

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thyrogen 0,9 mg di polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Thyrogen contiene un valore nominale di 0,9 mg di tireotropina alfa umana ricombinante. Dopo ricostituzione, ciascun flaconcino di Thyrogen contiene 0,9 mg di tireotropina alfa in 1,0 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Thyrogen è indicato nel test della tireoglobulina (Tg) sierica con o senza indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide nei pazienti che, in seguito a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva (THST).

I pazienti con carcinoma ben differenziato della tiroide a basso rischio, che presentano livelli non dosabili di Tg sierica in corso di THST e nessun aumento dei livelli di Tg a seguito di stimolazione con ormone tireotropo TSH ricombinante umano, potranno essere seguiti tramite dosaggio dei livelli di Tg stimolati da TSH ricombinante umano.

Thyrogen è indicato per la stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo da 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq) per l'ablazione dei residui di tessuto tiroideo, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia sub-totale o totale in presenza di cancro della tiroide ben differenziato, che non evidenziano cancro tiroideo con metastasi a distanza (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere controllata da medici esperti nel trattamento del cancro della tiroide.

Posologia

La posologia raccomandata è di due dosi da 0,9 mg di tireotropina alfa, da somministrare esclusivamente mediante iniezione intramuscolare con un intervallo di 24 ore.

Popolazione pediatrica

A causa dell'insufficienza dei dati disponibili sull'impiego del medicinale nei pazienti pediatrici, Thyrogen deve essere somministrato ai bambini solamente in casi eccezionali.

Anziani

Dai risultati degli studi controllati non emergono differenze nella sicurezza e nell'efficacia di Thyrogen fra pazienti adulti di età inferiore a 65 anni e di età superiore a 65 anni, quando Thyrogen viene usato per finalità diagnostiche.

Non è necessario aggiustare la dose negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale/epatica

I dati derivanti dalla sorveglianza post-marketing e dalle informazioni pubblicate, suggeriscono che l'eliminazione di Thyrogen è significativamente più lenta nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale (end stage renal disease, ESRD) dialisi-dipendenti, con conseguente prolungata elevazione dei livelli di TSH per diversi giorni dopo il trattamento. Questo può aumentare il rischio di cefalea e nausea. Non sono disponibili studi su regimi posologici alternativi di Thyrogen nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale che possano stabilire una riduzione della dose in questa popolazione di pazienti.

Nei pazienti con insufficienza renale significativa, l'attività di iodio radioattivo deve essere attentamente determinata dallo specialista di medicina nucleare.

La somministrazione di Thyrogen a pazienti con ridotta funzionalità epatica non richiede considerazioni particolari.

Modo di somministrazione

Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, viene somministrato 1,0 ml di soluzione (0,9 mg di tireotropina alfa) mediante iniezione intramuscolare nel gluteo. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Per le indagini diagnostiche con iodio radioattivo o l'ablazione, la somministrazione dello iodio radioattivo deve avvenire 24 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen. La scintigrafia diagnostica deve essere eseguita tra 48 e 72 ore dopo la somministrazione dello iodio radioattivo, mentre la scintigrafia post-ablazione può essere rimandata di qualche giorno, per consentire il calo dell'attività di fondo.

Per l'analisi diagnostica di follow-up della Tg sierica, il campione di siero deve essere prelevato 72 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen.

L'uso di Thyrogen nel test della Tg per il follow-up dei pazienti con carcinoma ben differenziato della tiroide in seguito a tiroidectomia deve avvenire nel rispetto delle linee guida ufficiali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ormone tireotropo bovino o umano o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Thyrogen non deve essere somministrato per via endovenosa.

Se usata in alternativa alla sospensione degli ormoni tiroidei, l'associazione della scintigrafia totale corporea e del test della Tg dopo la somministrazione di Thyrogen assicura la massima sensibilità nell'evidenziare residui tiroidei oppure carcinoma della tiroide. Con Thyrogen si possono ottenere falsi negativi. In caso di forte sospetto sulla presenza di lesioni metastatiche, è bene considerare come conferma l'eventualità di una scintigrafia totale corporea dopo sospensione di terapia ormonale sostitutiva e di un test della Tg.

La presenza di anticorpi per la Tg (TgAb) è da prevedersi nel 18-40% dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide e può causare falsi negativi nelle misurazioni della Tg sierica. Pertanto, è necessario procedere al dosaggio sia dei TgAb che della Tg.

Si deve eseguire un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio al momento di somministrare Thyrogen a pazienti anziani ad alto rischio affetti da patologie cardiache (ad es. valvulopatia, cardiomiopatia, coronaropatia, nonché tachiaritmia pregressa o in atto, compresa la fibrillazione atriale), i quali non siano stati sottoposti a intervento di tiroidectomia.

