

BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Thyrogen 0,9 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med Thyrogen indeholder en nominal værdi på 0,9 mg thyrotropin alfa. Efter rekonstituering indeholder hvert hætteglas med Thyrogen 0,9 mg thyrotropin alfa i 1,0 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.
Hvidt til offwhite lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Thyrogen (thyrotropin alfa) er indiceret til brug ved serum-thyroglobulin(Tg)undersøgelser med eller uden scanning med radioaktivt iod, som udføres med henblik på detektion af rester af thyroidea og en veldifferentieret forekomst af thyroideacancer i post-thyroidektomipatienter, som behandles med hormonhæmmende terapi (THST).

Lavrisiko-patienter med veldifferentieret thyroideacancer, der har ikke-sporbare Tg-niveauer i serum ved THST og ingen rh(rekombinant human)TSH-stimuleret forøgelse af Tg-niveauer, kan følges op ved analyse af rhTSH-stimulerede Tg-niveauer.

Thyrogen er indiceret til præ-terapeutisk stimulering i kombination med radioaktivt iod med en aktivitet fra 30 mCi (1,1 GBq) til 100 mCi (3,7 GBq) inden ablation af rester af thyroideavæv hos patienter, der har fået næsten total eller total thyroidektomi af veldifferentieret thyroideacancer, og for hvem der ikke er evidens for metastaser fra thyroideacancer (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal overvåges af læger med ekspertise i thyroideacancer.

Dosering

Den anbefalede dosering er to doser af 0,9 mg thyrotropin alfa administreret som intramuskulær injektion med 24 timers interval.

Pædiatrisk population

På grund af manglende oplysninger om brugen af Thyrogen til børn, bør Thyrogen kun anvendes til børn under helt specielle omstændigheder.

Ældre

Resultater fra kontrollerede forsøg tyder på, at der ikke er nogen forskel mellem voksne patienter på under 65 år og over 65 år med hensyn til Thyrogens sikkerhed og virkeevne, når Thyrogen anvendes til diagnostiske formål.

Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyre-/leverfunktion

Informationer fra overvågning efter markedsføring såvel som publicerede informationer tyder på, at udskillelsen af Thyrogen sker betydeligt langsommere hos dialysepatienter med terminal nyresygdom (ESRD), hvilket medfører længerevarende forhøjede niveauer af thyroideastimulerende hormon (TSH) i flere dage efter behandlingen. Dette kan medføre øget risiko for hovedpine og kvalme. Der foreligger ingen undersøgelser af alternative dosisregimer for Thyrogen til patienter med ESRD, der kan benyttes som vejledning for dosisreduktion hos denne population.

Hos patienter med signifikant nyreinsufficiens skal aktiviteten af radioaktivt iod nøje fastsættes af nuklearmedicinere.

Anvendelse af Thyrogen til patienter med nedsat leverfunktion kræver ikke særlige forholdsregler.

Administration

Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker indgives 1,0 ml opløsning (0,9 mg thyrotropin alfa) ved intramuskulær injektion i natis. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Ved scanning eller ablation med radioaktivt iod skal radioaktivt iod indgives 24 timer efter den sidste Thyrogen-injektion. Diagnostisk scintigrafi skal foretages 48 til 72 timer efter administration af radioaktivt iod, mens scintigrafi efter ablation kan udskydes nogle dage, for at baggrundsstrålingen skal have lejlighed til at falde.

Ved diagnostisk opfølgende serumthyroglobulin (Tg) undersøgelse bør serumprøven tages 72 timer efter den sidste injektion med Thyrogen.

Anvendelse af Thyrogen ved thyroglobulin (Tg)-undersøgelse, som opfølgning efter thyroidektomi hos patienter med nøje differentieret thyroideacancer, skal ske i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for bovint eller humant thyroideastimulerende hormon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Thyrogen bør ikke indgives intravenøst.

Når kombinationen af WBS (Whole Body Scintigrafi – helkropsscintigrafi) - og Tg-undersøgelser anvendes, efter indgivelse af Thyrogen som alternativ til seponering af thyroideahormon, giver kombinationen den største følsomhed over for detektion af thyroidearester eller kræft. Falske negative resultater kan forekomme med Thyrogen. Hvis der fortsat er stærk mistanke om metastatisk sygdom, bør man overveje en bekræftende indstilling af WBS- og Tg-undersøgelsen.

Forekomst af Tg-antistoffer (TgAb) kan forventes hos 18-40% af patienter med differentieret thyroideakræft og kan medføre falske negative serum Tg-målinger. Derfor er det nødvendigt at udføre både TgAb- og Tg-analyser.

Der bør foretages en nøje vurdering af forholdet mellem fordele og risici for Thyrogen-administration til ældre patienter i højrisikogruppen, som har en hjertesygdom (f.eks. klapfejl, kardiomyopati,

koronararteriesygdom samt tidligere eller aktuell takyarytmi inklusive atrieflimren), og som ikke har fået foretaget thyroidektomi.

