

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thyrogen 0,9 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de Thyrogen conține o valoare nominală de 0,9 mg tireotropină alfa. După reconstituire, fiecare flacon de Thyrogen conține tireotropină alfa 0,9 mg în 1,0 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere liofilizată de culoare albă spre aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thyrogen este indicat pentru utilizare împreună cu determinarea tireoglobulinei plasmatice (Tg), asociată sau nu cu investigația radiologică cu radioizotopi de iod, pentru detectarea țesutului tiroidian restant și a cancerului tiroidian bine diferențiat, la pacienții post-tiroidectomie, cărora li se administrează terapie de supresie hormonală (TSHT).

Pacienții cu carcinom tiroidian bine diferențiat, cu risc scăzut, care au concentrații plasmatice nedetectabile de Tg pe durata TSHT și nu prezintă creșterea concentrației plasmatice de Tg după stimularea cu TSH ur (uman recombinant), pot fi monitorizați prin determinarea concentrației plasmatice a Tg după stimularea cu TSH ur.

Thyrogen este indicat pentru stimulare pre-terapeutică în asociere cu iod radioactiv cu radioactivitatea cuprinsă între 30 mCi (1,1 GBq) și 100 mCi (3,7 GBq), în vederea ablației țesutului tiroidian restant la pacienții la care s-a efectuat o tiroidectomie subtotală sau totală pentru cancer tiroidian bine diferențiat, care nu prezintă semne de cancer tiroidian metastazat la distanță (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie supervizat de către un medic cu experiență în tratamentul cancerului tiroidian.

Doze

Schema de tratament recomandată este de două doze de 0,9 mg tireotropină alfa, administrate la un interval de 24 ore, numai prin injecție intramusculară.

Copii și adolescenți

Deoarece nu există date cu privire la utilizarea Thyrogen la copii, Thyrogen trebuie administrat la copii numai în cazuri excepționale.

Vârstnici

Rezultatele studiilor clinice controlate nu indică nicio diferență în ceea ce privește siguranța și eficacitatea Thyrogen în cazul pacienților cu vârsta sub 65 de ani, comparativ cu pacienții cu vârsta peste 65 de ani, când Thyrogen este utilizat în scopuri diagnostice.

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală/hepatică

Informațiile dobândite prin acțiunile de urmărire ulterioare punerii pe piață, precum și informațiile publicate, sugerează faptul că eliminarea Thyrogen este semnificativ mai scăzută la pacienții cu boală renală terminală (BRT), dependenți de dializă, ceea ce conduce la o creștere prelungită a valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), timp de câteva zile după tratament. Aceasta poate duce la creșterea riscului de apariție a cefaleei și grețurilor. Nu există studii privind scheme de doze alternative pentru Thyrogen la pacienții cu BRT, pentru a servi drept ghid pentru reducerea dozei la această grupă de pacienți.

La pacienții cu insuficiență renală semnificativă, activitatea iodului radioactiv trebuie stabilită cu atenție de către medicul specialist de medicină nucleară.

Utilizarea Thyrogen la pacienții cu funcție hepatică diminuată nu necesită atenționări speciale.

Mod de administrare

După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, se administrează prin injecție intramusculară în fesă 1,0 ml soluție (0,9 mg tireotropină alfa). Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pentru examinarea imagistică sau ablație, administrarea iodului radioactiv trebuie făcută la 24 ore după injecția finală cu Thyrogen. Scintigrafia în scop diagnostic trebuie efectuată la 48 – 72 ore după administrarea iodului radioactiv, în timp ce scintigrafia post-ablație poate fi amânată cu încă câteva zile, pentru a permite scăderea activității de fond.

Pentru determinarea tireoglobulinei serice (Tg) în scopul urmăririi diagnostice, proba serică trebuie recoltată la 72 ore după injecția finală cu Thyrogen.

Utilizarea Thyrogen concomitent cu determinarea Tg, în cazul monitorizării post-tiroidectomie la pacienții cu cancer tiroidian bine diferențiat trebuie efectuată conform recomandărilor oficiale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la hormonul de stimulare tiroidiană de origine umană sau bovină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Thyrogen nu trebuie administrat intravenos.

Când se utilizează Thyrogen ca o alternativă la întreruperea administrării hormonului tiroidian, asocierea scintigrafiei corporale totale (SCT) și determinarea Tg, după administrarea de Thyrogen, asigură cea mai mare sensibilitate pentru detectarea țesutului tiroidian restant sau a cancerului tiroidian. Pot să apară rezultate fals negative la administrarea de Thyrogen. Dacă există suspiciuni mari de persistență metastatică, trebuie luată în considerare întreruperea SCT și determinarea Tg pentru confirmare.

Prezența autoanticorpilor antiTg este de așteptat la 18-40% din pacienții cu cancer tiroidian diferențiat și poate determina rezultate fals negative ale determinărilor Tg plasmatice. Prin urmare, este necesară atât testarea TgAb, cât și a Tg.

