

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Thyrogen 0,9 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka Thyrogenu obsahuje nominálnu hodnotu 0,9 mg alfa-tyreotropínu. Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka Thyrogenu 0,9 mg alfa-tyreotropínu v 1,0 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Thyrogen je indikovaný na použitie s testovaním s tyreoglobulínom v sére (Tg) so zobrazením pomocou rádiojódu alebo bez neho na detekciu zvyškov štítnej žľazy a dobre diferencovaného karcinómu štítnej žľazy u pacientov po tyreoidektómii, ktorí sú na hormonálnej supresívnej terapii (THST).

Pacienti s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy a s nízkym rizikom, ktorí majú nedetegovateľné hladiny Tg pri THST a nedochádza u nich k zvýšeniu sérových hladín Tg po stimulácii rhTSH (rekombinovaným ľudským TSH), môžu byť kontrolovaní vyšetrením hladín Tg stimulovaných rhTSH.

Thyrogen je indikovaný na predliečebnú stimuláciu v kombinácii s rozpätím 30 mCi (1,1 GBq) až 100 mCi (3,7 GBq) na abláciu zvyškov tkaniva štítnej žľazy pomocou rádiojódu u pacientov, u ktorých bola vykonaná subtotálna alebo totálna strumektómia pre dobre diferencovaný karcinóm štítnej žľazy a u ktorých nie sú prítomné vzdialené metastázy tohto karcinómu (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu musia dohliadať lekári so skúsenosťami s liečbou karcinómu štítnej žľazy.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim sú dve dávky 0,9 mg alfa-tyreotropínu podaného v 24-hodinových intervaloch len intramuskulárnou injekciou.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na nedostatok údajov o používaní Thyrogenu deťmi, možno podať Thyrogen deťom iba za mimoriadnych okolností.

Starší pacienti

Výsledky kontrolovaných klinických skúšaní nevykazujú žiadne rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku Thyrogen medzi dospelými pacientmi mladšími ako 65 rokov a staršími ako 65 rokov, pokiaľ bol Thyrogen používaný na diagnostické účely.

Nie je potrebné žiadne upravovanie dávky u starších pacientov (pozrite časť 4,4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

Informácie z postmarketingového sledovania ako aj publikované údaje poukazujú na to, že eliminácia Thyrogenu je signifikantne pomalšia u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek zaradených do dialyzačného programu v dôsledku predĺženej elevácie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) ešte niekoľko dní po liečbe. Môže to viesť k zvýšenému riziku bolesti hlavy a nevoľnosti. Neexistujú štúdie o alternatívnom dávkovaní Thyrogenu u pacientov v terminálnom štádiu obličkového zlyhania, určujúce redukciu dávky v tejto skupine pacientov.

U pacientov s významnou poruchou funkcie obličiek musí aktivitu rádiojódu starostlivo zvoliť lekár špecializovaný v odbore nukleárna medicína.

Použitie Thyrogenu u pacientov so zníženou funkciou pečene nevyžaduje špeciálny zreteľ.

Spôsob podávania

Po rekonštitúcii s vodou na injekciu sa podá 1,0 ml roztoku (0,9 mg alfa-tyreotropínu) intramuskulárnou injekciou do gluteálneho svalu. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Na zobrazenie alebo abláciu pomocou rádiojódu sa rádiojód podá po 24 hodinách po poslednej injekcii Thyrogenu. Diagnostická scintigrafia sa má vykonať po 48 – 72 hodinách po podaní rádiojódu, zatiaľ čo scintigrafia po ablácii sa môže odložiť o niekoľko dní, čím sa aktivita pozadia zníži.

Na podrobné diagnostické vyšetrenie sérového tyreoglobulínu (Tg) sa vzorka séra odoberie po 72 hodinách po poslednej injekcii Thyrogenu.

Použitie Thyrogenu s vyšetrením Tg pri sledovaní pacientov po tyroidektómii pre dobre diferencovaný karcinóm štítnej žľazy musí byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na hovädzí alebo ľudský tyreotropný hormón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Thyrogen sa nesmie podať intravenózne.

Ak sa použije ako alternatíva k vysadeniu hormónu štítnej žľazy, potom kombinácia vyšetrenia celotelovou scintigrafiou (whole body scintigraphy –WBS) a Tg po podaní Thyrogeneru zaisťuje najvyššiu citlivosť detekcie zvyškov štítnej žľazy alebo karcinómu štítnej žľazy. Po podaní Thyrogeneru sa môžu vyskytnúť falošne negatívne výsledky. Ak existuje značné podozrenie, že metastatické ochorenie pretrváva, má sa zvážiť stiahnutie WBS a Tg vyšetrenia.

Prítomnosť autoprotilátok proti Tg sa dá očakávať u 18 – 40 % pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy a môže spôsobovať falošne negatívne výsledky pri stanovení sérového Tg. Je preto potrebné robiť analýzu protilátok proti TgAb aj Tg.

Je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika používania lieku Thyrogen u vysoko rizikových starších pacientov, ktorí majú ochorenie srdca (napr. chlopňové ochorenie srdca, kardiomaopatiu, ochorenie koronárnych srdcových ciev, predchádzajúcu alebo aktuálnu tachyarytmiu vrátane fibrilácie predsiení) a nepodstúpili tyreoidektómiu.