È noto che Thyrogen causa un innalzamento transitorio ma significativo delle concentrazioni sieriche di ormone tiroideo, se somministrato a pazienti con sostanziale tessuto tiroideo ancora in situ. È pertanto necessaria un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale nei pazienti che evidenziano significativi residui di tessuto tiroideo.

Effetto sulla crescita e/o le dimensioni del tumore:

Nei pazienti con carcinoma della tiroide, diversi casi di stimolazione della crescita del tumore riportati durante la sospensione degli ormoni tiroidei per le procedure diagnostiche, sono stati attribuiti ad un associato aumento prolungato dei livelli di TSH.

Esiste la possibilità teorica che Thyrogen, come la sospensione dell'ormone tiroideo, possa stimolare la crescita tumorale. Negli studi clinici con tireotropina alfa, che comporta un aumento a breve termine dei livelli sierici di TSH, non sono stati accertati casi di crescita del tumore.

A seguito dell'aumento dei livelli di TSH dopo la somministrazione di Thyrogen, i pazienti con carcinoma della tiroide metastatizzato, in particolare in siti circoscritti come cervello, midollo spinale e orbita o con infiltrazione del collo, possono presentare edemi locali o emorragia focale nel sito delle metastasi con conseguente aumento delle dimensioni del tumore. Ciò può determinare sintomi acuti che dipendono dalla posizione anatomica del tessuto. Per esempio nei pazienti con metastasi del sistema nervoso centrale si sono manifestate emiplegia, emiparesi e perdita della vista. In seguito alla somministrazione di Thyrogen sono stati altresì riportati edema laringeo, distress respiratorio tale da richiedere una tracheotomia e dolore nella sede della metastasi. Per i pazienti in cui l'espansione locale del tumore può compromettere strutture anatomiche vitali si raccomanda di prendere in considerazione un pretrattamento con corticosteroidi.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni iniezione, cioè è praticamente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali sull'interazione di Thyrogen con altri medicinali. Negli studi clinici, non sono state osservate interazioni tra Thyrogen e gli ormoni tiroidei triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄), quando somministrati contemporaneamente.

L'uso di Thyrogen permette indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo mentre i pazienti sono in stato eutiroideo, durante il trattamento di soppressione dell'ormone tiroideo. I dati relativi alla cinetica dello iodio radioattivo indicano che, rispetto allo stato ipotiroideo con diminuita funzionalità renale, la clearance dello iodio radioattivo è maggiore del 50% circa in condizioni di eutiroidismo, con conseguente minore ritenzione di iodio radioattivo nell'organismo durante le indagini diagnostiche per immagine. Questo fattore deve essere tenuto in considerazione quando si seleziona l'attività dello iodio radioattivo per le indagini diagnostiche per immagine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi di riproduzione animale con Thyrogen.

Non è noto se Thyrogen possa provocare danni fetali quando somministrato ad una donna in stato di gravidanza, o se possa interferire con la capacità riproduttiva.

L'associazione di Thyrogen e scintigrafia totale corporea a fini diagnostici con iodio radioattivo è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3), a causa della conseguente esposizione del feto ad un'alta dose di sostanze radioattive.

Allattamento

Non è noto se tireotropina alfa e/o suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Un rischio per il lattante non può essere escluso. Thyrogen non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non è noto se Thyrogen possa influire sulla fertilità degli esseri umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Thyrogen può ridurre la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto sono stati segnalati capogiri e mal di testa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza sono nausea e cefalea, verificatesi rispettivamente in circa il 11% e il 6% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse incluse nella tabella sono una combinazione delle reazioni avverse registrate nel corso di sei studi clinici prospettici (N=481) e degli effetti indesiderati che sono stati segnalati alla azienda Sanofi successivamente alla registrazione di Thyrogen.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono state classificate come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni			influenza	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				aumento di volume della neoplasia, dolore metastatico
Patologie del sistema nervoso		capogiri, mal di testa	ageusia, disgeusia, parestesia	Ictus, tremori
Patologie cardiache				palpitazioni
Patologie vascolari				vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				dispnea
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito	diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			orticaria, eruzioni cutanee	prurito, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore al collo, dolore alla schiena	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, astenia	malattia simil-influenzale, piressia, rigidità, sensazione di calore	fastidio, dolore, prurito, eruzioni cutanee e orticaria nel sito di iniezione
Esami diagnostici				diminuzione del TSH

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In pazienti in cui la ghiandola tiroidea è presente in parte o completamente, in seguito alla somministrazione di Thyrogen 0,9 mg sono stati osservati casi molti rari di ipertiroidismo o fibrillazione atriale.

Sia in ambito clinico che dopo l'immissione in commercio sono state riferite manifestazioni rare di ipersensibilità: orticaria, eruzioni cutanee, prurito, vampate e segni e sintomi respiratori.

