

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thyrogen 0,9 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 0,9 mg névleges mennyiségű alfa-tirotropint tartalmaz. Feloldást követően egy injekciós üveg Thyrogen 1,0 ml-nyi mennyisége 0,9 mg alfa-tirotropint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér, illetve törtfehér színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Thyrogen radioaktív jód szcintigráfias felvételkedészítéssel vagy anélkül való szérumban tireoglobulin (Tg) vizsgálatra ajánlott reziduális pajzsmirigyszövet és jól differenciált pajzsmirigyrák kimutatására, olyan thyroidectomián átesett betegeknél, akik hormonszuppressziós terápiában (THST) részesülnek.

Azon kis kockázatnak kitett, jól differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek esetén, akiknél THST alatt nincs kimutatható mennyiségű szérumban Tg és a Tg szintje nem növekszik rh (rekombináns humán) TSH hatására, a követés végrehajtható a rhTSH által stimulált Tg-szintek vizsgálatával.

A Thyrogen a reziduális pajzsmirigyszövet 30 mCi (1,1 GBq) – 100 mCi (3,7 GBq) tartományban radioaktív jóddal történő ablációját megelőző stimulálásra javallt, near-total vagy total thyroidectomián átesett betegeknél jól differenciált pajzsmirigyrák esetében, és akiknél nincs a pajzsmirigyrák távoli metasztázisára utaló bizonyíték (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát pajzsmirigyrák kezelésében járatos orvosoknak kell felügyelni.

Adagolás

Az ajánlott adagolási rend a következő: két adag 0,9 mg alfa-tirotropin, 24 órás időközzel, kizárólag intramuscularis injekcióban beadva.

Gyermekek és serdülők

Tekintettel arra, hogy a Thyrogen gyermekek körében történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, gyermekek a Thyrogent csak kivételes esetekben kaphatják.

Idősek

Kontrollált vizsgálatok eredményei alapján a Thyrogen diagnosztikai céllal történő alkalmazásakor a Thyrogen biztonságossága és hatásossága nem különbözik a 65 évesnél fiatalabb felnőtt betegek és a 65 évesnél idősebb betegek körében.

Időseknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.4 pont).

Vese-/májkárosodásban szenvedő betegek

A forgalombahozatalt követő mellékhatás-figyelésből, valamint publikált adatokból származó információk arra utalnak, hogy a dialízis-függő végső stádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél a Thyrogen kiválasztása jelentősen lassabb mértékű, amely a kezelést követően több napon keresztül tartós thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szint emelkedést eredményez. Ez fokozza a fejfájás és hányinger lehetőségét. Az ESRD-ben szenvedő betegekre vonatkozóan nem léteznek alternatív Thyrogen adagolási programokat célzó tanulmányok, amelyek az adag csökkentéséhez iránymutatásul szolgálnának ennél a populációnál.

Jelentős mértékű vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a radiojód aktivitását a sugárterápiás orvosnak alaposan mérlegelnie kell.

Csökkent májfunkcióval rendelkező betegek esetén a Thyrogen alkalmazása nem igényel különleges figyelmet.

Az alkalmazás módja

Injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 1,0 ml oldatot (0,9 mg alfa-tirotropint) kell intramuscularis injekció formájában a tomporba beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Radiojód szcintigráfias vizsgálathoz vagy ablációhoz a radioaktív jódizotópot az utolsó Thyrogen-injekció után 24 órával kell beadni. A diagnosztikus scintigráfiát 48—72 órával a radioaktív jódizotóp beadása után kell elkészíteni, míg az ablációt követő felvétel további pár nappal elhalasztható, hogy a háttéraktivitás időközben csökkenjen.

Diagnosztikus követéses szérumban tireoglobulin (Tg) vizsgálathoz a szérummintát a Thyrogen-injekció utolsó beadásától számított 72 óra elteltével kell levenni.

A Thyrogen Tg-vizsgálat miatti alkalmazása thyroidectomián átesett, jól differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek esetén a hivatalos útmutatások szerint végzendő.

4.3 Ellenjavallatok

- Szarvasmarha vagy humán thyreoidea-stimuláló hormonnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítménynevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A Thyrogent nem szabad intravénásan beadni.

Amennyiben pajzsmirigyhormon megvonásának alternatívájaként használják, Thyrogen adása után a radiojódos teljestest-szcintigráfia és a Tg-vizsgálat együttes elvégzése biztosítja a reziduális pajzsmirigyszövet vagy -rák kimutatásának legérzékenyebb módját. A Thyrogennel végzett vizsgálat álnegatív eredményhez is vezethet. Ha erős a gyanú, hogy a metasztázis továbbra is fennáll, fontolóra kell venni az áttét gyanúját megerősítő hormonmegvonás utáni egésztest radiojód-vizsgálat és Tg-vizsgálat elvégzését.

Tg-autoantitestek jelenlétével lehet számolni a differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek 18-40%-a esetén, és ez hamis negatív Tg-mérési eredményhez vezethet. Ezért mind a TgAb-, mind a Tg-vizsgálatra szükség van.

Olyan magas kockázatú idős betegek esetén, akik szívbetegségben szenvednek (pl. billentyűbetegség, cardiomyopathia, koszorúér-betegség, korábbi vagy jelenleg is fennálló tachyarrhythmia, beleértve a pitvarfibrillációt is) és nem végeztek náluk thyreoidectomiát, alaposan mérlegelni kell az előny-kockázat arányt.

