

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Thyrogen 0,9 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Thyrogen vsebuje nominalno vrednost 0,9 mg tirotropina alfa. Po rekonstituciji vsebuje ena viala zdravila Thyrogen 0,9 mg tirotropina alfa v 1,0 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Beli do umazano beli lipofilizirani prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Thyrogen je indicirano za uporabo pri testiranju tiroglobulina (Tg) v serumu z ali brez scintigrafije z radioaktivnim jodom za odkrivanje tiroidnih ostankov in dobro diferenciranega raka ščitnice pri bolnikih, ki se po tiroidektomiji zdravijo s hormonsko supresivno terapijo (THST - thyroid hormone suppression therapy).

Pri nizko ogroženih bolnikih z dobro diferenciranim karcinomom ščitnice in nezaznavnimi ravnmi Tg v serumu pri THST ter brez rh (rekombinantni, humani) TSH-stimuliranega zvišanja ravni Tg lahko nadaljujemo z določanjem rh TSH- stimulirane ravni Tg.

Zdravilo Thyrogen je, v kombinaciji z od 30 mCi (1,1 GBq) do 100 mCi (3,7 GBq) radioaktivnega joda, indicirano za predterapevtsko stimulacijo za ablacijo ostankov tiroidnega tkiva pri bolnikih s skoraj popolno ali popolno tiroidektomijo dobro diferenciranega raka ščitnice, pri katerih ni znakov oddaljenega metastatskega raka ščitnice (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo nadzorovati zdravniki z izkušnjami s področja raka ščitnice.

Odmerjanje

Priporočena shema odmerjanja sta dva odmerka po 0,9 mg tirotropina alfa v razmiku 24 ur, ki ju damo samo z intramuskularno injekcijo.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi zdravila Thyrogen pri otrocih lahko zdravilo Thyrogen dajemo otrokom samo v izrednih okoliščinah.

Starejši

Rezultati kontroliranih preskušanj kažejo, da ni razlike v varnosti in učinkovitosti zdravila Thyrogen med odraslimi bolniki, starimi manj kot 65 let, in bolniki, starimi nad 65 let, če se zdravilo Thyrogen uporablja za diagnostične namene.

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Informacije pridobljene v obdobju trženja in objavljene informacije kažejo, da je izločanje zdravila Thyrogen pomembno upočasnjeno pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni (ESRD - end stage renal disease), ki so odvisni od dialize, kar povzroči podaljšano zvečanje ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) še nekaj dni po zdravljenju. To lahko povzroči zvečano tveganje glavobola in navzee. Študij alternativnih režimov odmerjanja zdravila Thyrogen pri bolnikih z ESRD, ki bi podali navodila za zmanjšanje odmerka pri tej populaciji, niso izvajali.

Pri bolnikih s pomembno ledvično okvaro mora aktivnost radioaktivnega joda previdno odmeriti zdravnik s področja nuklearne medicine.

Uporaba zdravila Thyrogen pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem ne zahteva posebnih ukrepov.

Način uporabe

Po rekonstituciji z vodo za injekcije 1,0 ml raztopine (0,9 mg tirotopina alfa) injiciramo v zadnjico z intramuskularno injekcijo. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za scintigrafijo z radioaktivnim jodom ali ablacijo damo radioaktivni jod bolniku 24 ur po zadnjem injiciranju zdravila Thyrogen. Diagnostično scintigrafijo izvršimo 48 ali 72 ur po prejetju radioaktivnega joda, medtem ko lahko scintigrafijo po ablaciji odložimo za nekaj dni, da se zmanjša izvorna aktivnost.

Za diagnostično testiranje tiroglobulina v serumu (Tg) moramo vzorec seruma vzeti 72 ur po zadnjem injiciranju zdravila Thyrogen. Uporaba zdravila Thyrogen z testiranjem Tg za spremljanje posttiroidektomijskih bolnikov z dobro diferenciranim rakom ščitnice mora biti v skladu z uradnimi smernicami.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za ščitnico stimulirajoči hormon govejega ali humanega izvora ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravila Thyrogen ne smemo dajati intravensko.

Kadar uporabljamo kombinacijo scintigrafije celotnega telesa (WBS - Whole Body Scintigraphy) in testiranja Tg kot alternativo odstranitvi tiroidnega hormona, po dajanju zdravila Thyrogen le-ta zagotavlja najvišjo stopnjo občutljivosti pri zaznavanju tiroidnih ostankov ali raka. Z zdravilom Thyrogen lahko dobimo tudi lažno negativne rezultate. Če obstaja močan sum metastatske bolezni, razmislite o potrdilnem WBS in testiranju Tg po odstranitvi tiroidnega hormona. Prisotnost avtoprotiteles Tg lahko pričakujemo pri 18 - 40 % bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice, to pa lahko povzroči lažno negativne meritve ravni Tg v serumu. Zato je potrebno določanje vrednosti tako TgAb kot Tg.

