

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thyrogen 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Thyrogen enthält einen Nominalgehalt von 0,9 mg Thyrotropin alfa. Nach dem Auflösen enthält jede Durchstechflasche Thyrogen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 1,0 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis weißliches, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thyrogen (Thyrotropin alfa) ist für die Anwendung bei Serum-Thyreoglobulintests (Tg) mit oder ohne Radiojod-Ganzkörperszintigraphie bestimmt, die durchgeführt werden, um Schilddrüsenreste und gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome bei solchen Patienten festzustellen, die nach einer Thyreoidektomie mittels Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie (THST) behandelt werden.

Patienten mit niedrigem Gefährdungsgrad bei gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen während einer THST keine Tg-Konzentration und kein rhTSH-stimulierter Anstieg der Tg-Konzentration im Serum nachweisbar sind, können im Anschluss durch Bestimmung der rhTSH-stimulierten Tg-Spiegel überwacht werden.

Thyrogen ist zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit 30 mCi (1,1 GBq) bis 100 mCi (3,7 GBq) Radiojod zur Ablation von restlichem Schilddrüsengewebe bei Patienten bestimmt, die wegen eines gut differenzierten Schilddrüsenkarzinoms einer fast totalen oder totalen Thyreoidektomie unterzogen wurden und bei denen keine Hinweise auf Fernmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie ist von einem in der Schilddrüsenkrebsbehandlung erfahrenen Arzt zu überwachen.

Dosierung

Als Dosierung werden zwei Dosen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 24-stündigem Abstand bei ausschließlich intramuskulärer Verabreichung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Thyrogen bei Kindern liegen noch keine Daten vor; Thyrogen daher Kindern nur in Ausnahmefällen verabreichen.

Ältere Patienten

Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass es in der Sicherheit und Wirksamkeit von Thyrogen keinen Unterschied zwischen erwachsenen Patienten unter 65 Jahren und Patienten über 65 Jahren gibt, wenn Thyrogen für diagnostische Zwecke verwendet wird.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Daten aus Umfragen nach der Markteinführung und aus Publikationen legen den Schluss nahe, dass die Thyrogen-Elimination bei dialyseabhängigen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) deutlich langsamer erfolgt und die Thyreotropin-(TSH)Konzentrationen daher noch mehrere Tage nach der Behandlung erhöht sind. Dies kann zu verstärktem Auftreten von Kopfschmerzen und Übelkeit führen. Es gibt keine Studien zu alternativen Dosierungsschemata mit Thyrogen bei ESRD-Patienten, die als Richtlinie für eine verringerte Dosierung in dieser Population dienen können.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Aktivität von Radiojod sorgfältig vom Radiologen/Nuklearmediziner festgelegt werden.

Bei der Verabreichung von Thyrogen an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Art der Anwendung

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke werden 1,0 ml Lösung (0,9 mg Thyrotropin alfa) in den Gesäßmuskel injiziert. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Für bildgebende Diagnostik oder Ablation ist das Radiojod 24 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion zu verabreichen. Eine Diagnoseszintigraphie sollte 48 bis 72 Stunden nach Radiojod-Gabe erfolgen. Eine Szintigraphie nach Ablation kann darüber hinaus mit einigen Tagen Verzögerung erfolgen, damit die Hintergrundaktivität abklingen kann.

Für einen diagnostischen Nachsorge-Serum-Thyreoglobulintest (Tg-Test) ist die Serumprobe 72 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion zu nehmen.

Wird Thyrogen im Rahmen von Thyreoglobulintests (Tg) zur Überwachung von Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Thyreoidektomie angewendet, sollten die offiziellen Leitlinien eingehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thyrogen darf nicht intravenös verabreicht werden.

Bei der Anwendung als Alternative zu einem Absetzen von Schilddrüsenhormonen garantiert die Kombination von Radiojod-Ganzkörperszintigraphie und Tg-Test nach der Thyrogenverabreichung die höchste Empfindlichkeit hinsichtlich eines Nachweises von Schilddrüsenresten und Krebs. Auch unter Thyrogen kann es zu falsch-negativen Ergebnissen kommen. Liegt weiterhin ein dringender Verdacht auf Metastasierung vor, sind nach einem Absetzen der Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie eine zusätzliche Radiojod-Ganzkörperszintigraphie und Tg-Tests zur Bestätigung in Betracht zu ziehen.