Ismeretes, hogy a Thyrogen a szérumban pajzsmirigyhormon-koncentráció átmeneti, ugyanakkor jelentős emelkedését idézi elő, ha olyan betegeknél alkalmazzák, akik *in situ* még jelentős mennyiségű pajzsmirigyszövettel rendelkeznek. Emiatt fokozott figyelemmel kell eljárni a jelentős reziduális pajzsmirigyszövettel rendelkező betegek esetén.

Daganat növekedésére és/vagy méretére gyakorolt hatás:

Pajzsmirigy rákban szenvedő betegek esetén több alkalommal számoltak be a diagnosztikai eljárás során történő pajzsmirigyhormon megvonás alatt fokozott tumornövekedésről, melyet az ehhez társuló, megemelkedett TSH szintjének tulajdonítottak.

Fennáll az elméleti lehetősége annak, hogy a Thyrogen, mint a pajzsmirigyhormon megvonása, fokozott tumornövekedést idéz elő. A szérumban TSH szintekben rövid ideig tartó emelkedést előidéző tiotropin alával végzett klinikai kísérletekben nem számoltak be semmiféle tumornövekedésről.

Azoknál az áttétes pajzsmirigy rákos betegeknél, különösen az olyan zárt terekben megjelenő áttétek esetén, mint például az agy, a gerincvelő és az orbita, vagy a nyakat beszűrő folyamatoknál -, a Thyrogen alkalmazását követő TSH szint emelkedés oka lehet ezen áttétek helyén kialakuló lokális ödémának vagy göccs bevezetéseknek, mely a tumor méretének növekedését eredményezi. Ez az adott szövet anatómiai lokalizációjától függően akut tünetekhez vezethet, például hemiplegia, hemiparesis és látásvesztés lehet a központi idegrendszeri áttéttel rendelkező betegeknél. Thyrogen alkalmazását követően laryngealis oedemáról, tracheotomiát igénylő respiratorikus distressről, valamint a metasztázis helyén jelentkező fájdalomról is beszámoltak. Kortikoszteroidokkal való előkezelés ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél a lokális tumor növekedése létfontosságú szerveket veszélyeztethet.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciónként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Thyrogen és más gyógyszerkészítmények közötti formális gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatra nem került sor. Klinikai vizsgálatok során egy időben adott Thyrogen és trijód-tironin (T₃) és tiroxin (T₄) pajzsmirigyhormonok között nem mutattak ki kölsönhatást.

A Thyrogen alkalmazása lehetővé teszi a radiojód szcintigráfias felvételek készítését, pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós kezelés alatt álló normál pajzsmirigy funkciójú (euthyroid) betegeknél is. A radiojód kinetikájával kapcsolatos adatok szerint a radiojód-clearance mértéke normális pajzsmirigyműködésű betegek esetén körülbelül 50%-kal magasabb, mint hypothyreoid állapotban, amikor a vesefunkció mérsékelt, ennél fogva a felvétel készítésekor kevesebb radiojód marad vissza a szervezetben. Ezt a tényezőt a radiojódos képalkotás során alkalmazott radiojód aktivitásának megválasztásakor figyelembe kell venni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatszaporodási vizsgálatokat a Thyrogennel nem végeztek.

Nem ismeretes, okoz-e a Thyrogen magzati károsodást olyankor, amikor terhes nőben alkalmazzák, és az sem, hogy befolyásolja-e a fogamzóképeséget.

Terhesség alatt ellenjavallt a Thyrogen kombinált alkalmazása a diagnosztikai radiojódos egésztest szcintigráfiával, mivel ennek következményeként a magzat nagy mennyiségű radioaktív anyagnak lenne kitéve (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alfa-tirotropin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A Thyrogen szoptatás alatt nem szabad alkalmazni.

Termékenység

Nem ismert, hogy a Thyrogen hatással van-e a humán termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thyrogen csökkentheti a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel szédülésről és fejfájásról beszámoltak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások közül leggyakrabban hányingerről (a betegek 11%-a) és fejfájásról (a betegek 6%-a) számoltak be.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban ismertetett mellékhatások összesítve hat prospektív klinikai vizsgálatból (N=481) valamint a Thyrogen engedélyezése után a Sanofi-nak jelentett nemkívánatos hatásokból származnak.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			influenza	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)				neoplazma-duzzanat, metasztázisos fájdalom
Idegrendszeri betegségek és tünetek		szédülés, fejfájás	ageusia, dysgeusia, paraesthesia	stroke, tremor
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				palpitatio
Érbetegségek és tünetek				kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				dyspnoe

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger	hányás	hasmenés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			urticaria, bőrkiütés	pruritus, fokozott verejtékezés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			nyaki fájdalom, hátfájás	ízületi fájdalom, izomfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradékonyság, gyengeség	influenzaszerű betegség, láz, hidegrázás, meleg érzet	injekció beadása helyén jelentkező kellemetlen érzés, fájdalom, pruritus, bőrkiütés és urticaria
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				csökkent TSH

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperthyreosis vagy pitvarfibrilláció igen ritka eseteit figyelték meg 0,9 mg Thyrogennel kezelt betegeknél, akiknél a pajzsmirigy részlegesen vagy teljesen megőrzésre került.

