

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Thyrogen 0,9 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica lijeka Thyrogen sadrži nominalnu vrijednost od 0,9 mg tireotropina alfa. Nakon rekonstitucije, jedna bočica lijeka Thyrogen sadrži 0,9 mg tireotropina alfa u 1,0 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.
Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Thyrogen je indiciran za primjenu pri određivanju tireoglobulina (Tg) u serumu, sa ili bez radiojodne scintigrafije, radi otkrivanja ostatnog tkiva štitnjače i dobro diferenciranog karcinoma štitnjače nakon provedene tireoidektomije u bolesnika koji dalje primaju supresijsku terapiju tireoidnim hormonom.

Niskorizični bolesnici s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače koji imaju nemjerljivu razinu Tg u serumu tijekom supresijske terapije tireoidnim hormonom i koji nemaju porast vrijednosti Tg uz stimulaciju rh (rekombinantnim humanim) TSH-om, mogu se pratiti određivanjem vrijednosti Tg nakon stimulacije rhTSH-om.

Thyrogen je indiciran za preterapijsku stimulaciju u kombinaciji s radioaktivnim jodom u rasponu od 30 mCi (1,1 GBq) do 100 mCi (3,7 GBq) za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika nakon gotovo potpune ili potpune tireoidektomije zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače u kojih nema dokaza o udaljenim metastazama karcinoma štitnjače (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju karcinoma štitnjače.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja su dvije doze tireotropina alfa od 0,9 mg primijenjene u razmaku od 24 sata isključivo intramuskularnom injekcijom.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatnih podataka o primjeni lijeka Thyrogen u djece, Thyrogen se djeci smije davati samo u iznimnim okolnostima.

Starije osobe

Rezultati kontroliranih ispitivanja ukazuju na to da se sigurnost i djelotvornost lijeka Thyrogen ne razlikuju u odraslih bolesnika mlađih od 65 godina i onih starijih od 65 godina kada se Thyrogen primjenjuje u dijagnostičke svrhe.

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem bubrega/jetre

Podaci dobiveni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet kao i objavljeni podaci ukazuju da je eliminacija lijeka Thyrogen značajno sporija u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ovisnih o dijalizi, što rezultira produljenim povišenjem vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) tijekom nekoliko dana nakon liječenja. To može dovesti do povećanog rizika od glavobolje i mučnine. Ne postoje istraživanja o alternativnim režimima doziranja lijeka Thyrogen u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na temelju kojih bi se definiralo smanjenje doze u toj populaciji.

U bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije dozu radioaktivnog joda treba pažljivo odrediti liječnik specijalist nuklearne medicine.

Primjena lijeka Thyrogen u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ne zahtijeva posebno razmatranje.

Način primjene

Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije, 1,0 ml otopine (0,9 mg tireotropina alfa) primjenjuje se intramuskularnom injekcijom u mišić stražnjice. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Za radiojodnu scintigrafiju ili ablaciju, radioaktivni se jod mora primijeniti 24 sata nakon zadnje injekcije lijeka Thyrogen. Dijagnostičku scintigrafiju treba provesti 48 do 72 sata nakon primjene radioaktivnog joda, dok se scintigrafija nakon ablacije može odgoditi za nekoliko dana dok se ne smanji pozadinska aktivnost.

Za dijagnostičko praćenje tireoglobulina (Tg) u serumu, uzorak seruma mora se uzeti 72 sata nakon zadnje injekcije lijeka Thyrogen. Primjena lijeka Thyrogen uz određivanje Tg tijekom praćenja bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače nakon tireoidektomije treba se odvijati sukladno važećim smjernicama.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na goveđi ili ljudski hormon koji stimulira štitnjaču ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Thyrogen se ne smije primijeniti intravenski.

Kad se primjenjuje kao alternativa ukidanju terapije tireoidnim hormonom, najviša osjetljivost pri otkrivanju ostatnog tkiva štitnjače ili karcinoma, osigurava se kombinacijom scintigrafije cijeloga tijela i određivanjem tireoglobulina nakon primjene lijeka Thyrogen. Pri primjeni lijeka Thyrogen rezultati dijagnostičkih pretraga mogu biti lažno negativni. Ako i dalje postoji osnovana sumnja na metastatsku bolest, treba razmisliti o provođenju scintigrafije cijeloga tijela i određivanju tireoglobulina nakon prestanka primjene hormonske terapije, radi potvrde dijagnoze.

Prisutnost Tg autoprotutijela može se očekivati u 18-40% bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače i može biti razlogom lažno negativnog nalaza mjerenja tireoglobulina u serumu. Stoga je potrebno odrediti i TgAb i Tg.

Treba pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi primjene lijeka Thyrogen u visokorizičnih starijih bolesnika koji boluju od srčane bolesti (npr. bolesti srčanih zalistaka, kardiomiopatije, bolesti koronarnih arterija te ranije ili trenutno postojeće tahiaritmije uključujući fibrilaciju atrijsku), a nisu bili podvrgnuti tireoidektomiji.