Bei 18-40% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ist die Anwesenheit von Tg-Autoantikörpern (TgAb) zu erwarten. Daraus können sich falsch-negative Tg-Serumwerte ergeben. Daher sind sowohl TgAb- wie auch Tg-Bestimmungen erforderlich.

Bei Verabreichung von Thyrogen an ältere Patienten mit erhöhtem Risiko durch eine Herzkrankung (z.B. Herzklopfenfehler, Kardiomyopathie, koronare Herzkrankheit und frühere oder derzeit bestehende Tachyarrhythmie, einschließlich Vorhofflimmern), die keiner Thyreoidektomie unterzogen wurden, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig bestimmt werden.

Es ist bekannt, dass Thyrogen einen vorübergehenden, aber bedeutenden Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum verursacht, wenn es Patienten mit erheblichem Schilddrüsenrestgewebe *in situ* verabreicht wird. Deshalb ist bei Patienten mit erheblichem Schilddrüsenrestgewebe eine sorgfältige Bewertung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

Auswirkung auf das Tumorwachstum und/oder die Tumogröße

Bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurden mehrere Fälle berichtet, bei denen während des Absetzens von Schilddrüsenhormonen für diagnostische Zwecke ein verstärktes Tumorwachstum festgestellt wurde, das auf das daraus resultierende längerfristig erhöhte TSH-Niveau zurückgeführt wurde.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass Thyrogen wie Schilddrüsenhormonentzug zu stimuliertem Tumorwachstum führen kann. In klinischen Studien mit Thyrotropin alfa, das nur zu einem kurzfristigen Anstieg des TSH-Niveaus im Serum führt, wurde kein Fall von Tumorwachstum festgestellt.

Durch Erhöhung der TSH-Spiegel nach Verabreichung von Thyrogen können bei Patienten mit metastasierendem Schilddrüsenkarzinom, insbesondere in engen und begrenzten Arealen des Körpers wie dem Gehirn, dem Rückenmark und den Augenhöhlen oder bei Infiltrationen in den Hals, ein lokales Ödem oder eine fokale Hämorrhagie im Bereich dieser Metastasen auftreten, die zu erhöhter Tumogröße führen. Dies kann akute Symptome hervorrufen, die von der anatomischen Lage des Gewebes abhängen, z.B. kam es bei Patienten mit Metastasen im ZNS zu Hemiplegie, Hemiparese und Sehverlust. Nach Verabreichung von Thyrogen wurden auch Larynxödem, eine Tracheotomie erfordernde Atemnot und Schmerzen an der Metastasenstelle berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine lokale Tumorexpansion lebenswichtige anatomische Strukturen beeinträchtigen kann, eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Injektion, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Thyrogen und anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Verabreichung keine Wechselwirkungen zwischen Thyrogen und den Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) festgestellt.

Die Verwendung von Thyrogen ermöglicht die Radiojod-Ganzkörperszintigraphie bei Patienten, die sich im Verlauf einer Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie in einem euthyreoten Zustand befinden. Daten zur Radiojod-Kinetik weisen darauf hin, dass die Radiojod-Clearance während des euthyreoten Zustandes ungefähr 50% größer ist als im hypothyreoten Zustand mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Daraus resultieren geringere Restmengen des Radiojods im Körper zum Zeitpunkt der Szintigraphie. Dieser Faktor muss bei der Bestimmung der Aktivität des Radiojods zur Verwendung bei einer Radiojod-Ganzkörperszintigraphie berücksichtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Thyrogen am Tier wurden nicht durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Thyrogen bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen kann.

Thyrogen in Kombination mit der diagnostischen Radiojod-Ganzkörperzintigraphie ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da der Fötus durch die Folgebehandlung einer hohen Dosis radioaktiven Materials ausgesetzt wird.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Thyrotropin alfa/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Thyrogen darf bei stillenden Patientinnen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob sich Thyrogen auf die Fertilität des Menschen auswirken kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist davon auszugehen, dass Thyrogen zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit oder zur Einschränkung der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen kann, da von Schwindel und Kopfschmerzen berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Kopfschmerzen, die bei etwa 11% bzw. 6% der Patienten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind solche, die in sechs prospektiven klinischen Studien berichtet wurden (n = 481), sowie Nebenwirkungen, die Sanofi nach der Zulassung von Thyrogen gemeldet worden sind.

