

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thyrogen 0,9 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Thyrogen obsahuje nominální hodnotu thyrotropinum alfa 0,9 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička přípravku Thyrogen thyrotropinum alfa 0,9 mg v 1,0 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok
Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Thyrogen je indikován k použití při testování thyreoglobulinu v séru (Tg) se zobrazením pomocí radiojódů nebo bez něho k detekci zbytků štítné žlázy a dobře diferencovaného karcinomu štítné žlázy u pacientů po thyreoidektomii, kteří jsou léčeni hormonální supresivní terapií (THST).

Pacienti s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy a s nízkým rizikem, kteří mají nedetekovatelné hladiny Tg v séru při THST a nedochází u nich ke zvýšení hladin Tg po stimulaci rh (rekombinantním humánním) TSH, mohou být kontrolováni vyšetřením hladin Tg stimulovaných rh TSH.

Přípravek Thyrogen je indikován k předterapeutické stimulaci v kombinaci s radiojódem v rozmezí 30mCi (1,1 GBq) až 100 mCi (3,7 GBq) pro ablaci zbytků štítné žlázy radiojódem u pacientů s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy, kteří absolvovali subtotální nebo totální thyreoidektomii a u nichž nebyl prokázán distantní metastatický karcinom štítné žlázy (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu musí dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou karcinomu štítné žlázy.

Dávkování

Doporučeným dávkovacím režimem jsou dvě dávky 0,9 mg thyrotropinu alfa podané s odstupem 24 hodin mezi dávkami pouze intramuskulární injekcí.

Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Thyrogen u dětí, podává se přípravek Thyrogen dětem pouze za výjimečných okolností.

Starší pacienti

Výsledky kontrolovaných klinických studií nenaznačují žádné rozdíly mezi bezpečností a účinností přípravku Thyrogen u dospělých pacientů mladších 65 let a pacientů starších 65 let při použití přípravku pro diagnostické účely.

U starších pacientů není potřebná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

Informace ze sledování po uvedení přípravku na trh i publikované informace naznačují, že vylučování přípravku Thyrogen je signifikantně pomalejší u dialyzovaných pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD), která má za následek prodloužené zvýšení hladin hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) po dobu několika dnů po léčbě. To může vést ke zvýšenému riziku bolesti hlavy a nauzey. U pacientů s ESRD neexistují studie alternativního rozvržení dávek přípravku Thyrogen, podle nichž by bylo možné postupovat při snižování dávek u této populace.

U pacientů s významnou poruchou funkce ledvin musí dávku radiojódů pečlivě zvolit lékař se specializací v oboru nukleární medicíny.

Použití přípravku Thyrogen u pacientů se sníženou funkcí jater nevyžaduje zvláštní opatření.

Způsob podání

Po rekonstituci s vodou pro injekci se podá 1,0 ml roztoku (0,9 mg thyrotropinu alfa) intramuskulární injekcí do hýžděového svalu. Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pro zobrazení nebo ablací pomocí radiojódů má být radiojód podán 24 hodin po poslední injekci přípravku Thyrogen. Diagnostická scintigrafie se má provést 48 až 72 hodin po podání radiojódů, zatímco poablační scintigrafii lze odložit na další dny, aby mohlo dojít k poklesu aktivity pozadí.

Pro diagnostické kontrolní vyšetření sérového thyreoglobulinu (Tg) se má vzorek séra získat 72 hodin po poslední injekci přípravku Thyrogen. Použití přípravku Thyrogen s vyšetřením Tg při kontrolách pacientů po thyreoidektomii s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na bovinní nebo lidský thyreotropní hormon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Přípravek Thyrogen se nemá podat intravenózně.

Pokud se použije jako alternativa k vysazení hormonů štítné žlázy, pak kombinace vyšetření celotělovou scintografií (WBS) a vyšetření Tg po podání přípravku Thyrogen zajišťuje nejvyšší citlivost detekce zbytků štítné žlázy nebo karcinomu štítné žlázy. Po podání přípravku Thyrogen se mohou vyskytnout falešně negativní výsledky. Jestliže i nadále trvá vysoké podezření na přítomnost metastáz, potvrzující zrušení WBS a Tg testování se má zvážit.

Přítomnost autoprotilátek proti Tg lze očekávat u 18–40 % pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy a může způsobovat falešně negativní výsledky při stanovení sérového Tg. Je proto zapotřebí provádět jak vyšetření Tg, tak i TgAb.

Před podáním přípravku Thyrogen vysoce rizikovým starším pacientům s onemocněním srdce (například onemocnění srdečních chlopní, kardiomyopatie, ischemická choroba srdeční a stávající či v anamnéze se vyskytující tachyarytmie, včetně síňové fibrilace), kterým nebyla provedena thyreoidektomie, je nutno provést pečlivé zhodnocení přínosů a rizik.

