

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Thyrogen 0,9 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass Thyrogen inneholder en nominell verdi på 0,9 mg tyreotropin alfa. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass Thyrogen 0,9 mg tyreotropin alfa i 1,0 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Thyrogen indiseres til bruk med serumtyreoglobulin (Tg)-testing med eller uten radiojod-scintigrafi, til deteksjon av tyreoidrester og vel differensiert tyreoidkreft hos post-tyreoidtomipasienter som får hormonsuppresjonsbehandling (THST). Lavrisikopasienter med vel differensiert tyreoidkreft som har ikke-detekterbare serum-Tg-nivåer på THST og ingen rh TSH-stimulert økning i Tg-nivåene, kan følges opp ved måling av rh TSH-stimulerte Tg-nivåer.

Thyrogen indiseres for preterapeutisk stimulering i kombinasjon med 30 mCi (1,1 GBq) til 100 mCi (3,7 GBq) ved radiojodablasjon av rester av tyreoidvev i pasienter som har gjennomgått nesten total eller total fjerning av skjoldbruskkjertelen for godt differensiert tyreoidcancer og som ikke viser tegn på fjernmetastatisk tyreoidcancer (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må gis under tilsyn av leger med ekspertise innen området tyreoidcancer.

#### Dosering

Anbefalt dosering er to doser på 0,9 mg tyreotropin alfa administrert med 24 timers mellomrom, kun ved intramuskulær injeksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

På grunn av manglende data om bruken av Thyrogen hos barn, skal Thyrogen kun gis til barn under helt spesielle omstendigheter.

### *Eldre*

Resultater fra kontrollerte forsøk tyder ikke på noen forskjell i sikkerheten og effekten av Thyrogen mellom voksne pasienter under 65 år og over 65 år, når Thyrogen brukes til diagnostiske formål.

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre (se pkt. 4.4).

### *Pasienter med nyre-/leversykdom*

Informasjon fra legemiddelovervåking i perioden etter innføring av Thyrogen på markedet, så vel som publisert informasjon, tyder på at eliminering av Thyrogen går betydelig langsommere hos dialyseavhengige pasienter i sluttfasen av nyresykdom (ESRD). Dette resulterer i forlenget økning av nivåer av tyreoidestimulerende hormon (TSH) i flere dager etter behandlingen. Dette kan føre til økt risiko for hodepine og kvalme. Det foreligger ingen studier med alternative doseringsregimer for Thyrogen hos pasienter med ESRD, som kan gi veiledning om redusert dose i denne populasjonen.

Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon må aktiviteten til radiojod nøyaktig beregnes av en spesialist i nukleærmedisin.

Bruk av Thyrogen hos pasienter med redusert leverfunksjon krever ikke spesielle forholdsregler.

### Administrasjonsmåte

Etter rekonstitusjon med vann til injeksjonsvæsker, administreres 1,0 ml oppløsning (0,9 mg tyreotropin alfa) ved intramuskulær injeksjon i seteballen. For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon av dette legemidlet for administrering, se pkt. 6.6.

Ved radiojod-scintigrafi eller ablasjon skal radiojod administreres 24 timer etter den siste Thyrogen-injeksjonen. Diagnostisk scintigrafi skal utføres 48 - 72 timer etter administrering av radiojod, mens scintigrafi postablasjon kan utsettes i ekstra dager for å gi bakgrunnsaktiviteten tid til å gå ned.

Ved diagnostisk oppfølgingsmåling av S-tyreoglobulin (Tg) skal serumprøven tas 72 timer etter den siste injeksjonen av Thyrogen. Bruk av Thyrogen sammen med Tg-testing under oppfølging av post-tyreoidetomipasienter med godt differensiert tyreoidacancer bør skje i samsvar med offisielle retningslinjer.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor bovint eller humant tyreoidestimulerende hormon eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Thyrogen må ikke administreres intravenøst.

Ved bruk som et alternativ til seponering av tyreoidhormon, gir kombinasjonen av helkroppsscintigrafi (WBS - whole body scintigraphy) og Tg-måling etter administrering av Thyrogen den høyeste sensitiviteten for deteksjon av tyreoidvev eller cancer. Falske negative resultater kan forekomme med Thyrogen. Hvis en sterk mistanke om metastatisk sykdom vedvarer, bør man vurdere en bekreftende WBS- og Tg-måling etter seponering.

Forekomst av Tg-antistoff kan forventes hos 18-40 % av pasientene med differensiert tyreoidacancer, og kan forårsake feil negative Tg-serummålinger. Derfor kreves både TgAb- og Tg- måling.