Thyrogen vides at øge serumkoncentrationen af thyroideahormon forbigående, men signifikant, når det gives til patienter, der stadig har væsentligt thyroidea-væv *in situ*. Derfor skal de individuelle fordele og ulemper nøje vurderes for patienter med signifikante rester af thyroidea-væv.

Indvirkning på tumorvækst og/eller -størrelse:

Hos patienter med thyroideacancer er der rapporteret adskillige tilfælde af stimuleret tumorvækst i forbindelse med seponering af thyroideahormoner til diagnostiske procedurer, der er henført til den tilhørende, langvarige forøgelse i mængden af TSH.

Der er en teoretisk mulighed for, at Thyrogen, ligesom seponering af thyroideahormon, kan medføre stimulation af tumorvækst. Ved kliniske forsøg med thyrotropin alfa, der forårsagede kortvarige stigninger i mængden af TSH, er der ikke rapporteret nogen tilfælde af tumorvækst.

På grund af forhøjede THS-niveauer efter indgivelse af Thyrogen til patienter med thyroideacancer med metastaser, især i afgrænsede områder som hjernen, rygmarven og orbita, eller sygdomme, der infiltrerer halsen, kan opleve lokalt ødem eller fokal blødning på det sted, hvor sådanne metastaser befinder sig. Dette kan medføre akutte symptomer, der afhænger af vævets anatomiske placering. For eksempel har der været tilfælde af hemiplegi, hemiparese, synstab hos patienter med CNS-metastaser. Larynxødem, respirationsbesvær, der kræver trakeotomi, og smerter ved metastaserne er også rapporteret efter indgivelse af Thyrogen. Det anbefales, at forudgående behandling med kortikosteroider overvejes til patienter, hos hvem lokal tumorekspansion eventuelt kan skade vitale anatomiske strukturer.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektion, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsundersøgelser mellem Thyrogen og andre lægemidler. Der konstateredes ingen interaktioner mellem Thyrogen og thyroideahormonerne triiodothyronin (T₃) og thyroxin (T₄) ved kliniske forsøg, når de blev indgivet samtidigt.

Brugen af Thyrogen giver mulighed for udførelse af scanning med radioaktivt iod, mens patienter er euthyreoid på thyroideahormonhæmmende behandling. Kinetik data for radioaktivt iod viser, at fjernelsen af radioaktivt iod er ca. 50% større, mens patienten er euthyreoid, end i den hypothyreoid tilstand, hvor nyrefunktionen er nedsat, hvorved der fastholdes mindre radioaktivt iod i kroppen, når scanningen foretages. Der bør tages hensyn til denne faktor ved valg af det aktivitetsniveau for radioaktivt iod, der skal anvendes i scanningen med radioaktivt iod.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke foretaget reproduktionsundersøgelser af Thyrogen i dyr.

Det vides ikke, om Thyrogen kan forårsage fosterskader ved indgivelse til gravide kvinder, eller om det kan påvirke fertiliteten.

Thyrogen i kombination med diagnostisk helkropsskintigrafi med radioaktivt iod er kontraindiceret hos gravide (se pkt. 4.3) på grund af fosterets udsættelse for en høj radioaktiv dosis.

Amning

Det vides ikke, om thyrotropin alfa/metabolitter udskilles i human mælk. Risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Thyrogen bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Det vides ikke, om Thyrogen kan påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Thyrogen kan reducere evnen til at køre eller betjene maskiner, da svimmelhed og hovedpine er blevet rapporteret.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De almindeligst indberettede bivirkninger er kvalme og hovedpine, som opstår hos cirka hhv. 11% og 6% af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne anført i tabellen omfatter bivirkninger fra de seks prospektive kliniske undersøgelser (N=481) og bivirkninger, der er blevet rapporteret til Sanofi efter godkendelse af Thyrogen.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkninger vist i rækkefølge efter faldende alvorlighed. Hyppigheden for rapportering klassificeres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| MedDRA Systemorganklasse | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
|---|------------------|-----------------------|---|---|
| Infektioner og parasitære sygdomme | | | influenza | |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | | | | neoplasmehævelse, metastasesmerter |
| Nervesystemet | | Svimmelhed, hovedpine | ageusi, dysgeusi, paræstesi | stroke, tremor |
| Hjerte | | | | palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | | | | rødme |
| Luftveje, thorax og mediastinum | | | | dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | kvalme | opkastning | diarré | |
| Hud og subkutane væv | | | urticaria, udslæt | pruritus, hyperhidrose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | | | nakkesmerter, rygsmerter | artragi, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | træthed, asteni | influenzalignende sygdom, pyreksi, kulderystelser, varmekølelse | ubehag, smerter, pruritus, udslæt og urticaria ved injektionsstedet |
| Undersøgelser | | | | nedsat TSH |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er blevet konstateret meget sjældne forekomster af hyperthyroidisme eller atrieflimren, når Thyrogen 0,9 mg er blevet givet til patienter med enten en partiel eller hel skjoldbruskkirtel.