O přípravku Thyrogen je známo, že způsobuje přechodné, avšak významné zvýšení koncentrace hormonů štítné žlázy v séru, pokud je podáván pacientům, kteří mají značné množství tkáně štítné žlázy doposud *in situ*. Proto je u pacientů se značným množstvím reziduální tkáně štítné žlázy nutné pečlivé individuální zhodnocení rizik a výhod.

Účinek na růst nádoru a/nebo jeho velikost:

U pacientů s karcinomem štítné žlázy bylo popsáno několik případů stimulovaného růstu nádoru během vysazení hormonů štítné žlázy z důvodu provedení diagnostických vyšetření, které byly přisuzovány souvisejícímu protražovanému zvýšení hladin TSH.

Existuje teoretická možnost, že přípravek Thyrogen, podobně jako vysazení hormonů štítné žlázy, může vést ke stimulaci růstu nádoru. V klinických studiích s thyrotropinem alfa, který vede ke krátkodobému vzestupu sérových hladin TSH, nebyl hlášen žádný případ růstu tumoru.

Vzhledem k elevaci hladin TSH po podání přípravku Thyrogen pacientům s karcinomem štítné žlázy metastazujícím do míst s ohraničeným prostorem, jako je mozek, mícha a očníce, nebo při chorobě infiltrující krk, se může vyskytnout lokální edém nebo ohniskové krvácení v místě těchto metastáz, což vede ke zvětšení velikosti nádoru. To může vést k akutním symptomům, které závisí na anatomické lokalizaci tkáně. U pacientů s metastázami do CNS se např. vyskytly hemiplegie, hemiparéza či ztráta zraku. Po podání přípravku Thyrogen byl také hlášen laryngeální edém, respirační nedostatečnost vyžadující tracheotomii a bolest v místě metastázy. Doporučuje se zvážit léčbu kortikosteroidy před podáním přípravku Thyrogen u pacientů, u nichž lokální expanze nádoru může ohrozit vitálně důležité anatomické struktury.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí přípravku Thyrogen s dalšími léčivými přípravky nebyly prováděny. V klinických studiích nebyla pozorována interakce mezi přípravkem Thyrogen a hormony štítné žlázy trijódthyroninem (T₃) a thyroxinem (T₄), pokud byly podány současně.

Použití přípravku Thyrogen umožňuje provádět zobrazovací vyšetření s radiojódem, pokud jsou pacienti euthyroidní nebo léčení hormonální supresí štítné žlázy. Údaje o kinetice radiojodu ukazují, že clearance radiojodu je přibližně o 50 % vyšší u euthyroidních pacientů než u hypothyroidních pacientů, kdy je snížena funkce ledvin, což vede k menší retenci radiojodu v těle v době zobrazování. Tento faktor má být zohledněn při volbě dávky radioaktivního jódu použitého k zobrazování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S přípravkem Thyrogen nebyly prováděny reprodukční studie na zvířatech.

Není známo, zda přípravek Thyrogen může způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě, nebo zda přípravek Thyrogen může ovlivnit reprodukční schopnost.

Přípravek Thyrogen v kombinaci s diagnostickou celotělovou scintigrafií pomocí radiojodu je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3) vzhledem k následné expozici plodu vysokým dávkám radioaktivního materiálu.

Kojení

Není známo, zda jsou thyrotropin alfa/metabolity vylučovány do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Přípravek Thyrogen se nemá podávat kojícím ženám.

Fertilita

Není známo, zda má přípravek Thyrogen vliv na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Thyrogen může snížit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože byly hlášeny závratě a bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou nauzea a bolest hlavy, které se vyskytly přibližně u 11 %, resp. 6 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce jsou kombinací nežádoucích účinků pozorovaných v šesti prospektivních klinických studiích (n=481) a nežádoucích účinků, které byly hlášeny společností Sanofi po registraci přípravku Thyrogen.

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Hlášené frekvence jsou klasifikovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace			chřipka	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				nádorové zduření, bolest vyvolaná metastázou
Poruchy nervového systému		závrať, bolest hlavy	ztráta chuti, porucha vnímání chuti, parestézie	cévní mozková příhoda, tremor
Srdeční poruchy				palpitace
Cévní poruchy				zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení	průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			kopřivka, vyrážka	pruritus, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			bolest krku, bolest zad	artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, astenie	onemocnění podobající se chřipce, pyrexie, třesavka, pocit horka	diskomfort, bolest, pruritus, kopřivka a vyrážka v místě injekce
Vyšetření				pokles TSH

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Byly pozorovány velmi vzácné případy hyperthyreózy nebo fibrilace síní, když byl přípravek Thyrogen 0,9 mg podán pacientům, u kterých byla přítomna buď částečná, nebo kompletní štítná žláza.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly méně často hlášeny projevy přecitlivělosti. Tyto reakce zahrnovaly kopřivku, vyrážku, pruritus, zrudnutí a respirační příznaky.