In studi clinici su 481 pazienti, nessun paziente ha sviluppato anticorpi anti-tireotropina alfa dopo l'assunzione singola o ripetuta limitata (27 pazienti) del prodotto. Non si raccomanda di eseguire il dosaggio del TSH dopo la somministrazione di Thyrogen. Non si può escludere la formazione di anticorpi che potrebbero interferire con i dosaggi per il TSH endogeno eseguiti nell'ambito del normale follow-up.

Dopo trattamento con Thyrogen vi è la possibilità di ingrossamento dei residui di tessuto tiroideo, o delle metastasi. Ciò può portare a sintomi acuti che dipendono dalla localizzazione anatomica del tessuto. Per esempio, in pazienti con metastasi a carico del SNC sono insorte emiplegia, emiparesi o perdita della vista. In seguito alla somministrazione di Thyrogen sono stati altresì riportati edema laringeo, distress respiratorio tale da richiedere una tracheotomia e dolore nella sede della metastasi. Per i pazienti in cui l'espansione locale del tumore può compromettere strutture anatomiche vitali si raccomanda di prendere in considerazione un pre-trattamento con corticosteroidi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

I dati sull'esposizione a dosi oltre quella raccomandata sono limitati ai soli studi clinici e a uno speciale programma terapeutico. Tre pazienti inclusi in studi clinici e uno parte dello speciale programma terapeutico hanno avuto sintomi dopo aver ricevuto dosi di Thyrogen superiori a quelle raccomandate. Due pazienti hanno accusato nausea dopo una dose i.m. di 2,7 mg e in uno di essi la nausea si accompagnava a debolezza, capogiri e cefalea. Il terzo paziente ha riferito nausea, vomito e vampate dopo una dose i.m. di 3,6 mg. Nell'ambito dello speciale programma terapeutico, un paziente di 77 anni con cancro tiroideo metastatico e non precedentemente soggetto a tiroidectomia, ha ricevuto 4 dosi di Thyrogen 0,9 mg nell'arco di 6 giorni, sviluppando fibrillazione atriale, scompenso cardiaco e infarto miocardico terminale 2 giorni più tardi.

Un ulteriore paziente arruolato in uno studio clinico ha riferito sintomi dopo somministrazione di Thyrogen per via endovenosa. Detto paziente ha ricevuto 0,3 mg di Thyrogen come singolo bolo endovenoso (ev) e 15 minuti più tardi ha accusato nausea severa, vomito, diaforesi, ipotensione e tachicardia.

I trattamenti consigliati in caso di sovradosaggio sono il ripristino del bilancio idrico e la somministrazione di un antiemetico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni dell'ipofisi e dell'ipotalamo ed analoghi, ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01AB01

Meccanismo d'azione

La tireotropina alfa (ormone tireotropo umano ricombinante) è una glicoproteina eterodimerica prodotta tramite la tecnologia del DNA ricombinante. E' formata da due subunità legate con legame non covalente. I DNA complementari codificano una subunità alfa di 92 residui di aminoacidi contenenti due siti di glicosilazione con legame N ed una subunità beta di 118 residui contenenti un sito di glicosilazione con legame N. La tireotropina ha proprietà biochimiche paragonabili a quelle dell'ormone tireotropo umano endogeno (TSH). Il legame della tireotropina alfa ai recettori TSH sulle cellule epiteliali della tiroide stimola l'assunzione di iodio e l'organificazione, la sintesi ed il rilascio di tireoglobulina, triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4).

I pazienti con carcinoma della tiroide ben differenziato vengono sottoposti ad una tiroidectomia totale o sub-totale. Per una diagnosi ottimale dei residui tiroidei o del carcinoma tramite le indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo o il dosaggio della tireoglobulina e la terapia con iodio radioattivo dei residui tiroidei, occorre un'alta concentrazione sierica di TSH per stimolare l'assunzione di iodio radioattivo e/o il rilascio della tireoglobulina. L'approccio comune per ottenere livelli elevati di TSH è la sospensione della terapia soppressiva con ormoni tiroidei (THST), in seguito alla quale, solitamente, i pazienti manifestano segni e sintomi di ipotiroidismo. Con la somministrazione di Thyrogen, si ottiene la stimolazione di TSH necessaria per la captazione dello iodio radioattivo e il rilascio della tireoglobulina, mentre i pazienti rimangono in stato di eutiroidismo grazie alla THST, evitando quindi la morbidità associata all'ipotiroidismo.