Usædvanlige tilfælde af overfølsomhed er konstateret i både kliniske undersøgelser og efter

markedsføring. Disse reaktioner bestod i urticaria, udslæt, pruritus, rødmen og respiratoriske tegn og symptomer.

I kliniske undersøgelser med 481 patienter udviklede ingen patienter antistoffer mod thyrotropin alfa hverken ved brug en enkelt gang eller efter gentagen, begrænset brug af lægemidlet (27 patienter). Det anbefales ikke at udføre TSH-analyser efter administration af Thyrogen. Forekomsten af antistoffer, der eventuelt kan påvirke de endogene TSH-analyser udført under regelmæssige opfølgninger, kan ikke udelukkes.

Forstørrelse af resterende thyroideavæv eller metastaser kan forekomme efter behandling med Thyrogen. Dette kan medføre akutte symptomer, som afhænger af vævets anatomiske placering. F.eks. er hemiplegi, hemiparese eller synstab forekommet hos patienter med CNS-metastaser. Larynxødem, respirationsbesvær, der kræver trakeotomi, og smerter ved metastaserne er også rapporteret efter indgivelse af Thyrogen. Det anbefales, at forudgående behandling med kortikosteroider overvejes til patienter, hos hvem lokal tumor-ekspansion eventuelt kan skade vitale anatomiske strukturer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Data om eksponering over den anbefalede dosis er begrænsede til kliniske studier og et specielt behandlingsprogram. Tre patienter i kliniske forsøg og en patient i det specielle behandlingsprogram fik symptomer efter at have modtaget højere Thyrogen doser end de anbefalede. To personer fik kvalme efter en 2.7 mg IM dosis, og en af disse patienter oplevede også svaghed, svimmelhed og hovedpine. Den tredje patient oplevede kvalme, opkastning og hedsure efter en dosis på 3.6 mg IM. En 77-årig patient med metastatisk kræft i skjoldbruskkirtlen, som ikke havde fået fjernet skjoldbruskkirtlen, modtog 4 doser 0,9 mg Thyrogen i løbet af 6 dage gennem det specielle behandlingsprogram og udviklede atrieflimren, hjertedekompensation og terminal myokardieinfarkt 2 dage senere.

En patient som deltog i et klinisk forsøg fik symptomer efter at have modtaget intravenøst Thyrogen. Denne patient modtog 0,3 mg Thyrogen som en enkelt intravenøs (IV) bolusinjektion, og oplevede efter 15 minutter alvorlig kvalme, opkast, diaforese, hypotension og takykardi.

En foreslået behandlingsform ved overdosering ville være at genetablere væskebalancen, og det kan også overvejes at indgive et antiemetikum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, Hypofyselap hormoner og analoger. ATC-kode for thyrotropin alfa: H01AB01

Virkningsmekanisme

Thyrotropin alfa (rekombinant human thyroideastimulerende hormon) er et heterodimerisk glycoprotein, der produceres ved en rekombinant DNA-teknologi. Det består af to ikke-kovalentforbundne underenheder. cDNA-kodningen giver en alpha-underenhed på 92 aminosyrerester, der indeholder to N-forbundne glycosylation-steder, og en beta-underenhed på 118 rester indeholdende ét N-forbundet glycosylation-sted. De biokemiske egenskaber svarer til dem, man finder i naturligt humant thyroideastimulerende hormon (TSH). Når thyrotropin alfa bindes til TSH receptorer på thyroidea epithelialceller, stimuleres iodoptagelsen og organificeringen samt syntesen og afgivelsen af thyroglobulin, triiodothyronin (T₃) og thyroxin (T₄).

Patienter med veldifferentieret thyroideakræft får foretaget en næsten total eller total tyroidektomi. For at opnå den optimale diagnose af thyroidea rester eller kræft, enten via scanning med radioaktivt iod eller via thyroglobulin sekretions undersøgelse og radioiod-behandling af thyroidea rester, kræves et højt TSH-serumniveau for at stimulere optagelsen af radioiod og/eller udskillelsen af thyroglobulin. Standardfremgangsmåden for at opnå høje TSH-niveauer har været at tage patienter ud af thyroideahormonhæmmende terapi (THST), hvilket almindeligvis får patienter til at vise tegn og symptomer på hypothyroidisme. Ved anvendelse af Thyrogen vil den TSH-stimulering, der er nødvendig for optagelse af radioiod og frigivelse af thyroglobulin blive opnået samtidig med at patienterne holdes euthyreoide på THST, hvorved man undgår den morbiditet, der er forbundet med hypothyroidisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Diagnostisk anvendelse