V klinických studiích, do kterých bylo zahrnuto 481 pacientů, se u žádného pacienta nevytvořily

protilátky proti thyrotropinu alfa ani po jeho jednorázovém, ani po opakovaném omezeném (27 pacientů) podání. Vyšetření hladiny TSH po podání přípravku Thyrogen se nedoporučuje. Výskyt protilátek, které by mohly interferovat s analýzami endogenního TSH provedených v průběhu pravidelných následných kontrol, nelze vyloučit.

Po léčbě přípravkem Thyrogen může dojít ke zvětšení reziduální tkáně štítné žlázy nebo metastáz. To může vést k akutním symptomům, které závisí na anatomickém umístění tkáně. U pacientů s metastázami CNS například došlo k hemiplegii, hemiparéze nebo ke ztrátě zraku. Po podání přípravku Thyrogen byl také hlášen laryngeální edém, respirační nedostatečnost vyžadující tracheotomii a bolest v místě metastázy. Doporučuje se zvážit léčbu kortikosteroidy před podáním přípravku Thyrogen u pacientů, u nichž lokální expanze nádoru může ohrozit vitálně důležité anatomické struktury.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Údaje o expozici nad doporučenou dávku jsou omezené na klinické studie a program zvláštní léčby. U třech pacientů v klinických studiích a u jednoho pacienta v programu zvláštní léčby se vyskytly symptomy po obdržení dávek přípravku Thyrogen vyšších než doporučených. U dvou pacientů se vyskytla nauzea po intramuskulární dávce 2,7 mg a u jednoho z těchto pacientů byla nauzea rovněž doprovázena slabostí, závratí a bolestí hlavy. U třetího pacienta se vyskytla nauzea, zvracení a návaly horka po intramuskulární dávce 3,6 mg. V programu zvláštní léčby u 77letého pacienta s metastazujícím karcinomem štítné žlázy, u kterého nebyla provedena tyroidektomie a který obdržel 4 dávky přípravku Thyrogen 0,9 mg během 6 dní, došlo ke vzniku fibrilace síní, k srdeční dekompenzaci a fatálnímu infarktu myokardu o 2 dny později.

U jednoho pacienta zařazeného do klinické studie došlo k zaznamenání symptomů po intravenózním podání přípravku Thyrogen. Tento pacient dostal 0,3 mg přípravku Thyrogen ve formě jednorázového intravenózního (i.v.) bolusu a po 15 minutách se u něj vyskytla silná nauzea, zvracení, profuzní pocení, hypotenze a tachykardie.

V případě předávkování spočívá navrhovaná léčba v opětovném nastavení rovnováhy tekutin, případně v podávání antiemetik.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony a analoga hypofýzy a hypotalamu, a hormony a analoga předního laloku hypofýzy, ATC kód thyrotropinu alfa: H01AB01

Mechanismus účinku

Thyrotropin alfa (rekombinantní lidský thyreotropní hormon) je heterodimerický glykoprotein vyráběný rekombinantní DNA technologií. Je složený ze dvou nekovalentně spojených podjednotek. cDNA kódují pro alfa podjednotku rezidua 92 aminokyselin, které obsahují dvě N-spojená místa glykosylace, a beta podjednotku rezidua 118 aminokyselin, které obsahují jedno N-spojené místo glykosylace. Má srovnatelné biochemické vlastnosti jako přirozený lidský thyreotropní hormon (TSH). Vazba thyrotropinu alfa na receptory TSH na epitelálních buňkách štítné žlázy stimuluje absorpci a organifikaci jódu a syntézu a uvolňování thyreoglobulinu, trijódothyroninu (T₃) a thyroxinu (T₄).

U pacientů s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy se provede subtotální nebo totální thyroidektomie. K optimalizaci diagnózy zbytků štítné žlázy nebo karcinomu zobrazovací metodou s

použitím radiojódů nebo vyšetřením hladiny thyreoglobulinu a k terapii zbytků štítné žlázy s použitím radiojódů je nutná vysoká hladina TSH, která by stimulovala buď absorpci radiojódů a/nebo sekreci thyreoglobulinu. Standardní přístup k získání vysokých hladin TSH je vysadit pacientům hormonální supresi štítné žlázy (THST), která obvykle způsobuje u pacientů příznaky a projevy hypothyreózy. Při použití přípravku Thyrogen se dosáhne stimulace TSH potřebné pro vychytávání radiojódů a uvolňování thyroglobulinu, avšak pacient zůstává euthyreoidní při THST, a tím se zabrání morbiditě spojené s hypothyreózou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Diagnostické použití

Účinnost a bezpečnost přípravku Thyrogen při použití se zobrazovacím vyšetřením pomocí radiojódů spolu s vyšetřením hladiny thyreoglobulinu k diagnóze zbytků štítné žlázy a karcinomu byly prokázány ve dvou studiích. V jedné studii byly hodnoceny dva dávkovací režimy: 0,9 mg intramuskulárně každých 24 hodin celkem ve dvou dávkách (0,9 mg x 2) a 0,9 mg intramuskulárně každých 72 hodin celkem ve 3 dávkách (0,9 mg x 3). Oba dávkovací režimy byly účinné a statisticky se nelišily od vysazení hormonů štítné žlázy při stimulaci absorpce radiojódů pro diagnostické zobrazovací vyšetření. Oba dávkovací režimy zlepšily senzitivitu, přesnost a negativní prediktivní hodnotu přípravkem Thyrogen stimulovaného thyreoglobulinu samotného nebo v kombinaci se zobrazovacím vyšetřením pomocí radiojódů v porovnání s vyšetřením provedeným u pacientů, kterým byly ponechány hormony štítné žlázy.