Se recomandă evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu în cazul administrării Thyrogen la pacienții vârstnici cu risc crescut, care au afecțiuni cardiace (de exemplu valvulopatii, cardiomiopatie, boală

coronariană și tahiaritmie în antecedente sau curentă, inclusiv fibrilație atrială) și la care nu s-a practicat tiroidectomia.

Este cunoscut faptul că Thyrogen determină o creștere temporară dar semnificativă a concentrației serice a hormonului tiroidian, în cazul administrării la pacienți care prezintă țesut tiroidian restant semnificativ *in situ*. Prin urmare, la pacienții cu țesut tiroidian restant semnificativ trebuie evaluat individual raportul risc/beneficiu.

Efectul asupra creșterii tumorale și/sau a dimensiunii tumorii

La pacienții cu cancer tiroidian, s-au raportat mai multe cazuri de stimulare a creșterii tumorale în timpul întreruperii administrării hormonilor tiroidieni pentru proceduri de diagnosticare, care au fost atribuite creșterii de lungă durată a concentrațiilor plasmatice de TSH.

Există posibilitatea teoretică, asemenea întreruperii administrării de hormoni tiroidieni, ca Thyrogen să determine stimularea creșterii tumorale. În studiile clinice cu tireotropină alfa, care determină o creștere de scurtă durată a concentrației plasmatice de TSH, nu s-a raportat niciun caz de creștere tumorală.

Din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de TSH ulterior administrării de Thyrogen, pacienții cu cancer tiroidian metastazat în special în spații închise, cum sunt creierul, măduva spinării și orbita sau cu boli infiltrative ale gâtului, pot prezenta edem local sau hemoragie focală în zona acestor metastaze, rezultând creșterea dimensiunii tumorii. La pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central, aceasta poate duce la simptome acute care depind de localizarea anatomică a țesutului, de exemplu hemiplegie, hemipareză, pierderea vederii. De asemenea, după administrarea Thyrogen s-au raportat cazuri de edem laringian, detresă respiratorie care au necesitat traheotomie și durere la locul metastazei. Se recomandă ca tratamentul prealabil cu corticosteroizi să fie luat în considerare în cazul pacienților a căror expansiune tumorală locală poate compromite structurile anatomice vitale.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii formale de interacțiune între Thyrogen și alte medicamente. În cadrul studiilor clinice, nu s-au observat interacțiuni între Thyrogen și hormonii tiroidieni, triiodotironina (T₃) și tiroxina (T₄), în caz de administrare concomitentă.

Utilizarea Thyrogen permite investigarea imagistică cu iod radioactiv, la pacienții cu eutiroidie obținută sub tratament de supresie a hormonului tiroidian. Datele de cinetică a iodului radioactiv indică un clearance al iodului radioactiv cu aproximativ 50% mai mare la persoanele eutiroidiene decât la cele hipotiroidiene, atunci când funcția renală este scăzută, având ca urmare retenția sa scăzută la momentul investigației radiologice. Acest factor trebuie avut în vedere atunci când se stabilește activitatea iodului radioactiv pentru investigațiile radiologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind efectul Thyrogen asupra funcției de reproducere la animale.

Nu se cunoaște dacă Thyrogen poate fi dăunător pentru făt în cazul administrării la femeia gravidă sau dacă Thyrogen poate afecta capacitatea de reproducere.

Thyrogen în asociere cu scintigrafia corporală totală cu iod radioactiv în scop diagnostic este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3), din cauza expunerii fătului la doze mari de substanță radioactivă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tireotropina alfa/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Thyrogen nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă Thyrogen poate afecta fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Thyrogen poate reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece au fost raportate amețeli și dureri de cap.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost greața și cefaleea, care au apărut la aproximativ 11% și, respectiv, 6% dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse menționate în tabel combină reacțiile adverse din cele șase studii clinice prospective (N=481), precum și reacțiile adverse raportate către Sanofi după punerea pe piață a Thyrogen.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele de raportare sunt clasificate ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			gripă	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				creștere în volum a neoplasmului, dureri la nivelul metastazelor
Tulburări ale sistemului nervos		amețeli, cefalee	ageuzie, disgeuzie, parestezii	accident vascular cerebral, tremor
Tulburări cardiace				palpitații
Tulburări vasculare				hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				dispnee
Tulburări gastro-intestinale	greață	Vărsături	diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			urticarie, erupții cutanate tranzitorii	prurit, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			dureri cervicale, dureri dorsale	artralгии, mialгии

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		fatigabilitate, astenie	sindrom pseudo-gripal, febră, frisoane, senzație de cald	disconfort, durere, prurit, erupție cutanată tranzitorie și urticarie la nivelul locului de injectare
Investigații diagnostice				scădere a valorilor TSH

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au observat cazuri foarte rare de hipertiroidism sau fibrilație atrială la administrarea a 0,9 mg Thyrogen la pacienți cu prezență parțială sau totală a glandei tiroide.