Nøye evaluering av forholdet mellom fordeler og risiko bør evalueres før Thyrogen-administrasjon hos eldre pasienter med høy risiko, som har hjertesykdom (f.eks. hjerteklaffsykdom, kardiomyopati, kransarteriesykdom og tidligere eller nåværende takyarytmi herunder atrieflimmer) og ikke har gjennomgått tyreoidektomi.

Man vet at Thyrogen forårsaker en forbigående, men signifikant, økning i serumkonsentrasjonen av tyreoidhormon hvis det blir gitt til pasienter som fremdeles har betydelige mengder tyreoidvev in situ. Følgelig må det utvises forsiktighet hos pasienter som har signifikante rester av tyreoidvev.

Langtidsdata i forbindelse med bruk av lavere dose radiojod er ennå ikke tilgjengelig.

#### Virkning på tumorvekst og/eller størrelse:

Hos pasienter med tyreoidacancer har flere rapporterte tilfeller av stimulert tumorvekst ved seponering av tyreoidhormoner for diagnostiske prosedyrer blitt tilskrevet den assosierte, forlengede økningen i nivået av TSH. Det finnes en teoretisk mulighet for at Thyrogen, som seponering av tyreoidhormon, kan føre til stimulert svulstvekst.

I kliniske studier med tyreotropin alfa, som gir en kortvarig økning i TSH-nivåer i serum, er det ikke rapportert om noen tilfeller av tumorvekst.

På grunn av økning i TSH-nivåer etter administrering av Thyrogen kan kreftpasienter med metastatisk tyreoidacancer, særlig i begrensede områder som hjerne og ryggmarg, og orbita, eller sykdom som omfatter halspartiet, oppleve lokalt ødem eller fokal blødning på stedet disse metastasene er, med påfølgende økning i tumorstørrelsen. Dette kan føre til akutte symptomer, som avhenger av vevets anatomiske lokalisering. F.eks. har hemiplegi, hemiparese og synstap oppstått hos pasienter med CNS-metastaser. Larynksødem, respiratorisk lidelse som krever trakeotomi og smerte på metastasestedet er også rapportert etter administrasjon av Thyrogen. For pasienter hvor en lokal svulstvekst kan være skadelig for vitale anatomiske strukturer, anbefales det å vurdere en forbehandling med kortikosteroider.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Formelle studier av interaksjon mellom Thyrogen og andre legemidler er ikke blitt utført. I kliniske studier ble det ikke observert noen interaksjoner mellom Thyrogen og tyreoidhormonene trijodtyronin (T<sub>3</sub>) og tyroksin (T<sub>4</sub>) ved samtidig administrering.

Bruk av Thyrogen tillater radiojod-scintigrafi mens pasientene er eutyroide ved hjelp av tyreoidhormonsuppresjonsterapi. Radiojodkinetikk-data indikerer at radiojod-clearance er cirka 50 % høyere mens pasienten er eutyroid enn når vedkommende er i hypotyreoid tilstand når nyrefunksjonen er redusert, med det resultat at det er mindre radiojodretensjon i kroppen på det tidspunkt scintigrafien foretas. Denne faktoren bør tas i betraktning ved valg av radiojodaktivitet til bruk i radiojod-scintigrafi.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke blitt utført med Thyrogen.

Det er ikke kjent om Thyrogen kan forårsake fosterskader ved administrering til gravide kvinner, eller om Thyrogen kan påvirke forplantningsevnen.

Thyrogen i kombinasjon med diagnostisk radiojod helkroppsscintigrafi er kontraindisert ved graviditet, på grunn av at fostre blir utsatt for en høy dose radioaktivitet.

### Amming

Det er ukjent om tyreotropin alfa/metabolitter utskilles i morsmelk. Risiko for barn som dier kan ikke utelukkes. Thyrogen skal ikke brukes i ammeperioden.

### Fertilitet

Det er ikke kjent om Thyrogen kan påvirke fertilitet hos mennesker.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Thyrogen kan redusere evnen til å kjøre eller bruke maskiner, siden svimmelhet og hodepine har vært rapportert.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er kvalme og hodepine, som forekommer hos henholdsvis omtrent 12 % og 7 % av pasientene.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene som er nevnt i tabellen, kombinert med bivirkninger som er rapportert i seks retrospektive kliniske studier (N=481) og bivirkninger som har vært rapportert til Genzyme etter godkjenningen av Thyrogen.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Rapporteringsfrekvensen er klassifisert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			influenza	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				neoplasmavekst, metastatisk smerte
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hodepine	ageusi, smaksforstyrrelser, parestesi	tremor, slag
Hjertesykdommer				palpitasjoner
Karsykdommer				rødming (“flushing”)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				dyspné
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	oppkast	diaré	
Hud- og underhudssykdommer			urticaria, utslett	pruritus, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			nakkesmerter, ryggsmerte	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue, asteni	influenza-liknende sykdom, pyreksi, fryninger, varmfølelse	ubehag, smerte, pruritus, utslett og urticaria på injeksjonsstedet
Undersøkelser				redusert TSH

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av hypertyreoidisme eller atrieflimmer er blitt observert når Thyrogen 0,9 mg har blitt administrert til pasienter med enten delvis eller hel tyreoidakjertel.