Thyrogen je známy tým, že spôsobuje prechodné ale významné zvýšenie sérovej koncentrácie hormónu štítnej žľazy, keď sa podá pacientom, ktorí stále majú tkanivo štítnej žľazy *in situ*. Z tohto dôvodu je potrebné dôkladné zhodnotenie rizika a prínosu u pacientov, ktorí majú signifikantné zvyšky tkaniva štítnej žľazy.

Účinok na rast nádoru a/alebo jeho veľkosť:

U pacientov s rakovinou štítnej žľazy bolo počas odobratia tyreoidálnych hormónov pre diagnostické postupy hlásených niekoľko prípadov stimulovaného rastu tumoru, ktoré boli prisudzované následnému prolongovanému zvýšeniu hladín TSH.

Existuje teoretická možnosť, že Thyrogen, podobne ako vynechanie tyreoidálneho hormónu môže viesť k stimulácii rastu nádoru. V klinických štúdiách s alfa-tyreotropínom, ktorý vedie ku krátkodobému vzostupu sérových hladín TSH, nebol popísaný žiaden prípad rastu tumoru.

Vzhľadom k zvýšeniu hladín TSH po podaní Thyrogeneru pacientom s metastázujúcim karcinómom štítnej žľazy v uzavretých priestoroch, ako je mozog, miecha a očníca, alebo pri chorobe infiltrujúcej krk, môže dôjsť k lokálnemu edému alebo ohniskovému krvácaniu v mieste týchto metastáz, čo vedie k zväčšeniu veľkosti nádoru. To môže viesť k akútnym symptómom, ktoré závisia na anatomickej lokalizácii tkaniva. U pacientov s metastázami do CNS sa napr. vyskytli hemiplégia, hemiparéza či strata zraku. Po podaní Thyrogeneru boli taktiež zaznamenané laryngeálny opuch, sťažené dýchanie vyžadujúce tracheotómiu a bolesť v mieste metastáz. Odporúča sa zvážiť liečbu kortikosteroidmi pred podaním Thyrogeneru u pacientov, u ktorých môže lokálna expanzia nádoru ohroziť životne dôležité anatomické štruktúry.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa formálne interakčné štúdie medzi Thyrogenom a ďalšími liekmi. V klinických štúdiách nebola pozorovaná interakcia medzi Thyrogenom a hormónmi štítnej žľazy trijódtyronínom (T₃) a tyroxínom (T₄), ak boli podávané súčasne.

Použitie Thyrogeneru umožňuje vykonávať zobrazovacie vyšetrenia s rádiojódom, ak sú pacienti eutyroidní alebo liečení hormonálnou supresiou štítnej žľazy. Údaje o kinetike rádiojódu ukazujú, že klírens rádiojódu je približne o 50 % vyšší u eutyroidných pacientov než u pacientov v

hypotyreóznom stave, kedy je znížená funkcia obličiek, čo vedie k menšej retencii rádiojódu v tele v čase zobrazovania. Tento faktor by sa mal brať do úvahy pri výbere aktivity rádiojódu na použitie pri rádiojódom zobrazovaní.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S Thyrogenom neboli robené reprodukčné štúdie na zvieratách.

Nie je známe, či Thyrogen môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podá tehotnej žene alebo či Thyrogen môže ovplyvniť reprodukčnú kapacitu.

Thyrogen v kombinácii s diagnostickou celotelovou scintigrafiou s použitím rádiojódu je kontraindikovaný v gravidite (pozri časť 4.3) z dôvodu výslednej expozície plodu vysokým dávkam rádioaktívneho materiálu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tyreotropín alfa a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Thyrogen sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie je známe, či Thyrogen môže ovplyvňovať fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže boli hlásené závraty a bolesť hlavy, Thyrogen môže znížiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nevoľnosť a vracanie, ktoré sa vyskytujú približne u 11 % a 6 % pacientov.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke zlučujú nežiaduce reakcie šiestich potenciálnych klinických skúšaní (N = 481) a nežiaducich účinkov, ktoré boli hlásené firme Sanofi po registrácii Thyrogenu. Kvôli neznámej frekvencii výskytu nežiaducich účinkov hlásených v post-marketingovom období, sú tieto uvedené v samostatnom stĺpci.

V každej skupine početnosti výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia výskytu je klasifikovaná ako veľmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej častá ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavá ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavá ($< 1/10\,000$) a neznáma (z dostupných údajov sa nedá určiť).

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			chrípka	

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				opuch novotvaru, metastatické bolesti
Poruchy nervového system		závraty, bolesť hlavy	ageúzia, dysgeúzia, parestézia	cievna mozgová príhoda, triaška
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				palpitácie
Poruchy ciev				sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastina				dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie	hnačka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			urtikária, vyrážka	pruritus, nadmerné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť krku, bolesť chrbta	artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia	ochorenie podobné chrípke, pyrexia, chlad, pocit horúčavy	dyskomfort, bolesti, svrbenie, vyrážka a žihľavka v mieste vpichu injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				znížené TSH

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Boli pozorované veľmi vzácne prípady hypertyroidizmu alebo atriálnej fibrilácie, ak bol Thyrogen 0,9 mg podaný pacientom, u ktorých bola prítomná buď čiastočná alebo celá štítna žľaza.