Mai puțin frecvent, s-au raportat manifestări de hipersensibilitate atât în timpul studiilor clinice, cât și după punerea pe piață a medicamentului. Aceste reacții constau în urticarie, erupții cutanate, prurit, înroșirea feței și semne și simptome respiratorii.

În studiile clinice efectuate la 481 pacienți, niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi anti-tireotropină alfa, atât în cazul utilizării unice, cât și repetate limitată (la 27 pacienți) a medicamentului. Nu se recomandă determinarea valorilor TSH după administrarea Thyrogen. Nu poate fi exclusă apariția anticorpilor care pot interfera cu determinarea TSH-ului endogen efectuată în timpul vizitelor de urmărire regulate.

După tratamentul cu Thyrogen poate să apară creșterea volumului țesutului tiroidian restant sau a metastazelor. Aceasta poate determina simptome acute, care depind de localizarea anatomică a țesutului. De exemplu, la pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central au apărut hemiplegie, hemipareză sau pierderea vederii. Cazuri de edem laringian, detresă respiratorie, care au necesitat traheotomie, și durere la locul metastazei au fost, de asemenea, raportate după administrarea Thyrogen. Se recomandă să se aibă în vedere pre-tratamentul cu corticosteroizi în cazul pacienților la care expansiunea locală a tumorii ar putea compromite structuri anatomice vitale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele privind expunerea la doze mai mari decât doza recomandată au fost obținute numai din studii clinice și un program de tratament special. Trei pacienți incluși în studii clinice și un pacient dintr-un program de tratament special au prezentat simptome după administrarea unor doze de Thyrogen mai mari decât cele recomandate. La doi pacienți a apărut greață după administrarea unei doze intramusculare de 2,7 mg, iar la unul dintre acești pacienți greața a fost acompaniată și de slăbiciune, amețală și cefalee. Al treilea pacient a prezentat greață, vărsături și bufeuri după administrarea unei doze intramusculare de 3,6 mg. În cadrul programului de tratament special, un pacient de 77 ani cu cancer tiroidian metastatic, la care nu s-a efectuat tiroidectomie și care a fost tratat cu 4 doze de Thyrogen de 0,9 mg într-o perioadă de 6 zile, a dezvoltat fibrilație atrială, decompensare cardiacă și infarct miocardic letal 2 zile mai târziu.

Un alt pacient inclus într-un studiu clinic a prezentat simptome după administrarea intravenoasă a Thyrogen. Acest pacient a primit Thyrogen 0,3 mg în bolus intravenos (i.v.) unic, iar peste 15 minute a prezentat greață severă, vărsături, diaforeză, hipotensiune arterială și tahicardie.

Tratamentul sugerat în caz de supradozaj este restabilirea balanței hidrice și se poate lua în considerare și administrarea unui antiemetic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni hipofizari, hipotalamici și analogi, hormoni ai lobului hipofizar anterior și analogi, codul ATC: H01AB01

Mecanism de acțiune

Tireotropina alfa (hormon de stimulare tiroidiană uman recombinant) este o glicoproteină heterodimerică produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant. Aceasta conține două subunități legate necovalent. ADNc codifică producerea unei subunități alfa de 92 radicali de aminoacizi, care conține două situsuri de glicozilare legate de azot și o subunitate beta de 118 radicali, care conține un situs de glicozilare legat de azot. Aceasta are proprietăți biochimice comparabile cu Hormonul de Stimulare Tiroidiană uman (TSH). Legarea tireotropinei alfa de receptorii TSH la nivelul celulelor epiteliale tiroidiene stimulează captarea și organificarea iodului, și sinteza și eliberarea tireoglobulinei, triiodotironinei (T_3) și tiroxinei (T_4).

La pacienții cu cancer tiroidian bine diferențiat, se efectuează o tiroidectomie totală sau subtotală. Pentru o diagnosticare optimă a țesutului tiroidian restant sau a cancerului, fie prin investigare imagistică cu iod radioactiv, fie prin determinarea tireoglobulinei, și pentru terapia cu iod radioactiv a țesutului tiroidian restant, este necesară o concentrație plasmatică crescută de TSH pentru stimularea captării iodului radioactiv și/sau a eliberării de tireoglobulină. Procedura standard de obținere a unei concentrații plasmatice crescute de TSH a fost întreruperea terapiei hormonale tiroidiene de supresie (THST), care este urmată, de obicei, de apariția la pacient a semnelor și simptomelor de hipotiroidie. În cazul utilizării Thyrogen, stimularea TSH necesară pentru captarea iodului radioactiv și eliberarea de tireoglobulină se obține în timp ce pacienții sunt menținuți în stare de eutiroidie cu THST, evitând astfel morbiditatea asociată hipotiroidiei.