Nem gyakran túlérzékenységre utaló reakciókról számoltak be mind klinikai, mind poszt-marketing tanulmányokban. Ezek a reakciók urticaria, bőrkiütés, pruritus, kipirulás és légzéssel kapcsolatos jelek és tünetek formájában jelentkeztek.

Egy 481 betegre kiterjedő klinikai vizsgálat tanúsága szerint egyetlen betegnél sem képződtek antitestek alfa-tirotropin adása hatására sem a készítmény egyszeri, sem ismételt, korlátozott alkalmazása során (27 beteg). Thyrogen alkalmazása után nem ajánlott TSH vizsgálatot végezni. Nem zárható ki olyan antitestek előfordulása, amelyek megzavarhatják a rendszeres ellenőrzések során végzett endogén TSH-érték meghatározásokat.

A Thyrogen-kezelést követően a reziduális pajzsmirigyszövet megnövekedése vagy áttétek alakulhatnak ki. Ez, a szövet anatómiai elhelyezkedésétől függően akut tünetekhez vezethet. Így például hemiplegia, hemiparesis vagy látásvesztés fordult elő a központi idegrendszeri áttétekben szenvedő betegeknél. A Thyrogen alkalmazását követően beszámoltak még gégeödémáról, légcsőmetszést igénylő légzési distressről és az áttét helyén jelentkező fájdalomról. Azoknál a betegeknél, akiknél a lokális daganat terjedése a létfontosságú anatómiai struktúrákat veszélyeztetheti, a kortikoszteroidokkal való előkezelés megfontolása javallott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A javasoltnál magasabb dózisoknak való expozícióra vonatkozó adatok kizárólag klinikai vizsgálatokból és egy speciális kezelési programból származnak. Klinikai vizsgálatokban három betegnél, a speciális kezelési programban pedig egy betegnél jelentkeztek tünetek a javasoltnál magasabb Thyrogen dózisok alkalmazását követően. Két betegnél émelygés jelentkezett 2,7 mg intramuscularis dózis beadását követően; az egyik betegnél az émelygést gyengeség, szédülés és fejfájás is kísérte. A harmadik betegnél émelygés, hányás és hőhullám lépett fel 3,6 mg intramuscularis dózist követően. A speciális kezelési programban egy 77 éves, metasztatikus pajzsmirigyrákban szenvedő beteg, aki nem esett át thyreoidectomián, négy 0,9 mg-os Thyrogen dózist kapott 6 nap lefolyása alatt, ami pitvarfibrillációt, cardialis decompensatiót és halálos kimenetelű szívizominfarktust okozott 2 nappal később.

Egy másik, klinikai vizsgálatban részt vevő betegnél tünetek léptek fel a Thyrogen intravénás beadását követően. 15 perccel 0,3 mg Thyrogen egyszeri intravénás (iv.) bolusban való beadását követően a betegnél súlyos émelygés, hányás, erőteljes veritékezés, hypotensio és tachycardia lépett fel.

Túladagolás esetén a javasolt kezelés a folyadék-egyensúly helyreállítása lehet, amely mellett számításba jöhet hányáscsillapító adása is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hipofízis és hipotalamusz hormonok és analógjaik, a hipofízis elülső lebenyében termelődő hormonok és analógjaik., ATC kód: H01AB01

Hatásmechanizmus

Az alfa-tirotropin (rekombináns humán thyreoidea-stimuláló hormon) rekombináns DNS-technikával előállított heterodimer glikoprotein. Két, egymáshoz nem-kovalensen kapcsolódó alegységből áll. A két cDNS egy 92 aminosavból álló alfa, ill. egy 118 aminosavból álló béta alegységet kódol. Előbbin két, utóbbin egy N-glikozilációs hely található. Tulajdonságait tekintve hasonló a természetes humán pajzsmirigyserkentő hormonhoz (TSH). Az alfa-tirotropin kötődése a pajzsmirigy hámsejtek TSH-receptoraihoz serkenti a jód felvételét és beépülését, valamint a tireoglobulin, a trijód-tironin (T₃) és a tiroxin (T₄) szintézisét és szekrécióját.

Jól differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegekben közel teljes, illetve teljes thyreoidectomiára került sor. A reziduális pajzsmirigyszövet vagy pajzsmirigyrák radioaktív jódos képalkotással, vagy tireoglobulin-tesztel történő optimális diagnózisához magas szérumszintű TSH-szint szükséges, a pajzsmirigysejtek radioaktív jód felvételének vagy tireoglobulin kibocsátásának a stimulálására. A megemelkedett TSH-szint elérésének szokásos módja a betegek pajzsmirigyhormon-szuppressziós terápiájának (THST) a leállítása. A hormonelvonás a betegeknél általában a hypothyreoidismus jeleit és tüneteit idézi elő. A Thyrogen alkalmazása a radiojód felvételéhez és a tireoglobulin kibocsátásához szükséges TSH-szint emelkedést a betegek pajzsmirigyhormon-szuppressziós terápiája mellett biztosítja. A THST során a Thyrogen adása az euthyroid állapot fenntartásával elkerülhetővé teszi a hypothyreotikus állapot kialakulásával összefüggő morbiditást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Diagnosztikus felhasználás

A Thyrogen hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálatban mutatták ki a reziduális pajzsmirigyszövet és rák kimutatásában radiojód szcintigráfia és szérumszintű tireoglobulinszint-mérés együttes alkalmazása során. Az egyik vizsgálatban két dózisadagolást vettek szemügyre: 24 óránként 0,9 mg intramuscularisan, két dózisban (0,9 mg x 2) és 72 óránként 0,9 mg intramuscularisan három adagban (0,9 mg x 3). Mindkét adagolási rend alkalmasnak és statisztikailag hasonlóan bizonyult a csak önmagában, vagy radioaktív jóddal történő képalkotással való kombinációban végzett tireoglobulin teszt érzékenységének, pontosságának és negatív predikciós értékének fokozására.