Efficacia e sicurezza clinica

Uso diagnostico

L'efficacia e la sicurezza dell'uso di Thyrogen nelle indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo in combinazione con il dosaggio della tireoglobulina sierica per la diagnosi di residui tiroidei e di carcinoma sono state dimostrate in due studi. In uno dei due studi, sono stati presi in esame due regimi: 0,9 mg per via intramuscolare ogni 24 ore per due dosi (0,9 mg x 2) e 0,9 mg per via intramuscolare ogni 72 ore per tre dosi (0,9 mg x 3). Entrambi i regimi si sono dimostrati efficaci e non differivano statisticamente dalla sospensione della somministrazione di ormone tiroideo nella stimolazione della captazione di iodio radioattivo per le indagini diagnostiche per immagine. Rispetto ai test effettuati mentre i pazienti erano in trattamento con ormoni tiroidei, i due regimi terapeutici hanno migliorato la sensibilità, l'accuratezza e il valore predittivo negativo della tireoglobulina stimolata da Thyrogen, da sola o in associazione con le indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo.

Negli studi clinici per il rilevamento di residui tiroidei o di carcinoma nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, con l'uso di un test della tireoglobulina con una sensibilità di 0,5 ng/ml, livelli di tireoglobulina stimolati da Thyrogen di 3 ng/ml, 2 ng/ml e 1 ng/ml corrispondevano a livelli di tireoglobulina misurati dopo la sospensione della somministrazione di ormone tiroideo pari a 10 ng/ml, 5 ng/ml e 2 ng/ml, rispettivamente. In questi studi, il test della tireoglobulina con Thyrogen ha rivelato una maggiore sensibilità rispetto all'esame della tireoglobulina durante THST. In particolare in uno studio di fase III a cui hanno partecipato 164 pazienti, il dosaggio

della tireoglobulina dopo somministrazione di Thyrogen era in grado di rilevare la presenza di tessuto di origine tiroidea dal 73 all'87% dei casi, mentre con il test della tireoglobulina durante THST la percentuale variava dal 42 al 62%, per gli stessi valori di cut-off e gli stessi standard di riferimento.

In 35 pazienti si sono accertate lesioni metastatiche con esame post-trattamento o con biopsia dei linfonodi. I livelli di tireoglobulina stimolati da Thyrogen superavano 2 ng/ml in tutti i 35 pazienti, mentre con la tireoglobulina durante THST ciò avveniva nel 79% di questi pazienti.

Stimolazione pre-terapeutica

In uno studio controllato su 60 pazienti valutabili, percentuali di ablazione riuscita dei residui tiroidei con 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) di iodio radioattivo post-tiroidectomia in pazienti con cancro della tiroide, erano comparabili per i pazienti trattati dopo la sospensione della somministrazione di ormone tiroideo rispetto ai pazienti trattati dopo la somministrazione di Thyrogen. I pazienti esaminati erano adulti (età >18 anni) con nuova diagnosi di carcinoma differenziato della tiroide papillare o follicolare, compresa la variante papillare-follicolare, caratterizzati principalmente (54 su 60) come T1-T2, N0-N1, M0 (classificazione TNM). Il successo dell'ablazione dei residui è stato valutato mediante indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo e dosaggio della tireoglobulina sierica a 8 ± 1 mesi dal trattamento. Tutti i 28 pazienti (100%) trattati dopo la sospensione della THST e tutti i 32 pazienti (100%) trattati dopo la somministrazione di Thyrogen hanno mostrato assenza di captazione visibile dello iodio radioattivo nella tiroide, oppure, se misurabile, una captazione <0,1% dell'attività di iodio radioattivo somministrata. Il successo dell'ablazione dei residui tiroidei è stato inoltre valutato mediante il criterio per il livello di Tg sierico stimolato da Thyrogen < 2 ng/ml otto mesi dopo l'ablazione, ma solo nei pazienti che risultavano negativi per la presenza di anticorpi interferenti anti-Tg. Utilizzando questo criterio per la Tg, 18/21 pazienti (86%) e 23/24 pazienti (96%) risultavano possedere residui tiroidei ablati con successo nel gruppo con sospensione della THST e nel gruppo di trattamento con Thyrogen rispettivamente.

La qualità della vita peggiorava significativamente in seguito alla sospensione dell'ormone tiroideo, ma rimaneva invariata con la somministrazione di uno dei regimi di Thyrogen sopra menzionati per entrambe le indicazioni.

È stato condotto uno studio di follow-up su pazienti che avevano precedentemente completato lo studio iniziale e sono disponibili dati per 51 pazienti. L'obiettivo primario dello studio di follow-up era di confermare lo stato di ablazione dei residui tiroidei, mediante indagini diagnostiche per immagine statiche del collo con iodio radioattivo, in seguito a stimolazione con Thyrogen, dopo un follow-up mediano di 3,7 anni (range: 3,4 - 4,4 anni) successivamente all'ablazione con iodio radioattivo. È stato inoltre eseguito un test sulla tireoglobulina stimolata con Thyrogen.