Eficacitate și siguranță clinică

Utilizarea în scop diagnostic

Eficacitatea și siguranța utilizării Thyrogen în investigația imagistică cu iod radioactiv împreună cu determinarea tireoglobulinei plasmatice pentru diagnosticul țesutului tiroidian restant și al cancerului tiroidian a fost demonstrată în două studii. Într-unul din studii au fost evaluate două scheme de tratament: 0,9 mg intramuscular la fiecare 24 de ore, în două doze (0,9 mg x 2) și 0,9 mg intramuscular la fiecare 72 ore, în trei doze (0,9 mg x 3). Ambele scheme de tratament au fost eficiente și nu au diferit din punct de vedere statistic comparativ cu întreruperea administrării hormonului tiroidian în stimularea captării iodului radioactiv pentru diagnosticul radiologic. Ambele scheme de tratament au îmbunătățit sensibilitatea, acuratețea și valoarea predictivă negativă a tireoglobulinei după stimulare doar cu Thyrogen sau în asociere cu investigația imagistică cu iod radioactiv, comparativ cu testele efectuate la pacienții care au rămas sub tratament cu hormoni tiroidieni.

În studiile clinice, pentru depistarea țesutului tiroidian restant sau a cancerului tiroidian la pacienți la care s-a efectuat ablația, utilizând o determinare a tireoglobulinei cu o limită inferioară de detecție de 0,5 ng/ml, concentrațiile plasmatice de tireoglobulină de 3 ng/ml, 2 ng/ml și 1 ng/ml, obținute prin stimularea cu Thyrogen, au corespuns cu concentrațiile plasmatice de tireoglobulină după întreruperea administrării hormonului tiroidian de 10 ng/ml, 5 ng/ml și, respectiv, 2 ng/ml. În aceste studii, determinarea tireoglobulinei după administrarea de Thyrogen s-a dovedit a fi mai sensibilă decât determinarea tireoglobulinei după TSHT. În mod specific, într-un studiu de Fază III, efectuat la 164 pacienți, frecvența de detectare a țesutului de proveniență tiroidiană utilizând determinarea tireoglobulinei după administrarea de Thyrogen a fost de 73-87%, în timp ce pentru determinarea tireoglobulinei în timpul TSHT a fost de 42-62%, pentru aceleași valori de separare și standarde de referință comparabile.

Boala metastatică a fost confirmată prin scintigrafie post-terapeutică sau biopsie de ganglioni limfatici la 35 pacienți. Concentrațiile plasmatice ale tireoglobulinei după stimularea cu Thyrogen au fost peste 2 ng/ml la toți cei 35 pacienți, în timp ce concentrațiile plasmatice ale tireoglobulinei după TSHT au fost peste 2 ng/ml la 79% dintre acești pacienți.

Stimularea pre-terapeutică

Într-un studiu comparativ implicând 60 pacienți evaluabili, ratele de ablație cu succes a țesutului tiroidian restant cu iod radioactiv 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) la pacienții cu cancer tiroidian după tiroidectomie au fost comparabile pentru pacienții tratați după întreruperea hormonului tiroidian față de pacienții tratați după administrarea de Thyrogen. Pacienții din studiu au fost adulți (>18 ani), recent diagnosticați cu carcinom tiroidian diferențiat papilar sau folicular, inclusiv tipul papilano-folicular, caracterizat în special (54 din 60) ca T1-T2, N0-N1, M0 (clasificarea TNM). Succesul ablației țesutului tiroidian restant a fost evaluat prin investigație imagistică cu iod radioactiv și determinarea tireoglobulinei plasmatice după 8 ± 1 luni de la tratament. Toți cei 28 pacienți (100%) tratați după întreruperea TSHT și toți cei 32 pacienți (100%) tratați după administrarea de Thyrogen, fie nu au avut o captare vizibilă a iodului radioactiv la nivelul lojei tiroidiene, fie, în cazul în care a fost vizibilă, captarea la nivelul lojei tiroidiene a fost $<0,1\%$ din activitatea iodului radioactiv administrat. Succesul ablației țesutului tiroidian restant a fost, de asemenea, evaluat pe baza criteriului de stimulare cu Thyrogen a concentrației plasmatice de Tg < 2 ng/ml la 8 luni de la ablație, dar exclusiv la pacienții care au avut rezultat negativ la anticorpii anti-Tg de interferare. Utilizând acest criteriu Tg, la 18 din 21 pacienți (86%) și la 23 din 24 pacienți (96%) a fost extirpat cu succes țesutul tiroidian restant în grupul cu întreruperea TSHT și, respectiv, în grupul tratat cu Thyrogen.

Calitatea vieții a fost redusă semnificativ după întreruperea administrării hormonului tiroidian dar menținută în urma oricărei scheme de tratament cu Thyrogen în ambele indicații.

Un studiu de urmărire a fost efectuat la pacienții care au încheiat anterior studiul inițial, și sunt disponibile date pentru 51 pacienți. Obiectivul principal al studiului de urmărire a fost confirmarea stării de ablație a țesutului tiroidian restant prin utilizarea unei tehnici imagistice statice la nivelul gâtului, cu iod radioactiv stimulat cu Thyrogen, după o perioadă mediană de urmărire de 3,7 ani (interval cuprins între 3,4 și 4,4 ani) după ablația cu iod radioactiv. De asemenea, a fost determinată tiroglobulina după stimularea cu Thyrogen.