V klinických studiích hodnotících detekci zbytků štítné žlázy nebo karcinomu u pacientů po ablaci štítné žlázy pomocí analýzy thyreoglobulinu s nižším limitem detekce 0,5 ng/ml, hladiny přípravkem Thyrogen stimulovaného thyreoglobulinu 3 ng/ml, 2 ng/ml a 1 ng/ml odpovídaly hladinám thyreoglobulinu po vysazení hormonů štítné žlázy 10 ng/ml, 5 ng/ml, resp. 2 ng/ml. V těchto studiích bylo zjištěno, že vyšetření hladin thyreoglobulinu při podání přípravku Thyrogen bylo senzitivnější než vyšetření hladin thyreoglobulinu při TSHT. Konkrétně ve studii fáze III, které se zúčastnilo 164 pacientů, se poměr detekce tkáně štítné žlázy po vyšetření hladiny thyreoglobulinu po podání přípravku Thyrogen pohybovala mezi 73–87 %, zatímco při vyšetření hladiny thyreoglobulinu u pacientů na TSHT byl tento poměr mezi 42–62 %, při stejných limitních hodnotách a srovnatelných referenčních standardech.

Metastázy byly potvrzeny u 35 pacientů skenem po léčbě nebo biopsii mízních uzlin. U všech 35 pacientů byly hladiny přípravkem Thyrogen stimulovaného thyreoglobulinu nad 2 ng/ml, zatímco hladiny thyreoglobulinu u pacientů na TSHT byly nad 2 ng/ml u 79 % těchto pacientů.

Předterapeutická stimulace

Ve srovnávací studii zahrnující 60 zhodnotitelných pacientů, byly výsledky úspěšné ablace reziduální tkáně štítné žlázy pomocí 100 mCi/3,7 GBq (\pm 10%) dávky radioaktivního jódu u pacientů s karcinomem štítné žlázy po thyreidektomii srovnatelné u pacientů léčených po vysazení hormonů štítné žlázy v porovnání s pacienty léčenými po aplikaci přípravku Thyrogen. Pacienti zahrnutí do studie byli dospělí (starší 18 let) s nově diagnostikovaným diferencovaným papilárním nebo folikulárním karcinomem štítné žlázy, včetně papilárně-folikulární varianty, charakterizovaným ve většině případů (54 ze 60) jako T1-T2, N0-N1, M0 (klasifikace TNM). Úspěch ablace zbytků štítné žlázy byl posuzován pomocí zobrazování s použitím radiojódů a testováním sérového thyroglobulinu za 8 ± 1 měsíců po léčbě. Všechny 28 pacientů (100 %), léčených po vysazení THST a všech 32 pacientů (100 %), léčených po podávání přípravku Thyrogen, buď nevykazovalo žádnou viditelnou adsorpci radiojódů v lůžku štítné žlázy nebo, pokud byla viditelná, byla adsorpce v lůžku štítné žlázy $< 0,1\%$ podané dávky aktivity radiojódů. Úspěch ablace zbytků štítné žlázy byl tedy posuzován podle kritéria přípravkem Thyrogen stimulované hladiny Tg v séru < 2 ng/ml osm měsíců po ablaci, avšak pouze u pacientů, u kterých byl negativní nález interferujících protilátek anti-Tg. Při použití tohoto Tg kritéria došlo u 18 pacientů z 21 (86 %) ve skupině po vysazení THST a u 23 pacientů z 24 (96 %) ve skupině po léčbě přípravkem Thyrogen k úspěšné ablaci zbytků štítné žlázy.

Kvalita života byla po vysazení hormonů štítné žlázy významně snížena, zůstávala však stejná při obou dávkovacích režimech s přípravkem Thyrogen v obou indikacích.

U pacientů, kteří dokončili úvodní studii, byla provedena následná studie; údaje jsou k dispozici pro 51 pacientů. Hlavním cílem následné studie bylo potvrdit stav ablace zbytků štítné žlázy s použitím statického zobrazování krku radiojódem se stimulací přípravkem Thyrogen po průměrné době 3,7 let (rozmezí od 3,4 do 4,4 let) od ablace radiojódem. Rovněž bylo provedeno testování thyroglobulinu po stimulaci přípravkem Thyrogen.