Pri uporabi zdravila Thyrogen pri starejših bolnikih s srčnim obolenjem (npr. bolezen srčnih zaklopk, kardiomiopatija, bolezen koronarnih arterij in predhodna ali obstoječa tahiaritmija, vključno z atrijsko fibrilacijo), pri katerih je tveganje veliko in pri njih ni bila izvedena tiroidektomija, je potrebno skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem.

Znano je, da povzroča zdravilo Thyrogen prehodno, a statistično značilno povečanje koncentracije tiroidnega hormona v serumu, če se daje bolnikom, ki imajo *in situ* še vedno veliko količino tiroidnega tkiva. Zato je treba pri bolnikih z veliko količino preostalega tiroidnega tkiva skrbno individualno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem.

Učinek na rast tumorja in/ali njegovo velikost:

Pri bolnikih z rakom ščitnice več primerov stimulirane rasti tumorjev, poročanih med odstranitvijo tiroidnih hormonov v diagnostične namene, pripisujejo s tem povezanim podaljšanim povišanjem ravni TSH.

Obstaja teoretična možnost, da zdravilo Thyrogen, tako kot odstranitev tiroidnega hormona, povzroči stimulirano rast tumorjev. V kliničnih preskušanjih s tirotropinom alfa, ki povzroči kratkoročno zvišanje ravni TSH v serumu, ne poročajo o nobenem primeru rasti tumorjev.

Zaradi povišanja ravni TSH po dajanju zdravila Thyrogen bolniki z metastatskim rakom ščitnice, še posebno v omejenih prostorih, kot so možgani, hrbtenjača in orbita ali infiltracija vratu, lahko dobijo lokalne edeme ali fokalne krvavitve na mestu teh metastaz, kar poveča velikost tumorja. To lahko povzroči akutne simptome, ki so odvisni od anatomske lokacije tkiva. Pri bolnikih z metastazami CŽS je npr. prišlo do hemiplegije, hemipareze, izgube vida. Po dajanju zdravila Thyrogen so poročali tudi o edemu grla, respiratornem distresu, zaradi katere je bila potrebna traheotomija, in bolečini na mestu metastaz. Pri bolnikih, pri katerih lahko lokalno širjenje tumorja ogroža vitalne anatomske strukture, je priporočljivo razmisliti o predhodnem zdravljenju s kortikosteroidi.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije interakcij med zdravilom Thyrogen in drugimi zdravili niso bile opravljene. Med kliničnimi preskušnji pri sočasnem dajanju niso bile zaznane nikakršne interakcije med zdravilom Thyrogen in tiroidnimi hormoni trijodotironinom (T₃) in tiroksinom (T₄).

Uporaba zdravila Thyrogen dovoljuje scintigrafijo z radioaktivnim jodom pri bolnikih, ki so med potekom zdravljenja s hormonsko supresivno terapijo v evtirotičnem stanju. Podatki o kinetiki radioaktivnega joda kažejo, da je pri zmanjšanem ledvičnem delovanju očistek radioaktivnega joda v evtirotičnem stanju približno 50 % večji kot v hipotirotičnem stanju, kar vodi k

zmanjššanemu zadrževanju radioaktivnega joda v telesu v času scintigrafije. Ta dejavnik je potrebno upoštevati pri določanju aktivnosti radioaktivnega joda za uporabo pri scintigrafiji z radioaktivnim jodom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije razmnoževanja pri živalih z zdravilom Thyrogen niso bile opravljene.

Ni znano, ali zdravilo Thyrogen, ki ga dobi nosečnica, lahko škoduje plodu in ali lahko vpliva na zmožnost razmnoževanja.

Zaradi posledičnega izpostavljanja ploda visokemu odmerku radioaktivne snovi je zdravilo Thyrogen v kombinaciji s scintigrafijo celotnega telesa z radioaktivnim jodom med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se tirotropin alfa/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Thyrogen se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni znano, ali lahko zdravilo Thyrogen vpliva na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Thyrogen lahko zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev, ker so poročali o omotici in glavobolih.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih se največkrat poroča, sta navzea in glavobol, ki se pojavita pri približno 11 % oziroma 6 % bolnikov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, navedeni v preglednici, združujejo neželene učinke iz šestih prospektivnih kliničnih preskušanj (N = 481) in neželene učinke, ki so jih poročali družbi Sanofi po pridobitvi dovoljenja za promet za zdravilo Thyrogen.

V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Njihova pogostnost je razvrščena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni			gripa	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe				otekanje neoplazme, bolečine na mestih metastaz

(vključno s cistami in polipi)				
Bolezni živčevja		omotica, glavobol	agevzija, disgevzija, parestezija	kap, tremor
Srčne bolezni				palpitacije
Žilne bolezni				vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje	diareja	
Bolezni kože in podkožja			urtikarija, izpuščaj	pruritus, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v vratu, bolečine v hrbtu	artralgija, mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, astenija	gripi podobna bolezen, pireksija, mrzlica, občutek vročine	neugodje, bolečina, pruritus, izpuščaj in urtikarija na mestu intramuskularnega injiciranja
Preiskave				znižan TSH

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri uvajanju 0,9 mg zdravila Thyrogen pri bolnikih z delno odstranjeno ali celotno ščitnico so bili poročani zelo redki primeri hipertiroidizma ali atrijske fibrilacije.