Poznato je da Thyrogen uzrokuje prolazan ali značajan porast koncentracije hormona štitnjače u serumu kada se primijeni u bolesnika koji još uvijek imaju znatniju količinu tkiva štitnjače *in situ*. Stoga je potrebno pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi u svakog pojedinog bolesnika sa značajnim ostatnim tkivom štitnjače.

Učinak na rast i/ili veličinu tumora:

Prijavljeno je nekoliko slučajeva stimulacije rasta tumora u bolesnika s karcinomom štitnjače tijekom razdoblja prekida terapije hormonima štitnjače u svrhu provođenja dijagnostičke obrade, a što se pripisuje produljenom povišenju razine TSH-a.

Postoji teoretska mogućnost da Thyrogen, kao i prekid terapije tireoidnim hormonom, može dovesti do stimuliranja rasta tumora. U kliničkim ispitivanjima tireotropina alfa, koji izaziva kratkoročno povišenje razine TSH-a u serumu, nije prijavljen niti jedan slučaj rasta tumora.

Zbog povišenja razine TSH-a nakon primjene lijeka Thyrogen u bolesnika s metastatskim karcinomom štitnjače, a naročito u anatomske zatvorenim područjima kakva su mozak, kralježnična moždina i očna šupljina, ili u slučaju infiltracije struktura vrata, može doći do razvoja lokalnog edema ili žarišnog krvarenja na mjestu spomenutih metastaza, što dovodi do povećanja tumora. To može dovesti do pojave akutnih simptoma, koji ovise o anatomske lokalizaciji zahvaćenoga tkiva. U bolesnika s metastazama u SŽS-u javili su se, primjerice, hemiplegija, hemipareza, gubitak vida. Nakon primjene lijeka Thyrogen prijavljeni su i laringealni edem, respiratorni distres koji zahtijeva traheotomiju te bol na mjestu metastaza. U bolesnika u kojih lokalno širenje tumora može ugroziti vitalne anatomske strukture preporučuje se razmotriti mogućnost primjene kortikosteroida prije liječenja.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija lijeka Thyrogen s drugim lijekovima. U kliničkim ispitivanjima nisu zamijećene interakcije prilikom istodobne primjene lijeka Thyrogen i hormona štitnjače trijodtironina (T₃) i tiroksina (T₄).

Primjena lijeka Thyrogen omogućuje radiojodnu scintigrafiju bez prekidanja supresijske terapije tireoidnim hormonom za vrijeme koje su bolesnici u eutireozu. Podaci o kinetici radioaktivnog joda ukazuju na to da je njegov klirens približno 50% veći u eutireozu nego u stanju hipotireoze, u kojemu je funkcija bubrega smanjena, što dovodi do manje retencije radioaktivnog joda u tijelu u vrijeme scintigrafije. Tu činjenicu treba uzeti u obzir kada se određuje aktivnost radioaktivnog joda potrebna za radiojodnu scintigrafiju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena istraživanja na životinjama kojima bi se ispitao utjecaj lijeka Thyrogen na njihovu reprodukciju.

Nije poznato može li Thyrogen primijenjen u trudnica naštetiti plodu ili utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Zbog posljedične izloženosti ploda visokoj dozi radioaktivne tvari, Thyrogen je u kombinaciji s dijagnostičkom radiojodnom scintigrafijom cijeloga tijela kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tireotropin alfa/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Thyrogen se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije poznato može li Thyrogen utjecati na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Thyrogen može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, s obzirom da su prijavljene omaglica i glavobolje.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i glavobolja, koje se javljaju u približno 11%, odnosno 6% bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u tablici objedinjuju nuspojave iz šest prospektivnih kliničkih ispitivanja (N=481) i nuspojave prijavljene tvrtki Sanofi nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Thyrogen.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			gripa	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				oticanje novotvorine, metastatska bol
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja	ageuzija, disgeuzija, parestezija	moždani udar, tremor
Srčani poremećaji				palpitacije
Krvožilni poremećaji				navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje	proljev	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, osip	pruritus, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u vratu, bol u leđima	artralgiya, mialgiya
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, astenija	bolest nalik gripi, pireksija, zimica, osjećaj vrućine	nelagoda, bol, pruritus, osip i urtikarija na mjestu injekcije
Pretrage				snižena vrijednost TSH-a

Opis odabranih nuspojava

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hipertireoze ili fibrilacije atrija kad je Thyrogen 0,9 mg primijenjen u bolesnika koji imaju dio štitnjače ili cijelu štitnjaču.

U kliničkim ispitivanjima, kao i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, manje su često prijavljene reakcije preosjetljivosti. One su obuhvaćale urtikariju, osip, pruritus, navale crvenila te znakove i simptome dišnog sustava.

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 481 bolesnika nijedan bolesnik nije razvio protutijela na tireotropin alfa ni nakon jednokratne ni nakon ponovljene ograničene (27 bolesnika) primjene lijeka. Ne preporučuje se određivanje vrijednosti TSH-a nakon primjene lijeka Thyrogen. Ne može se isključiti stvaranje protutijela koja bi mogla interferirati s određivanjem vrijednosti endogenog TSH-a provedenog tijekom redovitog praćenja.