I mindre vanlige tilfeller er det blitt rapportert om overfølsomhet i både kliniske undersøkelser og etter markedsføring. Disse reaksjonene besto av urticaria, utslett, pruritus, rødming og respiratoriske tegn og symptomer.

I kliniske studier, med 481 pasienter, har ingen pasienter utviklet antistoffer mot tyreotropin alfa, verken etter én gangs eller gjentatt, begrenset (27 pasienter) bruk av legemidlet. Det er ikke anbefalt å utføre TSH-målinger etter administrering av Thyrogen. Forekomst av antistoffer som kan ha innflytelse på endogene TSH-målinger utført under regelmessig oppfølging kan ikke utelukkes.

Det kan forekomme forstørrelse eller metastase av resterende tyreoidvev etter behandling med Thyrogen. Dette kan føre til akutte symptomer, avhengig av vevets anatomisk plassering. Det har for eksempel forekommet hemiplegi, hemiparese eller nedsatt synsevne hos pasienter med CNS-

metastaser. Larynksødem, respiratorisk lidelse som krever trakeotomi og smerte på metastasestedet er også rapportert etter administrasjon av Thyrogen. For pasienter hvor en lokal svulstvekst kan være skadelig for vitale anatomiske strukturer, anbefales det å vurdere en forbehandling med kortikosteroider.

Noen svært sjeldne tilfeller av slag er rapportert hos kvinnelige pasienter etter markedsføring på verdensbasis. Sammenhengen med administrasjon av Thyrogen er ukjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Data om eksponering over anbefalt dose er begrenset til kliniske studier og et spesielt behandlingsprogram. Tre pasienter i kliniske studier, og en pasient i det spesielle behandlingsprogrammet, opplevde symptomer etter at de fikk Thyrogen-doser høyere enn det som var anbefalt. To pasienter opplevde kvalme etter en 2,7 mg intramuskulær dose, og hos en av disse pasientene var hendelsen dessuten etterfulgt av svakhet, svimmelhet og hodepine. Den tredje pasienten opplevde kvalme, oppkast og hetetokter etter en intramuskulær dose på 3,6 mg. I det spesielle behandlingsprogrammet fikk en 77 år gammel pasient med metastatisk tyreoidcancer, som ikke hadde blitt tyreoidektomisert, 4 doser med Thyrogen 0,9 mg over 6 dager, og utviklet atrieflimmer, kardial dekompensasjon og fatalt myokardinfarkt 2 dager senere.

En pasient som deltok i en annen klinisk utprøving opplevde symptomer etter å ha fått Thyrogen intravenøst. Denne pasienten fikk 0,3 mg Thyrogen som en enkel intravenøs (IV) bolus, og opplevde 15 minutter senere kraftig kvalme, oppkast, diaforese, hypotensjon og takykardi.

Foreslått behandling i tilfelle overdosering ville være gjenoppretting av væskebalansen, og man kan også vurdere å administrere et antiemetikum.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyseforlapphormoner og analoger, ATC-kode: H01AB01

#### Virkningsmekanisme

Tyreotropin alfa (rekombinant humant tyreoidestimulerende hormon) er et heterodimert glykoprotein produsert ved rekombinant DNA-teknikk. Det består av to ikke-kovalent bundne subenheter. cDNAene koder for en alfa subenhet på 92 aminosyrer som inneholder to N-bundne glukosyleringssteder, og en beta subenhet på 118 aminosyrer som inneholder ett N-bundet glukosyleringssted. Dets biokjemiske egenskaper er sammenlignbare med naturlig humant tyreoidestimulerende hormon (TSH). Binding av tyreotropin alfa til TSH-reseptorer på tyreoidaepitelceller stimulerer jodopptak og inkorporering, og syntese og frigjøring av tyreoglobulin, trijodtyronin (T3) og tyroksin (T4).