Klinikai vizsgálatokban, ahol a thyreoidea- vagy carcinoma-reziduum kimutatására tireoglobulin-tesztet használtak 0,5 ng/ml kimutatási határral, a Thyrogen-stimuláció mellett kapott 3 ng/ml, 2 ng/ml, ill. 1 ng/ml tireoglobulinszint rendre megfelelt a thyreoidea-hormon megvonásos eljárásával kapott 10 ng/ml, 5 ng/ml ill. 2 ng/ml értéknek. Ezekben a vizsgálatokban a Thyrogen adása mellett végzett tireoglobulinmérés érzékenyebb volt, mint amelyet csak a pajzsmirigyhormon-terápia mellett végeztek. Konkrétan egy 164 betegre kiterjedő III. fázisú vizsgálatban azonosan megállapított határértékek és összemérhető referencia-standardok mellett a pajzsmirigyi eredetű szövet kimutatási aránya Thyrogen adása mellett végzett tireoglobulin-teszttel 73-87% volt, míg csak a pajzsmirigyhormon-terápia mellett 42-62%.

Áttétes betegséget igazoltak kezelés utáni felvétel vagy nyirokcsomó-biopszia segítségével 35 betegben. A Thyrogen-stimuláció mellett kapott tireoglobulinszint mind a 35 beteg esetén meghaladta a 2 ng/ml-t, ugyanakkor a tireoglobulin THST esetén a betegek 79%-ánál lépte túl a 2 ng/ml értéket.

Kezelés előtti stimuláció

Egy 60 értékelhető beteget felölelő összehasonlító vizsgálatban a reziduális pajzsmirigyszövet 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radiojóddal történő sikeres ablációjának aránya a thyreoidectomián átesett pajzsmirigyrákos pácienseknél összehasonlítható volt a pajzsmirigyhormon megvonása után kezelt betegeknek illetve a Thyrogen adása után kezelt betegek esetében. A vizsgált betegek frissen diagnosztizált, differenciált papilláris vagy follikuláris pajzsmirigyrákban szenvedő felnőttek voltak (18 évesnél idősebb), ideértve a papilláris follikuláris variánsát is, túlnyomó többségük (54 beteg a 60-ból) T1-T2, N0-N1, M0 besorolása (TNM osztályozás szerint). A reziduális pajzsmirigyszövet ablációjának sikerét 8 ± 1 hónappal a kezelést követően kiértékelték radiojódos képalkotással és szérum-thyreoglobulin-teszt segítségével. A THST-megvonás után kezelt 28 beteg (100%) és a Thyrogen adását követően kezelt 32 beteg (100%) egyike sem mutatott látható radiojód-felvételt a pajzsmirigynek megfelelő területen, illetve az esetlegesen látható pajzsmirigytáji felvétel kevesebb, mint 0,1%-a volt a beadott radiojód aktivitásának. A reziduális pajzsmirigyszövet ablációjának sikere a Thyrogen által stimulált Tg-szint kritériuma alapján – bár csak azon betegek esetében, akik anti-Tg-antitestekre nézve negatívak – is mérhető volt, amely kevesebb mint 2 ng/ml értéket mutatott nyolc hónappal az ablációt követően. Ezen Tg-kritériumot alkalmazva a betegek 18/21 részénél (86%) illetve 23/24 részénél (96%) mutatkozott sikeresnek a reziduális pajzsmirigyszövet ablációja, a fentieknek megfelelő sorrendben a THST-megvonásos illetve a Thyrogennel kezelt csoport esetében.

A pajzsmirigyhormon-megvonást követően az életminőség számottevően romlott, ugyanakkor változatlan maradt a Thyrogen bármelyik adagolási módja esetén mindkét indikációban.

Egy követéses vizsgálatot végeztek azoknál a betegeknek, akik azt megelőzően befejezték a kezdeti vizsgálatot, és 51 beteg adatai állnak rendelkezésre. A követéses vizsgálat fő célja a reziduális pajzsmirigyszövet abláció státuszának Thyrogen-stimulálást követő, radioaktív jóddal végzett statikus nyak képalkotó vizsgálattal végzett megerősítése volt, a radioaktív jód abláció után 3,7 éves (3,4 évtől 4,4 évig terjedő) medián időtartamú követés után. A Thyrogennel stimulált thyreoglobulin-tesztet is elvégezték.