Nakon liječenja lijekom Thyrogen može doći do povećanja ostatnog tkiva štitnjače ili metastaza. To može dovesti do pojave akutnih simptoma koji ovise o anatomskej lokalizaciji zahvaćenoga tkiva. U bolesnika s metastazama u SŽS-u javili su se, primjerice, hemiplegija, hemipareza ili gubitak vida. Nakon primjene lijeka Thyrogen prijavljeni su i laringealni edem, respiratorni distress koji zahtijeva traheotomiju te bol na mjestu metastaza. U bolesnika u kojih lokalno širenje tumora može ugroziti vitalne anatomske strukture preporučuje se razmotriti mogućnost primjene kortikosteroida prije liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o izlaganju dozama većima od preporučenih ograničeni su na podatke iz kliničkih ispitivanja i posebnog programa liječenja. Tri bolesnika u kliničkim ispitivanjima i jedan u posebnom programu liječenja imali su simptome nakon primanja doza lijeka Thyrogen većih od preporučenih. Dva su bolesnika imala mučninu nakon primjene i.m. doze od 2,7 mg, a u jednoga od njih uz mučninu su se javili i slabost, omaglica i glavobolja. U trećega bolesnika su se nakon i.m. doze od 3,6 mg javili mučnina,

povraćanje i navale vrućine. U posebnom je programu liječenja jedan 77-godišnji bolesnik s metastatskim karcinomom štitnjače, koji nije bio podvrgnut tireoidektomiji, primio 4 doze od 0,9 mg lijeka Thyrogen u 6 dana. U tog su se bolesnika javile fibrilacija atrija, dekompenzacija srca te smrtonosni infarkt miokarda nakon 2 dana.

Još je jedan bolesnik uključen u kliničko ispitivanje imao simptome nakon intravenske primjene lijeka Thyrogen. Taj je bolesnik primio 0,3 mg lijeka Thyrogen u obliku jednokratnog intravenskog (i.v.) bolusa te je nakon 15 minuta imao jaku mučninu, povraćanje, znojenje, hipotenziju i tahikardiju.

Predloženo liječenje u slučaju predoziranja sastoji se u uspostavljanju ravnoteže tekućine, a može se razmotriti i primjena antiemetika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi. Hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi. ATK oznaka za tireotropin alfa: H01AB01.

Mehanizam djelovanja

Tireotropin alfa (rekombinantni humani hormon koji stimulira štitnjaču) je heterodimerni glikoprotein proizveden tehnologijom rekombinantne DNK. Sastoji se od dvije nekovalentno povezane podjedinice. Komplementarne DNK (cDNA) kodiraju za alfa podjedinicu od 92 aminokiselinska ostatka s dva N-vezana glikozilacijska mjesta i beta podjedinicu od 118 aminokiselinskih ostataka s jednim N-vezanim glikozilacijskim mjestom. Njegova su biokemijska svojstva usporediva sa svojstvima prirodnog humanog hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Vezivanje tireotropina alfa na TSH receptore epitelnih stanica štitnjače stimulira pohranu i organifikaciju joda u štitnjači te sintezu i otpuštanje tireoglobulina, trijodtironina (T_3) i tiroksina (T_4).

Bolesnike s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače podvrgava se gotovo potpunoj ili potpunoj tireoidektomiji. Za optimalnu dijagnozu ostatnoga tkiva ili karcinoma štitnjače bilo radiojodnom scintigrafijom ili mjerenjem tireoglobulina kao i za radiojodnu terapiju ostatnog tkiva štitnjače potrebna je visoka razina TSH-a u serumu, kako bi se stimuliralo nakupljanje radioaktivnog joda i/ili otpuštanje tireoglobulina. Uobičajen pristup za postizanje povišene razine TSH-a je bio prekid supresijske terapije tireoidnim hormonom, što u bolesnika obično izaziva simptome i znakove hipotireoze. Primjenom lijeka Thyrogen postiže se stimulacija TSH-om neophodna za nakupljanje radioaktivnog joda i otpuštanje tireoglobulina, a bolesnici istodobno ne prekidaju supresijsku terapiju tireoidnim hormonom i ostaju u eutireozu, čime se izbjegavaju stanja povezana s hipotireozom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena u dijagnostici

Djelotvornost i sigurnost lijeka Thyrogen primijenjenog uz radiojodnu scintigrafiju istodobno s određivanjem tireoglobulina u serumu u svrhu otkrivanja ostatnog tkiva štitnjače i karcinoma štitnjače dokazane su u dva ispitivanja. U jednom od njih ispitivana su dva protokola doziranja: dvije doze od 0,9 mg intramuskularno u razmaku od 24 sata (0,9 mg x 2) i tri doze od 0,9 mg intramuskularno u razmaku od 72 sata (0,9 mg x 3). Oba režima doziranja bila su djelotvorna i nisu se statistički razlikovala od prekida terapije tireoidnim hormonom s obzirom na stimulaciju nakupljanja radioaktivnog joda radi provođenja dijagnostičke pretrage. Pri oba se režima doziranja poboljšala osjetljivost, preciznost i negativna prediktivna vrijednost određivanja tireoglobulina u serumu nakon stimulacije lijekom Thyrogen sa ili bez radiojodne scintigrafije, u usporedbi s određivanjem tireoglobulina u bolesnika koji su nastavili primati hormone štitnjače.