Tako v kliničnih študijah kot tudi pri izkušnjah v obdobju trženja so poročali o občasnih pojavih preobčutljivosti. Med te pojave spadajo urtikarija, izpuščaj, pruritus, vročinski oblivi ter respiratorni znaki in simptomi.

Pri kliničnih preskušanjih, ki so vključevali 481 bolnikov, ni nobeden izmed bolnikov, niti po enkratni niti po večkratni omejeni (27 bolnikov) uporabi zdravila razvil protiteles proti tirootropinu alfa. Po aplikaciji zdravila Thyrogen je priporočljivo opraviti določanje TSH. Pojava protiteles, ki bi lahko motila določanje endogenega TSH, ki se izvaja med rednimi pregledi, ne moremo izključiti.

Po zdravljenju z zdravilom Thyrogen se lahko pojavi zvečanje preostalega tiroidnega tkiva ali metastaz. To lahko povzroči akutne simptome, ki so odvisni od anatomske lokacije tkiva. Pri bolnikih z metastazami CŽS je na primer prišlo do hemiplegije, hemipareze ali izgube vida. Po dajanju zdravila Thyrogen so poročali tudi o edemu grla, respiratornem distresu, zaradi katere je bila potrebna traheotomija, in bolečini na mestu metastaz. Pri bolnikih, pri katerih lahko lokalno širjenje tumorja ogroža vitalne anatomske strukture, je priporočljivo razmisliti o predhodnem zdravljenju s kortikosteroidi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o izpostavljenosti večjemu odmerku, kot je priporočen, so omejeni na klinično preskušanje in poseben program zdravljenja. Pri treh bolnikih v kliničnih preskušanjih in pri enem bolniku pri posebnem programu zdravljenja so se pojavili simptomi po tem, ko so prejeli višje odmerke zdravila Thyrogen, kot je bilo priporočeno. Pri dveh bolnikih se je po prejemu i.m. odmerka 2,7 mg pojavila navzea in pri enem od teh bolnikov so se poleg navzee pojavili še šibkost, omotica in glavobol. Pri tretjem bolniku so se po prejemu i.m. odmerka 3,6 mg pojavili: navzea, bruhanje in vročinski oblivi. V posebnem programu zdravljenja je 77-letni bolnik z metastatičnim rakom ščitnice, kateremu ščitnice niso odstranili, v 6-ih dneh prejel 4 odmerke zdravila Thyrogen 0,9 mg. Pri tem bolniku so se 2 dni kasneje pojavili atrijska fibrilacija, srčna dekompenzacija in miokardni infarkt s smrtnim izidom.

Še pri enem dodatnem bolniku, ki je bil vključen v klinično preskušanje, so se simptomi pojavili po prejemu zdravila Thyrogen intravensko. Pri tem bolniku, ki je dobil enkratno intravenski (i.v.) bolus 0,3 mg zdravila Thyrogen, so se po 15 minutah pojavili naslednji neželeni učinki: huda navzea, bruhanje, čezmerno znojenje, hipotenzija in tahikardija.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin v telesu in eventualno uporaba antiemetika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC za tiotropin alfa: H01AB01

Mehanizem delovanja

Tirotropin alfa (rekombinantni humani ščitnico stimulirajoči hormon) je heterodimerni glikoprotein, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA. Sestavljen je iz dveh nekovalentno povezanih podenot.

cDNA kodira za alfa podenoto iz 92 aminokislinskih ostankov z dvema N-glikozilacijskima mestoma in za beta podenoto iz 118 ostankov z enim N-glikozilacijskim mestom. Tirotropin alfa ima biokemijske značilnosti, primerljive z naravnim humanim ščitnico stimulirajočim hormonom (TSH). Vezava tiotropina alfa na receptorje TSH epitelnih celic ščitnice stimulira privzemanje in organifikacijo joda ter sintezo in sproščanje tiroglobulina, trijodotironina (T₃) in tiroksina (T₄).

Pri bolnikih z dobro diferenciranim rakom ščitnice se ščitnica skoraj popolnoma ali popolnoma odstrani. Za optimalno diagnozo tiroidnih ostankov ali raka s scintigrafijo z radioaktivnim jodom ali s tiroglobulinskim preskušanjem in zdravljenjem tiroidnih ostankov z radioaktivnim jodom potrebujemo visoko raven TSH v serumu, da stimulira privzem radioaktivnega joda in/ali sproščanje tiroglobulina. Standardni pristop za zvišanje ravni TSH je prenehanje z zdravljenjem s

hormonsko supresivno terapijo (THST) pri bolnikih, pri katerih ponavadi povzroči znake ali simptome hipotiroidizma. Z uporabo zdravila Thyrogen dosežemo stimulacijo TSH, potrebno za privzem radioaktivnega joda in sproščanje tiroglobulina medtem, ko so bolniki evtiroični med zdravljenjem s THST in se tako izognemo morbidnosti, povezani s hipotiroidizmom.