V klinických skúšaní ako i skúšaní po uvedení lieku na trh boli zriedkavo hlásené prejavy precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňali žihľavku, vyrážku, svrbenie, začervenanie a respiračné príznaky a prejavy.

V klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo 481 pacientov, sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti alfa-tyreotropínu po jeho jednorazovom či opakovanom obmedzenom (27 pacientov) použití lieku. Neodporúča sa vykonať analýzu TSH po podaní Thyrogenu. Výskyt protilátok, ktoré by mohli interferovať s analýzami endogenného TSH, vykonanými počas pravidelných kontrol, nie je možné vylúčiť.

Po liečbe Thyrogenom sa môžu vyskytnúť zväčšenie zvyškov tkaniva štítnej žľazy alebo metastázy. Môže to viesť k akútnym príznakom, ktoré závisia od anatomickej lokalizácie tkaniva.

Napríklad u pacientov s metastázami v CNS sa môžu vyskytnúť hemiplégia, hemiparéza alebo strata zraku. Po podaní Thyrogenu boli taktiež zaznamenané laryngeálny opuch, sťažené dýchanie vyžadujúce tracheotómiu a bolesť v mieste metastáz. Odporúča sa zvážiť liečbu kortikosteroidmi pred podaním Thyrogenu u pacientov, u ktorých môže lokálna expanzia nádoru ohroziť životne dôležité anatomicke štruktúry.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o vystavení dávke vyššej ako odporúčanej sú obmedzené na klinické štúdie a špeciálny program liečby. U troch pacientov v klinických štúdiách a jedného v špeciálnom programe liečby boli pozorované symptómy po podaní dávok Thyrogenu vyšších ako sú odporúčané. U dvoch pacientov sa prejavila nauzea po dávke 2,7 mg i.m. a u jedného z týchto pacientov bola sprevádzaná slabosťou, závratmi a bolesťami hlavy. U tretieho pacienta sa prejavila nauzea, vracanie a návaly horúčavy po dávke 3,6 mg i.m. V špeciálnom programe liečby u 77-ročného pacienta s metastazujúcim nádorovým ochorením štítnej žľazy a ktorý nepodstúpil tyreidektómiu, sa po 4 dávkach Thyrogenu 0,9 mg v priebehu 6 dní prejavila atriálna fibrilácia, zlyhanie srdca a fatálny infarkt myokardu o dva dni neskôr.

U ďalšieho pacienta zahrnutého v klinickej štúdii sa prejavili symptómy po podaní Thyrogenu intravenózne. Tomuto pacientovi bola podaná jednorázová dávka 0,3 mg i.v. a po 15 minútach sa u neho prejavila ťažká nauzea, vracanie, diaforéza, hypotenzia a tachykardia.

V prípade predávkovania spočíva navrhovaná liečba v opakovanom nastavení rovnováhy tekutín a v podávaní antiemetík.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny predného laloku hypofýzy a analógy, ATC kód alfa tyreotropínu: H01AB01

Mechanizmus účinku

Alfa-tyreotropín (rekombinantný ľudský tyreotropný hormón) je heterodimerický glykoproteín vyrábaný rekombinantnou DNA technológiou. Je zložený z dvoch nekovalentne spojených podjednotiek. cDNA kódujúcich pre alfa podjednotku reziduá 92 aminokyselín, ktoré obsahujú dve N-spojené miesta glykozylácie a pre beta podjednotku reziduá 118 aminokyselín, ktoré obsahujú jedno N-spojené miesto glykozylácie. Má porovnateľné biochemické vlastnosti ako prirodzený ľudský tyreotropný hormón (TSH). Väzba alfa-tyreotropínu na receptory TSH na epiteliálnych bunkách štítnej žľazy stimuluje absorpciu a organifikáciu jódu a syntézu a uvoľňovanie tyreoglobulínu, trijódotyronínu (T₃) a tyroxínu (T₄).

U pacientov s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy sa vykoná čiastočná alebo totálna tyreidektómia. Na optimálnu diagnózu zvyškov štítnej žľazy, alebo karcinómu zobrazovacou

metódou s použitím rádiojódu alebo vyšetrením hladiny tyreoglobulínu a/alebo uvoľňovanie na terapiu zvyškov štítnej žľazy pomocou rádiojódu je nutná vysoká hladina TSH, ktorá by stimulovala buď absorpciu rádiojódu alebo uvoľňovanie tyreoglobulínu. Štandardný prístup na získanie vysokých hladín TSH je vysadiť pacientom hormonálnu supresívnu terapiu štítnej žľazy (THST), ktorá obvykle spôsobuje u pacientov príznaky a prejavy hypotyreózy. Pri použití prípravku Thyrogen sa dosiahne stimulácia TSH potrebná pre absorpciu rádiojódu a uvoľňovanie tyreoglobulínu, zatiaľ čo pacient zostáva eutyroidný na THST, a tým sa zabráni morbidite spojenej s hypotyreózou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diagnosticke použitie