S-a considerat că ablația a reușit la pacienții la care captarea la nivelul lojei tiroidiene nu mai era vizibilă la scintigrafie, sau, dacă era vizibilă, captarea a fost mai mică de 0,1%. Toți pacienții la care s-a considerat că ablația este completă în studiul inițial au fost confirmați cu ablație completă în studiul de urmărire. În plus, niciun pacient nu a înregistrat o recurență definitivă pe durata celor 3,7 ani de urmărire. Per total, 48 din 51 pacienți (94%) nu au prezentat semne de recurență a cancerului, 1 pacient a prezentat o posibilă recurență a cancerului (deși nu s-a clarificat dacă acest pacient a prezentat o recurență reală sau o tumoră persistentă din boala regională observată la începutul studiului inițial), iar 2 pacienți nu au putut fi evaluați.

În rezumat, în studiul pivot și în studiul său de urmărire, Thyrogen s-a dovedit a fi non-inferior față de întreruperea hormonului tiroidian pentru creșterea concentrațiilor TSH în vederea stimulării pre-terapeutice, în asocieră cu iod radioactiv, pentru ablația post-chirurgicală a țesutului tiroidian restant.

Două mari studii randomizate prospective, studiul HiLo (Mallick) și studiul ESTIMABL1 (Schlumberger), au comparat metodele de ablație a țesutului tiroidian restant la pacienții cu cancer tiroidian diferențiat, la care s-a efectuat tiroidectomie. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în 1 din 4 grupuri de tratament: Thyrogen + 30 mCi I^{131} , Thyrogen + 100 mCi I^{131} , întreruperea administrării hormonului tiroidian + 30 mCi I^{131} sau întreruperea administrării hormonului tiroidian + 100 mCi I^{131} , iar pacienții au fost evaluați aproximativ 8 luni mai târziu. Studiul HiLo a randomizat 438 de pacienți (stadii tumorale T1-T3, Nx, N0 și N1, M0) în 29 de centre. Conform evaluării prin investigația imagistică cu iod radioactiv și prin concentrații plasmatice ale Tg după stimulare ($n=421$), ratele de succes ale ablației au fost de aproximativ 86% în toate cele patru grupuri de tratament. Toate intervalele de încredere 95% pentru diferențe au fost cuprinse între ± 10 puncte procentuale, ceea ce

indică, în mod special, non-inferioritatea nivelului scăzut al activității iodului radioactiv, față de nivelul ridicat de activitate a iodului radioactiv. Analizele pacienților cu stadiul T3 și a celor cu N1 au arătat că aceste subgrupuri au prezentat rate de succes ale ablației la fel de bune precum pacienții cu risc mai scăzut. Studiul ESTIMABL1 a randomizat 752 de pacienți cu cancer tiroidian cu risc scăzut (stadii tumorale pT1 <1 cm și N1 sau Nx, pT1 >1-2 cm și orice stadiu N sau pT2 N0, toți pacienții cu M0) în 24 de centre. Pe baza a 684 de pacienți evaluabili, rata globală de succes a ablației, evaluată prin ecografie la nivelul gâtului și prin concentrații plasmatice ale Tg după stimulare, a fost de 92%, fără nicio diferență semnificativă statistic între cele patru grupuri.

În cadrul studiului ESTIMABL1, 726 (97%) dintre cei 752 de pacienți inițiali au fost monitorizați din perspectiva recidivei bolii. Valoarea mediană a perioadei de monitorizare a fost 5,4 ani (între 0,5 și 9,2 ani).

Tabelele de mai jos prezintă informații privind monitorizarea pe o perioadă îndelungată pentru studiile ESTIMABL1 și HiLo.

Tabelul 1. Frecvența recidivei în cadrul studiului ESTIMABL1, la pacienți cărora li s-a administrat iod radioactiv (RAI) în doză scăzută sau în doză mare și la cei care au efectuat stimulare pre-terapeutică cu Thyrogen sau întrerupere a hormonului tiroidian

	Thyrogen (N=374)	Întrerupere a hormonului tiroidian (N=378)
Număr total de pacienți cu recidivă (5,4 ani)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Nivel scăzut de activitate a RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Nivel ridicat de activitate a RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

În cadrul studiului HiLo, 434 (99%) dintre cei 438 de pacienți inițiali au fost monitorizați din perspectiva recidivei bolii. Valoarea mediană a perioadei de monitorizare a fost 6,5 ani (între 4,5 și 7,6 ani).

