskiego ryzyka. W ramach badania ESTIMABL zrandomizowano 752 pacjentów niskiego ryzyka z rakiem tarczycy (rak w stopniu zaawansowania pT1 < 1 cm oraz N1 lub Nx, pT1 > 1–2 cm oraz dowolny stopień N lub pT2 N0, wszyscy pacjenci w stopniu zaawansowania M0) w 24 ośrodkach. Na podstawie oceny 684 pacjentów kwalifikujących się do badania ogólny odsetek skutecznej ablacji uzyskany w oparciu o badania ultrasonograficzne szyi oraz stymulowane stężenia tyreoglobuliny wyniósł 92%, bez statystycznie znaczącej różnicy między czterema grupami.

W badaniu ESTIMABL1, 726 (97%) z pierwotnej grupy 752 pacjentów poddano obserwacji pod kątem nawrotu choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,4 roku (0,5 do 9,2 lat).

Poniższe tabele przedstawiają informacje z długoterminowych obserwacji dla badań ESTIMABL1 i HiLo.

Tabela 1. Częstości nawrotów u pacjentów w badaniu ESTIMABL1, otrzymujących niską lub wysoką dawkę RAI oraz przygotowywanych poprzez podanie produktu leczniczego Thyrogen lub THW

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Całkowita liczba pacjentów z nawrotem (5,4 roku)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Niska aktywność RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Wysoka aktywność RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

W badaniu HiLo, 434 (99%) z pierwotnej grupy 438 pacjentów poddano obserwacji pod kątem nawrotu choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,5 roku (4,5 do 7,6 lat).

Tabela 2. Częstość nawrotów u pacjentów w badaniu HiLo, otrzymujących niską lub wysoką dawkę RAI

	Dawka o niskiej aktywności RAI (1,1 GBq)	Dawka o wysokiej aktywności RAI (3,7 GBq)
Całkowita liczba pacjentów z nawrotem	11	10
Współczynnik nawrotu choroby (3 lata)	1,5%	2,1%
Współczynnik nawrotu choroby (5 lat)	2,1%	2,7%
Współczynnik nawrotu choroby (7 lat)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabela 3. Częstość nawrotów u pacjentów w badaniu HiLo, przygotowywanych do ablacji poprzez podanie produktu leczniczego Thyrogen lub odstawienie hormonu tarczycy

	Produkt leczniczy Thyrogen	Odstawienie hormonu tarczycy (THW)
Całkowita liczba pacjentów z nawrotem	13	8
Współczynnik nawrotu choroby (3 lata)	1,5%	2,1%
Współczynnik nawrotu choroby (5 lat)	2,1%	2,7%
Współczynnik nawrotu choroby (7 lat)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0,28

Dane z długoterminowych obserwacji w badaniach ESTIMABL1 i HiLo potwierdziły podobne wyniki dla pacjentów we wszystkich czterech grupach leczenia.

Podsumowując, badania te potwierdzają skuteczność niskiej aktywności radiojodu w połączeniu z tyreotropiną alfa (z ograniczoną ekspozycją na promieniowanie). Tyreotropina alfa okazała się równoważna odstawieniu hormonu tarczycy dokonywanemu podczas stymulacji przed leczeniem skojarzonym przy zastosowaniu radiojodu, mającym na celu ablację pozostałości tkanki tarczycy po jej usunięciu chirurgicznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego Thyrogen zbadano u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy po pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym 0,9 mg. Po wstrzyknięciu stężenie maksymalne (C_{max}) wynosiło 116 ± 38 mU/l i uzyskano je około 13 \pm 8 godzin po podaniu. Półokres eliminacji wynosił 22 \pm 9 godzin. Uważa się, że główną drogą eliminacji tyreotropiny alfa są nerki, a w mniejszym stopniu wątroba.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne są ograniczone, niemniej jednak nie ujawniają żadnych szczególnych zagrożeń dla człowieka związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Thyrogen.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tym samym wstrzyknięciu, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata

Okres trwałości po rozpuszczeniu produktu

Zaleca się, aby produkt leczniczy Thyrogen wstrzyknąć w ciągu trzech godzin po sporządzeniu roztworu.