Účinnosť a bezpečnosť Thyrogeneru pri použití so zobrazovacím vyšetrením pomocou rádiojódu spolu s vyšetrením hladiny tyreoglobulínu na diagnózu zvyškov štítnej žľazy a karcinómu bola preukázaná v dvoch štúdiách. V jednej štúdii boli hodnotené dva dávkovacie režimy: 0,9 mg intramuskulárne každých 24 hodín spolu v dvoch dávkach (0,9 mg x 2) a 0,9 mg intramuskulárne každých 72 hodín spolu v 3 dávkach (0,9 mg x 3). Oba dávkovacie režimy boli účinné a štatisticky sa nelíšili od vysadenia hormónov štítnej žľazy pri stimulácii absorpcie rádiojódu pre diagnostické zobrazovacie vyšetrenie. Oba dávkovacie režimy zlepšili senzitivitu, presnosť a negatívnu prediktívnu hodnotu Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu samotného alebo v kombinácii so zobrazovacím vyšetrením pomocou rádiojódu v porovnaní s vyšetrením urobeným u pacientov, ktorým boli ponechané hormóny štítnej žľazy.

V klinických štúdiách hodnotiacich detekciu zvyškov štítnej žľazy alebo karcinómu u pacientov po ablácii štítnej žľazy pomocou analýzy tyreoglobulínu s nižším limitom detekcie 0,5 ng/ml, hladiny Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu 3 ng/ml, 2 ng/ml a 1 ng/ml odpovedali hladinám tyreoglobulínu po vysadení hormónov štítnej žľazy 10 ng/ml, 5 ng/ml, resp. 2 ng/ml. V týchto štúdiách bolo zistené, že vyšetrenie hladín tyreoglobulínu pri podaní Thyrogeneru bolo senzitívnejšie než vyšetrenie hladín tyreoglobulínu pri TSHT. Konkrétne v štúdii fázy III, ktorej sa zúčastnilo 164 pacientov sa pomer detekcie tkaniva štítnej žľazy po vyšetrení hladiny tyreoglobulínu po podaní Thyrogeneru pohybovala medzi 73 – 87 %, zatiaľ čo pri vyšetrení hladiny tyreoglobulínu u pacientov na TSHT bol tento pomer medzi 42 – 62 %, pri rovnakých limitných hodnotách a porovnateľných referenčných štandardoch.

Metastázy boli potvrdené u 35 pacientov snímaním po liečbe alebo biopsiou lymfatických uzlín. U všetkých 35 pacientov boli hladiny Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu nad 2 ng/ml, zatiaľ čo hladiny tyreoglobulínu u pacientov na TSHT boli nad 2 ng/ml u 79 % týchto pacientov.

Pred-terapeutická stimulácia

V porovnávacej štúdii zahŕňajúcej 60 vyhodnotiteľných pacientov, bola miera úspešnej ablácie tyroidálnych zvyškov pomocou 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) rádiojódu u pacientov s rakovinou štítnej žľazy porovnateľná s pacientmi liečenými po ukončení liečby hormónmi štítnej žľazy voči pacientom liečeným po podaní Thyrogeneru. Sledovaní pacienti boli dospelí (> ako 18 rokov) s novo diagnostikovaným diferencovaným papilárnym alebo folikulárnym karcinómom štítnej žľazy, vrátane papilárno-folikulárnej formy, charakterizovanej, predovšetkým (54 zo 60) ako T1-T2, N0-N1, M0 (TNM klasifikácia). Úspešnosť odňatia zvyškov sa posudzovala zobrazovaním pomocou rádiojódu a vyšetrovaním hladiny tyreoglobulínu 8 ± 1 mesiacov po liečbe. U všetkých 28 pacientov (100 %) ošetrovaných po ukončení THST a u všetkých 32 pacientov (100%) ošetrovaných po podávaní prípravku Thyrogen sa buď neprejavila viditeľná absorpcia rádiojódu v lôžku štítnej žľazy, alebo dosahovala < 0,1 % podanej aktivity rádiojódu. Úspešnosť odňatia zvyškov štítnej žľazy sa posudzovala aj podľa kritéria, či osem mesiacov po odňatí je hladina Tg v sére po stimulácii Thyrogenom < 2 ng/ml; toto sa však týka len pacientov, ktorí boli negatívni

pokiaľ ide o rušivé protilátky voči Tg. Podľa tohto kritéria došlo k úspešnému odňatiu zvyškov štítnej žľazy u 18 z 21 pacientov (86 %) v skupine s ukončenou THST a u 23 z 24 pacientov (96 %) v skupine s podávaním prípravku Thyrogen.

Kvalita života bola po vysadení hormónov štítnej žľazy významne znížená, zostávala však rovnaká pri oboch dávkovacích režimoch a pri oboch indikáciách s Thyrogenom.

Následné sledovanie bolo u pacientov, ktorí predtým ukončili úvodné sledovanie. Údaje sú dostupné od 51 pacientov. Hlavným cieľom následného sledovania bolo potvrdiť stav ablácie zvyškov tkaniva štítnej žľazy pomocou Thyrogenom stimulovaného statického zobrazenia krku pomocou rádiojódu po priemernom sledovaní 3,7 roka (rozsah 3,4 až 4,4 roka) od ablácie pomocou rádiojódu. Taktiež bolo vykonané vyšetrenie Thyrogenom stimulovaného tyreoglobulínu.