Tabelul 2. Frecvența recidivei în cadrul studiului HiLo la pacienți cărora li s-a administrat iod radioactiv (RAI) în doză cu activitate scăzută sau în doză cu activitate ridicată

	Doză de RAI cu nivel scăzut de activitate (1,1 GBq)	Doză de RAI cu nivel ridicat de activitate (3,7 GBq)
Număr total de pacienți cu recidivă	11	10
Frecvența recidivei (3 ani)	1,5%	2,1%
Frecvența recidivei (5 ani)	2,1%	2,7%
Frecvența recidivei (7 ani)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [Î 95% 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabelul 3. Frecvența recidivei în cadrul studiului HiLo la pacienți care au efectuat stimulare pre-terapeutică în vederea ablației cu Thyrogen sau întrerupere a hormonului tiroidian

	Thyrogen	Întrerupere a hormonului tiroidian
Număr total de pacienți cu recidivă	13	8
Frecvența recidivei (3 ani)	1,5%	2,1%
Frecvența recidivei (5 ani)	2,1%	2,7%
Frecvența recidivei (7 ani)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [Î 95% 0,67 – 3,91], p=0,28

Datele referitoare la monitorizarea pe o perioadă îndelungată în cadrul studiilor ESTIMABL1 și HiLo au confirmat rezultate similare pentru pacienții din toate cele patru grupe de tratament.

În concluzie, aceste studii demonstrează că nivelul scăzut de activitate a iodului radioactiv împreună cu tireotropina alfa este un tratament eficient (cu expunere scăzută la radiații). Tireotropina alfa a fost non-inferior față de întreruperea hormonului tiroidian pentru stimularea pre-terapeutică, în asociere cu iod radioactiv, pentru ablația post-chirurgicală a țesutului tiroidian restant.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai Thyrogen au fost studiați la pacienții cu cancer tiroidian bine diferențiat, după administrarea unei doze unice de 0,9 mg, injectată intramuscular. După injectare, media concentrației plasmatice maxime (C_{max}) obținută a fost de 116 ± 38 mU/l, la interval de aproximativ 13 ± 8 ore după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 22 ± 9 ore. Principala calea de eliminare a tireotropinei alfa se consideră a fi cea renală și într-o măsură mai mică cea hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice sunt limitate, dar utilizarea Thyrogen nu evidențiază niciun risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat împreună cu alte medicamente în aceeași injecție.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

3 ani

Perioada de valabilitate după reconstituire

Se recomandă ca soluția de Thyrogen să fie injectată în decurs de trei ore.

Soluția reconstituită poate fi păstrată maximum 24 de ore la frigider (2°C - 8°C), protejată de lumină și cu evitarea contaminării microbiene.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă de tip I a 5 ml. Sistemul de închidere este format dintr-un dop din butil siliconat cu capac de siguranță de tip flip-off. Fiecare flacon conține tireotropină alfa 1,1 mg. După reconstituire cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile, se extrage 1,0 ml soluție (echivalent cu 0,9 mg Thyrogen) și se administrează pacientului.

Pentru a asigura un volum suficient care să permită administrarea unei doze exacte, fiecare flacon de Thyrogen este conceput să conțină un exces de 0,2 ml.

Mărimea ambalajului: cutie cu unul sau două flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pulberea pentru soluția injectabilă trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile. Pentru o injecție este necesar un singur flacon de Thyrogen. Fiecare flacon de Thyrogen este destinat unei singure administrări.

Utilizați tehnica aseptică

Introduceți 1,2 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere de Thyrogen. Rotiți ușor conținutul flaconului până la dizolvarea completă. Nu agitați soluția. Când pulberea s-a dizolvat, volumul total din flacon este de 1,2 ml. pH-ul soluției de Thyrogen este de aproximativ 7,0.

Inspectați vizual soluția de Thyrogen din flacon pentru identificarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Soluția de Thyrogen trebuie să fie limpede, incoloră. Nu utilizați flacoane care prezintă particule străine, aspect tulbure sau modificări de culoare.

Extrageți 1,0 ml din soluția de Thyrogen din flacon. Aceasta echivalează cu 0,9 mg tireotropină alfa care urmează să fie injectate.

Thyrogen nu conține conservanți. Eliminați imediat orice cantitate de soluție rămasă neutilizată. Nu există cerințe speciale privind eliminarea.

Soluția de Thyrogen trebuie injectată în decursul a trei ore, deși aceasta este stabilă chimic maximum 24 ore dacă este ținută la frigider (între 2°C și 8°C). Este important de reamintit că siguranța microbiologică depinde de condițiile aseptice de preparare a soluției.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 ianuarie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Genzyme Corporation.
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham,
MA 01701-
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – AMBALAJ CU 1 FLACON****CUTIE – AMBALAJ CU 2 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Thyrogen 0,9 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Tireotropină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține tireotropină alfa 0,9 mg/ml, după reconstituire cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Manitol
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Clorură de sodiu
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă
2 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, echivalent cu 2 doze care trebuie administrate la interval de 24 de ore

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai prin injecție intramusculară
Trebuie extras numai 1 ml, echivalent cu 0,9 mg de tireotropină alfa.
Administrare în decurs de 3 ore de la reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Numai pentru o singură administrare

Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Thyrogen 0,9 mg pulbere pentru soluție injectabilă
tireotropină alfa
Administrare intramusculară

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Thyrogen 0,9 mg pulbere pentru soluție injectabilă Tireotropină alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Thyrogen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thyrogen
3. Cum să utilizați Thyrogen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Thyrogen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Thyrogen și pentru ce se utilizează

Thyrogen conține substanța activă tireotropină alfa. Thyrogen este un hormon uman de stimulare a glandei tiroide (TSH), fabricat prin procese de biotehnologie.