A betegek ablációját sikeresnek ítélték, ha a pajzsmirigy-ágban nem volt látható izotópfelvétel a szkennelés során, vagy ha volt, akkor az izotópfelvétel kevesebb mint 0,1% volt. Minden betegnél, akit az első vizsgálatban abláltak tekintettek, az ablációt a követéses vizsgálat során is megerősítették. Ezenkívül egyetlen betegnél sem fordult elő definitív recidíva a 3,7 éves követés során. Összességében 48/51 betegnél (94%) nem észlelték a rák recidívájára utaló bizonyítékot, 1 betegnél volt lehetséges a rák recidívája (bár az nem volt egyértelmű, hogy ennek a betegnek valódi recidívája volt-e, vagy az eredeti vizsgálat kezdetekor észlelt regionális betegségből származó persistáló tumor volt-e) és 2 beteget nem sikerült kiértékelni.

Összefoglalva tehát, ebben a pivotális vizsgálatban és ennek a vizsgálatnak a követéses vizsgálatában a reziduális pajzsmirigyszövet műtét utáni, radioaktív jóddal történő ablációjához a TSH-szint pre-terápiás stimuláció érdekében történő emelésére a Thyrogen „nem volt rosszabb” (non-inferior), mint a pajzsmirigyhormon megvonás.

Két nagy prospektív vizsgálat, a HiLo vizsgálat (Mallick) és az ESTIMABL1 vizsgálat (Schlumberger) hasonlította össze a reziduális pajzsmirigyszövet ablációjának módszereit thyreoidectomián átesett, differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegekben. Mindkét vizsgálatban a betegeket a 4 kezelési csoport egyikébe randomizálták: Thyrogen + 30 mCi¹³¹-I, Thyrogen + 100 mCi¹³¹-I, pajzsmirigyhormon-megvonás + 30 mCi¹³¹-I, pajzsmirigyhormon-megvonás + 100 mCi¹³¹-I. Az értékelésre 8 hónap múlva került sor. A HiLo vizsgálatban 438 beteget randomizáltak (T1-T3, Nx, N0 és N1, M0 tumor stádiumbesorolás) 29 központban. Ahogy azt a jódiotópos képalkotás és a stimulált Tg-szintek (n = 421) kimutatták, az abláció sikerrátája megközelítően 86%-os volt mind a 4 kezelési csoportban. A különbségekre vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum ± 10 százalékponton belül volt, jelzve, hogy nem volt különösebb különbség az alacsony és a magas jódiotóp aktivitás között. A T3 betegek és az N1 betegek elemzése kimutatta, hogy ezek az alcsoportoknak az ablációs sikerrátája ugyanolyan jó volt, mint az alacsonyabb kockázatú betegek esetében. Az ESTIMABL1 vizsgálatban 752, alacsony kockázatú pajzsmirigyrákban szenvedő beteget randomizáltak (tumor stádiumok pT1 < 1 cm és N1 vagy Nx, pT1 > 1-2 cm és összes N-stádium, vagy pT2 N0, összes beteg M0) 24 központban. A 684 kiértékelhető beteget alapul véve, a nyaki ultrahanggal és stimulált Tg-szintekkel mért általános ablációs sikerráta 92%-os volt. A négy kezelési csoport között nem mértek statisztikailag szignifikáns különbséget.

Az ESTIMABL1 vizsgálatban, az eredetileg bevont 752 betegből 726-ot (97%) követtek után recidíva miatt. A medián utánkövetési idő 5,4 év volt (0,5 – 9,2 év).

Az ESTIMABL1 és a HiLo vizsgálatokra vonatkozó, hosszú távú utánkövetéssel kapcsolatos adatokat az alábbi táblázatok mutatják.

1. táblázat Recidíva arányok az ESTIMABL1 vizsgálatban alacsony vagy magas dózisú radiojóddal (RAI) kezelt betegeknél, és azon betegeknél, akiknél Thyrogen-nel vagy pajzsmirigyhormon megvonással (Thyroid Hormone Withdrawal/THW) való előkészítés történt

	Thyrogen (N = 374)	THW (N=378)
Teljes betegszám, akiknél recidíva jelentkezett (5,4 év)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
alacsony RAI aktivitás (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
magas RAI aktivitás (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

A HiLo vizsgálatban, az eredetileg bevont 438 betegből 434-et (99%) követtek után a recidíva jelentkezéséig. A medián utánkövetési idő 6,5 év volt (4,5 – 7,6 év).

2. táblázat Recidíva arányok a HiLo vizsgálatban alacsony vagy magas dózisú radiojóddal (RAI) kezelt betegeknél

	Alacsony aktivitású RAI dózis (1,1 GBq)	Magas aktivitásdózis RAI (3,7 GBq)
Teljes betegszám, akiknél recidíva jelentkezett	11	10
Recidíva arány (3 év)	1,5%	2,1%
Recidíva arány (5 év)	2,1%	2,7%
Recidíva arány (7 év)	5,9%	7,3%

Relatív házár: 1,10 [95%-os CI 0,47 – 2,59]; p = 0,83

3. táblázat Recidíva arányok a HiLo vizsgálatban, akiknél az ablációra való előkészítés Thyrogen-nel vagy pajzsmirigyhormon megvonással (THW) történt

	Thyrogen	Pajzsmirigyhormon megvonás (THW)
Teljes betegszám, akiknél recidíva jelentkezett	13	8
Recidíva arány (3 év)	1,5%	2,1%
Recidíva arány (5 év)	2,1%	2,7%
Recidíva arány (7 év)	8,3%	5,0%

Relatív hazard: 1,62 [95%-os CI 0,67 – 3,91], p = 0,28

Az ESTIMABL1 és a HiLo vizsgálat hosszú távú utankövetési adatai megerősítették, hogy a betegkimenetek hasonlóak mind a négy kezelési csoportban.