Klinična učinkovitost in varnost

Diagnostična uporaba

Učinkovitost in varnost zdravila Thyrogen za uporabo scintigrafije z radioaktivnim jodom skupaj s testiranjem tiroglobulina v serumu za diagnozo tiroidnih ostankov in raka sta bili predstavljeni v dveh študijah. V eni izmed študij so preverili dve shemi odmerjanja: 0,9 mg intramuskularno vsakih 24 ur za dva odmerka (0,9 mg x 2) in 0,9 mg intramuskularno vsakih 72 ur za tri odmerke (0,9 mg x 3). Obe shemi odmerjanja sta bili učinkoviti in statistično nista bili različni od odstranitve tiroidnih hormonov, kar se tiče stimulacije privzema radioaktivnega joda za diagnostično scintigrafijo. Obe shemi odmerjanja sta v primerjavi s testi, opravljenimi, ko so bolniki dobivali tiroidne hormone, izboljšali občutljivost, natančnost in negativno napovedno vrednost z zdravilom Thyrogen stimulirane ravni tiroglobulina, samega ali v kombinaciji scintigrafije z radioaktivnim jodom.

Pri kliničnih preskušanjih so uporabili tiroglobulinski test s spodnjo mejo detekcije 0,5 ng/ml za odkritje tiroidnih ostankov ali raka pri bolnikih po ablaciji. Pri tem so z zdravilom Thyrogen stimulirane ravni tiroglobulina 3 ng/ml, 2 ng/ml in 1 ng/ml ustrezale ravnem tiroglobulina po odstranitvi tiroidnih hormonov, ki so znašale 10 ng/ml, 5 ng/ml in 2 ng/ml. V teh študijah so se testiranja tiroglobulina z zdravilom Thyrogen izkazali za občutljivejše od tistih s THST. Natančneje, pri študiji v tretji fazi s 164 bolniki je bil odstotek odkritja tkiva ščitnice po testiranju tiroglobulina z zdravilom Thyrogen med 73 - 87 %, medtem ko je ta vrednost pri istih mejnih vrednostih in primerljivih referenčnih standardih pri testiranju tiroglobulina s THST znašala med 42 - 62 %.

S slikanjem po zdravljenju ali z biopsijo limfnih vozlov so metastatsko bolezen potrdili pri 35 bolnikih. Z zdravilom Thyrogen stimulirane ravni tiroglobulina so bile nad 2 ng/ml pri vseh 35 bolnikih, medtem ko je bil tiroglobulin pri THST nad 2 ng/ml pri 79 % teh bolnikov.

Predterapevtska stimulacija

V primerjalni študiji s 60 bolniki je bila stopnja uspešnih ablacij tiroidnih ostankov s 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radioaktivnega joda pri bolnikih po tiroidektomiji z rakom ščitnice primerljiva med bolniki, zdravljenimi po prekinitvi tiroidnega hormona, in bolniki, zdravljenimi z zdravilom Thyrogen. V študijo vključeni bolniki so bili odrasli (>18 let), pri katerih je bil pred kratkim diagnosticiran diferencirani papilarni ali folikularni karcinom ščitnice, vključno s papilarnofolikularno različico, označen predvsem (54 od 60) kot T1-T2, N0-N1, M0 (TNM klasifikacija). Uspešnost ablacije ostankov se je ocenjevala s scintigrafijo z radioaktivnim jodom in s testiranjem tiroglobulina v serumu 8 ± 1 mesecev po zdravljenju. Vseh 28 bolnikov (100 %), zdravljenih po prekinitvi THST in vseh 32 bolnikov (100 %), zdravljenih po dajanju zdravila Thyrogen, ni kazalo vidnega privzema radioaktivnega joda v ležišče ščitnice ali je kazalo < 0,1 % privzema uvedene aktivnosti radioaktivnega joda. Uspešnost ablacije tiroidnih ostankov se je ocenjevala tudi s kriterijem z zdravilom Thyrogen stimulirane ravni Tg v serumu < 2 ng/ml osem mesecev po ablaciji, a le pri bolnikih, negativnih na interfirajoča anti-Tg protitelesa. Z uporabo tega kriterija Tg je kazalo znake uspešne ablacije tiroidnih ostankov 18/21 bolnikov (86 %) v skupini s prekinitvijo THST in 23/24 bolnikov (96 %) v skupini zdravljenih z zdravilom Thyrogen.

Po odstranitvi tiroidnega hormona se je kakovost življenja pomembno poslabšala, vendar je pri obeh indikacijah ne glede na režim odmerjanja tirotropina alfa ostala stabilna.

Spremljevalna študija se je izvajala z bolniki, ki so pred tem zaključili začetno študijo. Na voljo so podatki za 51 bolnikov. Glavni cilj spremljevalne študije je bil potrditi stanje ablacije tiroidnih ostankov z uporabo statične scintigrafije vratu z radioaktivnim jodom, stimulirane z zdravilom Thyrogen, po mediani spremljanja 3,7 let (razpon 3,4 do 4,4 leta) po ablaciji z uporabo radioaktivnega joda. Opravili so tudi testiranje z zdravilom Thyrogen stimulirane ravni tiroglobulina.