Pacienti boli stále považovaní za pacientov po úspešnej ablácii, ak v obraze neboli viditeľné žiadne ložiská vychytávania alebo ak boli viditeľné ale vychytávanie bolo menej ako 0,1 %. Všetci pacienti považovaní za pacientov s úplnou abláciou v úvodnom skúšaní boli taktiež posúdení ako pacienti s úplnou abláciou aj v následnom skúšaní. Navyše žiadny pacient nemal vyvinutú rekurenciu počas 3,7 roka trvania následného sledovania. Celkovo 48/51 pacientov (94 %) nemali žiadne známky rekurencie karcinómu, 1 pacient mal možnú rekurenciu karcinómu (i keď nebolo jasné, či pacient mal skutočnú rekurenciu alebo perzistujúci tumor z regionálneho ochorenia zaznamenaného na začiatku pôvodného skúšania) a 2 pacienti nemohli byť vyšetrení.

Súhrne v tomto pilotnom skúšaní a jeho následnom sledovaní nebol Thyrogen menej účinný v porovnaní s ukončením podávania hormónov štítnej žľazy pre eleváciu hladín TSH z dôvodu predterapeutickej stimulácie v kombinácii s rádiojódom na postchirurgickú abláciu zvyškov tkaniva štítnej žľazy.

Dve veľké prospektívne randomizované štúdie: štúdia HiLo (Mallick) a štúdia ESTIMABL1 (Schlumberger) porovnávali metódy ablácie zvyškov tkaniva štítnej žľazy u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy po tyreoidektómii. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní do 1 zo 4 liečebných skupín: Thyrogen + 30 mCi¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi I, vysadenie hormónov štítnej žľazy + 30 mCi¹³¹I, alebo vysadenie hormónov štítnej žľazy + 100 mCi¹³¹I, a pacienti boli hodnotení asi po 8 mesiacoch. Štúdia HiLo randomizovala 438 pacientov (štádiá nádorov T1-T3, Nx, N0 a N1, M0) v 29 centrách. Podľa vyhodnotenia zobrazovaním pomocou rádiojódu a stimulovaných hladín Tg (n = 421) miery úspešnej ablácie boli asi 86 % vo všetkých štyroch liečebných skupinách. Všetky 95% intervaly spoľahlivosti na rozdiely boli v rozmedzí ±10 percentuálnych bodov, čo preukazuje najmä non-inferioritu nízkej dávky oproti vysokej dávke aktívneho rádiojódu. Analýzy pacientov s T3 a pacientov s N1 ukázali, že tieto podskupiny mali rovnako dobré miery úspešnej ablácie ako pacienti s nízkym rizikom. Štúdia ESTIMABL1 randomizovala 752 pacientov s nízkym rizikom rakoviny štítnej žľazy (štádiá nádorov pT1 < 1 cm a N1 alebo Nx, pT1 > 1 – 2 cm a každé štádium N alebo pT2 N0, všetci pacienti M0) v 24 centrách. Na základe 684 pacientov, ktorých bolo možné hodnotiť, bola celková miera úspešnej ablácie, hodnotená ultrazvukovým vyšetrením krku a stimulovanými hladinami Tg, 92 %, bez štatisticky významného rozdielu medzi týmito štyrmi skupinami.

V štúdi ESTIMABL1 bolo pre recidívu ochorenia sledovaných 726 (97 %) pacientov z pôvodných 752. Medián doby sledovania bol 5,4 rokov (0,5 až 9,2 rokov).

V tabuľkách nižšie sú uvedené údaje o dlhodobom sledovaní v štúdiách ESTIMABL1 a HiLo.

Tabuľka 1. Miera recidívy v štúdii ESTIMABL1 u pacientov, ktorí dostávali nízku alebo vysokú dávku rádiojódu (RAI), a ktorým bol podaný Thyrogen alebo vysadené hormóny štítnej žľazy (THW, thyroid hormone withdrawal)

	Thyrogen (N = 374)	THW (N = 378)
Celkový počet pacientov s recidívou (5,4 rokov)	7 (1,9 %)	4 (1,1 %)
Nízka aktivita RAI (1,1 GBq)	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Vysoká aktivita RAI (3,7 GBq)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)

V štúdii HiLo bolo pre recidívu ochorenia sledovaných 434 pacientov (99 %) z pôvodných 438. Medián sledovania bol 6,5 rokov (4,5 až 7,6 rokov).

Tabuľka 2. Miery recidívy v štúdii HiLo u pacientov, ktorí dostávali nízku alebo vysokú dávku aktívneho rádiojódu

	Nízka dávka aktívneho RAI (1,1 GBq)	Vysoká dávka aktívneho RAI (3,7 GBq)
Celkový počet pacientov s recidívou	11	10
Miera recidívy (3 roky)	1,5 %	2,1 %
Miera recidívy (5 rokov)	2,1 %	2,7 %
Miera recidívy (7 rokov)	5,9 %	7,3 %

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

Tabuľka 3. Miera recidívy v štúdii HiLo u pacientov, ktorí boli pripravení na abláciu podaním Thyrogenu alebo vysadením hormónov štítnej žľazy.