I pazienti continuavano ad essere considerati efficacemente ablati in assenza di captazione del letto tiroideo visibile alla scansione oppure – se visibile - la captazione era inferiore allo 0,1%. Per tutti i pazienti considerati come ablati nello studio iniziale è stata confermata l'ablazione nello studio di follow-up. Inoltre, nessun paziente ha avuto una recidiva definitiva nei 3,7 anni di follow-up. Nel complesso, 48/51 pazienti (94%) non presentavano evidenza di recidiva del tumore; per 1 paziente vi era una possibile recidiva neoplastica (anche se non era chiaro se si trattasse di una reale recidiva, o della persistenza del tumore per via della patologia regionale accertata all'inizio dello studio originario); infine, per 2 pazienti non è stato possibile procedere ad una valutazione.

Riepilogando, nello studio pivotal e nel relativo studio di follow-up Thyrogen non è risultato inferiore alla sospensione dell'ormone tiroideo per quanto concerne l'innalzamento dei livelli di TSH per la stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo nell'ablazione post-chirurgica del tessuto tiroideo residuo.

Due ampi studi randomizzati prospettici, lo studio HiLo (Mallick) e lo studio ESTIMABL (Schlumberger), hanno confrontato i metodi di ablazione del residuo tiroideo in pazienti con cancro della tiroide differenziato sottoposti a tiroidectomia. In entrambi gli studi i pazienti sono stati randomizzati ad 1 dei 4 gruppi di trattamento: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, sospensione della somministrazione di ormone tiroideo + 30 mCi ¹³¹I o sospensione della somministrazione di ormone tiroideo + 100 mCi ¹³¹I e i pazienti sono stati valutati circa 8 mesi dopo. Con lo studio HiLo sono stati randomizzati 438 pazienti (stadi del tumore T1-T3, Nx, N0 e N1, M0) in 29 centri. Come valutato dalle indagini diagnostiche per immagine con iodio radioattivo e dai livelli di Tg a seguito di stimolazione (n = 421), i tassi di successo dell'ablazione sono stati circa dell'86% in tutti i 4 gruppi di trattamento. Tutti gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze sono risultati compresi entro ± 10 punti percentuali, evidenziando in particolare la non inferiorità della bassa attività rispetto alla alta attività di iodio radioattivo. L'analisi dei pazienti con tumore in stadio T3 e N1 ha evidenziato che questi sottogruppi avevano ugualmente un buon tasso di efficacia dell'ablazione come quello delle popolazioni di pazienti a rischio inferiore. Nello studio ESTIMABL1 sono stati randomizzati 752 pazienti con carcinoma della tiroide a basso rischio (tumore in stadio pT1 < 1 cm e N1 o Nx, pT1 > 1-2 cm e qualsiasi stadio N, o pT2 N0, con M0 in tutti i pazienti) in 24 centri. Basandosi sui 684 pazienti valutabili, la percentuale complessiva di successo dell'ablazione evidenziata dalla valutazione ecografica del collo e dai livelli di Tg dopo stimolazione è risultata del 92%, senza evidenza di differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi.

Nello studio ESTIMABL1, 726 (97%) dei 752 pazienti iniziali sono stati seguiti fino alla recidiva di malattia. Il follow-up mediano è stato di 5,4 anni (da 0,5 a 9,2 anni).

Le tabelle riportate sotto forniscono i dati del follow up a lungo termine per gli studi ESTIMABL1 e HiLo

Tabella 1. Tasso di recidiva nello studio ESTIMABL1 in pazienti che hanno ricevuto basse o alte dosi RAI e quelli pretrattati con Thyrogen o THW

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Numero totale di pazienti con recidiva (5,4 anni)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
RAI a bassa attività (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
RAI ad alta attività (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Nello studio HiLo, 434 (99%) dei 438 pazienti iniziali sono stati seguiti fino alla recidiva di malattia. Il follow-up mediano è stato di 6,5 anni (da 4,5 a 7,6 anni).

Tabella 2. Tasso di recidiva nello studio HiLo in pazienti che hanno ricevuto RAI a bassa o alta attività

	Dose di RAI a bassa attività (1,1 GBq)	Dose di RAI ad alta attività (3,7 GBq)
Numero totale di pazienti con recidiva	11	10
Tasso di recidiva (3 anni)	1,5%	2,1%
Tasso di recidiva (5 anni)	2,1%	2,7%
Tasso di recidiva (7 anni)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [IC 95% 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabella 3. Tasso di recidiva nello studio HiLo in pazienti preparati all'ablazione con Thyrogen or Sospensione della Terapia Tiroidea (Thyroid Hormone Withdrawal – THW)

	Thyrogen	Thyroid Hormone Withdrawal (THW)
Numero totale di pazienti con recidiva	13	8
Tasso di recidiva (3 anni)	1,5%	2,1%
Tasso di recidiva (5 anni)	2,1%	2,7%
Tasso di recidiva (7 anni)	8,3%	5,0%

HR: 1.62 [IC 95% 0,67 – 3,91], p=0,28

I dati di follow-up a lungo termine di ESTIMABL1 e HiLo hanno confermato risultati simili nei pazienti in tutti i 4 bracci di trattamento.