Hos pasienter med høydifferensiert tyreoidcancer blir det utført en nesten total eller total tyreoidectomi. For optimal diagnose av tyreoidvev eller cancer, enten via radiojod-scintigrafi eller tyreoglobulinmåling og radiojodterapi på tyreoidarester, trengs et høyt TSH-nivå i serum for å stimulere enten radiojodopptak og/eller tyreoglobulinfrigjøring. Standard måte å oppnå forhøyede TSH-nivåer har vært å seponere pasientens tyreoidhormonsuppresjonsterapi (THST), hvilket vanligvis fører til at pasienten opplever tegn og symptomer på hypothyroidisme. Ved bruk av Thyrogen oppnås den TSH-stimuleringen som er nødvendig for radiojodopptak og tyreoglobulinfrigjøring mens pasientene holdes eutyroide ved å få THST. Dermed unngår man den morbiditet som forbindes med hypothyroidisme.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Diagnostisk bruk*

Thyrogens effektivitet og sikkerhet ved bruk av radiojod-scintigrafi sammen med måling av tyreoglobulin (Tg) i serum foretatt for påvisning av tyreoidvev og cancer ble demonstrert i to studier. I den ene av studiene ble to doseringsregimer vurdert: til sammen 2 doser, hver på 0,9 mg intramuskulært, med 24 timers mellomrom (0,9 mg x 2) og til sammen 3 doser, hver på 0,9 mg intramuskulært, med 72 timers mellomrom (0,9 mg x 3). Begge doseringsregimene var effektive og ikke statistisk forskjellige fra tyreoidhormonseponering mht. stimuleringen av radiojodopptak for diagnostisk scintigrafi. Begge doseringsregimene bedret sensitiviteten, nøyaktigheten og negative prediktiv verdi for Thyrogen-stimulert tyreoglobulin-måling alene, eller i kombinasjon med radiojod-scintigrafi, sammenlignet med testing utført mens pasienten fortsatt fikk tyreoidhormoner.

I kliniske studier for deteksjon av tyreoidvev eller cancer hos pasienter etter tyreoidectomi, ved bruk av en tyreoglobulin-måling med en nedre deteksjonsgrense på 0,5 ng/ml, korresponderte Thyrogen-stimulerte tyreoglobulinnivåer på 3 ng/ml, 2 ng/ml og 1 ng/ml med tyreoglobulinnivåer etter seponering av tyreoidhormon på henholdsvis 10 ng/ml, 5 ng/ml og 2 ng/ml. I disse studiene ble bruken av tyreoglobulin-måling etter Thyrogen-inntak funnet å være mer sensitiv enn tyreoglobulin-måling under behandling med THST.

Spesifikt i en Fase III studie som omfattet 164 pasienter, varierte deteksjonsraten på vev av tyreoid opprinnelse etter Thyrogen tyreoglobulintest fra 73-87 %, mens ved å bruke tyreoglobulin på THST var den 42-62 % for samme avskjæringsverdier og sammenlignbare referansestandarder.

Ved skanning etter behandling eller ved lymfekjertelbiopsi, ble metastatisk sykdom bekreftet hos 35 pasienter. Thyrogen-stimulerte tyreoglobulinnivåer var over 2 ng/ml hos alle 35 pasienter, mens tyreoglobulin på THST var over 2 ng/ml hos 79 % av disse pasientene.

#### *Preterapeutisk stimulering*

I en komparativ studie som involverte 60 pasienter, kunne prosenten av vellykket ablasjon av tyreoidarester med 100 mCi/3.7 GBq ( $\pm 10$  %) radiojod hos post-tyreoidectomipasienter med tyreoidcancer, sammenlignes med pasienter som ble behandlet etter at de sluttet med tyreoidhormon versus pasienter som ble behandlet etter administrasjon av Thyrogen. Pasientene som ble studert, var voksne ( $>18$  år) med nylig diagnostisert differensiert papillært eller follikulært tyreoidkarsinom, inkludert papillær-follikulær variant, hovedsakelig karakterisert (54 av 60) som T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-klassifisering). Vellykket ablasjon ble vurdert med radiojod-scintigrafi og med serumtyreoglobulinmåling  $8 \pm 1$  måneder etter behandling. Alle 28 pasientene (100 %) som ble behandlet etter at de sluttet med THST, og alle 32 pasientene (100 %) som ble behandlet etter administrasjon av Thyrogen, hadde enten ikke noe synlig opptak av radiojod i tyreoidasengen, eller dersom det var synlig, tyreoidaseng-opptak  $<0,1$  % av den administrerte dosen med radiojod. Vellykket ablasjon av tyreoidarester ble også vurdert etter

kriteriet med Thyrogen-stimulert serum Tg-nivå  $<2$  ng/ml åtte måneder etter ablasjon, men bare hos pasienter som var negative til interfererende anti-Tg antistoff. Når dette Tg-kriteriet ble brukt hadde 18/21 pasienter (86 %) og 23/24 pasienter (96 %) vellykket ablasjon av tyreoidrester, henholdsvis i gruppen som var tatt av THST og gruppen som ble behandlet med Thyrogen.

Livskvaliteten ble signifikant redusert etter seponering av tyreoidhormoner, men ble opprettholdt av Thyrogen ved begge indikasjoner, uavhengig av hvilket doseringsregime som ble fulgt.