	Thyrogen	Vysadenie hormónov štítnej žľazy (THW)
Celkový počet pacientov s recidívou	13	8
Miera recidívy (3 roky)	1,5 %	2,1 %
Miera recidívy (5 rokov)	2,1 %	2,7 %
Miera recidívy (7 rokov)	8,3 %	5,0 %

HR: 1,62 [95 % CI 0,67 – 3,91], p = 0,28

Údaje o dlhodobom sledovaní v ESTIMABL1 a HiLo potvrdili podobné výsledky pre pacientov vo všetkých štyroch liečených skupinách.

Súhrnne tieto štúdie podporili účinnosť rádiojódu s nízkou aktivitou spolu s alfa-tyreotropínom (so zníženou expozíciou žiareniu). Alfa-tyreotropín nebol menej účinný v porovnaní s ukončením podávania hormónov štítnej žľazy z dôvodu predterapeutickej stimulácie v kombinácii s rádiojódom na postchirurgickú abláciu zvyškov tkaniva štítnej žľazy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Thyrogenu bola študovaná u pacientov s dobre diferencovaným karcinómom štítnej žľazy po jednorazovej intramuskulárnej injekcii 0,9 mg. Po injekcii bola priemerná vrcholová (C_{max}) hladina 116 ± 38 mU/l a vyskytla sa približne po 13 ± 8 hodinách po podaní. Eliminačný polčas bol 22 ± 9 hodín. Za hlavnú cestu eliminácie alfa-tyreotropínu sa pokladajú obličky a v menšom rozsahu pečeň.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje sú obmedzené, avšak pri použití Thyrogenu nebolo zistené špeciálne riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi v rovnakej injekcii.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii

Odporúča sa, aby sa roztok Thyrogenu podal do troch hodín.

Rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať po dobu až 24 hodín pri teplote $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, chránený pred svetlom a mikrobiálnou kontamináciou.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky 5 ml zo skla typu I. Uzáver sa skladá zo silikonizovanej butylovej zátky s otočným viečkom odolným proti manipulácii. Každá liekovka obsahuje 1,1 mg alfa-tyreotropínu.

Po rekonštitúcii s 1,2 ml vody na injekciu sa odoberie 1,0 ml roztoku (rovná sa 0,9 mg Thyrogenu) a podá sa pacientovi.

V každej injekčnej liekovke Thyrogenu je nadbytok 0,2 ml, čím sa poskytne dostatočný objem na presné dávkovanie lieku.

Veľkosť balenia: 1 alebo 2 injekčné liekovky v obale.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok na injekčný roztok sa musí rekonštituovať vodou na injekciu. Na injekciu je treba len jedna injekčná liekovka Thyrogenu. Každá injekčná liekovka Thyrogenu je určená len na jedno použitie.

Použitie aseptickej techniky

K prášku v injekčnej liekovke s Thyrogenom pridajte 1,2 ml vody na injekciu. Na rozpustenie látky používajte jemný krúživý pohyb. Roztokom netrepte. Po rozpustení prášku je v liekovke celkový objem lieku 1,2 ml. Roztok Thyrogenu má pH približne 7,0.

Roztok Thyrogenu skontrolujte vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok Thyrogenu musí byť číry a bezfarebný. Nepoužite injekčné liekovky, ktoré obsahujú cudzorodé častičky, zákal alebo majú zmenenú farbu.

Z injekčnej liekovky s liekom odoberte 1,0 ml roztoku Thyrogenu. Toto množstvo zodpovedá 0,9 mg alfa-tyreotropínu, ktorý sa má podať injekčne.

Thyrogen neobsahuje konzervačné látky. Nepoužitý roztok ihneď zlikvidujte. Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Roztok Thyrogenu sa má podať do troch hodín po rekonštitúcii, avšak roztok Thyrogenu zostane chemicky stabilný až 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (pri 2 °C až 8 °C) a chráni proti svetlu. Je dôležité upozorniť, že mikrobiologická bezpečnosť závisí na aseptických podmienkach počas prípravy roztoku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marca 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. januára 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Genzyme Corporation.
45,51,68,74,76 and 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701-
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (BALENIE S 1 LIEKOVKOU)
VONKAJŠÍ OBAL (BALENIE S 2 LIEKOVKAMI)

1. NÁZOV LIEKU

THYROGEN 0,9 mg prášok na injekčný roztok
alfa-tyreotropín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje po rekonštitúcii s 1,2 ml vody na injekciu 0,9 mg/ml alfa-tyreotropínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

manitol

monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného

chlorid sodný

Ďalšie údaje nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok.

2 injekčné liekovky s práškom na injekčný roztok, čo zodpovedá 2 dávkam, ktoré majú byť podané v 24-hodinovom intervale.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Len na vnútro svalovú injekciu.

Z liekovky sa odoberie len 1 ml, čo zodpovedá 0,9 mg alfa-tyreotropínu.