Ablace byla u pacientů ještě považována za úspěšnou, pokud na snímku nebylo viditelné vychytávání v lůžku štítné žlázy nebo pokud viditelné bylo, ale bylo menší než 0,1 %. U všech pacientů, u kterých se mělo v úvodní studii za to, že u nich došlo k ablaci, byla ablace potvrzena v následné studii. Kromě toho nedošlo u žádného pacienta během následného období 3,7 let k definitivní rekurenci. U celkem 48 z 51 pacientů (94 %) nebyly nalezeny žádné známky recidivy karcinomu, u jednoho pacienta byla zjištěna možná rekurence karcinomu (ačkoliv nebylo zřejmé, zda se u tohoto pacienta jednalo o pravou rekurenci nebo o perzistentní tumor z místa onemocnění zaznamenaného na počátku původní studie) a 2 pacienty nebylo možné posuzovat.

Celkově lze uvést, že v pivotní a následné studii nebyly dosažené výsledky zvýšení hladin TSH pro předterapeutickou stimulaci v kombinaci s radiojódem pro postchirurgickou ablaci reziduální tkáně štítné žlázy při podávání přípravku Thyrogen horší, než při vysazení hormonů štítné žlázy.

Metodu ablace reziduální tkáně štítné žlázy u pacientů s různým typem karcinomu štítné žlázy, kterým byla provedena thyreoidektomie, porovnávaly dvě velké prospektivní randomizované studie, studie HiLo (Mallick) a studie ESTIMABL1 (Schlumberger). V obou studiích byli pacienti randomizováni do 1 ze 4 léčebných skupin: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, vysazení hormonů štítné žlázy + 30 mCi ¹³¹I nebo vysazení hormonů štítné žlázy + 100 mCi ¹³¹I. Pacienti byli vyhodnocováni o 8 měsíců později. Ve studii HiLo bylo randomizováno 438 pacientů (stádia nádoru T1-T3, Nx, N0 a N1, M0) ve 29 centrech. Podle vyhodnocení zobrazení radiojódem a stimulovaných hladin Tg (n=421) byla míra úspěšnosti ablace ve všech čtyřech léčebných skupinách přibližně 86 %. Všechny 95% konfidenční intervaly pro rozdíly byly v rozsahu ± 10 procentních bodů, což vypovídá především o noninferioritě nízké až vysoké aktivity radiojódu. Analýzy pacientů T3 a N1 ukázaly, že tyto podskupiny měly stejně dobrou míru úspěšnosti ablace, jako pacienti s nižším rizikem. Studie ESTIMABL1 randomizovala 752 pacientů s rakovinou štítné žlázy s nízkým rizikem (stádia nádoru pT1 < 1 cm a N1 nebo Nx, pT1 >1-2 cm a jakékoliv stádium N nebo pT2 N0, všichni pacienti s M0) ve 24 centrech. Na základě 684 pacientů, kteří byli vyhodnoceni, byla celková míra úspěšnosti ablace pomocí ultrazvuku krku a stimulovaných hladin Tg stanovena na 92 %, bez statisticky významného rozdílu mezi čtyřmi skupinami.

Ve studii ESTIMABL1 bylo 726 (97 %) z původních 752 pacientů sledováno pro rekurenci onemocnění. Medián doby sledování byl 5,4 let (0,5 až 9,2 let).

Níže uvedené tabulky poskytují informace o dlouhodobém sledování ve studiích ESTIMABL1 a HiLo

Tabulka 1. Míra rekurence ve studii ESTIMABL1 u pacientů, kteří dostávali nízkou nebo vysokou dávku RAI a kterým byl podán přípravek Thyrogen nebo u kterých došlo k vysazení hormonů štítné žlázy (THW)

	Thyrogen (n=374)	THW (n=378)
Celkový počet pacientů s rekurencí (5,4 let)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Nízká aktivita RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Vysoká aktivita RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Ve studii HiLo bylo sledováno 434 (99 %) z původních 438 pacientů pro rekurenci onemocnění. Medián doby sledování byl 6,5 roku (4,5 až 7,6 let).

Tabulka 2. Míra rekurence ve studii HiLo u pacientů, kteří dostávali nízkou nebo vysokou dávku RAI

	Nízká aktivita dávky RAI (1,1 GBq)	Vysoká aktivita dávky RAI (3,7 GBq)
Celkový počet pacientů s rekurencí	11	10

Míra rekurence (3 roky)	1.5%	2.1%
Míra rekurence (5 let)	2.1%	2.7%
Míra rekurence (7 let)	5.9%	7.3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabulka 3. Míra rekurence ve studii HiLo u pacientů, kterým byl podán přípravek Thyrogen nebo u kterých došlo k vysazení hormonů štítné žlázy

	Thyrogen	Vysazení hormonů štítné žlázy (THW)
Celkový počet pacientů s rekurencí	13	8
Míra rekurence (3 roky)	1,5%	2,1%
Míra rekurence (5 let)	2,1%	2,7%
Míra rekurence (7 let)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0.28

Data o dlouhodobém sledování ze studií ESTIMABL1 a HiLo potvrdila podobné výsledky u pacientů ve všech čtyřech léčebných skupinách.