Ablacija je bila pri bolnikih še vedno obravnavana kot uspešna, če pri scintigrafiji ni bilo opaziti vidnega privzema ležišča ščitnice, ali če je bilo vidno, je bil privzem manjši od 0,1 %. Pri vseh bolnikih, pri katerih je bila ablacija ocenjena kot uspešna v prvotni študiji, je bil uspeh ablacije potrjen tudi v spremljevalni študiji. Poleg tega ni bilo pri nobenem od bolnikov definitivne ponovitve v 3,7-letnem spremljanju. V celoti 48/51 bolnikov (94 %) ni imelo znakov ponovitve raka, 1 bolnik je imel možno ponovitev raka (čeprav ni bilo jasno, ali je imel ta bolnik resnično ponovitev ali obstoječ tumor zaradi regionalnega obolenja, ki so ga opazili na začetku izvirne študije), 2 bolnikov pa ni bilo mogoče oceniti.

Če povzamemo, v okviru osrednje študije in spremljevalne študije zdravilo Thyrogen ni bilo slabše kot prekinitev tiroidnega hormona za dvig ravni TSH z namenom predterapevtske stimulacije v kombinaciji z radioaktivnim jodom za pooperacijsko ablacijo preostalega tiroidnega tkiva.

V dveh velikih prospektivnih, randomiziranih študijah - študiji HiLo (Mallick) in študiji ESTIMABL (Schlumberger) - so primerjali metode ablacije tiroidnih ostankov pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice, katerim so odstranili ščitnico. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v eno od 4 terapevtskih skupin: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I , Thyrogen + 100 mCi ^{131}I , odstranitev tiroidnega hormona + 30 mCi ^{131}I ali odstranitev tiroidnega hormona + 100 mCi ^{131}I . Bolnike so nato pregledali 8 mesecev kasneje. V študiji HiLo je bilo v 29 raziskovalnih centrih naključno razporejenih 438 bolnikov (s stadiji tumorja T1-T3, Nx, N0 in N1, M0). Uspešnost ablacije, ocenjena s slikanjem z radioaktivnim jodom in stimuliranimi ravnmi Tg (n = 421), je bila v vseh štirih terapevtskih skupinah približno 86 % in se med štirimi skupinami ni statistično razlikovala. Analize bolnikov T3 in bolnikov N1 so pokazale, da imata ti dve podskupini enako dobro uspešnost ablacije kot bolniki z manjšim tveganjem. V študiji ESTIMABL je bilo v 24 raziskovalnih centrih naključno razporejenih 752 bolnikov z rakom ščitnice z manjšim tveganjem (stadiji tumorja pT1 < 1 cm in N1 ali Nx, pT1 >1-2 cm in kateri koli stadij N ali pT2 N0, vsi bolniki M0). Uspešnost ablacije, ocenjena z ultrazvokom vratu in stimuliranimi ravnmi Tg (na osnovi 684 ocenjevanih bolnikov), je bila 92 % in se med štirimi skupinami ni statistično razlikovala.

V študiji ESTIMABL1 so glede ponovitve bolezni spremljali 726 (97 %) od prvotnih 752 bolnikov. Mediano trajanje spremljanja je bilo 5,4 leta (od 0,5 do 9,2 leta).

Spodnje preglednice prikazujejo podatke o dolgoročnem spremljanju v študijah ESTIMABL1 in HiLo

Preglednica 1. Deleži ponovitev pri bolnikih, ki so prejeli nizek ali visok odmerek radioaktivnega joda (RAI), in bolnikih, pripravljenih z zdravilom Thyrogen ali odtegnitvijo ščitničnih hormonov (OŠH), v študiji ESTIMABL1

	Zdravilo Thyrogen (N = 374)	OŠH (N = 378)
Celotno število bolnikov s ponovitvijo (5,4 leta)	7 (1,9 %)	4 (1,1 %)
Nizka aktivnost RAI (1,1 GBq)	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
Visoka aktivnost RAI (3,7 GBq)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)

V študiji HiLo so glede ponovitve bolezni spremljali 434 (99 %) od prvotnih 438 bolnikov. Mediano trajanje spremljanja je bilo 6,5 leta (od 4,5 do 7,6 leta).

Preglednica 2. Deleži ponovitev pri bolnikih, ki so prejeli nizko ali visoko aktivnost radioaktivnega joda (RAI), v študiji HiLo

	Nizka aktivnost RAI (1,1 GBq)	Visoka aktivnost RAI (3,7 GBq)
Celotno število bolnikov s ponovitvijo	11	10
Delež ponovitev (3 leta)	1,5 %	2,1 %
Delež ponovitev (5 let)	2,1 %	2,7 %
Delež ponovitev (7 let)	5,9 %	7,3 %

ROg: 1,10 [95 % IZ 0,47–2,59], p=0,83

Preglednica 3 . Deleži ponovitev pri bolnikih, ki so bili pripravljeni na ablacijo z zdravilom Thyrogen ali odtegnitvijo ščitničnih hormonov, v študiji HiLo

	Zdravilo Thyrogen	Odtegnitev ščitničnih hormonov (OŠH)
Celotno število bolnikov s ponovitvijo	13	8
Delež ponovitev (3 leta)	1,5 %	2,1 %
Delež ponovitev (5 let)	2,1 %	2,7 %
Delež ponovitev (7 let)	8,3 %	5,0 %

ROg: 1,62 [95 % IZ 0,67–3,91], p=0,28

Podatki dolgoročnega spremljanja v študijah ESTIMABL1 in HiLo so potrdili podobne izide pri bolnikih v vseh štirih terapevtskih skupinah.