Összefoglalva tehát, ezek a vizsgálatok az alacsony aktivitású radioaktív jóddal plusz alfa-tirotropin (csökkent radiációs expozícióval) hatékonyságát támasztják alá. A reziduális pajzsmirigyszövet műtét utáni, radioaktív jóddal történő ablációjához a TSH-szint pre-terápiás stimuláció érdekében történő emelésére az alfa-tirotropin „nem volt rosszabb” (non-inferior), mint a pajzsmirigyhormon-megvonás.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Jól differenciált pajzsmirigyrákos betegeknél a Thyrogen farmakokinetikáját egyszeri, 0,9 mg intramuscularis injekció adása után vizsgálták. Az injekciót követően mért átlagos plazma csúcskoncentráció (C_{max}) 116 ± 38 millió Egység/l volt, és ezt az értéket a beadást követően 13 ± 8 órával mérték. Az eliminációs felezési idő 22 ± 9 óra volt. Feltételezés szerint az alfa-tirotropin fő eliminációs útja a vese, kisebb mértékben a máj.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai adatok korlátozottak, ugyanakkor nem utalnak a Thyrogen emberben történő alkalmazásával összefüggésben semmilyen különleges veszélyre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
Nátrium-klorid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem adható ugyanabban az injekcióban más gyógyszerekkel keverve.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegben

3 év.

Felhasználhatósági időtartam feloldás után

A Thyrogen-oldatot javasolt három órán belül beadni.

Az elkészített oldat 24 órán át tartható hűtőszekrényben (2°C – 8°C), fénytől védve, elkerülve eközben a mikrobiológiai szennyeződést.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú üvegből készült, átlátszó, 5 ml-es injekciós üveg. A záróelem szilikonozott butil gumidugó és biztonsági zárást biztosító lepattintható védőkupak. Minden egyes injekciós üveg 1,1 mg alfa-tirotoprint tartalmaz. Ennek 1,2 ml injekciós oldathoz készült vízzel történő feloldását követően 1,0 ml oldatot (egyenértékű 0,9 mg Thyrogennel) kell felszívni, majd azt a betegnek beadni.

A pontos adagoláshoz szükséges mennyiség biztosítására minden Thyrogen injekciós üveg 0,2 ml túltöltést tartalmaz.

Kiszerelés: egy illetve két injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az injekciós oldathoz a port injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Egy injekció elkészítéséhez csakis egy injekciós üveg Thyrogen szükséges. Minden injekciós üveg egyszer használatos.

Aszeptikus eljárást kell alkalmazni

Az injekciós üvegben lévő Thyrogen porhoz 1,2 ml injekcióhoz való vizet kell adni. Óvatosan keverje fel az injekciós üveg tartalmát, amíg annak teljes tartalma fel nem oldódik. Ne rázza fel az oldatot! A por feloldását követően az injekciós üveg teljes tartalma 1,2 ml. A Thyrogen oldat pH-értéke körülbelül 7,0.

A felhasználás előtt nézze meg, hogy a Thyrogen oldat nem tartalmaz-e idegen anyagot, illetve nem színeződött-e el. A Thyrogen oldatnak átlátszó, színtelen oldatnak kell lennie. Ne használjon fel olyan injekciós üveget, amelyben idegen anyagot lát, vagy az oldat ködszerűen zavaros vagy elszíneződött.

A készítmény injekciós üvegéből vegyen ki 1,0 ml Thyrogen oldatot. Ez a mennyiség a beadáshoz szükséges 0,9 mg alfa-tirotoprint tartalmazza.

A Thyrogen nem tartalmaz tartósítószer.

A fel nem használt oldatot haladéktalanul meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Thyrogen oldatot három órán belül be kell adni, jöllehet, hűtőszekrényben tárolva (2°C és 8°C között) a Thyrogen oldat kémiai szempontból akár 24 óráig is megőrzi a stabilitását. Fontos megjegyezni, hogy a mikrobiológiai biztonságosság az oldat elkészítésének aszeptikus körülményeitől függ.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. március 9.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Genzyme Ireland Limited.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ - 1 INJEKCIÓS ÜVEG
KÜLSŐ DOBOZ - 2 INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thyrogen 0,9 mg por oldatos injekcióhoz
alfa-tirotropin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1,2 ml injekcióhoz való vízben feloldva 0,9 mg/ml alfa-tirotropin injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Mannit

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

Nátrium-klorid

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db. oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg.

2 db oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg, 24 órás időközben beadandó 2 adagnak felel meg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag intramuscularis alkalmazásra.

Csak 1 ml-t kell felszívni, ami 0,9 mg alfa-tirotropinnal egyenértékű.

Feloldás után 3 órán belül alkalmazandó.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Kizárólag egyszeri használatra.
A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Thyrogen 0,9 mg por oldatos injekcióhoz
alfa-tirotropin
Intramuscularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Thyrogen 0,9 mg por oldatos injekcióhoz alfa-tirotropin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Thyrogen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Thyrogen alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Thyrogen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Thyrogen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Thyrogen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Thyrogen hatóanyaga alfa-tirotropin. A Thyrogen biotechnológiai folyamatok útján előállított emberi pajzsmirigyserkentő hormon (TSH).