V souhrnu tyto studie podporují účinnost nízké aktivity radiojodu plus thyrotropinu alfa (se sníženou expozicí radiaci). Dosažené výsledky pro předterapeutickou stimulaci nebyly v kombinaci s radiojodem pro postchirurgickou ablací reziduální tkáně štítné žlázy při podávání thyrotropinu alfa horší, než při vysazení hormonů štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Thyrogen byla studována u pacientů s dobře diferencovaným karcinomem štítné žlázy po jednorázové intramuskulární injekci 0,9 mg. Po injekci činila průměrná vrcholová (C_{max}) hladina 116 ± 38 mU/l a vyskytla se přibližně za 13 ± 8 hodin po podání. Eliminační poločas byl 22 ± 9 hodin. Za hlavní cestu eliminace thyrotropinu alfa se pokládají ledviny a v menším rozsahu játra.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje jsou omezené, avšak při použití přípravku Thyrogen nebylo zjištěno žádné speciální riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Jelikož chybí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek podáván ve směsi s jinými léčivými přípravky ve stejné injekci.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

3 roky.

Doba použitelnosti po rekonstituci

Doporučuje se, aby byl přípravek Thyrogen podán do tří hodin.

Rekonstituovaný roztok může být uchováván po dobu až 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) tak, aby byl chráněn před světlem a při zabránění mikrobiální kontaminaci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml injekční lahvičky z čirého skla třídy I. Uzávěr se skládá ze silikonizované butylové zátky s otočným víčkem odolným proti manipulaci. Každá injekční lahvička obsahuje 1,1 mg thyrotropinu alfa. Po rekonstituci s 1,2 ml vody pro injekci se odebere 1,0 ml roztoku (rovná se 0,9 mg přípravku Thyrogen) a podá se pacientovi.

Každá injekční lahvička přípravku Thyrogen je vyrobená tak, aby přebývalo 0,2 ml, čímž je k dispozici dostatečný objem pro přesné dávkování léku.

Velikost balení: jedna nebo dvě injekční lahvičky v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek pro injekční roztok se musí rekonstituovat vodou pro injekci. Pro injekci je zapotřebí pouze jedna injekční lahvička přípravku Thyrogen. Jedna injekční lahvička přípravku Thyrogen je určena pouze pro jednorázové použití.

Použijte aseptickou techniku

K prášku v injekční lahvičce s přípravkem Thyrogen přidejte 1,2 ml vody pro injekci. K rozpuštění látky jemně zakružte obsahem injekční lahvičky. Roztok neprotřepávejte. Po rozpuštění prášku je celkový objem přípravku v injekční lahvičce 1,2 ml. Roztok přípravku Thyrogen má hodnotu pH přibližně 7,0.

Vizuálně zkontrolujte roztok přípravku Thyrogen v injekční lahvičce, zda neobsahuje cizí částice nebo zda nedošlo ke změně zbarvení. Přípravek Thyrogen roztok musí být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte injekční lahvičky, které obsahují cizí částičky, jejichž obsah je zakalený nebo vykazuje změnu zbarvení.

Z injekční lahvičky odeberte 1,0 ml roztoku přípravku Thyrogen. Toto množství odpovídá 0,9 mg thyrotropinu alfa, který se má injekčně podat.

Přípravek Thyrogen neobsahuje konzervační látky. Veškerý nepoužitý roztok ihned zlikvidujte. Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci nejsou.

Thyrogen roztok se má podat do tří hodin po rekonstituci, nicméně přípravek Thyrogen zůstane chemicky stabilní až 24 hodin, pokud je uchován v chladničce (při teplotě 2 °C až 8 °C) a chráněn proti světlu. Je důležité poznamenat, že mikrobiologická bezpečnost závisí na aseptických podmínkách dodržovaných během přípravy roztoku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000

Datum prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL - BALENÍ S 1 INJEKČNÍ LAHVIČKOU
VNĚJŠÍ OBAL - BALENÍ SE 2 INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Thyrogen 0,9 mg prášek pro injekční roztok
thyrotropinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje thyrotropinum alfa 0,9 mg/ml při rekonstituci s 1,2 ml vody pro injekci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
mannitol
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička prášku pro injekční roztok
2 injekční lahvičky prášku pro injekční roztok se rovnají 2 dávkám, které mají být podávány v intervalu 24 hodin.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k intramuskulární injekci.
Odebrat se musí pouze 1 ml, což odpovídá 0,9 mg thyrotropinu alfa.
Podejte do 3 hodin po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte vnitřní obal v krabici.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Pouze pro jednorázové podání.
Nepoužitelné léčivo zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÁ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Thyrogen 0,9 mg prášek pro injekční roztok
thyrotropinum alfa
Intramuskulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Sanofi B.V. – NL

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Thyrogen 0,9 mg prášek pro injekční roztok thyrotropinum alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Thyrogen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thyrogen používat
3. Jak se přípravek Thyrogen používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thyrogen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Thyrogen a k čemu se používá

Přípravek Thyrogen obsahuje léčivou látku thyrotropin alfa. Thyrogen je lidský thyreotropní hormon (TSH) vyráběný s použitím biotechnologických procesů.