En oppfølgingsstudie ble gjennomført hos pasienter som tidligere hadde gjennomgått den første studien, og data er tilgjengelig fra 51 pasienter. Hovedmålet med oppfølgingsstudien var å bekrefte status for tyreoidrestablasjonen ved hjelp av Thyrogen-stimulert radiojod ved statistisk nakkeavbildning etter median oppfølging hvert 3,7 år (område 3,4 til 4,4 år) etter radiojodablasjon. Thyrogenstimulert tyreoglobulintesting ble også utført.

Ablasjonen ble likevel ansett for å være vellykket hvis det ikke var noe synlig tyreoidvevregistrering ved skanningen, eller i så fall mindre enn 0,1 %. Alle pasienter der ablasjon var vurdert vellykket i den første studien ble også bekreftet å gjennomgå ablasjon i oppfølgingsstudien. Videre hadde ingen pasient et endelig tilbakefall i de 3,7 årene med oppfølging. Totalt 48/51 pasienter (94 %) hadde ingen tegn til tilbakefall av cancer, 1 pasient hadde mulig tilbakefall av cancer (selv om det ikke var klart om denne pasienten hadde et virkelig tilbakefall eller om det ble observert vedvarende tumor fra den regionale sykdommen i begynnelsen av den opprinnelige studien) og 2 pasienter kunne ikke evalueres.

Totalt sett var Thyrogen i pivotalstudien og i dens oppfølgingsstudie non-inferior til fjerning av tyreoidhormon for heving av TSH-nivåer for preterapeutisk stimulering i kombinasjon med radiojod for postkirurgisk ablasjon av rester av tyreoidvev.

I to store prospektive randomiserte studier, HiLo-studien (Mallick) og ESTIMABL-studien (Schlumberger) ble det sammenlignet metoder for ablasjon av rester av tyreoidvev hos pasienter med differensiert tyreoidkreft, som hadde blitt tyreoidektomisert. I begge studier ble pasienter randomisert til 1 av 4 behandlingsgrupper: Thyrogen + 30 mCi  $^{131}\text{I}$ , Thyrogen + 100 mCi  $^{131}\text{I}$ , fjerning av tyreoidhormon + 30 mCi  $^{131}\text{I}$ , eller fjerning av tyreoidhormon + 100 mCi  $^{131}\text{I}$ , og pasienter ble evaluert ca. 8 måneder senere. I HiLo-studien ble 438 pasienter randomisert (tumorstadiene T1-T3, Nx, N0 og N1, M0) ved 29 sentre. Ved evaluering ved radiojod-scintigrafi og stimulerende Tg-nivåer ( $n = 421$ ), var suksessraten for ablasjon ca. 86 % i alle fire behandlingsgrupper. Alle 95 % konfidensintervallene for angivelse av forskjellene var innenfor  $\pm 10$  prosentpoeng, som indikerer non-inferior med hensyn til lav til høy dose av radioaktivt jod. Analyser av T3-pasienter og N1-pasienter viste at disse undergruppene hadde like store ablasjonssuksessrater som pasienter med lavere risiko. I ESTIMABL-studien ble 752 pasienter med lavrisiko tyreoidkreft (tumorstadier pT1  $< 1$  cm og N1 eller Nx, pT1  $> 1-2$  cm og alle N-stadier eller pT2 N0, alle M0-pasienter) randomisert ved 24 sentre. Basert på 684 evaluerbare pasienter var den totale ablasjonssuksessraten i henhold til ultralyd av halsen og stimulerende Tg-nivåer 92 %, uten statistisk signifikant forskjell mellom de fire gruppene. Designet tatt i betraktning av de to studiene, skal det bemerkes at langtidsdata, (utover ca. 9 måneder) med anvendelse av lavere doser av radioaktivt jod ikke er tilgjengelig ennå. Til sammen tyder disse studiene på at lave doser radiojod pluss tyreotropin alfa er en effektiv behandling (med redusert stålningseksposering), og totalt sett var Thyrogen non-inferior i forhold til fjerning av tyreoidhormon for preterapeutisk stimulering i kombinasjon med radiojod for postkirurgisk ablasjon av rester av tyreoidvev.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Thyrogens farmakokinetiske egenskaper ble studert hos pasienter med høydifferensiert tyreoidacancer etter én enkelt intramuskulær injeksjon på 0,9 mg. Etter injeksjonen var gjennomsnittet for høyest oppnådd topp ( $C_{\max}$ -nivået) på  $116 \pm 38$  mE/l og dette oppsto cirka  $13 \pm 8$  timer etter administrering. Eliminasjonshalveringstiden var  $22 \pm 9$  timer. Den vesentlige elimineringsveien for tyreotropin alfa antas å gå via nyrene og i mindre grad via leveren.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata er begrenset, men indikerer ingen spesiell risiko for mennesker ved bruk av dette legemidlet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Dinatriumfosfatheptahydrat  
Natriumklorid

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i samme injeksjon.