U kliničkim ispitivanjima otkrivanja ostatnog tkiva štitnjače ili karcinoma u bolesnika nakon provedene ablacije, primjenom tireoglobulinskog testa s donjom granicom detekcije od 0,5 ng/ml, razine tireoglobulina nakon stimulacije lijekom Thyrogen od 3 ng/ml, 2 ng/ml odnosno 1 ng/ml odgovarale su razinama tireoglobulina nakon prekida terapije tireoidnim hormonom od 10 ng/ml, 5 ng/ml odnosno 2 ng/ml. U tim je ispitivanjima zapaženo da je osjetljivost tireoglobulinskog testa nakon primjene lijeka Thyrogen veća u odnosu na provedbu tireoglobulinskog testa uz supresijsku terapiju tireoidnim hormonom. Konkretno, u ispitivanju faze III koje je obuhvatilo 164 bolesnika stopa otkrivanja tkiva tireoidnog podrijetla putem tireoglobulinskog testa nakon primjene lijeka Thyrogen iznosila je od 73 do 87%, dok je pri određivanju tireoglobulina za vrijeme supresijske terapije tireoidnim hormonom iznosila 42-62%, uz primjenu istih graničnih vrijednosti i usporedivih referentnih standarda.

Metastatska bolest potvrđena je skeniranjem nakon liječenja ili biopsijom limfnih čvorova u 35 bolesnika. Nakon stimulacije lijekom Thyrogen vrijednosti tireoglobulina bile su iznad 2 ng/ml u svih 35 bolesnika, dok su uz primjenu supresijske terapije tireoidnim hormonom one bile iznad 2 ng/ml u 79% navedenih bolesnika.

Predterapijska stimulacija

U usporednom ispitivanju koje je obuhvatilo 60 bolesnika dostupnih za procjenu, stopa uspješnosti ablacije ostatnog tkiva štitnjače radioaktivnim jodom aktivnosti 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) u bolesnika s karcinomom štitnjače nakon učinjene tireoidnektomije bila je usporediva u bolesnika liječenih nakon prekida terapije tireoidnim hormonom i nakon primjene lijeka Thyrogen. U ispitivanju su sudjelovali odrasli bolesnici (> 18 godina) s novodijagnosticiranim diferenciranim papilarnim ili folikularnim karcinomom štitnjače, uključujući i papilarno-folikularni tip, koji su uglavnom (54 od 60) klasificirani kao T1-T2, N0-N1, M0 (TNM klasifikacija). Uspješnost ablacije ostatnoga tkiva ocjenjivala se radiojodnom scintigrafijom i određivanjem koncentracije tireoglobulina u serumu 8 ± 1 mjeseci nakon provedenog liječenja. U svih 28 bolesnika (100%) liječenih nakon prekida supresijske terapije tireoidnim hormonom te u svih 32 bolesnika (100%) liječenih nakon primjene lijeka Thyrogen ili nije bilo vidljivog nakupljanja radioaktivnog joda u ležištu štitnjače ili ono, ako je bilo vidljivo, nije premašilo $< 0,1\%$ primijenjene aktivnosti radioaktivnog joda. Uspješnost ablacije ostatnoga tkiva štitnjače ocjenjivala se i temeljem kriterija razine Tg u serumu nakon stimulacije lijekom Thyrogen od < 2 ng/ml osam mjeseci nakon ablacije, ali samo u bolesnika s negativnim nalazom interferirajućih anti-Tg protutijela. Prema tom je kriteriju ablacija ostatnog tkiva štitnjače provedena uspješno u 18/21 bolesnika (86%) u skupini u kojoj je prekinuta supresijska terapija tireoidnim hormonom te u 23/24 bolesnika (96%) u skupini u kojoj je primijenjen Thyrogen.

Kvaliteta života bolesnika značajno se smanjila nakon prekida terapije tireoidnim hormonom, dok je bila održana pri oba režima doziranja lijeka Thyrogen u obje indikacije.

Provedeno je praćenje bolesnika koji su prethodno završili inicijalno ispitivanje, a podaci su dostupni za 51 bolesnika. Glavni cilj praćenja bio je potvrditi stanje ablacije ostatnog tkiva štitnjače uz pomoć statičke radiojodne scintigrafije vrata stimulirane lijekom Thyrogen, nakon medijana praćenja od 3,7 godina (raspon od 3,4 do 4,4 godine) po radiojodnoj ablaciji. Također je provedeno određivanje tireoglobulina nakon stimulacije lijekom Thyrogen.