Přípravek Thyrogen se používá k určení některých typů rakoviny štítné žlázy u pacientů, kterým byla operativně odstraněna štítná žláza a kteří užívají hormony štítné žlázy. Jedním z účinků je, že stimuluje případnou zbytkovou tkáň štítné žlázy k vychytávání jódu, což je důležité pro účely zobrazovacího vyšetření pomocí radiojódů. To také stimuluje produkci thyreoglobulinu a hormonů štítné žlázy, pokud máte ponechanou část štítné žlázy. Hladina těchto hormonů může být ve Vaší krvi změřena.

Přípravek Thyrogen se také používá při léčbě radiojódem k eliminaci (ablaci) reziduální tkáně štítné žlázy po chirurgickém odstranění štítné žlázy (jejích zbytků) u pacientů, kteří nemají sekundární tumory (metastázy) a užívají hormony štítné žlázy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Thyrogen používat

Nepoužívejte přípravek Thyrogen:

- jestliže jste **alergický(á)** na hovězí či lidský thyreotropní hormon (TSH) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste **těhotná**.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Thyrogen se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže trpíte onemocněním ledvin, které vyžaduje dialýzu. Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Thyrogen Vám podá, protože u Vás existuje vyšší pravděpodobnost výskytu bolesti hlavy a pocitu na zvracení.
- jestliže je funkce Vašich ledvin snížena. Lékař rozhodne, jakou dávku radiojódů Vám podá.
- jestliže je funkce Vašich jater snížena; i tak Vám ale může být přípravek Thyrogen podán.

Účinek na růst nádoru

U pacientů s karcinomem štítné žlázy byly hlášeny případy růstu nádoru během vysazení hormonů štítné žlázy z důvodu provedení diagnostických vyšetření. Toto bylo přisuzováno dlouhodobému zvýšení hladin thyreotropního hormonu (TSH). Existuje možnost, že přípravek Thyrogen může také způsobovat růst nádoru. V klinických studiích toto nebylo zjištěno.

Z důvodu zvýšení hladin TSH po podání přípravku Thyrogen pacientům se sekundárním rakovinným bujením (metastázami) se může v místě metastáz vyskytnout otok nebo krvácení, což může vést ke zvětšení těchto metastáz. Jestliže jsou metastázy přítomny v ohraničeném prostoru, jako např. intracerebrální oblasti (v mozku) nebo v míše, může u pacientů dojít k rychlému rozvinutí příznaků, např. k hemiparéze (částečné ochrnutí jedné strany těla), k problémům s dýcháním nebo ke ztrátě zraku.

Váš lékař rozhodne, zda patříte do specifické skupiny pacientů, u kterých je nutné zvážit léčbu kortikosteroidy před podáním přípravku Thyrogen (např. pokud máte sekundární rakovinné bujení v mozku nebo míše). Pokud máte obavy, promluvte si o tom s Vaším lékařem.

Děti

Vzhledem k nedostatku údajů má být přípravek Thyrogen používán u dětí pouze ve výjimečných případech.

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou nutná žádná zvláštní opatření. Pokud Vám však nebyla odstraněna celá štítná žláza a máte ischemickou chorobu srdeční, lékař Vám pomůže rozhodnout, zda Vám má být přípravek Thyrogen podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Thyrogen

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Nejsou známy lékové interakce s přípravkem Thyrogen a s hormony štítné žlázy, které možná užíváte.

Váš lékař stanoví přesnou aktivitu radiojódu, která bude použita k zobrazovacímu vyšetření, přičemž vezme v úvahu skutečnost, že pokračujete v užívání hormonů štítné žlázy.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte přípravek Thyrogen, pokud jste těhotná. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před tím, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Thyrogen se nesmí podávat kojícím ženám. Kojení smíte opět zahájit pouze na základě pokynu Vašeho lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří pacienti mohou po podání přípravku Thyrogen pociťovat závratě nebo bolesti hlavy, které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Thyrogen obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Thyrogen používá

Injekci Vám aplikuje lékař nebo zdravotní sestra.

Na Vaši léčbu bude dohlížet lékař se zkušenostmi v léčbě rakoviny štítné žlázy. Prášek přípravku Thyrogen se musí rozpustit ve vodě pro injekci. Přípravek Thyrogen se smí podávat pouze do

hýždřového svalu. Tento roztok nesmí být aplikován do žíly. Pro injekci je zapotřebí pouze jedna injekční lahvička přípravku Thyrogen. Přípravek Thyrogen se nesmí míchat s dalšími přípravky ve stejné injekci.

Doporučené dávkování přípravku Thyrogen jsou dvě dávky podané s odstupem 24 hodin mezi dávkami. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám injekčně podají 1,0 ml roztoku přípravku Thyrogen.

Pokud se podrobíte zobrazovacímu vyšetření nebo odstranění štítné žlázy (ablaci) pomocí radiojódů, Váš lékař Vám podá radiojód 24 hodin po poslední injekci přípravku Thyrogen.