Riepilogando, questi studi supportano l'efficacia di una bassa attività di iodio radioattivo in associazione con tireotropina alfa (con una ridotta esposizione alle radiazioni) e tireotropina alfa non è risultato inferiore alla sospensione dell'ormone tiroideo per la stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo nell'ablazione post-chirurgica del tessuto tiroideo residuo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di Thyrogen sono state studiate in pazienti con carcinoma della tiroide ben differenziato che hanno ricevuto un'iniezione singola di 0,9 mg per via intramuscolare. Dopo l'iniezione, il picco medio ottenuto (C_{max}) era di 116 ± 38 mU/l e si verificava circa 13 ± 8 ore dopo la somministrazione. L'emivita di eliminazione era di 22 ± 9 ore. Si ritiene che la principale via di eliminazione della tireotropina alfa sia probabilmente renale e, in misura minore, epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici sono limitati, ma non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in seguito all'uso di Thyrogen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio fosfato monobasico, monoidrato
Sodio dibasico, eptaidrato
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa iniezione.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti
3 anni.

Periodo di validità dopo ricostituzione

Si raccomanda di iniettare la soluzione di Thyrogen entro tre ore.

Il medicinale ricostituito può essere conservato per 24 ore in frigorifero ad una temperatura di 2°C - 8°C, al riparo dalla luce, evitando contaminazioni batteriche.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore, del Tipo I, da 5 ml. La chiusura è costituita da un tappo di butile siliconato, con capsula a tenuta con aletta. Ogni flaconcino contiene 1,1 mg di tireotropina alfa. Dopo la ricostituzione con 1,2 ml di acqua per soluzioni iniettabili, prelevare 1,0 ml di soluzione (equivalente a 0,9 mg di Thyrogen) e somministrarla al paziente.

Per avere un volume sufficiente da permettere una somministrazione accurata, ogni flaconcino di Thyrogen è formulato per contenere un'eccedenza di 0,2 ml.

Contenuto della confezione: uno o due flaconcini per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili. Per ogni iniezione occorre un solo flaconcino di Thyrogen. Ogni flaconcino di Thyrogen deve essere utilizzato una sola volta.

Utilizzare una tecnica di asepsi

Aggiungere 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili alla polvere di Thyrogen contenuta nel flaconcino. Miscelare delicatamente il contenuto del flaconcino fino a che il materiale non si sia sciolto del tutto. Non agitare la soluzione. Una volta sciolta la polvere, il volume totale nel flaconcino è pari a 1,2 ml. Il pH della soluzione di Thyrogen è circa 7,0.

Ispezionare visivamente la soluzione di Thyrogen nel flaconcino, in modo da escludere la presenza di particelle estranee e alterazioni del colore. La soluzione di Thyrogen deve essere limpida e incolore. Non usare flaconcini che presentano particelle estranee, opacità o alterazioni del colore.

Prelevare 1,0 ml di soluzione di Thyrogen dal flaconcino. Questa quantità corrisponde a 0,9 mg di tireotropina alfa da iniettare.

Thyrogen non contiene conservanti. Smaltire immediatamente la soluzione non utilizzata. Nessuna condizione particolare per lo smaltimento.

La soluzione di Thyrogen deve essere somministrata entro tre ore; tuttavia la soluzione manterrà la sua stabilità chimica per 24 ore, a condizione che venga conservata in un frigorifero (ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C). È importante ricordare che la sicurezza microbiologica dipende dalle condizioni di asepsi durante la preparazione della soluzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 15 gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genzyme Corporation.
45, 51, 68, 74, 76 e 80 New York Avenue
Framingham,
MA 01701
Stati Uniti

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONE DA 1 FLAONCINO)
SCATOLA ESTERNA (CONFEZIONE DA 2 FLAONCINI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thyrogen 0,9 mg polvere per soluzione iniettabile.
Tireotropina alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo ricostituzione con 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 0,9 mg/ml di tireotropina alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
sodio fosfato monobasico, monoidrato
sodio fosfato dibasico, eptaidrato
sodio cloruro
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.
2 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile equivalenti a 2 dosi da somministrare con un intervallo di 24 ore.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso intramuscolare.
Si deve prelevare solo 1 ml pari a 0,9 mg di tireotropina alfa.
Somministrare entro 3 ore dalla ricostituzione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

Monouso.
La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto/Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Thyrogen 0,9 mg polvere per soluzione iniettabile.

Tireotropina alfa
Uso intramuscolare.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto/Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

THYROGEN 0,9 mg di polvere per soluzione iniettabile Tireotropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Thyrogen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Thyrogen
3. Come usare Thyrogen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Thyrogen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Thyrogen e a cosa serve

Thyrogen contiene il principio attivo tireotropina alfa, cioè l'ormone umano stimolante la tiroide (TSH) prodotto mediante processi biotecnologici.