Thyrogen este utilizat pentru detectarea anumitor tipuri de cancer tiroidian, la pacienții cărora li s-a îndepărtat glanda tiroidă și cărora li se administrează hormoni tiroidieni. Unul dintre efectele acestui medicament este că stimulează orice țesut tiroidian rămas să capteze iodul, ceea ce este important pentru investigația imagistică cu iod radioactiv. De asemenea, stimulează producerea de tireoglobulină și hormoni tiroidieni dacă a mai rămas țesut tiroidian. Acești hormoni pot fi măsurați în sânge.

Thyrogen este utilizat și în cazul tratamentului cu iod radioactiv pentru eliminarea (ablația) țesutului tiroidian rămas după îndepărtarea chirurgicală a glandei tiroide (restant) la pacienții care nu au creșteri de cancer secundare (metastaze) și iau hormoni tiroidieni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Thyrogen

Nu utilizați Thyrogen:

- dacă sunteți alergic la hormonul uman sau bovin de stimulare tiroidiană (TSH) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Thyrogen, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți boală de rinichi care necesită dializă; medicul dumneavoastră va decide doza de Thyrogen care vă va fi administrată, deoarece puteți avea un risc mai mare să prezentați dureri de cap și greață.
- dacă aveți funcția rinichilor diminuată; medicul dumneavoastră va stabili doza de iod radioactiv care vă va fi administrată.
- dacă aveți funcția ficatului diminuată; este posibil să vă fie administrat Thyrogen.

Efectul asupra creșterii tumorale

La pacienții cu cancer tiroidian, s-a raportat creșterea tumorală în timpul întreruperii tratamentului cu hormoni tiroidieni pentru efectuarea de proceduri diagnostice. S-a considerat că acest efect este legat de concentrațiile crescute ale hormonului de stimulare a glandei tiroide (TSH) pe perioade mai lungi de timp. Este posibil ca Thyrogen să producă, de asemenea, creștere tumorală. Acest efect nu a fost observat în studiile clinice.

Din cauza creșterii concentrației de TSH după administrarea de Thyrogen, pacienții cu creșteri de cancer secundare (metastaze) pot prezenta umflături locale sau sângerări la nivelul acestor metastaze, care pot să devină mai mari. Dacă metastazele sunt prezente în spații înguste, de exemplu intracerebral (în creier) sau în măduva spinării, pacienții pot să prezinte simptome care pot apărea brusc, precum paralizie parțială care afectează o parte a corpului (hemipareză), probleme cu respirația sau pierderea vederii.

Medicul dumneavoastră va stabili dacă aparțineți unui grup special de pacienți pentru care trebuie luat în considerare un tratament prealabil cu corticosteroizi (de exemplu dacă aveți creșteri de cancer secundare în creier sau la nivelul măduvei spinării). Dacă sunteți îngrijorat, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Copii

Din cauza lipsei datelor cu privire la utilizarea Thyrogen la copii, Thyrogen trebuie administrat la copii numai în situații excepționale.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, dacă glanda dumneavoastră tiroidă nu a fost îndepărtată în totalitate, iar dumneavoastră aveți și boli de inimă, medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să vi se administreze Thyrogen.

Thyrogen împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu se cunosc interacțiuni medicamentoase cu Thyrogen și cu hormonii tiroidieni pe care îi utilizați.

Medicul dumneavoastră va determina doza exactă de iod radioactiv necesară pentru investigația imagistică cu iod radioactiv, luând în considerare faptul că sunteți sub tratament cu hormoni tiroidieni.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Thyrogen în cazul în care sunteți gravidă. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Thyrogen nu trebuie administrat la femeile care alăptează. Alăptarea trebuie reluată numai la recomandarea medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți pot simți amețeli sau dureri de cap după administrarea de Thyrogen, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Thyrogen conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Thyrogen

Medicamentul vă va fi injectat de către medic sau o asistentă medicală.

Tratamentul dumneavoastră trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul cancerului tiroidian. Pulberea de Thyrogen trebuie dizolvată cu apă pentru preparate injectabile. Pentru o injecție este necesar un singur flacon de Thyrogen. Thyrogen trebuie administrat numai în mușchiul fesei. Această soluție nu trebuie injectată niciodată în venă. Thyrogen nu trebuie amestecat împreună cu alte medicamente în aceeași injecție.

Cantitatea de Thyrogen recomandată este de două doze administrate la 24 ore distanță. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta 1,0 ml soluție de Thyrogen.