Če povzamemo, sta ti dve študiji pokazali učinkovitost zdravljenja z nizko aktivnostjo radioaktivnega joda v kombinaciji s tirotropinom alfa (z zmanjšano izpostavljenostjo sevanju). Tirotropin alfa pa je bil neinferoren odtegnitvi ščitničnih hormonov kar zadeva predterapevtsko

stimulacijo v kombinaciji z radioaktivnim jodom za pooperacijsko ablacijo preostalega ščitničnega tkiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Thyrogen so bile raziskane pri bolnikih z dobro diferenciranim rakom ščitnice po enkratnem 0,9 mg intramuskularnem injiciranju. Po injiciranju je znašala povprečna največja koncentracija (C_{max}) 116 ± 38 milienot/l in se je pojavila približno 13 ± 8 ur po dajanju. Razpolovni čas je bil 22 ± 9 ur. Predpostavljeno je, da se je tirotropin izločal v glavnem skozi ledvice in v majhni količini tudi skozi jetra.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki so omejeni, vendar ne kažejo posebnega tveganja za človeka pri uporabi zdravila Thyrogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev dihidrogenfosfat mohohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial
3 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Priporočeno je, da raztopino zdravila Thyrogen injicirate v treh urah. Rekonstituirano raztopino lahko shranjujete do 24 ur v hladilniku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), zaščiteno pred svetlobo. Pri tem je potrebno preprečiti mikrobo kontaminacijo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne 5 ml viale iz stekla tipa I. Zapiralo je sestavljeno iz silikoniziranega butilnega zamaška s snemljivim pokrovčkom, ki je varen pred odpiranjem. Ena viala zdravila Thyrogen vsebuje 1,1 mg tirotropina alfa. Po rekonstituciji z 1,2 ml vode za injekcije se 1,0 ml raztopine (enakovredno 0,9 mg zdravila Thyrogen) odvzame in injicira bolniku.

Da bi bilo vsakič na voljo dovolj prostornine za natančen odmerek, vsebuje vsaka viala zdravila Thyrogen 0,2 ml presežka.

Velikost pakiranja: Škatla z eno ali dvema vialama.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Prašek za raztopino za injiciranje mora biti rekonstituiran z vodo za injekcije. Za vsako injekcijo je potrebna samo ena viala zdravila Thyrogen. Vsaka viala zdravila Thyrogen je samo za enkratno uporabo.

Uporabite aseptično tehniko

Prašku zdravila Thyrogen v viali dodajte 1,2 ml vode za injekcije. Vsebino viala nežno obračajte, da se ves prašek raztopi. Raztopine ne stresajte. Ko je prašek raztopljen, je skupni volumen v viali 1,2 ml. Vrednost pH raztopine zdravila Thyrogen je približno 7,0.

Raztopino zdravila Thyrogen vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in da ni obarvana. Raztopina zdravila Thyrogen mora biti bistra in brezbarvna. Vial s tujki, motno ali obarvano raztopino ne uporabljajte.

Iz vial vzemite 1,0 ml raztopine zdravila Thyrogen. To ustreza 0,9 mg tirotropina alfa za injiciranje.

Zdravilo Thyrogen ne vsebuje konzervansov. Neuporabljeno raztopino nemudoma zavrzite. Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Raztopino zdravila Thyrogen morate injicirati v roku treh ur. Raztopina zdravila Thyrogen ostane kemijsko stabilna do 24 ur, če jo shranjujete v hladilniku (med 2 °C in 8 °C). Mikrobiološka varnost je odvisna od aseptičnih pogojev med pripravo raztopine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.,
Paasheuvelweg 25,
1105 BP Amsterdam,
Nizozemska.

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 9. marec 2000

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 9. marec 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Genzyme Corporation.
45,51, 68,74,76 and 80 New York Avenue
Framingham, MA 01701-
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irski

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe

razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA - 1 VIALA
ZUNANJA OVOJNINA - 2 VIALI

1. IME ZDRAVILA

Thyrogen 0,9 mg prašek za raztopino za injiciranje
tirotropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,9 mg/ml tirotropina alfa po rekonstituciji z 1,2 ml vode za injicije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

manitol

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev klorid

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala praška za raztopino za injiciranje

2 viali praška za raztopino za injiciranje, enaki 2 odmerkoma, se dajeta v 24-urnem razmiku

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intramuskularno injiciranje.

Odvzeti morate samo 1 ml, kar ustreza 0,9 mg tirotropina alfa.