Thyrogen è usato per rilevare la presenza di alcuni tipi di tumori della tiroide in pazienti a cui è stata asportata la tiroide e che assumono ormoni tiroidei. Uno dei suoi effetti consiste nella stimolazione dell'eventuale tessuto tiroideo residuo a captare lo iodio, cosa importante per le tecniche diagnostiche per immagine con iodio radioattivo. Inoltre stimola la produzione di tireoglobulina e degli ormoni tiroidei se c'è del tessuto tiroideo residuo. Questi ormoni possono essere misurati nel sangue.

Thyrogen è anche usato insieme al trattamento con iodio radioattivo per eliminare (ablare) il tessuto tiroideo rimasto dopo l'asportazione chirurgica della tiroide (residuo), in pazienti che non presentano crescite secondarie del tumore (metastasi) e che prendono una terapia ormonale sostitutiva tiroidea.

2. Cosa deve sapere prima di usare Thyrogen

Non usi Thyrogen

- se è allergico all'ormone stimolante la tiroide (TSH) di origine bovina o umana o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in stato di gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Thyrogen:

- se ha una malattia ai reni che richiede dialisi; il medico deciderà la dose adatta di

Thyrogen che dovrà assumere, poiché potrebbe essere più suscettibile a mal di testa e a nausea.

- se i suoi reni funzionano male; sarà il medico a decidere quanto iodio radioattivo somministrarle.
- se il suo fegato funziona male; potrebbe ricevere comunque Thyrogen.

Effetto sulla crescita del tumore

In pazienti con tumore della tiroide è stata riferita crescita del tumore in seguito alla sospensione degli ormoni tiroidei per gli esami diagnostici. Si ritiene che ciò possa essere dovuto agli alti livelli di ormone stimolante la tiroide (TSH) per un maggior periodo di tempo. È possibile che anche Thyrogen possa causare la crescita del tumore, ma tale effetto non è stato osservato negli studi clinici.

A causa dell'aumento dei livelli di ormone stimolante la tiroide (TSH) dopo la somministrazione di Thyrogen, i pazienti che presentano crescite tumorali secondarie (metastasi) possono presentare gonfiore o sanguinamento localizzato nel sito di queste metastasi, che di conseguenza possono aumentare di dimensioni. In caso di metastasi all'interno di spazi ristretti, ad esempio metastasi intracerebrali (nel cervello) o nel midollo spinale, i pazienti potrebbero accusare sintomi, che si possono manifestare rapidamente, come paralisi parziale che interessa un solo lato del corpo (emiparesi), problemi respiratori o perdita della vista.

Il medico deciderà se lei appartiene ad un gruppo specifico di pazienti per cui si deve prendere in considerazione il pretrattamento con corticosteroidi (ad esempio, se presenta dei tumori secondari nel cervello o nel midollo spinale). Se ha dei dubbi, si rivolga al medico.

Bambini

Per la mancanza di dati sull'uso di Thyrogen nei bambini, Thyrogen deve essere dato ai bambini solo in circostanze eccezionali.

Anziani

Non sono necessarie precauzioni particolari negli anziani. Tuttavia, se la tiroide non è stata asportata del tutto e soffre anche di una malattia cardiaca, il medico la aiuterà a decidere se debba ricevere Thyrogen.

Altri medicinali e Thyrogen

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non si conoscono interazioni con Thyrogen e gli ormoni tiroidei che potrebbe prendere.

Il medico determinerà l'attività esatta di iodio radioattivo da utilizzare per le tecniche diagnostiche per immagine, tenendo in considerazione il fatto che continua ad usare ormoni tiroidei.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Thyrogen in caso di gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Thyrogen non deve essere prescritto a donne che allattano al seno. Riprenda l'allattamento solo dopo averne parlato con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire capogiri o mal di testa dopo la somministrazione di Thyrogen che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Thyrogen contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Thyrogen

Il medicinale le sarà iniettato da un medico o un infermiere.

Il trattamento deve essere controllato da un medico esperto nel cancro della tiroide. La polvere di Thyrogen deve essere sciolta in acqua per preparazioni iniettabili. Per ogni iniezione occorre un solo flaconcino di Thyrogen. Thyrogen deve essere somministrato solo nel muscolo del gluteo. Questa soluzione non deve mai essere iniettata in una vena. Thyrogen non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali nella stessa iniezione.

La dose raccomandata di Thyrogen è pari a due dosi somministrate a distanza di 24 ore. Il medico o l'infermiere(a) inietteranno 1,0 ml di soluzione di Thyrogen.

Quando deve sottoporsi a tecniche diagnostiche per immagine con iodio radioattivo o ad eliminazione (ablazione), il medico le somministrerà lo iodio radioattivo 24 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen.