Podajte do 3 hodín po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Len na jednorazové použitie.
Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

ŠTÍTOK (LIEKOVKA)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(CESTY) PODANIA

THYROGEN 0,9 mg prášok na injekčný roztok
alfa-tyreotropín
Intramuskulárne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Thyrogen 0,9 mg prášok na injekčný roztok alfa-tyreotropín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Thyrogen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thyrogen
3. Ako používať Thyrogen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Thyrogen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Thyrogen a na čo sa používa

Thyrogen obsahuje liečivo alfa-tyreotropín. Thyrogen je ľudský hormón stimulujúci štítnu žľazu (TSH) vyrobený pomocou biotechnologických postupov.

Thyrogen sa používa na určenie niektorých typov rakoviny štítnej žľazy u pacientov, ktorým bola operačne odstránená štítna žľaza, a ktorí užívajú hormóny štítnej žľazy. Jedným z účinkov je to, že stimuluje zvyšné tkanivo štítnej žľazy vychytávať jód, čo je dôležité pre zobrazovanie pomocou rádiojódu. To tiež stimuluje produkciu tyreoglobulínu a hormónov štítnej žľazy v prípade, ak ešte existuje nejaké tkanivo štítnej žľazy. Tieto hormóny môžu byť merané v krvi.

Thyrogen sa taktiež používa spolu s liečbou rádiojódom na elimináciu (abláciu) zvyškov tkaniva štítnej žľazy po chirurgickom odstránení štítnej žľazy (reziduí) u pacientov, ktorí nemajú sekundárne nádory (metastázy) a ktorí užívajú hormóny štítnej žľazy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Thyrogen

Nepoužívajte Thyrogen:

- ak ste alergický na boviný alebo ľudský hormón stimulujúci štítnu žľazu (TSH) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Thyrogen, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte ochorenie obličiek, ktoré vyžaduje dialýzu a lekár určí, koľko lieku Thyrogen dostanete, pretože by ste mali zvýšené riziko bolesti hlavy a nevoľnosti.

- ak máte poruchu funkcie obličiek a lekár určí, akú dávku rádiojódu dostanete.
- ak máte poruchu funkcie pečene, aj napriek tomu môžete dostať Thyrogen.

Účinok na rast nádoru

U pacientov s rakovinou štítnej žľazy bol pozorovaný rast nádoru počas prerušenia podávania hormónov štítnej žľazy z diagnostických dôvodov. Usudzuje sa, že to súvisí so zvýšenou hladinou ľudského tyreotropného hormónu (TSH) počas dlhšieho obdobia. Je možné, že Thyrogen tiež môže spôsobiť rast nádoru. V klinických štúdiách to však zistené nebolo.

Z dôvodu zvýšenia hladín hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) po podaní Thyrogenu, môžu pacienti so sekundárnym rastom nádoru (metastázami) pociťovať lokálny opuch alebo krvácanie v mieste týchto metastáz, ktoré sa môžu zväčšovať. Ak sa metastázy nachádzajú v uzavretých tesných priestoroch, napr. intracerebrálne (v mozgu) alebo v mieche, pacienti môžu zaznamenať vznik akútnych symptómov, ktoré môžu nastať rýchlo napr. čiastočná paralýza postihujúca jednu stranu tela (hemiparéza), dýchacie ťažkosti alebo strata videnia.

Váš lekár rozhodne, či patríte do špecifickej skupiny pacientov, u ktorých je nutné zvážiť liečbu kortikosteroidmi pred podaním Thyrogenu (napr. pacientov so sekundárnym rastom nádoru v mozgu alebo mieche). Ak máte obavy, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Deti

Vzhľadom na nedostatok údajov o používaní Thyrogenu u detí, možno podať Thyrogen deťom iba za mimoriadnych okolností.

Starší pacienti

Pre starších pacientov nie sú potrebné žiadne upozornenia. Avšak, ak ste nemali úplne odstránenú štítnu žľazu a máte ochorenie srdca, lekár vám pomôže pri rozhodovaní, či môžete používať liek Thyrogen.

Iné lieky a Thyrogen

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nie sú známe liekové interakcie s Thyrogenom a hormónmi štítnej žľazy, ktoré pravdepodobne užívate.

Váš lekár stanoví presnú dávku rádiojódu, ktorá sa použije na zobrazovacie vyšetrenie pomocou rádiojódu, pričom zoberie do úvahy skutočnosť, že pokračujete v užívaní hormónov štítnej žľazy.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Thyrogen, ak ste tehotná. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Thyrogen sa nesmie podávať dojčiacim ženám. Dojčenie smiete opäť začať len na základe pokynu vášho lekára.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Niektorí pacienti môžu pociťovať závraty alebo bolesti hlavy po aplikácii Thyrogenu, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Thyrogen obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Thyrogen

Váš liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Na vašu liečbu bude dohliadať lekár so skúsenosťami v liečbe rakoviny štítnej žľazy. Prášok Thyrogenu sa musí rozpustiť vo vode na injekciu. Na injekciu je potrebná len jedna injekčná liekovka Thyrogenu. Thyrogen sa smie podať iba do sedacieho svalu. Tento roztok sa nikdy nesmie podať do žily. Thyrogen sa nesmie miešať s ďalšími liekmi v tej istej injekcii.