Ablacija se u bolesnika i dalje smatrala uspješnom ako na snimku nije bilo vidljivog nakupljanja joda u ležištu štitnjače, ili je ono, ako je bilo vidljivo, iznosilo manje od 0,1%. Za sve bolesnike u kojih je u inicijalnom ispitivanju ablacija ocijenjena uspješnom, potvrđena je ablacija u kontrolnom ispitivanju. Nadalje, nijedan bolesnik nije imao definitivni povratak bolesti tijekom 3,7 godina praćenja. Ukupno gledajući, u 48/51 bolesnika (94%) nije bilo dokaza povrata karcinoma, u jednog je bolesnika postojala mogućnost povrata karcinoma (iako nije bilo jasno radi li se o pravom povratu ili o perzistentnom tumoru lokalizirane bolesti zabilježene na početku inicijalnog ispitivanja), a 2 bolesnika se nije moglo ocijeniti.

Sažeto, u pivotalnom ispitivanju i praćenju nakon njega Thyrogen nije bio inferioran prekidu terapije tireoidnim hormonom u podizanju razine TSH-a za predterapijsku stimulaciju u kombinaciji s radioaktivnim jodom u svrhu poslijeoperacijske ablacije ostatnog tkiva štitnjače.

Dva velika prospektivna randomizirana ispitivanja, HiLo (Mallick) i ESTIMABL1 (Schlumberger), uspoređivala su metode ablacije ostatnog tkiva štitnjače u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nakon tireoidektomije. U oba su ispitivanja bolesnici randomizirani u 1 od 4 terapijske skupine: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, prekid terapije tireoidnim hormonom + 30 mCi ¹³¹I ili prekid terapije tireoidnim hormonom + 100 mCi ¹³¹I te su ocijenjeni nakon približno 8 mjeseci. U ispitivanju HiLo randomizirano je 438 bolesnika (stadiji tumora T1-T3, Nx, N0 i N1, M0) u 29 centara. Prema nalazima radiojodne scintigrafije i razinama Tg nakon stimulacije (n = 421), stopa uspješnosti ablacije iznosila je približno 86% u sve četiri terapijske skupine. Svi 95%-tni intervali pouzdanosti za razlike kretali su se unutar ±10 postotnih bodova, što naročito ukazuje na neinferiornost niske u odnosu na visoku aktivnost radioaktivnog joda. Analize bolesnika sa stadijem bolesti T3 odnosno N1 pokazale su da su stope uspješnih ablacija u tim podskupinama bile jednako dobre kao u bolesnika nižeg rizika. U ispitivanju ESTIMABL1 randomizirana su 752 bolesnika s tumorom štitnjače niskog rizika (stadiji tumora pT1 < 1 cm i N1 ili Nx, pT1 > 1-2 cm i bilo koji stadij N ili pT2 N0, svi bolesnici M0) u 24 centra. Na temelju 684 bolesnika dostupna za procjenu, ukupna stopa uspješnosti ablacije ocijenjena ultrazvučnim pregledima vrata i razinama Tg nakon stimulacije iznosila je 92%, a između te četiri skupine nije bilo statistički značajne razlike.

U ispitivanju ESTIMABL1, u 726 (97%) od 752 početna bolesnika bio je praćen povrat bolesti. Medijan razdoblja praćenja je bio 5,4 godine (0,5 do 9,2 godine).

Niže navedene tablice sadrže podatke dugoročnog praćenja iz ESTIMABL1 i HiLo ispitivanja.

Tablica 1. Stopa povrata bolesti u ispitivanju ESTIMABL1 u bolesnika koji su primili nisku ili visoku dozu radioaktivnog joda i bolesnika pripremanih lijekom Thyrogen ili prekidom uzimanja tireoidnog hormona

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Ukupan broj bolesnika s povratom bolesti (5,4 godine)	7(1,9%)	4(1,1%)
Radioaktivni jod niske aktivnosti (1,1 GBq)	5(1,3%)	1(0,3%)
Radioaktivni jod visoke aktivnosti(3,7 GBq)	2(0,5%)	3(0,8%)

U ispitivanju HiLo, u 434 (99%) od početnih 438 bolesnika bio je praćen povrat bolesti. Medijan razdoblja praćenja je bio 6,5 godina (4,5 do 7,6 godina).

Tablica 2. Stopa povrata bolesti u ispitivanju HiLo u bolesnika koji su primili dozu radioaktivnog joda niske ili visoke aktivnosti

	Doza radioaktivnog joda niske aktivnosti (1,1 GBq)	Doza radioaktivnog joda visoke aktivnosti (3,7 GBq)
Ukupan broj bolesnika s povratom bolesti	11	10
Stopa povrata bolesti (3 godine)	1,5%	2,1%
Stopa povrata bolesti (5 godina)	2,1%	2,7%
Stopa povrata bolesti (7 godina)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47-2,59]; p=0,83

Tablica 3. Stopa povrata bolesti u bolesnika koji su pripremani za ablaciju lijekom Thyrogen ili prekidom uzimanja tireoidnog hormona

	Thyrogen	Prekid uzimanja tireoidnog hormona
Ukupan broj bolesnika s povratom bolesti	13	8
Stopa povrata bolesti (3 godine)	1,5%	2,1%
Stopa povrata bolesti (5 godina)	2,1%	2,7%
Stopa povrata bolesti (7 godina)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0,28

Podaci dobiveni dugoročnim praćenjem bolesnika u ispitivanjima ESTIMABL1 i HiLo potvrdili su slične ishode liječenja za bolesnike u sve četiri skupine.