Le scansioni diagnostiche devono essere eseguite 48 – 72 ore dopo la somministrazione dello iodio radioattivo (fra 72 e 96 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen).

La scansione successiva al trattamento potrà essere ritardata di alcuni giorni, per permettere alla radioattività di fondo di ridursi.

Per l'analisi della tireoglobulina (Tg), il medico o l'infermiere(a) preleverà un campione di siero 72 ore dopo l'ultima iniezione di Thyrogen.

Uso nei bambini

Il medico la aiuterà a decidere se sia opportuno somministrare Thyrogen al bambino.

Se usa più Thyrogen di quanto deve

I pazienti che hanno accidentalmente ricevuto troppo Thyrogen hanno riferito nausea, debolezza, capogiri, mal di testa, vomito e vampate di calore.

Un trattamento suggerito in caso di sovradosaggio è il ripristino del bilancio dei fluidi e va presa in considerazione anche la somministrazione di un antiemetico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti sono stati riferiti con Thyrogen:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- nausea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- vomito
- affaticamento
- capogiri
- mal di testa
- debolezza

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- vampate di calore
- orticaria
- eruzione cutanea
- sintomi influenzali
- febbre
- brividi
- mal di schiena
- diarrea
- sensazione pungente o di formicolio (parestesia).
- dolore al collo
- incapacità di sentire il gusto (ageusia)
- senso del gusto compromesso (disgeusia)
- influenza

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

- rigonfiamento del tumore
- dolore (compreso dolore nel punto delle metastasi (crescite tumorali secondarie))
- tremori
- ictus (danno al cervello)
- palpitazioni
- vampate di calore
- respiro affannoso
- prurito
- sudorazione eccessiva
- dolore muscolare o articolare
- reazioni nel sito di iniezione (includono: arrossamento, fastidio, prurito, dolore o bruciore localizzato ed eruzione cutanea accompagnata da prurito)
- bassi livelli di ormone stimolante la tiroide (TSH)
- ipersensibilità (reazioni allergiche), queste reazioni includono orticaria, prurito, vampate di calore, difficoltà di respirazione ed eruzione cutanea.

Casi molto rari di **ipertiroidismo** (aumento dell'attività della tiroide) o di **fibrillazione atriale** sono stati riportati quando Thyrogen è stato somministrato a pazienti non sottoposti ad asportazione totale o parziale della tiroide.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Thyrogen

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta, dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Si raccomanda la somministrazione di Thyrogen entro 3 ore dalla ricostituzione.

La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (2°C - 8°C) protetta dalla luce ed evitando una contaminazione microbica.

Non usare questo medicinale se si notano particelle estranee, opacità o un cambiamento del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Thyrogen

Il principio attivo è tireotropina alfa.

Dopo ricostituzione con 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino contiene 0,9 mg/ml di tireotropina alfa.

Aspirare solo 1 ml, pari a 0,9 mg di tireotropina alfa.

Gli eccipienti sono:

- Mannitolo
- Sodio fosfato monobasico, monoidrato
- Sodio fosfato dibasico, eptaidrato
- Sodio cloruro

Thyrogen contiene sodio, vedere paragrafo 2

Descrizione dell'aspetto di Thyrogen e contenuto della confezione

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

Contenuto della confezione: uno o due flaconcini di Thyrogen per scatola. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Denmark 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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il regime posologico raccomandato di Thyrogen è di due iniezioni intramuscolari di 0,9 mg di tireotropina alfa somministrate con un intervallo di 24 ore.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Utilizzare una tecnica di asepsi

Aggiungere 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili alla polvere di Thyrogen contenuta nel flaconcino. Miscelare delicatamente il contenuto del flaconcino fino a che il materiale non si sia sciolto del tutto. Non agitare la soluzione. Una volta sciolta la polvere, il volume totale nel flaconcino è pari a 1,2 ml. Il pH della soluzione di Thyrogen è circa 7,0.

Ispezionare visivamente la soluzione di Thyrogen nel flaconcino, in modo da escludere la presenza di particelle estranee e alterazioni del colore. La soluzione di Thyrogen deve essere limpida e incolore. Non usare flaconcini che presentano particelle estranee, opacità o alterazioni del colore.

Prelevare 1,0 ml di soluzione di Thyrogen dal flaconcino. Questa quantità corrisponde a 0,9 mg di tireotropina alfa da iniettare.

Thyrogen non contiene conservanti. Smaltire immediatamente l'eventuale soluzione non utilizzata. Nessuna condizione particolare per lo smaltimento.

Una volta ricostituita, la soluzione deve essere iniettata entro tre ore. La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (2°C - 8°C) protetta dalla luce ed evitando una contaminazione microbica. È importante ricordare che la sicurezza microbiologica dipende dalle condizioni di asepsi durante la preparazione della soluzione.