Den effektivitet og sikkerhed, der er forbundet med anvendelse af Thyrogen til scanning med radioaktivt iod sammen med serum thyroglobulin undersøgelse til udførelse af diagnose af rester af thyroidea eller -kræft blev påvist ved to undersøgelser. I en af undersøgelserne blev to doseringsprincipper undersøgt: 0,9 mg intramuskulær for hver 24 timer for to doser (0,9 mg x 2) og 0,9 mg intramuskulær for hver 72 timer for tre doser (0,9 mg x 3). Begge doseringsprincipper var effektive og uden statistisk forskel sammenlignet med seponering af thyroideahormon ved stimulering for optagelse af radioaktivt iod for diagnostisk scanning. Begge doseringsprincipper forbedrede sensitiviteten, nøjagtigheden og den negative forventede (prædiktive) værdi af Thyrogen-stimuleret thyroglobulin alene eller i kombination med scanning med radioaktivt iod sammenlignet med undersøgelser, der blev udført, mens patienterne blev behandlet med thyroideahormoner.

Ved udførelse af kliniske forsøg med henblik på detektion af rester af thyroidea eller -kræft i ablaterede patienter ved hjælp af en thyroglobulinanalyse med en nedre detektionsgrænse på 0,5 ng/ml, svarede Thyrogen-stimulerede thyroglobulin-niveauer på 3 ng/ml, 2 ng/ml og 1 ng/ml til thyroglobulin-niveauerne efter seponering af thyroideahormon på henholdsvis 10 ng/ml, 5 ng/ml og 2 ng/ml. I disse undersøgelser konstateredes det, at brugen af thyroglobulin-undersøgelse på Thyrogen var mere følsom end thyroglobulin-undersøgelsen på TSHT. I en Fase III undersøgelse med deltagelse af 164 patienter lå detektionsraten for thyroidholdigt væv efter Thyrogen thyroglobulin test på 73-87%, mens der ved brug af thyroglobulin på TSHT var 42-62% for de samme grænseværdier og tilsvarende referencestandarder.

Metastaser blev bekræftet ved scanning eller lymfeknudebiopsi efter behandlingen hos 35 patienter. Thyrogen-stimulerede thyroglobulin-niveauer var over 2 ng/ml hos alle 35 patienter, medens thyroglobulin ved THST var over 2 ng/ml hos 79% af disse patienter.

Præ-terapeutisk stimulering

I en komparativ undersøgelse med 60 lavrisiko-patienter var den procentvise vellykkede ablation af thyroidea-rester med 100mC/3,7 GBq ($\pm 10\%$) radioiod hos post-tyroidektomi-patienter med thyroideacancer sammenlignelig for patienter, der blev behandlet efter seponering af thyroideahormoner i forhold til patienter, der blev behandlet efter indgivelse af Thyrogen. De undersøgte patienter var voksne (> 18 år) med netop diagnosticeret papillært eller follikulært thyroideakarcinom, herunder også papillær-follikulær-varianten, primært karakteriseret (54 ud af 60) som T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-klassifikation.) Succesraten for ablation af rester blev vurderet ved imagografi med radioiod og med serum thyroglobulin-undersøgelse 8 ± 1 måneder efter behandling. Alle 28 patienter (100%), der blev behandlet efter seponering af THST, og alle 32 patienter (100%), der blev behandlet efter indgivelse af Thyrogen, havde enten ingen synlig optagelse af radioiod i thyroidea-underlaget eller, hvis den var synlig, en optagelse i thyroidea-underlaget på $<0,1\%$ af den indgivne aktivitet af radioiod. Succesen for ablation af thyroidea-rester blev også vurderet efter kriteriet Thyrogen-stimuleret serum Tg-niveau < 2 ng/ml 8 måneder efter ablation, men kun for patienter, der var negative for interfererende anti-Tg antistoffer. Ved brug af dette Tg-kriterium var ablation af thyroidea-rester vellykket hos henholdsvis 18/21 patienter (86%) og 23/24 patienter (96%) i gruppen med THST og Thyrogen-behandlingsgruppen.

Livskvaliteten blev væsentligt reduceret efter seponering af thyroideahormoner, men blev bibeholdt efter begge Thyrogen-doseringsprincipper for begge indikationer.

Et opfølgende studie blev udført med patienter, der tidligere havde gennemført det initiale studie, og data er tilgængelige for 51 patienter. Det vigtigste mål med opfølgingsforsøget var at bekræfte status for ablation af thyroidearester med Thyrogen-stimuleret radioiod ved billeddiagnostik af fikseret hals ved en kontrolundersøgelse efter gennemsnitligt 3,7 år (mellem 3,4 og 4,4 år) efter ablation med radioiod. Thyrogen-stimuleret thyroglobulin blev også målt.