Gotowy roztwór można przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C–8°C) bez dostępu światła i unikając skażenia bakteryjnego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml. Zamknięcie składa się z silikonowego korka z butylu z zakrywką zabezpieczającą. Każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen zawiera 1,1 mg tyreotropiny alfa. Po rozpuszczeniu w 1,2 ml wody do wstrzykiwań pobiera się i podaje 1,0 ml roztworu (stanowiący równoważnik 0,9 mg produktu leczniczego Thyrogen).

Aby zapewnić wystarczającą objętość niezbędną do dokładnego dawkowania, każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen zawiera nadmiar produktu wynoszący 0,2 ml.

Wielkość opakowania: jedna lub dwie fiolki w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. W każdym wstrzyknięciu podaje się zawartość tylko jednej fiolki produktu leczniczego Thyrogen. Każda fiolka produktu leczniczego Thyrogen przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zachować zasady aseptyki.

Do fiolki z produktem leczniczym Thyrogen w postaci proszku dodać 1,2 ml wody do wstrzykiwań. Delikatnie mieszać zawartość fiolki ruchem wirowym, aż do zupełnego rozpuszczenia całego proszku. Nie wstrząsać roztworu. Po rozpuszczeniu proszku całkowita objętość w fiolce wynosi 1,2 ml. Odczyn pH roztworu produktu leczniczego Thyrogen wynosi około 7,0.

Należy wizualnie ocenić roztwór produktu leczniczego Thyrogen w fiolce pod kątem obecności zanieczyszczeń i odbarwienia. Roztwór produktu leczniczego Thyrogen powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie używać fiolek, jeśli ich zawartość zawiera zanieczyszczenia, zmętnienie lub jest odbarwiona.

Pobrać 1,0 ml roztworu produktu leczniczego Thyrogen z fiolki z produktem. Odpowiada to 0,9 mg tyreotropiny alfa gotowej do wstrzyknięcia.

Produkt leczniczy Thyrogen nie zawiera środków konserwujących. Należy bezzwłocznie usunąć resztę niewykorzystanego roztworu. Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Roztwór produktu leczniczego Thyrogen należy wstrzyknąć w ciągu trzech godzin, jednakże pozostaje on stabilny chemicznie do 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C–8°C). Należy pamiętać, że bezpieczeństwo mikrobiologiczne zależy od zapewnienia aseptycznych warunków w trakcie przygotowywania roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2000.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2010.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 i 80 New York Avenue
Framingham,
MA 01701-
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE - 1 FIOŁKA W OPAKOWANIU
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE - 2 FIOŁKI W OPAKOWANIU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thyrogen 0,9 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tyreotropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po rozpuszczeniu w 1,2 ml wody do wstrzykiwań każda fiołka zawiera 0,9 mg/ml tyreotropiny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Sodu chlorek

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka zawierająca proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

2 fiołki zawierające proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 2 dawkom do podania w odstępie 24-godzinnym.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do podania domięśniowego.

Z fiołki należy pobrać tylko 1 ml roztworu, co odpowiada 0,9 mg tyreotropiny alfa.

Lek podać w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Do jednokrotnego użytku.

Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Thyrogen 0,9 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Tyreotropina alfa
Podanie domięśniowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Genzyme Europe B.V. - NL

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Thyrogen 0,9 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Tyreotropina alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Thyrogen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thyrogen
3. Jak stosować lek Thyrogen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Thyrogen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Thyrogen i w jakim celu się go stosuje

Lek Thyrogen zawiera substancję czynną tyreotropinę alfa. Lek Thyrogen jest ludzkim hormonem stymulującym czynność tarczycy (TSH) produkowanym za pomocą procesów biotechnologicznych.

Lek Thyrogen jest używany do wykrywania określonych rodzajów raka tarczycy u pacjentów po usunięciu tarczycy stosujących hormony tarczycy. Jedno z działań leku obejmuje stymulację pozostałości tkanki tarczycy do pochłaniania jodu, mającą znaczenie przed naświetlaniem tarczycy radiojodem. Jeżeli w organizmie są pozostałości tkanki tarczycy, lek Thyrogen również pobudza wytwarzanie tyreoglobuliny i hormonów tarczycy. Hormony tarczycy można oznaczać we krwi.