### 6.3 Holdbarhet

#### Uåpnede hetteglass

3 år.

#### Holdbarhet etter rekonstituering

Det anbefales å injisere Thyrogen-oppløsningen innen tre timer.

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares inntil 24 timer ved en temperatur på  $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  og beskyttet mot lys, mens man unngår mikrobiell kontaminasjon.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige 5 ml hetteglass (Type I). Lukkeanordningen består av en silikonisert butylpropp med et lokk som kan vippes av. Hvert hetteglass inneholder 1,1 mg tyreotropin alfa. Etter

rekonstituering med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker, trekkes 1,0 ml oppløsning (tilsvarende 0,9 mg Thyrogen) ut og administreres til pasienten.

For å gi tilstrekkelig volum til nøyaktig dosering, er hvert hetteglass med Thyrogen formulert slik at det kan inneholde et overskudd på 0,2 ml.

Pakningsstørrelse: Et eller to hetteglass med Thyrogen per eske  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning, må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæske. Det kreves kun ett hetteglass med Thyrogen per injeksjon. Hvert hetteglass med Thyrogen er bare til engangsbruk.

### Bruk aseptisk teknikk

Tilsett 1,2 ml vann til Thyrogen-pulveret i hetteglasset. Drei forsiktig på glasset til alt stoffet er oppløst. Oppløsningen må ikke ristes. Når pulveret er oppløst er det samlede volum i glasset 1,2 ml. pH-verdien på Thyrogen-oppløsningen er cirka 7,0.

Kontroller Thyrogen-oppløsningen i hetteglasset visuelt for fremmedlegemer og misfarging. Thyrogen-oppløsningen skal være en klar, fargeløs oppløsning. Bruk ikke hetteglass der innholdet viser fremmedlegemer, er uklart eller misfarget.

Trekk 1,0 ml av Thyrogen-oppløsningen ut av hetteglasset. Dette tilsvarer 0,9 mg tyreotropin alfa som skal injiseres.

Thyrogen inneholder ikke konserveringsmidler. Ubrukt oppløsning må øyeblikkelig destrueres. Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Thyrogen-oppløsningen bør injiseres innen tre timer, men vil imidlertid holde seg kjemisk stabil i opptil 24 timer hvis den oppbevares i kjøleskap (mellom 2°C og 8°C). Det er viktig å merke seg at den mikrobiologiske sikkerheten avhenger av de aseptiske forholdene under tilberedningen av oppløsningen.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V.,  
Gooimeer 10,  
1411 DD Naarden,  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første tillatelse: 9. mars 2000

Dato for siste fornyelse: 9. mars 2010

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF  
OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH  
RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER  
VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK  
AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

Genzyme Corp.  
45,51,68,74,76 and 80 New York Avenue  
Framingham,  
MA 01701-9322  
USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Genzyme Ltd.  
31 Hollands Road  
Haverhill  
Suffolk CB9 8 PU  
England

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE EMBALLASJE (PAKKE MED 1 HETTEGLASS)**

**YTRE EMBALLASJE (PAKKE MED 2 HETTEGLASS)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Thyrogen 0,9 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tyreotropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 0,9 mg tyreotropin alfa når det er rekonstituert med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Mannitol

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Natriumklorid

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske tilsvarende 2 doser som skal administreres med 24 timers mellomrom.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Kun til intramuskulær injeksjon.

Bare 1 ml må trekkes ut, tilsvarende 0,9 mg tyreotropin alfa.

Administreres innen 3 timer etter rekonstitusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk.  
Eventuelt ubrukt oppløsning skal destrueres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Thyrogen 0,9 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.  
tyreotropin alfa  
Intramuskulær bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Genzyme Europe B.V.- NL

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Thyrogen 0,9 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning tyreotropin alfa**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Thyrogen er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Thyrogen
3. Hvordan du bruker Thyrogen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Thyrogen
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Thyrogen er og hva det brukes mot**

Thyrogen inneholder virkestoffet tyreotropin alfa. Thyrogen er et humant tyreoidestimulerende hormon (TSH) fremstilt ved bioteknologiprosesser.

Thyrogen brukes til å oppdage visse typer skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter som har fått skjoldbruskkjertelen fjernet og tar tyreoidhormoner. En av effektene er at det stimulerer eventuelt resterende tyreoidvev til å ta opp jod, og dette er av betydning for radiojod-scintigrafi. Det stimulerer også produksjonen av tyreoglobulin og tyreoidhormoner hvis det finnes tyreoidvev igjen. Disse hormonene kan måles i blodet ditt.