Ablation af patienterne blev anset som vellykket, hvis der ikke var synlig thyroidea-optagelse ved scanningen, eller hvis synlig, at optagelsen var mindre end 0,1 %. For alle patienter, hvis ablation blev vurderet som vellykket i det første forsøg, blev ablationen bekræftet som vellykket i opfølgingsforsøget. Derudover havde ingen af patienterne definitivt recidiv i løbet af opfølgingsperioden på 3,7 år. Samlet set havde 48/51 patienter (94 %) ikke evidens for cancerrecidiv, 1 patient havde muligt cancerrecidiv (selvom det ikke var klart, om denne patient havde ægte recidiv eller persisterende tumor pga. den lokale sygdom, der bemærkedes i starten af det initiale studie), og 2 patienter kunne ikke vurderes.

Som konklusion på pivotalstudiet og opfølgingsstudiet var Thyrogen non-inferiør i forhold til seponering af thyroideahormon ved øget TSH-niveau ved præterapeutisk stimulation i kombination med radioiod inden postkirurgisk ablation af thyroidearester.

To store prospektive randomiserede studier, HiLo-studiet (Mallick) og ESTIMABL1-studiet (Schlumberger), sammenlignede metoder til ablation af thyroideavæv hos patienter med differentieret thyroideacancer, der havde fået fjernet skjoldbruskkirtlen. I begge studier blev patienterne randomiseret til 1 af 4 behandlingsgrupper: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, seponering af thyroideahormon + 30 mCi ¹³¹I eller seponering af thyroideahormon + 100 mCi ¹³¹I, og patienterne blev vurderet ca. 8 måneder senere. HiLo-studiet randomiserede 438 patienter (tumorstadier T1-T3, Nx, N0 og N1, M0) på 29 centre. Vurderet ved scanning med radioaktivt iod og stimulerede Tg-niveauer (n = 421) var hyppigheden for vellykket ablation ca. 86 % i alle fire behandlingsgrupper. Alle 95 %-konfidensintervallerne for angivelse af forskel var indenfor ± 10 %-point, indikerende non-inferioritet af radioaktivt iod med lav aktivitet over for radioaktivt iod med høj aktivitet. Analyser af T3-patienter og N1-patienter viste, at hyppigheden for vellykket ablation i disse undergrupper var lige så stor som hos patienter med lavere risiko.

ESTIMABL1-studiet randomiserede 752 patienter med thyroideacancer med lav risiko (tumorstadier pT1 < 1 cm og N1 eller Nx, pT1 > 1-2 cm og ethvert N-stadie, eller pT2 N0, alle patienter M0) på 24 centre. Baseret på 684 evaluerbare patienter var den samlede hyppighed for vellykket ablation vurderet ved ultralyd af hals og stimulerede Tg-niveauer 92 % uden nogen statistisk signifikant forskel mellem de fire grupper.

I ESTIMABL1-studiet blev 726 (97 %) af de oprindelige 752 patienter fulgt for sygdomsrecidiv. Gennemsnitlig opfølgingsperiode var 5,4 år (0,5 til 9,2 år).

Nedenstående tabeller viser langtidsopfølgingsdata for ESTIMABL1- og HiLo-studiet.

Tabel 1. Recidivrate hos patienter i ESTIMABL1-studiet som fik RAI med lav eller høj aktivitet og patienter, som forberedte sig på ablation med Thyrogen eller seponering af thyroideahormon

| | Thyrogen (N=374) | Seponering af thyroideahormon (N=378) |
|---|------------------|---------------------------------------|
| Samlet antal patienter med recidiv (5,4 år) | 7 (1,9 %) | 4 (1,1 %) |
| RAI med lav aktivitet (1,1 GBq) | 5 (1,3 %) | 1 (0,3 %) |
| RAI med høj aktivitet (3,7 GBq) | 2 (0,5 %) | 3 (0,8 %) |

I HiLo-studiet blev 434 (99 %) af de oprindelige 438 patienter fulgt op for sygdomsrecidiv. Gennemsnitlig opfølgingsperiode var 6,5 år (4,5 til 7,6 år).

Tabel 2. Recidivrate hos patienter i HiLo-studiet, som fik RAI med lav eller høj aktivitet

| | RAI med lav aktivitet (1,1 GBq) | RAI med høj aktivitet (3,7 GBq) |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Samlet antal patienter med recidiv | 11 | 10 |
| Recidivrate (3 år) | 1,5 % | 2,1 % |
| Recidivrate (5 år) | 2,1 % | 2,7 % |
| Recidivrate (7 år) | 5,9 % | 7,3 % |

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

Tabel 3. Recidivrate hos patienter i HiLo-studiet, som forberedte sig på ablation med Thyrogen eller seponering af thyroideahormon

| | Thyrogen | Seponering af thyroideahormon |
|------------------------------------|----------|-------------------------------|
| Samlet antal patienter med recidiv | 13 | 8 |
| Recidivrate (3 år) | 1,5 % | 2,1 % |
| Recidivrate (5 år) | 2,1 % | 2,7 % |
| Recidivrate (7 år) | 8,3 % | 5,0 % |

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

Langtidsopfølgingsdata i ESTIMABL1 og HiLo bekræftede lignende resultater for patienterne i alle fire behandlingsgrupper.