Diagnostické snímkování je třeba provést 48 až 72 hodin po podání radiojódů (72 až 96 hodin po poslední injekci přípravku Thyrogen).

Snímkování po léčbě je možné o několik dnů odložit, aby došlo k poklesu radioaktivity pozadí (v okolí štítné žlázy).

K vyšetření hladiny thyreoglobulinu (Tg) Vám lékař nebo zdravotní sestra odebere vzorek séra 72 hodin po poslední injekci přípravku Thyrogen.

Použití u dětí

Váš pediatr Vám pomůže s rozhodnutím, zda má být přípravek Thyrogen podáván Vašemu dítěti.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Thyrogen, než jste měl(a)

Pacienti, kteří omylem obdrželi více přípravku Thyrogen, uváděli pocit na zvracení, slabost, závratě, bolest hlavy, zvracení nebo návaly horka.

Navrhovanou léčbou v případě předávkování je opětovné nastavení rovnováhy tekutin a podání antiemetik.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pro přípravek Thyrogen byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10):

- nauzea (pocit na zvracení)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- zvracení;
- únava;
- závratě;
- bolesti hlavy;
- slabost.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- pocit horka;
- kopřivka (urtikarie);
- vyrážka;
- symptomy chřipky;
- horečka;
- zimnice;
- bolesti zad;
- průjem;
- pocit píchání nebo mravenčení (parestézie);
- bolest krční páteře;
- ztráta chuti (ageusie);

- porucha vnímání chuti (disgeusie);
- chřipka.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- otok nádoru;
- bolest (včetně bolesti v místě metastáz (sekundárního rakovinného bujení));
- třes;
- cévní mozková příhoda;
- bušení srdce;
- zrudnutí;
- dušnost;
- svědění (pruritus);
- nadměrné pocení;
- bolest svalů nebo kloubů;
- reakce v místě vpichu injekce (zahnují: zčervenání, nepříjemný pocit, svědění, lokální bolest nebo píchání a svědící vyrážku);
- nízká hladina TSH;
- reakce přecitlivělosti (alergické reakce), zahrnující kopřivku (urtikarii), svědění, zrudnutí, obtížné dýchání a vyrážku.

Ve velmi vzácných případech byla hlášena **hyperthyreóza** (zvýšená činnost štítné žlázy) nebo **fibrilace síní** poté, co byl přípravek Thyrogen podán pacientům, kteří podstoupili celkové nebo částečné odstranění štítné žlázy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Thyrogen uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Doporučuje se podání roztoku přípravku Thyrogen do tří hodin po rozpuštění.

Rozpuštěný roztok může být uchováván po dobu až 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) chráněný před světlem a mikrobiální kontaminací.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete cizorodých částic, zákalu či změny zbarvení přípravku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Thyrogen obsahuje

- Léčivou látkou je thyrotropinum alfa.
Jedna injekční lahvička obsahuje 0,9 mg/ml thyrotropinum alfa při rekonstituci s 1,2 ml vody pro injekci. Odebrat se musí pouze 1 ml, rovnající se thyrotropinum alfa 0,9 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
Mannitol
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný

Přípravek Thyrogen obsahuje sodík, viz bod 2.

Jak přípravek Thyrogen vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek pro injekční roztok. Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Velikost balení: jedna nebo dvě injekční lahvičky přípravku Thyrogen v krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučeným dávkovacím režimem přípravku Thyrogen jsou dvě intramuskulární injekce 0,9 mg thyrotropinu alfa podané s odstupem 24 hodin mezi dávkami.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Použití aseptické techniky

K prášku v injekční lahvičce s přípravkem Thyrogen přidejte 1,2 ml vody pro injekci. K rozpuštění látky jemně zakružte obsahem injekční lahvičky. Roztok neprotřepávejte. Po rozpuštění prášku je celkový objem přípravku v injekční lahvičce 1,2 ml. Roztok přípravku Thyrogen má hodnotu pH přibližně 7,0.

Vizuálně zkontrolujte roztok přípravku Thyrogen v injekční lahvičce, zda neobsahuje cizí částice nebo zda nedošlo ke změně zabarvení. Thyrogen roztok musí být čirý a bezbarvý. Nepoužívejte injekční lahvičky, které obsahují cizí částičky, jejichž obsah je zakalený nebo vykazuje změnu zabarvení.

Z injekční lahvičky odeberte 1,0 ml roztoku přípravku Thyrogen. Toto množství odpovídá 0,9 mg thyrotropinu alfa, který se má injekčně podat.

Přípravek Thyrogen neobsahuje konzervační látky. Jakýkoliv nepoužitý roztok ihned zlikvidujte. Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Roztok přípravku Thyrogen se má podat do tří hodin. Rekonstituovaný roztok může být uchováván po dobu až 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) chráněn před světlem a mikrobiální kontaminací. Je důležité poznamenat, že mikrobiologická bezpečnost závisí na aseptických podmínkách dodržovaných během přípravy roztoku.