Sažeto, ova ispitivanja dokazuju djelotvornost radioaktivnog joda niske aktivnosti i tireotropina alfa (sa smanjenom izloženosti zračenju). Tireotropin alfa nije bio inferioran prekidu terapije tireoidnim hormonom za predterapijsku stimulaciju u kombinaciji s radioaktivnim jodom u svrhu poslijeoperacijske ablacije ostatnog tkiva štitnjače.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka Thyrogen ispitivana je u bolesnika s dobro diferenciranim karcinomom štitnjače nakon jedne intramuskularne injekcije u dozi od 0,9 mg. Srednja vrijednost vršne koncentracije (C_{max}) postignuta nakon injekcije iznosila je 116 ± 38 mU/l i nastupila je približno 13 ± 8 sati nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je 22 ± 9 sati. Pretpostavlja se da je glavni put eliminacije tireotropina alfa bubrežima, a manjim dijelom jetrom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci su ograničeni, no ne ukazuju na poseban rizik primjene lijeka Thyrogen za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj injekciji.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

3 godine.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije

Otopinu lijeka Thyrogen preporučuje se primijeniti u roku od tri sata.

Rekonstituirana otopina može se čuvati najdulje 24 sata u hladnjaku (2°C - 8°C) zaštićena od svjetlosti, ako se izbjegava mikrobiološka kontaminacija.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaji spremnika

Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 5 ml. Zatvarač se sastoji od silikoniziranog butilnog čepa sa "flip-off" zatvaračem s evidencijom otvaranja. Jedna bočica sadrži 1,1 mg tireotropina alfa. Nakon rekonstitucije s 1,2 ml vode za injekciju, izvuče se 1,0 ml otopine (što odgovara 0,9 mg lijeka Thyrogen) i primijeni bolesniku.

Kako bi se osigurao dovoljan volumen za precizno doziranje, svaka bočica lijeka Thyrogen sadrži suvišak od 0,2 ml.

Veličina pakiranja: jedna ili dvije bočice u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak za otopinu za injekciju mora se rekonstituirati s vodom za injekcije. Za jednu injekciju potrebna je samo jedna bočica lijeka Thyrogen. Svaka bočica lijeka Thyrogen namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Primijenite aseptičku tehniku

Thyrogen prašku u bočici dodajte 1,2 ml vode za injekcije. Lagano kružno miješajte sadržaj bočice dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite otopinu. Kada se prašak otopi, ukupan volumen u bočici iznosi 1,2 ml. pH vrijednost Thyrogen otopine je približno 7,0.

Vizualno pregledajte otopinu lijeka Thyrogen u bočici, kako biste utvrdili sadrži li vidljive čestice i je li promijenila boju. Otopina lijeka Thyrogen mora biti bistra i bezbojna otopina. Ne smiju se upotrijebiti bočice u kojima postoje vidljive čestice, koje su zamućene ili su promijenile boju.

Iz bočice izvucite 1,0 ml otopine lijeka Thyrogen. To odgovara dozi od 0,9 mg tireotropina alfa kojeg treba injicirati.

Thyrogen ne sadrži konzervanse. Odmah zbrinuti svu neiskorištenu otopinu. Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Otopina lijeka Thyrogen mora se injicirati u roku od tri sata; međutim, otopina lijeka Thyrogen će ostati kemijski stabilna do najduže 24 sata ako se čuva u hladnjaku (između 2°C i 8°C). Važno je napomenuti da mikrobiološka sigurnost otopine ovisi o aseptičkim uvjetima tijekom njezine pripreme.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genzyme Corporation.
45, 51, 55, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham,
01701-
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - PAKIRANJE OD 1 BOČICE**
KUTIJA - PAKIRANJE OD 2 BOČICE**1. NAZIV LIJEKA**

THYROGEN 0,9 mg prašak za otopinu za injekciju
tireotropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,9 mg/ml tireotropina alfa kada se pripremi za primjenu s 1,2 ml vode za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

manitol

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica praška za otopinu za injekciju

2 bočice praška za otopinu za injekciju, što odgovara 2 dozama koje se primjenjuju u razmaku od 24 sata

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za injekciju u mišić.

Potrebno je izvući samo 1 ml, što odgovara 0,9 mg tireotropina alfa.

Primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Samo za jednokratnu uporabu.
Neupotrijebljenu otopinu treba zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

THYROGEN 0,9 mg prašak za otopinu za injekciju
tireotropin alfa
Primjena u mišić.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Thyrogen 0,9 mg prašak za otopinu za injekciju tireotropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Thyrogen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Thyrogen
3. Kako primjenjivati Thyrogen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Thyrogen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Thyrogen i za što se koristi

Thyrogen sadrži djelatnu tvar tireotropin alfa. Thyrogen je ljudski hormon koji stimulira štitnjaču (TSH) proizveden biotehnološkim procesima.

Thyrogen se primjenjuje za otkrivanje određenih vrsta karcinoma štitnjače u bolesnika kojima je uklonjena štitna žlijezda i koji uzimaju hormone štitnjače. Jedan od njegovih učinaka je stimulacija preostalog tkiva štitnjače da nakuplja jod koji je važan za pretragu radioaktivnim jodom. Također stimulira stvaranje tireoglobulina i hormona štitnjače ako je preostao dio tkiva štitnjače. Razina ovih hormona može se mjeriti u krvi.

Thyrogen se također primjenjuje u kombinaciji s radioaktivnim jodom za odstranjivanje (ablaciju) ostataka tkiva štitnjače nakon kirurškog uklanjanja štitne žlijezde u bolesnika bez sekundarnog rasta karcinoma (metastaza) koji uzimaju hormone štitnjače.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Thyrogen

Nemojte primjenjivati Thyrogen:

- ako ste alergični na goveđi ili ljudski hormon koji stimulira štitnjaču (TSH) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Thyrogen:

- ako imate bolest bubrega koja zahtijeva dijalizu, a liječnik će odlučiti koliko lijeka Thyrogen trebate primiti s obzirom da postoji veća vjerojatnost da dobijete glavobolju i mučninu.
- ako imate oslabljenu funkciju bubrega, a liječnik će odlučiti koliko radioaktivnog joda trebate primiti.
- ako imate oslabljenu funkciju jetre; svejedno biste trebali moći primati Thyrogen.

Učinak na rast tumora

U bolesnika s karcinomom štitnjače prijavljen je rast tumora tijekom razdoblja prekida uzimanja hormona štitnjače zbog dijagnostičkih pretraga. Smatralo se da je to povezano s povećanim vrijednostima hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) tijekom duljeg vremena. Postoji mogućnost da i Thyrogen izaziva rast tumora. To nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima.

Zbog povećanih vrijednosti TSH-a nakon primjene lijeka Thyrogen u bolesnika sa sekundarnim rastom karcinoma (metastazama) može doći do lokalnog oticanja tkiva ili do krvarenja na mjestima metastaza koje se mogu povećati. Ako su se metastaze razvile u uskim prostorima, primjerice u intracerebralnom prostoru (u mozgu) ili u kralježničnoj moždini, bolesnici mogu brzo razviti simptome poput djelomične paralize jedne strane tijela (hemipareza), problema s disanjem ili gubitka vida.

Vaš će liječnik odrediti pripadate li skupini bolesnika za koje treba razmotriti prethodno liječenje kortikosteroidima (primjerice, ako imate sekundarni rast karcinoma u mozgu ili kralježničnoj moždini). Ako ste zabrinuti zbog toga, molimo obratite se svom liječniku.

Djeca

Zbog nedostatka podataka o primjeni lijeka Thyrogen u djece, lijek Thyrogen treba dati djeci samo u iznimnim okolnostima.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne mjere opreza u starijih osoba. Međutim, ako Vam štitna žlijezda nije u potpunosti uklonjena i ujedno bolujete od srčane bolesti, liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li primati Thyrogen.

Drugi lijekovi i Thyrogen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nema poznatih interakcija s lijekom Thyrogen i hormonima štitnjače koje možda uzimate.

Liječnik će odrediti točnu aktivnost radioaktivnog joda potrebnu za radiojodnu scintigrafiju, uzimajući u obzir činjenicu da nastavljate s uzimanjem hormona štitnjače.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Thyrogen ako ste trudni. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Thyrogen se ne smije davati ženama koje doje. S dojenjem možete nastaviti tek nakon savjetovanja s liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon primjene lijeka Thyrogen neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu ili glavobolju, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Thyrogen sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Thyrogen

Lijek će Vam ubrizgati Vaš liječnik ili medicinska sestra.

Liječenje mora nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju karcinoma štitnjače. Thyrogen prašak mora se otopiti u vodi za injekcije. Za jednu injekciju potrebna je samo jedna bočica lijeka Thyrogen. Thyrogen se treba primijeniti samo u mišić stražnjice. Ova otopina nikada se ne smije injicirati u venu. Thyrogen se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj injekciji.

Preporučeno doziranje lijeka Thyrogen su dvije doze primijenjene u razmaku od 24 sata. Liječnik ili medicinska sestra će Vam ubrizgati 1,0 ml Thyrogen otopine.

Kada morate obaviti pretragu ili uklanjanje tkiva (ablaciju) radioaktivnim jodom, liječnik će Vam dati radioaktivni jod 24 sata nakon zadnje injekcije lijeka Thyrogen.