Pentru efectuarea investigației radiologice sau pentru eliminarea (ablația) cancerului cu iod radioactiv, medicul dumneavoastră vă va administra iod radioactiv la 24 ore după ultima injecție de Thyrogen. Scintigrafia în scop diagnostic trebuie efectuată în interval de 48 – 72 ore după administrarea de iod radioactiv (72-96 ore după ultima injecție cu Thyrogen). Scintigrafia post-tratament poate fi amânată câteva zile, pentru a permite scăderea radioactivității de fond.

Pentru determinarea tireoglobulinei (Tg), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va recolta o probă de sânge la 72 ore după ultima injecție cu Thyrogen.

Utilizarea la copii

Medicul copilului dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă Thyrogen trebuie administrat copilului dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Thyrogen decât trebuie

Pacienții cărora li s-a administrat, accidental, prea mult Thyrogen, au raportat greață, senzație de slăbiciune, amețeli, dureri de cap, vărsături și bufeuri.

O sugestie de tratament în caz de supradozaj ar fi restabilirea balanței de lichide și poate fi luată în considerare, de asemenea, administrarea unui antiemetic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu Thyrogen:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane):

- vărsături
- oboseală
- amețeli
- dureri de cap
- slăbiciune

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 de persoane):

- senzație de căldură
- blânde (urticarie)

- erupții trecătoare pe piele
- simptome gripale
- febră
- frisoane
- dureri de spate
- diaree
- senzații de înțepături sau furnicături (parestezii)
- dureri de ceafă
- incapacitate de a simți gustul (ageuzie)
- afectare a percepției gustului (disgeuzie)
- gripă

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- umflarea tumorii
- durere (inclusiv durere la locul metastazelor (creșterilor tumorale secundare))
- tremurături
- accident vascular cerebral
- palpitații
- înroșire a feței
- senzație de lipsă de aer
- mâncărime (prurit)
- transpirație excesivă
- dureri musculare sau articulare
- reacții adverse la nivelul locului injectiei (inclusiv: roșeață, senzație de disconfort, mâncărime, dureri sau înțepături locale și erupție pe piele însoțită de mâncărime)
- scădere a valorii TSH
- hipersensibilitate (reacții alergice); aceste reacții includ blânde (urticarie), mâncărimi, înroșirea feței, dificultăți la respirație și erupție pe piele.

S-au raportat cazuri foarte rare de **hipertiroidism** (activitate crescută a glandei tiroide) sau **fibrilație atrială** atunci când Thyrogen s-a administrat la pacienți la care nu s-a efectuat îndepărtarea totală sau parțială a glandei tiroide.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Thyrogen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Se recomandă ca soluția de Thyrogen să fie injectată în decurs de trei ore de la reconstituire.

Soluția reconstituită poate fi păstrată maximum 24 ore la frigider (2°C - 8°C), protejată de lumină și evitându-se contaminarea microbiană.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule străine, aspect tulbure sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Thyrogen

- Substanța activă este tireotropina alfa.

Fiecare flacon conține tireotropină alfa 0,9 mg/ml, după reconstituire cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile. Trebuie extras numai 1 ml, echivalent cu 0,9 mg de tireotropină alfa.

- Celelalte componente sunt:

Manitol

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Fosfat disodic heptahidrat

Clorură de sodiu.

Thyrogen conține sodiu; vezi pct. 2.

Cum arată Thyrogen și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție injectabilă. Pulbere liofilizată de culoare albă spre aproape albă.

Mărimea ambalajului: cutie cu unul sau două flacoane de Thyrogen.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

Fabricantul:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Malta

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Schema de tratament recomandată pentru Thyrogen este de două injecții intramusculare a câte 0,9 mg tireotropină alfa, administrate la interval de 24 ore.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Utilizați tehnica aseptică

Introduceți 1,2 ml apă pentru preparate injectabile în flaconul cu pulbere de Thyrogen. Rotiți ușor conținutul flaconului până la dizolvarea completă. Nu agitați soluția. Când pulberea s-a dizolvat, volumul total din flacon este de 1,2 ml. pH-ul soluției de Thyrogen este de aproximativ 7,0.

Inspectați vizual soluția de Thyrogen din flacon pentru identificarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Soluția de Thyrogen trebuie să fie limpede, incoloră. Nu utilizați flacoane care prezintă particule străine, aspect tulbure sau modificări de culoare.

Extrageți 1,0 ml din soluția de Thyrogen din flacon. Aceasta echivalează cu 0,9 mg tireotropină alfa pentru injecție.

Thyrogen nu conține conservanți. Eliminați imediat orice cantitate de soluție rămasă neutilizată. Nu există cerințe speciale privind eliminarea.

După reconstituire, soluția trebuie injectată în decurs de trei ore. Soluția reconstituită poate fi păstrată maximum 24 ore la frigider (2°C - 8°C), protejată de lumină și evitându-se contaminarea microbiană. Este important de reamintit că siguranța microbiologică depinde de condițiile aseptice de preparare a soluției.