A Thyrogen bizonyos típusú rosszindulatú pajzsmirigydaganatok kimutatására alkalmazható olyan betegekben, akiknek eltávolították a pajzsmirigyt, és pajzsmirigyhormonokat szednek. Egyik hatása, hogy serkenti a megmaradt pajzsmirigy szövetben a jódfelvételt, amely fontos a radioaktív jóddal végzett képalkotó vizsgálathoz. Szintén serkenti a tireoglobulin és a pajzsmirigyhormonok termelődését, amennyiben van reziduális pajzsmirigyszövet. Ezek a hormonok a vérben mérhetők.

A Thyrogent a radioaktív jódos kezeléssel együtt is alkalmazzák a pajzsmirigy sebészi eltávolítása után fennmaradó pajzsmirigyszövet eltávolítására (ablációjára) pajzsmirigyhormont szedő betegeknél, akiknél nem jelentkezett másodlagos rákos daganat (áttétek).

2. Tudnivalók a Thyrogen alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Thyrogen-t

- ha allergiás a marha vagy humán pajzsmirigyserkentő hormonra (TSH) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thyrogen alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha dialízisre szoruló vesebetegségben szenved, hogy kezelőorvosa eldönthesse, mennyi Thyrogen-t fog adni Önnek, mivel így Ön hajlamosabb a fejfájásra és hányingerre.
- ha veseműködése lecsökkent, hogy kezelőorvosa eldönthesse, mennyi radioaktív jódot kell beadni Önnek.
- ha májműködése lecsökkent; a Thyrogen ebben az esetben is beadható.

A tumor növekedésére gyakorolt hatás

Pajzsmirigyrákban szenvedő betegeknél a daganat növekedéséről számoltak be a diagnosztikai célú pajzsmirigy-hormon megvonás során. Ezt a jelenséget a hosszantartó magas pajzsmirigyserkentő hormon- (TSH-) szintnek tulajdonították. Lehetséges, hogy a Thyrogen is hozzájárulhat a daganat növekedéséhez. Klinikai vizsgálatokban nem tapasztalták ezt.

A Thyrogen alkalmazását követő TSH-szint emelkedés az áttétes (metasztázis) betegeknél az áttétek területén kialakult duzzanatot, illetve vérzést, valamint az áttétek növekedését okozhatja. Ha az áttétek szűk térben keletkeztek pl. az agyban vagy a gerincvelőben, a betegek akár gyorsan kialakuló tüneteket is észlelhetnek, mint például a test egyik felét érintő részleges bénulást (hemiparézis), légzési problémákat vagy látásvesztést.

Kezelőorvosa eldönti majd, hogy Ön olyan betegcsoportba tartozik-e, akiknél mérlegelni kell a kortikoszteroidokkal való előzetes kezelés szükségességét (például olyan betegeknél, akiknek agyi vagy gerincvelői áttétük van). Kérjük, beszélje meg a kérdést kezelőorvosával, amennyiben e téren kételye támad!

Gyermekek

Tekintettel arra, hogy a Thyrogen gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, gyermekek a Thyrogent csak kivételes esetekben kaphatják.

Idősek

Idős betegeknél történő alkalmazáskor nincs szükség különleges óvintézkedésekre. Azonban ha a pajzsmirigyét nem távolították el teljes mértékben, és Ön szívbetegségben is szenved, kezelőorvosa segít eldönteni, hogy alkalmazható-e Önnél a Thyrogen.

Egyéb gyógyszerek és a Thyrogen

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Thyrogennek nincs ismert gyógyszerkölcsonhatása az Ön által szedett pajzsmirigyhormonokkal.

Kezelőorvosa meg fogja állapítani a radioaktív jódos képalkotó vizsgálathoz szükséges radioaktív jódatartalom pontos mennyiségét, figyelembe véve azt, hogy Ön továbbra is pajzsmirigyhormont szed.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Thyrogent ha Ön terhes. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Thyrogen nem adható szoptató nőknek. A szoptatást csak akkor folytassa, ha tanácsot kért orvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thyrogen alkalmazása után néhány beteg szédülhet vagy fájhat a feje, melyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Thyrogen nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Thyrogen-t?

Az Ön gyógyszerét orvos vagy egészségügyi szakember fogja beadni.

Az Ön kezelését olyan orvosnak kell ellátnia, aki pajzsmirigyrák kezelésében járatos. A Thyrogen port injekció készítéséhez való vízben fel kell oldani. Egy injekció elkészítéséhez csakis egy injekciós üveg

Thyrogen szükséges. A Thyrogen-t farizomba kell beadni. Ezt az oldatot soha nem szabad vénába beadni! A Thyrogen-t tilos ugyanabban az injekcióban más gyógyszerekkel összekeverni.

A Thyrogen javasolt adagja két dózis, amelyek között 24 órának kell eltelnie. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember 1,0 ml Thyrogen oldatot fog beadni Önnek.

Ha radioaktív jódos képalkotó vizsgálatnak, illetve eliminációs (ablációs) terápiás eljárásnak veti alá magát, kezelőorvosa az utolsó Thyrogen injekció után 24 órával fogja Önnek beadni a radioaktív jódot.