Sammenfattende understøtter disse studier effekten af radioaktivt iod med lav aktivitet plus thyrotropin alfa (med nedsat stråleeksponering). Thyrotropin alfa var non-inferiør i forhold til seponering af thyroideahormon ved præterapeutisk stimulation i kombination med radioaktivt iod til postkirurgisk ablation af rester af thyroideavæv.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Thyrogens farmakokinetiske egenskaber blev undersøgt i patienter med veldifferentieret thyroideacancer efter en enkelt 0,9 mg intramuskulær injektion. Efter injektionen var middelværdien for højeste koncentration (C_{max}) 116 ± 38 mU/l, hvilket opstod ca. 13 ± 8 timer efter indgivelsen. Halveringstiden for udskillelsen var 22 ± 9 timer. Den vigtigste udskillelsesvej for thyrotropin alfa menes at være gennem nyrerne og i mindre grad gennem leveren.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data er begrænsede, men viser ingen særlig risiko for mennesker som følge af brug af Thyrogen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatheptahydrat
Natriumchlorid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år.

Holdbarhed efter restituering

Det anbefales at injicere Thyrogen-opløsningen inden for tre timer.

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i højst 24 timer mellem 2°C og 8°C beskyttet mod lys og mikrobiel forurening.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtige 5 ml hætteglas (Type I). Lukningen består af en silikonebehandlet butylprop med børnesikker kapsel. Hvert hætteglas indeholder 1,1 mg thyrotropin alfa. Efter rekonstituering med 1,2 ml vand til injektionsvæsker, udtages 1,0 ml af opløsningen (svarende til 0,9 mg Thyrogen) og indgives til patienten.

For at opnå en tilstrækkelig mængde til nøjagtig dispensering indeholder hvert hætteglas med Thyrogen en overfyldning på 0,2 ml.

Pakninger: en eller to hætteglas pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret til injektionsvæsken, opløsning skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. Der kræves kun ét Thyrogen hætteglas pr. injektion. Hvert hætteglas med Thyrogen er til engangsbrug.

Anvend aseptisk teknik

Tilsæt 1,2 ml vand til injektionsvæsker til Thyrogen-pulveret i hætteglasset. Hætteglassets indhold hvirvles forsigtigt rundt, indtil alt materialet er opløst. Opløsningen må ikke rystes. Når pulveret er opløst, er det samlede volumen i hætteglasset 1,2 ml. pH-værdien af Thyrogen-injektionsvæsken er cirka 7,0.

Kontrollér visuelt Thyrogen-opløsningen i hætteglasset for fremmedlegemer og misfarvning. Thyrogen-opløsningen bør være en klar, farveløs væske. Hætteglas med fremmedlegemer, uklårheder eller misfarvning må ikke anvendes.

Udtag 1,0 ml af Thyrogen-opløsningen fra hætteglasset. Dette svarer til 0,9 mg thyrotropin alfa, der skal injiceres.

Thyrogen indeholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt opløsning skal omgående bortskaffes. Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

Thyrogen-opløsningen bør injiceres inden for tre timer, omend Thyrogen-opløsningen vil forblive kemisk stabil i op til 24 timer, hvis den opbevares i køleskab (mellem 2°C og 8°C). Det er vigtigt at bemærke, at den mikrobiologiske sikkerhed afhænger af de aseptiske forhold under tilberedningen af opløsningen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 9. marts 2000
Dato for fornyelse af tilladelsen: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING (PAKNING MED 1 HÆTTEGLAS)****YDRE PAKNING (PAKNING MED 2 HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thyrogen 0,9 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
Thyrotropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 0,9 mg/ml thyrotropin alfa efter rekonstituering med 1,2 ml vand til injektionsvæsker.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Nnatriumchlorid

Se yderligere information i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

2 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning svarende til 2 doser med 24 timers interval.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intramuskulær injektion.

Der bør kun udtages 1 ml svarende til 0,9 mg thyrotropin alfa

Indgives inden for 3 timer efter rekonstituering.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Opbevar hætteglasset i yderpakningen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Til engangsbrug.
Ubrugte opløsninger bør kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Thyrogen 0,9 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Thyrotropin alfa
Intramuskulær anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Sanofi B.V.- NL

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Thyrogen 0,9 mg pulver til injektionsvæske, opløsning Thyrotropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thyrogen
3. Sådan skal du bruge Thyrogen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Thyrogen indeholder det aktive stof thyrotropin alfa. Thyrogen er et humant thyroidea-stimulerende hormon (TSH), som er fremstillet via bioteknologiske processer.