Lek Thyrogen jest również stosowany wraz z radiojodem do eliminacji (niszczenia) tkanki tarczycy pozostałej po usunięciu chirurgicznym gruczołu tarczycy (pozostałość) u pacjentów, u których nie wystąpiły przerzuty raka i którzy stosują hormon tarczycy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Thyrogen

Kiedy nie stosować leku Thyrogen:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bydłęcy lub ludzki hormon stymulujący tarczycę (TSH) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Thyrogen należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek wymagająca dializy. Lekarz zdecyduje, jaką dawkę leku Thyrogen podać pacjentowi, ponieważ u takich pacjentów jest bardziej prawdopodobne wystąpienie bólu głowy lub nudności.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek. Lekarz zdecyduje, jaką dawkę radiojodu podać pacjentowi.
- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności wątroby. Z reguły pacjenci mogą przyjmować lek Thyrogen.

Wpływ na wzrost guza

U pacjentów z rakiem tarczycy opisano wzrost guza po odstawieniu hormonów tarczycy z powodu badań diagnostycznych. Uważano, że było to związane ze zwiększoną aktywnością hormonu stymulującego tarczycę (TSH) przez dłuższy czas. Istnieje możliwość, że lek Thyrogen może także powodować wzrost guza. Nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych.

Ze względu na zwiększenie stężenia TSH po podaniu leku Thyrogen, u pacjentów z przerzutami raka może występować miejscowy obrzęk lub krwawienie w miejscu przerzutów, które mogą się powiększać. Jeśli przerzuty są zlokalizowane w wąskich przestrzeniach np. wewnątrzczaszkowych (w mózgu) lub w rdzeniu kręgowym, mogą nagle wystąpić objawy, takie jak częściowy paraliż obejmujący jedną stronę ciała (niedowład połowiczny), problemy z oddychaniem lub utrata wzroku.

Lekarz zdecyduje, czy pacjent należy do grupy pacjentów, w której należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami (np. pacjenci z przerzutami do mózgu lub rdzenia kręgowego). Wszystkie wątpliwości należy omówić z lekarzem.

Dzieci

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku Thyrogen u dzieci, lek Thyrogen można stosować u dzieci tylko w wyjątkowych okolicznościach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności stosowania specjalnych środków ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli jednak nie usunięto całkowicie tarczycy i występuje choroba serca, lekarz pomoże pacjentowi w podjęciu decyzji, czy należy zastosować lek Thyrogen.

Lek Thyrogen a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie są znane interakcje leku Thyrogen z przyjmowanymi hormonami tarczycy.

Biorąc pod uwagę przyjmowanie hormonów tarczycy, lekarz ustali dokładną aktywność radiojodu, po którego podaniu możliwe będzie wykonanie obrazowania radiojodem.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży nie powinny stosować leku Thyrogen. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Thyrogen nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią. Karmienie piersią można wznowić dopiero po konsultacji z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów po podaniu leku Thyrogen mogą występować zawroty głowy lub ból głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Thyrogen zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Thyrogen

Ten lek zostanie podany we wstrzyknięciu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Leczenie powinien nadzorować lekarz posiadający odpowiednią fachową wiedzę w zakresie leczenia raka tarczycy. Proszek zawierający lek Thyrogen należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. Lek Thyrogen należy podawać wyłącznie w mięsień pośladka. Roztworu leku Thyrogen nigdy nie wolno podawać dożylnie. Nie wolno mieszać leku Thyrogen z innymi lekami w tym samym wstrzyknięciu.

Zalecana dawka leku Thyrogen wynosi dwie dawki podane w odstępie 24 godzin. Lekarz lub pielęgniarka poda w postaci wstrzyknięcia 1,0 ml roztworu zawierającego lek Thyrogen.

Jeżeli ma być wykonane obrazowanie z użyciem radiojodu lub usunięcie (ablacja) pozostałości tkanki tarczycy, lekarz poda radiojod 24 godziny po podaniu ostatniej dawki leku Thyrogen.

Diagnostyczną scyntyografię należy wykonać od 48 do 72 godzin po podaniu radiojodu (od 72 do 96 godzin po ostatnim podaniu leku Thyrogen).

Wykonanie scyntyografii po leczeniu może być opóźnione o kilka dni, aż do czasu zmniejszenia się radioaktywności tła.

W celu oznaczenia stężenia tyreoglobuliny (Tg) próbkę krwi należy pobrać 72 godziny po podaniu ostatniej dawki leku Thyrogen.