A diagnosztikai letapogató vizsgálatot a radioaktív jódot beadása után 48-72 órával kell elvégezni (72-96 órával az utolsó Thyrogen injekció után).

A kezelést követő letapogató vizsgálat néhány nappal késleltethető, hogy a háttér radioaktivitás lecsökkenhessen.

A tireoglobulinszint (Tg) méréséhez kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az utolsó Thyrogen injekció után 72 órával fogja levenni a szérummintát.

Alkalmazás gyermekeknél

A gyermekorvos segít annak eldöntésében, hogy gyermekénél alkalmazható-e a Thyrogen.

Ha az előírtnál több Thyrogen-t alkalmazott

Azok a betegek, akik véletlenül túl sok Thyrogen-t kaptak, hányingerről, gyengeségről, szédülésről, fejfájásról, hányásról és hőhullámokról számoltak be.

Túladagolás esetén a javasolt kezelés a folyadék egyensúly helyreállítása lehet, amely mellett számításba jöhet hányáscsillapító adása is.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Thyrogennel kapcsolatosan az alábbi hatásokról számoltak be.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- hányinger

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- hányás;
- kimerültség;
- szédülés;
- fejfájás;
- gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- meleg érzet;
- csalánkiütés (urtikária);
- bőrkkiütés;
- influenzaszerű tünetek;
- láz;
- hidegrázás;
- hátfájás;
- hasmenés;
- szűrő vagy bizsergő érzés (parestézia);

- nyaki fájdalom;
- ízérzés hiánya (ageúzia);
- ízérzés zavara (diszgeúzia);
- influenza.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a tumor megduzzadása;
- fájdalom (beleértve az áttétek területén jelentkező fájdalmat);
- reszketés;
- szélütés (sztrók);
- heves szívdobogás;
- kipirulás;
- légszomj;
- viszketés;
- fokozott izzadás;
- izom- vagy ízületi fájdalom;
- reakciók az injekció beadási helyén (beleértve: kivörösödést, kellemetlen érzést, viszketést, helyi fájdalmat vagy szurkálást, és viszketéssel járó bőrkiütést);
- alacsony TSH;
- túlérzékenység (allergiás reakciók), ezek a reakciók csalánkiütés (urtikária), viszketés, kipirulás, légzési nehézségek és bőrkiütések voltak.

Pajzsmirigy túlműködés vagy pitvarfibrilláció nagyon ritka eseteiről számoltak be azoknál a pácienseknél, akiknél nem történt teljes vagy részleges pajzsmirigy-eltávolítás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Thyrogen-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldást követően a Thyrogen oldatot javasolt három órán belül beadni.

Az elkészített oldat fénytől védve, és a mikrobiológiai szennyeződést elkerülve, hűtőszekrényben (2°C – 8°C) akár 24 óráig tárolható.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha idegen anyagot lát benne, vagy az oldat ködszerűen zavaros vagy elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Thyrogen?

- A készítmény hatóanyaga az alfa-tirotropin.
1,2 ml injekcióhoz való vízben feloldva egy injekciós üveg 0,9 mg/ml alfa-tirotropint tartalmaz. Csak 1 ml-t kell felszívni, ami 0,9 mg alfa-tirotropinnal egyenértékű.
- Egyéb összetevők:
mannit
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
nátrium-klorid

A Thyrogen nátriumot tartalmaz, lásd 2. pont.

Milyen a Thyrogen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Por oldatos injekcióhoz. Fehér illetve törtfehér színű liofilizált por.

Kiszerelés: egy illetve két Thyrogen injekciós üveg dobozonként.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó:

Genzyme Ireland Limited.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Nederland

Sanofi 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 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Thyrogen ajánlott adagolási rendje: két, 0,9 mg-os alfa-tirotropin injekció intramuscularisan, 24 óras időközzel beadva.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítménynevet és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Aszeptikus eljárást kell alkalmazni.

Az injekciós üvegben lévő Thyrogen porhoz 1,2 ml injekcióhoz való vizet kell adni. Óvatosan keverje fel az injekciós üveg tartalmát, amíg annak teljes tartalma fel nem oldódik. Ne rázza fel az oldatot! A por feloldását követően az injekciós üveg teljes tartalma 1,2 ml. A Thyrogen oldat pH-értéke körülbelül 7,0.

A felhasználás előtt nézze meg, hogy a Thyrogen oldat nem tartalmaz-e idegen anyagot, illetve nem színeződött-e el. A Thyrogen oldatnak átlátszó, színtelen oldatnak kell lennie. Ne használjon fel olyan injekciós üveget, amelyben idegen anyagot lát, vagy az oldat ködszerűen zavaros vagy elszíneződött.

A készítmény injekciós üvegéből vegyen ki 1,0 ml Thyrogen oldatot. Ez a mennyiség a beadáshoz szükséges 0,9 mg alfa-tirotropint tartalmazza.

A Thyrogen nem tartalmaz tartósítószer. A fel nem használt oldatot haladéktalanul meg kell semmisíteni. A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

A Thyrogen-oldatot feloldás után három órán belül be kell adni. Az elkészített oldat fénytől védve, és a mikrobiológiai szennyeződést elkerülve, hűtőszekrényben (2°C – 8°C) akár 24 óráig tárolható. Fontos megjegyezni, hogy a mikrobiológiai biztonság az oldat elkészítésének aszeptikus körülményeitől függ.