Thyrogen brukes også sammen med radiojod-behandling for å eliminere (med ablasjon) tyreoidvevet som er igjen etter kirurgisk fjerning av skjoldbruskkjertelen (rest) hos pasienter som ikke har sekundære svulster (metastaser) og som tar tyreoidhormon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Thyrogen**

##### **Bruk ikke Thyrogen**

- dersom du er **allergisk** overfor tyreoidestimulerende hormon (TSH) fra storfe eller mennesker, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid**.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Thyrogen:

- dersom du har nyresykdom som krever dialyse. Legen vil avgjøre hvor mye Thyrogen du skal ta, ettersom det er større sjanse for at du vil oppleve å få hodepine og kvalme.
- dersom du har nedsatt nyrefunksjon. Legen vil avgjøre hvor mye radiojod du skal gis.

- dersom du har nedsatt leverfunksjon. Du bør likevel kunne få Thyrogen.

#### Virkning på svulstvekst:

Hos pasienter med tyreoidakreft er det rapportert om svulstvekst når behandling med tyreoidahormoner avbryte for diagnostiske undersøkelser. Dette ble tenkt å være forbundet med høyere nivåer av tyreoidestimulerende hormon (TSH) over en lengre periode. Det er mulig at Thyrogen også kan føre til svulstvekst. Dette ble ikke sett i kliniske studier.

På grunn av en økning i TSH-nivå etter Thyrogen, kan pasienter med sekundære svulster (metastaser) oppleve lokal hevelse eller blødning der disse metastasene befinner seg, og at de kan bli større. Dersom metastasene finnes på trange steder, f.eks. intracerebralt (i hjernen) eller i ryggmargen, kan pasienten oppleve symptomer som utvikler seg raskt, som for eksempel delvis lammelse i den ene siden av kroppen (hemiparese), pusteproblemer, eller synstap.

Legen vil avgjøre om du tilhører en bestemt gruppe pasienter der man bør vurdere forbehandling med kortikosteroider (hvis du for eksempel har sekundære svulster i hjernen eller ryggmargen). Snakk med legen om dette hvis du er bekymret.

#### **Barn**

Det foreligger ikke data vedrørende bruk av Thyrogen hos barn, og derfor bør Thyrogen bare gis til barn under helt spesielle omstendigheter.

#### **Eldre**

Det er ikke nødvendig med noen spesielle forholdsregler for eldre pasienter. Imidlertid, hvis ikke skjoldbruskkjertelen din er fjernet helt og du i tillegg lider av hjertesykdom, vil din lege hjelpe deg å avgjøre om du skal bruke Thyrogen.

#### **Andre legemidler og Thyrogen**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det finnes ingen kjente legemiddelinteraksjoner med Thyrogen og de tyreoidahormonene du eventuelt tar.

Legen din vil avgjøre den nøyaktige dosen med radiojod som skal brukes ved radiojod-scintigrafi, og ta hensyn til det faktum at du fortsetter å ta tyreoidahormoner.

#### **Graviditet og amming**

Ikke bruk Thyrogen under graviditet. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Thyrogen må ikke gis til ammende mødre. Ammingen skal kun gjenopptas etter rådføring med legen.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Noen pasienter kan føle svimmelhet eller få hodepine etter administrasjon av Thyrogen. Dette kan medføre at man ikke kan kjøre bil eller maskiner.

### **Thyrogen inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per injeksjon, dvs. det er praktisk talt ”natriumfritt”.

### **3. Hvordan du bruker Thyrogen**

Medisinen vil injiseres av en lege eller sykepleier.

Behandlingen skal overvåkes av en lege med ekspertise innen området kreft i skjoldbruskkjertelen. Thyrogen-pulveret må oppløses i vann til injeksjonsvæsker. Det kreves kun ett hetteglass med Thyrogen per injeksjon. Thyrogen skal kun administreres i setemuskel.

Thyrogen-oppløsningen må aldri injiseres i en blodåre.

Thyrogen må ikke blandes med andre legemidler i samme injeksjon.

Anbefalt dose for Thyrogen er to doser administrert med 24 timers mellomrom. Legen eller sykepleieren vil injisere 1,0 ml av Thyrogen-oppløsningen.

Ved radiojod-scintigrafi eller eliminering (ablasjon), gir legen deg radiojod 24 timer etter den siste injeksjonen med Thyrogen.

Det skal utføres diagnose-scanning 48 til 72 timer etter administrasjon av radiojod (72 til 96 timer etter den siste injeksjonen med Thyrogen).

Man kan utsette skanning etter behandling i noen dager for å gi bakgrunnsstrålingen tid til å avta.

For å måle tyreoglobulin (Tg) vil legen eller sykepleieren ta en serumprøve 72 timer etter den siste injeksjonen med Thyrogen.