Stosowanie u dzieci

Lekarz pomoże w podjęciu decyzji, czy zastosować lek Thyrogen u dziecka.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Thyrogen

U pacjentów, którym przypadkowo podano zbyt dużą dawkę leku Thyrogen, występowały nudności, osłabienie, zawroty głowy, ból głowy, wymioty i nagłe zaczerwienienie twarzy.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje przywrócenie równowagi płynów i rozważenie podania leków przeciwwymiotnych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu leku Thyrogen zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- nudności

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- wymioty
- zmęczenie
- zawroty głowy
- ból głowy
- osłabienie

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- uczucie gorąca

- pokrzywka
- wysypka
- objawy grypy
- gorączka
- dreszcze
- ból pleców
- biegunka
- uczucie kłucia lub mrowienia (parestezje)
- ból szyi
- brak smaku
- zaburzenia smaku
- grypa

Nieznana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- obrzęk guza
- ból (w tym ból w miejscu przerzutu)
- drżenie
- udar
- kołatanie serca
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- zadyszka
- swędzenie (świąd)
- nadmierne pocenie się
- ból mięśni lub stawów
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym: zaczerwienienie, dyskomfort, świąd, miejscowy ból lub piekący ból i swędząca wysypka)
- małe stężenie TSH
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna). Reakcje obejmują pokrzywkę, świąd (swędzenie), nagłe zaczerwienienie twarzy, trudności w oddychaniu i wysypkę.

Po podaniu leku Thyrogen pacjentom, u których nie wykonano całkowitego lub częściowego usunięcia gruczołu tarczowego bardzo rzadko obserwowano przypadki **nadczynności tarczycy** (nadmierna aktywność gruczołu tarczowego) lub **migotania przedsionków**.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Thyrogen

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zaleca się podanie roztworu leku Thyrogen w ciągu trzech godzin po przygotowaniu. Przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze 2°C–8°C, bez dostępu światła, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zanieczyszczenia, zmętnienie lub zmianę zabarwienia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Thyrogen

- Substancją czynną leku jest tyreotropina alfa.

Po rozpuszczeniu w 1,2 ml wody do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 0,9 mg/ml tyreotropiny alfa. Z fiołki należy pobrać tylko 1 ml roztworu, co odpowiada 0,9 mg tyreotropiny alfa.

- Pozostałe składniki leku to:

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Sodu chlorek.

Lek Thyrogen zawiera sól, patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Thyrogen i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Liofilizowany proszek o barwie białej lub białawej.

Wielkość opakowania: jedna lub dwie fiołki leku Thyrogen w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

Wytwórca:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel: aus dem Ausland:+49 69 305 70 13

Eesti
SwiXX Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
Sanofi-aventis France
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

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

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
SwiXX Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
SwiXX Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecany schemat dawkowania leku Thyrogen obejmuje dwie dawki tyreotropiny alfa po 0,9 mg podane w odstępie 24-godzinnym w postaci wstrzyknięć domięśniowych.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy zachować zasady aseptyki.

Do fiołki z lekiem Thyrogen w postaci proszku dodać 1,2 ml wody do wstrzykiwań. Delikatnie wymieszać zawartość fiołki ruchem wirowym, aż do zupełnego rozpuszczenia całego proszku. Nie wstrząsać roztworu. Po rozpuszczeniu proszku całkowita objętość w fiołce wynosi 1,2 ml. Odczyn pH roztworu leku Thyrogen wynosi około 7,0.

Należy wizualnie ocenić zawarty w fiołce roztwór leku Thyrogen pod kątem obecności zanieczyszczeń i odbarwienia. Roztwór leku Thyrogen powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie używać fiołek, jeśli ich zawartość zawiera zanieczyszczenia, zmętnienie lub jest odbarwiona.

Pobrać 1,0 ml roztworu leku Thyrogen z fiołki z produktem. Odpowiada to 0,9 mg tyreotropiny alfa gotowej do wstrzyknięcia.

Lek Thyrogen nie zawiera środków konserwujących. Należy bezzwłocznie usunąć resztę niewykorzystanego roztworu. Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Po przygotowaniu roztwór leku Thyrogen należy wstrzyknąć w ciągu trzech godzin. Przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze 2°C–8°C, bez dostępu światła, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu. Należy pamiętać, że bezpieczeństwo mikrobiologiczne zależy od zapewnienia aseptycznych warunków w trakcie przygotowywania roztworu.