Uporabite v 3 urah po rekonstituciji.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo
Neuporabljeno raztopino morate odstraniti.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Thyrogen 0,9 mg prašek za raztopino za injiciranje

tirotropin alfa
intramuskularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Sanofi B.V.- NL

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Thyrogen 0,9 mg prašek za raztopino za injiciranje tirotropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Thyrogen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Thyrogen
3. Kako uporabljati zdravilo Thyrogen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Thyrogen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Thyrogen in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Thyrogen vsebuje zdravilno učinkovino tirotropin alfa. Zdravilo Thyrogen je humani ščitnico stimulirajoči hormon (TSH), ki se izdeluje v biotehnološkem postopku.

Zdravilo Thyrogen se uporablja za odkrivanje nekaterih vrst raka ščitnice pri bolnikih, pri katerih je bila ščitnica odstranjena, in jemljejo ščitnične hormone. Eden od učinkov je stimuliranje ostankov ščitničnega tkiva k privzemu joda, ki je pomemben za slikanje z radioaktivnim jodom. Če je ostalo še nekaj ščitničnega tkiva, stimulira tudi tvorbo tiroglobulina in ščitničnih hormonov. Ti hormoni se lahko merijo v krvi.

Zdravilo Thyrogen se uporablja tudi pri zdravljenju z radioaktivnim jodom za izločanje (ablacijo) ščitničnega tkiva, ki ostane po kirurški odstranitvi žleze ščitnice (ostankov) pri bolnikih, ki nimajo sekundarnega obolenja (zasevkov) in ki jemljejo ščitnični hormon.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Thyrogen

Ne jemljite zdravila Thyrogen:

- če ste alergični na goveji ali humani ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Thyrogen se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če imate bolezen ledvic, zaradi katere je potrebna dializa, da se odloči o količini zdravila Thyrogen, ki jo bo odmeril, saj imate večjo možnost, da se pojavita glavobol ali slabost,
- če imate zmanjšano delovanje ledvic, da se odloči, koliko radioaktivnega joda boste prejeli,
- če imate zmanjšano delovanje jeter; kljub temu lahko prejimate zdravilo Thyrogen.

Vpliv na rast tumorjev

Pri bolnikih z rakom ščitnice poročajo o rasti tumorjev med odstranitvijo ščitničnih hormonov v diagnostične namene. Menijo, da je to povezano s zvišanjem ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) skozi daljši čas. Obstaja možnost, da zdravilo Thyrogen lahko povzroči rast tumorja. V kliničnih preskušanjih tega niso opazili.

Zaradi zvišanja ravni TSH po uporabi zdravila Thyrogen se lahko pri bolnikih s sekundarnimi rakavimi zasevki (metastazami) pojavi lokalna oteklina ali krvavitev na mestu teh zasevkov, ki se lahko zvečajo. Če so zasevki prisotni v ozkih prostorih, npr. intracerebralno (v možganih) ali v hrbtenjači, lahko pri bolnikih pride do simptomov, ki se lahko pojavijo hitro, kot je delna paraliza, ki prizadene eno stran telesa (hemipareza), težave z dihanjem ali izguba vida.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali sodite v posebno skupino bolnikov, pri katerih je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (če imate na primer sekundarne rakave zasevke v možganih ali hrbtenjači). Če imate pomisleke, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi zdravila Thyrogen pri otrocih lahko zdravilo Thyrogen dajemo otrokom samo v izrednih okoliščinah.

Starejši

Posebni previdnostni ukrepi za starejše bolnike niso potrebni. Če vaša žleza ščitnica ni bila povsem odstranjena in imate hkrati srčno obolenje, vam bo zdravnik svetoval ali naj prejimate zdravilo Thyrogen.

Druga zdravila in zdravilo Thyrogen

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ni znanega medsebojnega delovanja drugih zdravil z zdravilom Thyrogen in ščitnico stimulirajočimi hormoni, ki jih morda jemljete.

Vaš zdravnik bo določil natančno aktivnost radioaktivnega joda za slikanje ob upoštevanju dejstva, da boste nadaljevali z jemanjem ščitničnih hormonov.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Thyrogen, če ste noseči. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Thyrogen se ne sme dajati ženskam, ki dojijo. Z dojenjem nadaljujte samo po posvetovanju z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri bolniki so lahko po dajanju zdravila Thyrogen omotični ali imajo glavobole, kar lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravila Thyrogen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Thyrogen

Zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra.

Vaše zdravljenje naj nadzoruje zdravnik z izkušnjami s področja raka ščitnice. Prašek zdravila Thyrogen mora biti raztopljen v vodi za injekcije. Za vsako injekcijo se uporabi samo ena viala zdravila Thyrogen. Zdravilo Thyrogen se sme injicirati samo v zadnjično mišico. Raztopine se ne sme nikoli injicirati v veno. Zdravila Thyrogen se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

Priporočeni odmerek zdravila Thyrogen sta dva odmerka, dana v razmaku 24 ur. Vaš zdravnik ali medicinska sestra bo injiciral/-a 1,0 ml raztopine zdravila Thyrogen.