Thyrogen bruges til at opspore visse typer af kræft i skjoldbruskkirtlen hos patienter, der har fået fjernet skjoldbruskkirtlen, og som tager thyroidea-hormoner. En af virkningerne er, at det stimulerer eventuelt resterende skjoldbruskkirtel-væv til at optage iod, hvilket er vigtigt for billeddannelse med radioaktivt iod. Det stimulerer også dannelsen af thyroglobulin og thyroidea-hormoner, hvis der er noget skjoldbruskvæv tilbage. Disse hormoner kan måles i dit blod.

Thyrogen bruges også ved behandling med radioaktivt iod til eliminering (ablation) af det resterende skjoldbruskvæv efter kirurgisk fjernelse af skjoldbruskkirtlen (resterende) hos patienter, der ikke har kræft der har spredt sig (metastaser), og som tager thyroideahormon.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Thyrogen

Brug ikke Thyrogen:

- hvis du er allergisk over for thyroideastimulerende hormon (TSH) på okse- eller menneskebasis eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Thyrogen

- hvis du har en nyresygdom, der kræver dialyse. Lægen vil beslutte, hvor meget Thyrogen du skal have, da du kan have større risiko for at opleve hovedpine og kvalme.
- hvis du har nedsat nyrefunktion. Lægen vil beslutte, hvor meget radioaktivt iod, du skal have.
- hvis du har nedsat leverfunktion; du burde stadig kunne få Thyrogen.

Indvirkning på tumurvækst

Hos patienter med thyroideakræft er der indberettet tumurvækst i forbindelse med seponering af thyroideahormoner til diagnostiske procedurer. Det menes at være relateret til de forhøjede niveauer af

thyroideastimulerende hormon (TSH) over en længere periode. Det er muligt, at Thyrogen også kan forårsage tumorvækst. Det er dog ikke konstateret ved kliniske forsøg.

På grund af forhøjede TSH-niveauer efter brug af Thyrogen kan patienter med metastaser (kræft, der har spredt sig) opleve lokal hævelse eller blødning på stedet for disse metastaser, som kan vokse. Hvis metastaserne sidder i snævre områder, f.eks. i hjernen (intracerebralt) eller i rygmarven, kan patienterne opleve symptomer, der kan opstå hurtigt, såsom delvis lammelse, der påvirker den ene side af kroppen (hemiparese), åndedrætsproblemer eller synstab.

Lægen vil afgøre, om du hører til en bestemt gruppe patienter, for hvem en forbehandling med steroider bør overvejes (for eksempel hvis du har sekundær kræftvækst i din hjerne eller rygmarv). Spørg din læge, hvis du har nogle spørgsmål.

Børn

På grund af manglende oplysninger om brugen af Thyrogen til børn, bør Thyrogen kun anvendes til børn under helt specielle omstændigheder.

Ældre

Der er ingen særlige forholdsregler for ældre. Men hvis din skjoldbruskkirtel ikke er fjernet helt, og du også lider af en hjertesygdom, vil din læge hjælpe dig med at beslutte, om du skal have Thyrogen.

Brug af anden medicin sammen med Thyrogen

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der er ingen kendte lægemiddelinteraktioner med Thyrogen og de thyroideahormoner, du måske får.

Lægen vil bestemme den nøjagtige aktivitet af radioaktivt iod, der skal bruges til billeddannelse og tage hensyn til, at du fortsat tager thyroideahormoner.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Thyrogen, hvis du er gravid. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Thyrogen bør ikke gives til kvinder, der ammer. Amning bør kun genoptages efter rådføring med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan føle sig svimle eller få hovedpine efter administration af Thyrogen. Dette kan påvirke evnen til at køre og betjene maskiner.

Thyrogen indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige "natriumfri".

3. Sådan skal du bruge Thyrogen

Din læge eller en sygeplejerske vil give dig medicinen som en injektion.

Din behandling bør overvåges af en læge med erfaring inden for kræft i skjoldbruskkirtlen. Thyrogenpulver skal opløses i vand til injektionsvæsker. Der skal kun bruges kun ét Thyrogen-hætteglas pr. injektion. Thyrogen må kun gives i en muskel i endeballen. Medicinen må under ingen omstændigheder indsprøjtes i en blodåre. Thyrogen må ikke blandes med andre lægemidler i samme injektionssprøjte.

Den anbefalede dosis Thyrogen er to doser indgivet med 24 timers mellemrum. Din læge eller

sygeplejerske vil injicere 1,0 ml Thyrogen-opløsning.