Dijagnostičko snimanje mora se obaviti 48 do 72 sata nakon davanja radioaktivnog joda (72 do 96 sati nakon zadnje injekcije lijeka Thyrogen).

Snimanje nakon liječenja može se odgoditi nekoliko dana kako bi se smanjila pozadinska radioaktivnost.

Za određivanje vrijednosti tireoglobulina (Tg), liječnik ili medicinska sestra uzet će Vam uzorak seruma 72 sata nakon zadnje injekcije lijeka Thyrogen.

Primjena u djece

Liječnik Vašeg djeteta pomoći će Vam odlučiti treba li Vašem djetetu davati Thyrogen.

Ako primite više lijeka Thyrogen nego što ste trebali

Bolesnici koji su slučajno primili previše lijeka Thyrogen prijavili su mučninu, slabost, omaglicu, glavobolju, povraćanje i navale vrućine.

Predloženo liječenje u slučaju predoziranja sastoji se u ponovnom uspostavljanju ravnoteže tekućine, a može se razmotriti i primjena antiemetika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zabilježene su sljedeće nuspojave lijeka Thyrogen:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- umor
- omaglica
- glavobolja
- slabost

Manje često (mogu se javiti u manje 1 na 100 osoba):

- osjećaj vrućine
- koprivnjača (urtikarija)
- osip
- simptomi gripe
- vrućica
- zimica

- bol u leđima
- proljev
- osjećaj bockanja ili trnaca (parestezija)
- bol u vratu
- gubitak osjeta okusa (ageuzija)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- gripa

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oticanje tumora
- bol (uključujući bol na mjestu metastaza (sekundarni rast karcinoma))
- nevoljno drhtanje
- moždani udar
- osjećaj lupanja srca
- navale crvenila
- nedostatak zraka
- svrbež (pruritus)
- prekomjerno znojenje
- bol u mišićima ili zglobovima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući: crvenilo, nelagodu, svrbež, lokaliziranu bol ili pečenje te osip koji svrbi)
- niske vrijednosti TSH-a
- preosjetljivost (alergijske reakcije); ove reakcije uključuju koprivnjaču (urtikariju), svrbež, navale crvenila, otežano disanje i osip.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi **hipertireoze** (pojačana aktivnost štitnjače) ili **fibrilacije atrijske** kad je Thyrogen primijenjen bolesnicima koji nisu bili podvrgnuti operativnom zahvatu uklanjanja dijela ili cijele štitnjače.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Thyrogen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se ubrizgati otopinu lijeka Thyrogen unutar tri sata nakon rekonstitucije.

Rekonstituirana se otopina može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C), zaštićena od svjetlosti i pritom izbjegavajući mikrobiološku kontaminaciju.

Ne primjenjujte lijek ako primijetite strane čestice, zamućenje ili promjenu boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Thyrogen sadrži

Djelatna tvar je tireotropin alfa.

Jedna bočica sadrži 0,9 mg/ml tireotropina alfa kada se pripremi za primjenu s 1,2 ml vode za injekciju.

Potrebno je izvući samo 1 ml, što odgovara 0,9 mg tireotropina alfa.

Drugi sastojci su:

- manitol
- natrijev dihidrogenfosfat hidrat
- natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
- natrijev klorid

Thyrogen sadrži natrij, pogledajte dio 2.

Kako Thyrogen izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za otopinu za injekciju. Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

Veličine pakiranja: jedna ili dvije bočice lijeka Thyrogen u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Francuska

Proizvođač:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Preporučeno doziranje lijeka Thyrogen su dvije intramuskularne injekcije tireotropina alfa u dozi od 0,9 mg primijenjene u razmaku od 24 sata.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Primijenite aseptičku tehniku.

Thyrogen prašku u bočici dodajte 1,2 ml vode za injekcije. Lagano kružno miješajte sadržaj bočice dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite otopinu. Kad se prašak otopi, ukupan volumen u bočici iznosi 1,2 ml. pH vrijednost Thyrogen otopine je približno 7,0.

Vizualno pregledajte otopinu lijeka Thyrogen u bočici, kako biste utvrdili sadrži li vidljive čestice i je li promijenila boju. Otopina lijeka Thyrogen mora biti bistra i bezbojna. Ne smiju se upotrijebiti bočice u kojima postoje vidljive čestice, koje su замуćene ili su promijenile boju.

Iz bočice izvucite 1,0 ml otopine lijeka Thyrogen. To odgovara dozi od 0,9 mg tireotropina alfa koju treba injicirati.

Thyrogen ne sadrži konzervanse. Svu neiskorištenu otopinu odmah zbrinite. Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Otopina lijeka Thyrogen mora se primijeniti u roku od tri sata nakon rekonstitucije. Rekonstituirana otopina može se čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) do 24 sata, zaštićena od svjetlosti i pritom izbjegavajući mikrobiološku kontaminaciju. Važno je napomenuti da mikrobiološka sigurnost otopine ovisi o aseptičkim uvjetima tijekom njezine pripreme.