### **Bruk hos barn**

Ditt barns lege vil hjelpe deg å beslutte om Thyrogen skal gis barnet.

### **Dersom du tar for mye av Thyrogen**

Pasienter som utilsiktet fikk for mye Thyrogen har rapportert at de opplevde kvalme, svakhet, svimmelhet, hodepine, oppkast og hetetokter.

I tilfelle overdose anbefales det å gjenopprette væskebalansen og i tillegg kan det vurderes å gi kvalmestillende.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med Thyrogen:

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 brukere):

- kvalme

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 brukere):

- oppkast.
- tretthet

- svimmelhet
- hodepine,
- svakhet,

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 brukere):

- varmefølelse
- elveblest (urticaria)
- utslett
- influensalignende symptomer,
- feber
- frysetokter
- ryggmerter
- diaré
- stikkende eller kriblende følelse
- nakkesmerter
- tap av smaksevnen
- smaksforstyrrelser
- influensa

**Hyppigheten er ikke kjent** (frekvensen kan ikke bli estimert utifra tilgjengelige data)

- hevelse av svulsten
- smerte (herunder smerte i metastasepartier (sekundære svulster))
- skjelving
- slag
- hjertebank
- rødming
- kortpustethet
- kløe
- sterk svetting
- muskel- eller leddsmerter
- reaksjoner på administrasjonsstedet: rød hud, ubehag, kløe, lokalisert smerte eller stikk, samt utslett med kløe.
- lav TSH
- Disse reaksjonene kan bestå av elveblest, kløe, rødming, pustevansker og utslett.

Svært sjeldne tilfeller av **hypertyreose** (økt aktivitet i skjoldkjertelen) **herunder atrieflimmer** har vært rapportert når Thyrogen ble gitt til pasienter som ikke hadde fått skjoldbruskkjertelen delvis eller helt fjernet.

Svært sjeldne tilfeller av slag er rapportert hos kvinnelige pasienter. Det er usikkert om slagtilfellene har sammenheng med bruk av Thyrogen.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Thyrogen**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Det er anbefalt at Thyrogen-oppløsningen injiseres innen tre timer etter rekonstituering. Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) beskyttet mot lys og mot mikrobiell kontaminering.

Bruk ikke dette legemidlet dersom det inneholder fremmedlegemer (partikler), er uklart eller misfarget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Thyrogen**

- Virkestoff er tyreotropin alfa.

Hvert hetteglass inneholder 0,9 mg tyreotropin alfa når det er rekonstituert med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

Bare 1 ml skal trekkes ut, tilsvarende 0,9 mg tyreotropin alfa.

- Andre innholdsstoffer er:

Mannitol

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Natriumklorid

Thyrogen inneholder natrium, se avsnitt 2.

### **Hvordan Thyrogen ser ut og innholdet i pakningen**

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning. Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

Pakningsstørrelse: Et eller to hetteglass med Thyrogen per eske  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

Tilvirker:  
Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk CB9 8PU  
England

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

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

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

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

**Deutschland**  
Genzyme GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel: aus dem Ausland:+49 69 305 70 13

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

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Ελλάδα/Κύπρος**  
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**España**

**România**

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

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

**France**

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

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 3 4 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**Sverige**

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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom/Ireland**

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

**Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den anbefalte dosen Thyrogen er to doser på 0,9 mg tyreotropin alfa gitt intramuskulært med 24 timers mellomrom.

Bruk aseptisk teknikk

Tilsett 1,2 ml vann til Thyrogen-pulveret i hetteglasset. Drei forsiktig på glasset til alt stoffet er oppløst. Oppløsningen må ikke ristes. Når pulveret er oppløst er det samlede volum i glasset 1,2 ml. pH-verdien på Thyrogen-oppløsningen er cirka 7,0.

Kontroller Thyrogen-oppløsningen i hetteglasset visuelt for fremmedlegemer og misfarging. Thyrogen-oppløsningen skal være en klar, fargeløs oppløsning. Bruk ikke hetteglass der innholdet viser fremmedlegemer, er uklart eller misfarget.

Trekk 1,0 ml av Thyrogen-oppløsningen ut av hetteglasset. Dette tilsvarer 0,9 mg tyreotropin alfa som skal injiseres.

Thyrogen inneholder ikke konserveringsmidler. Ubrukt oppløsning må øyeblikkelig destrueres. Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Etter rekonstitueringen bør Thyrogen-oppløsningen injiseres innen tre timer. Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap (2 °C og 8 °C) beskyttet mot lys, og mot mikrobiell kontaminering. Det er viktig å merke seg at den mikrobiologiske sikkerheten avhenger av de aseptiske forholdene under tilberedningen av oppløsningen.