Når du gennemgår billeddannelse med radioaktivt iod eller elimination (ablation), vil lægen give dig radioaktivt iod 24 timer efter din sidste Thyrogen-injektion.

Diagnostisk scanning skal gennemføres 48 til 72 timer efter administration af det radioaktive iod (72 til 96 timer efter den sidste Thyrogen-injektion).

Scanningen efter behandlingen kan forsinkes nogle få dage for, at baggrundsstrålingen kan falde.

Med henblik på thyroglobulin (Tg) testning vil din læge eller sygeplejerske tage en serumprøve 72 timer efter den sidste indsprøjtning med Thyrogen.

Brug til børn

Barnets læge vil hjælpe dig med at beslutte, om dit barn bør få Thyrogen.

Hvis du har fået for meget Thyrogen

Patienter, der utilsigtet har fået for meget Thyrogen, har indberettet kvalme, svaghed, svimmelhed, hovedpine, opkastning og hedeure.

I tilfælde af en overdosering bør væskebalancen genoprettes, og indgivelse af et kvalmestillende middel bør overvejes.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er rapporteret med Thyrogen:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- opkastning
- træthed
- svimmelhed
- hovedpine
- svaghed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- følelse af varme
- nældefeber (urticaria)
- udslæt
- influenzasymptomer
- feber
- kulderystelser
- rygsmerter
- diarre
- prikkende eller stikkende fornemmelse (paræstesi)
- nakkesmerter
- mistet smagssans (ageusi)
- nedsat smagssans (dysgeusi)
- influenza

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hævelse af tumoren
- smerter (inklusive smerter i metastaseområder (sekundær kræftvækst))

- rystelser
- hjerneblødning
- hjertebanken (palpitationer)
- rødme
- kortåndethed
- kløe (pruritus)
- kraftig svedudskillelse
- muskel- eller ledsmerter
- rødme, ubehag, kløe, lokale smerter og svie samt et kløende udslæt.
- lav TSH-værdi
- overfølsomhed (allergiske reaktioner), disse reaktioner omfatter nældefeber (urtikaria), kløe (pruritus), rødme, åndedrætsbesvær og udslæt.

Meget sjældne tilfælde af **hypertyroidisme** (øget aktivitet af skjoldbruskkirtlen) eller **artrieflimren** er blevet indberettet, når Thyrogen er blevet givet til patienter, som har fået fjernet skjoldbruskkirtlen helt eller delvist.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte mod lys.

Thyrogen-opløsningen bør injiceres inden for tre timer efter rekonstitution. Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer i køleskab (2°C - 8°C) beskyttet mod lys og mikrobiel forurening.

Du må ikke bruge denne medicin, hvis du får øje på fremmedlegemer, uklarheder eller misfarvning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Thyrogen indeholder:

Aktivt stof: thyrotropin alfa.

Hvert hætteglas indeholder 0,9 mg/ml thyrotropin alfa efter rekonstituering med 1,2 ml vand til injektionsvæsker. Der skal kun udtages 1 ml, svarende til 0,9 mg thyrotropin alfa.

Øvrige indholdsstoffer:

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat
Natriumchlorid

Thyrogen indeholder natrium, se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Pulver til injektionsvæske, opløsning. Hvidt til offwhite lyofiliseret pulver.

Pakningsstørrelser: en eller to Thyrogen-hætteglas pr. karton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Thyrogen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

Polska

sanofi-aventis 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Thyrogen på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Den anbefalede dosis Thyrogen er to indsprøjtninger i muskelen med 0,9 mg thyrotropin alfa administreret med 24 timers interval.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Anvend aseptisk teknik.

Tilsæt 1,2 ml vand til injektionsvæsker til Thyrogen-pulveret i hætteglasset. Hætteglassets indhold hvirvles forsigtigt rundt, indtil alt materialet er opløst. Opløsningen må ikke rystes. Når pulveret er opløst, er det samlede volumen i hætteglasset 1,2 ml. pH-værdien af Thyrogen-opløsningen er cirka 7,0.

Kontrollér visuelt Thyrogen-opløsningen i hætteglasset for fremmedlegemer og misfarvning. Thyrogen-opløsningen bør være en klar, farveløs væske. Hætteglas med fremmedlegemer, uklarheder eller misfarvning må ikke anvendes.

Udtag 1,0 ml af Thyrogen-opløsningen fra hætteglasset. Dette svarer til 0,9 mg thyrotropin alfa, der skal injiceres.

Thyrogen indeholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt opløsning skal omgående bortskaffes. Ingen særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse.

Efter rekonstitution skal opløsningen injiceres inden for tre timer. Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer i køleskab (2°C - 8°C) beskyttet mod lys og mikrobiel forurening. Det er vigtigt at bemærke, at den mikrobiologiske sikkerhed afhænger af de aseptiske forhold under tilberedningen af opløsningen.