Odporúčaná dávka Thyrogenu sú dve dávky podané 24 hodín po sebe. Lekár alebo zdravotná sestra vám injekčne podajú 1,0 ml roztoku Thyrogenu.

Ak sa podrobíte zobrazovaciemu vyšetreniu pomocou rádiojódu alebo eliminácii (ablácii), lekár vám podá rádiojód 24 hodín po poslednej injekcii Thyrogenu. Diagnostické skenovanie sa má vykonať o 48 až 72 hodín po podaní rádiojódu (72 až 96 hodín po poslednej injekcii Thyrogenu). Skenovanie po liečbe sa môže oddialiť o niekoľko dní, aby sa umožnil pokles základnej rádioaktivity.

Na vyšetrenie hladiny sérového tyreoglobulínu (Tg) vám lekár alebo zdravotná sestra odoberie vzorku séra o 72 hodín od poslednej injekcie Thyrogenu.

Použitie u detí

Váš detský lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či má vaše dieťa užívať Thyrogen.

Ak použijete viac Thyrogenu, ako máte

U pacientov, ktorým bolo náhodne podané nadmerné množstvo lieku Thyrogen, boli pozorované nauzea (nevoľnosť), slabosť, závraty, bolesť hlavy, vracanie a návaly horúčavy. Navrhovaná liečba v prípade predávkovania spočíva v opakovanom nastavení rovnováhy tekutín a možno zväziť podávanie antiemetík.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po podaní Thyrogenu boli zaznamenané nasledujúce účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vracanie

- unavenosť
- závraty
- bolesť hlavy
- slabosť

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- pocit horúčavy
- žihľavka (urtika)
- vyrážky
- príznaky chrípky
- teplota
- chlad
- bolesť chrbta
- hnačka
- pocit pichania alebo trpnutia (parestézia)
- bolesť krku
- strata chuti (ageúzia)
- porucha chuti (dysgeúzia)
- chrípka

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- opuch nádoru
- bolesť (vrátane bolesti v mieste metastáz (sekundárny rast nádoru))
- tremor (tras)
- cievna mozgová príhoda (mŕtvica)
- búšenie srdca
- začervenanie
- skrátené dýchanie
- svrbenie (pruritus)
- nadmerné potenie
- bolesti svalov alebo kĺbov
- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane začervenania, nepohodlia, svrbenia, lokálnej bolesti alebo pichania a svrbivej vyrážky)
- nízke TSH
- precitlivosť (alergické reakcie), k takýmto reakciám patrí žihľavka (urtikária), svrbenie (pruritus), sčervenanie, problémy s dýchaním a vyrážky.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady **hypertyreoidizmu** (zvýšená aktivita štítnej žľazy) alebo **fibrilácie predsiení** po podaní Thyrogeneru pacientom, ktorí nepodstúpili úplné alebo čiastočné odstránenie štítnej žľazy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Thyrogen

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Odporúča sa, aby sa roztok Thyrogenu podal do troch hodín od rekonštitúcie. Rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až po dobu 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) na ochranu pred svetlom, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete cudzie častice, zákal alebo zmenenú farbu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Thyrogen obsahuje

- Liečivo je alfa-tyreotropín.
Každá injekčná liekovka obsahuje po rekonštitúcii s 1,2 ml vody na injekciu 0,9 mg/ml alfa-tyreotropínu. Z liekovky sa odoberie len 1 ml, čo zodpovedá 0,9 mg alfa-tyreotropínu.
- Ďalšie zložky sú:
manitol
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
chlorid sodný

Thyrogen obsahuje sodík, pozri časť 2.

Ako vyzerá Thyrogen a obsah balenia

Prášok na injekčný roztok. Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

Veľkosť balenia: 1 alebo 2 injekčné liekovky lieku Thyrogen v obale.
Na trh nemusia byť uvedené všetky balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Francúzsko

Výrobca:
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +800536389

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Odporúčaný dávkovací režim Thyrogenu sú dve dávky po 0,9 mg alfa-tyreotropínu podané do svalu v 24-hodinovom intervale.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Použitie aseptickkej techniky.

K prášku v injekčnej liekovke s Thyrogenom pridajte 1,2 ml vody na injekciu. Na rozpustenie látky používajte jemný krúživý pohyb. Roztokom netrepte. Po rozpustení prášku je v liekovke celkový objem lieku 1,2 ml. Roztok Thyrogenu má pH približne 7,0.

Roztok Thyrogeneru skontrolujte vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok Thyrogeneru musí byť číry a bezfarebný. Nepoužite injekčné liekovky, ktoré obsahujú cudzorodé častičky, zákal alebo majú zmenenú farbu.

Z injekčnej liekovky s liekom odoberte 1,0 ml roztoku Thyrogeneru. Toto množstvo zodpovedá 0,9 mg alfa-tyreotropínu, ktorý sa má podať injekčne.

Thyrogen neobsahuje konzervačné látky. Nepoužitý roztok ihneď zlikvidujte. Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Roztok Thyrogeneru sa má podať do troch hodín po rekonštitúcii. Rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až po dobu 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C) na ochranu pred svetlom, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Je dôležité upozorniť, že mikrobiologická bezpečnosť závisí na aseptických podmienkach počas prípravy roztoku.