Pri slikanju z uporabo radioaktivnega joda ali izločanju (ablaciji) vam bo zdravnik dal radioaktivni jod 24 ur po prejemu zadnje injekcije zdravila Thyrogen. Diagnostični pregled je treba opraviti 48 do 72 ur po dajanju radioaktivnega joda (72 do 96 ur po zadnji injekciji zdravila Thyrogen). Pregled po zdravljenju lahko za nekaj dni prestavite, da se izvorna radioaktivnost zmanjša.

Za testiranje tiroglobulina (Tg) zdravnik ali medicinska sestra odvzame vzorec seruma v 72 urah po zadnjem injiciranju zdravila Thyrogen.

Uporaba pri otrocih

Zdravnik vašega otroka vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj vaš otrok prejme zdravilo Thyrogen.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Thyrogen, kot bi smeli

Bolniki, ki so nenamerno prejeli prevelik odmerek zdravila Thyrogen, so poročali o, oslabeledosti, omotičnosti, glavobolu, bruhanju in vročinskih oblivih.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin v telesu in eventualno uporaba antiemetika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Thyrogen so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje
- utrujenost
- omotica
- glavobol
- oslabelost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- občutek vročine
- koprivnica (urtikarija)
- izpuščaj
- gripi podobni simptomi
- zvišana telesna temperatura
- mrzlica
- bolečina v hrbtu
- driska
- občutek zbadanja ali ščemenja (parestezija)
- bolečine v vratu
- izguba zmožnosti okušanja (agevzija)
- motnja okušanja (disgevzija)
- gripa

Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- oteklost tumorja
- bolečina (vključno z bolečino na mestu metastaz (sekundarni rakavi zasevki))
- tresavica
- kap
- palpitacije
- vročinski oblivi
- zasoplost
- srbenje (pruritis)
- pretirano znojenje
- bolečine mišic ali sklepov
- reakcije na mestu injiciranja (vključujejo: pordelost, neugodje, srbenje, lokalno bolečino ali zbadanje in srbeči izpuščaj)
- nizka raven TSH
- preobčutljivost (alergijske reakcije); te reakcije vključujejo koprivnico (urtikarijo), srbenje (pruritis), vročinske oblike, težave z dihanjem in izpuščaj.

Poročali so o zelo redkih primerih **hipertiroidizma** (povečano delovanje žleze ščitnice) ali **atrijske fibrilacije**, ko je bilo zdravilo Thyrogen dano bolnikom, katerim niso v celoti ali delno odstranili ščitnice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Thyrogen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporočeno je, da raztopino zdravila Thyrogen injicirate v treh urah po rekonstituciji. Rekonstituirano raztopino lahko shranjujete do 24 ur v hladilniku (2 °C - 8 °C), zaščiteno pred svetlobo. Pri tem je potrebno preprečiti mikrobnost kontaminacijo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da vsebuje tuje delce, je motno ali razbarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Thyrogen

- Zdravilna učinkovina je tirotropin alfa.
Ena viala vsebuje 0,9 mg/ml tirotropina alfa, po rekonstituciji z 1,2 ml vode za injekcije. Odvzeti se mora samo 1 ml, kar ustreza 0,9 mg tirotropina alfa.
- Pomožne snovi so:
 - manitol
 - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
 - natrijev klorid

Zdravilo Thyrogen vsebuje natrij, glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Thyrogen in vsebina pakiranja

Prašek za raztopino za injiciranje. Bel do umazano bel liofiliziran prašek.

Velikost pakiranja: ena ali dve viali zdravila Thyrogen na škatlico.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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-aventis, 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-aventis 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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priporočeno odmerjanje zdravila Thyrogen sta dva odmerka po 0,9 mg tirotropina alfa, dana v obliki intramuskularne injekcije v razmiku 24 ur.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Uporabite aseptično tehniko

Prašku zdravila Thyrogen v viali dodajte 1,2 ml vode za injekcije. Vsebino vial nežno obračajte, da se ves prašek raztopi. Raztopine ne stresajte. Ko je prašek raztopljen, je skupni volumen v viali 1,2 ml. Vrednost pH raztopine zdravila Thyrogen je približno 7,0.

Raztopino zdravila Thyrogen vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in da ni obarvana. Raztopina zdravila Thyrogen mora biti bistra in brezbarvna. Vial s tujki, motno ali obarvano raztopino ne uporabljajte.

Iz vial vzemite 1,0 ml raztopine zdravila Thyrogen. To ustreza 0,9 mg tirotropina alfa za injiciranje.

Zdravilo Thyrogen ne vsebuje konzervansov. Neuporabljeno raztopino nemudoma zavržite. Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Po rekonstituciji morate raztopino zdravila Thyrogen injicirati v treh urah. Rekonstituirano raztopino lahko shranjujete do 24 ur v hladilniku (2 °C - 8 °C), zaščiteno pred svetlobo. Pri tem je potrebno preprečiti mikrobno kontaminacijo. Mikrobiološka varnost je odvisna od aseptičnih pogojev med pripravo raztopine.