Die Nebenwirkungen in jeder Häufigkeitsgruppe sind in der Reihenfolge des absteigenden Schweregrades angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Grippe	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				Tumorschwellung, Metastasenschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Geschmacksverlust, Geschmacksstörungen, Parästhesien	Schlaganfall, Tremor
Herzerkrankungen				Palpitationen

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				Flushing Dyspnoe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria, Exanthem	Pruritus, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Asthenie	Grippeähnliche Erkrankung, Pyrexie, Schüttelfrost, Hitzegefühl	Unwohlsein, Schmerzen, Pruritus, Exanthem und Urtikaria an der Injektionsstelle
Untersuchungen				TSH verringert

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Verabreichung von 0,9 mg Thyrogen an Patienten, deren Schilddrüse nicht oder nicht vollständig entfernt wurde, eine Hyperthyreose oder Vorhofflimmern berichtet.

Sowohl in klinischen Studien als auch in Anwendungsbeobachtungen wurde gelegentlich über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen umfassten Urtikaria, Exanthem, Juckreiz, Flush und respiratorische Anzeichen und Symptome.

In klinischen Studien mit 481 Patienten hat kein Patient, weder nach einer einmaligen noch nach mehrmaliger (bei 27 Patienten) begrenzter Verabreichung des Arzneimittels, Antikörper gegen Thyrotropin alfa gebildet. Es wird nicht empfohlen, TSH-Messungen nach der Gabe von Thyrogen durchzuführen. Das Auftreten von Antikörpern, die eine Bestimmung des endogenen TSH im Rahmen der regulären Nachsorge stören können, kann nicht ausgeschlossen werden.

Nach einer Behandlung mit Thyrogen kann es zu einer Vergrößerung von Schilddrüsengeweberesten oder Metastasen kommen. Das kann akute Symptome verursachen, die von der anatomischen Lokalisation des Gewebes abhängig sind. Beispielsweise kam es bei Patienten mit Metastasen im ZNS zu Hemiplegie, Hemiparese oder dem Verlust des Sehvermögens. Nach Verabreichung von Thyrogen wurden auch Larynxödem, eine Tracheotomie erfordernde Atemnot und Schmerzen an der Metastasenstelle berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine lokale Tumorexpansion lebenswichtige anatomische Strukturen beeinträchtigen kann, eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten hinsichtlich einer Überdosierung sind auf klinische Studien und ein spezielles Therapieprogramm begrenzt. Bei drei Patienten in klinischen Studien und bei einem Patienten im speziellen Therapieprogramm traten nach Applikation höherer Thyrogen-Dosen als den empfohlenen Dosen Symptome auf. Nach einer i.m. applizierten Dosis von 2,7 mg kam es bei zwei Patienten zu Übelkeit und bei einem dieser Patienten ging das Ereignis außerdem mit Schwächegefühl, Schwindel und Kopfschmerzen einher. Bei dem dritten Patienten stellten sich Übelkeit, Erbrechen und Hitzewallungen im Anschluss an eine i.m. applizierte Dosis von 3,6 mg ein. Im Rahmen des speziellen Therapieprogramms bildete sich bei einem 77 Jahre alten, nicht thyreoeidektomierten Patienten mit metastasierendem Schilddrüsenkarzinom nach 4 Dosen Thyrogen, je 0,9 mg über 6 Tage, Vorhofflimmern und kardiale Dekompensation aus und er erlitt 2 Tage später einen tödlichen Myokardinfarkt.

Bei einem weiteren an einer klinischen Studie teilnehmenden Patienten traten Symptome nach einer intravenösen Verabreichung von Thyrogen auf. Dieser Patient erhielt 0,3 mg Thyrogen als einzelne intravenöse Bolusinjektion und bildete 15 Minuten später schwerwiegende Übelkeit, Erbrechen, Diaphorese, Hypotonie und Tachykardie aus.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Flüssigkeitshaushalt wiederherzustellen und eventuell ein Antiemetikum zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone, Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code für Thyrotropin alfa: H01AB01.

Wirkmechanismus

Thyrotropin alfa (rekombinantes humanes schilddrüsenstimulierendes Hormon) ist ein heterodimeres Glykoprotein, das mit rekombinanter DNS-Technologie hergestellt wurde. Es besteht aus zwei nicht-kovalent miteinander verbundenen Untereinheiten. Die cDNA kodiert für eine alpha-Untereinheit aus 92 Aminosäureresten mit zwei N-Glykosylierungsstellen und eine beta-Untereinheit aus 118 Aminosäuren mit einer N-Glykosylierungsstelle. Thyrotropin alfa hat mit dem natürlichen humanen schilddrüsenstimulierenden Hormon (TSH) vergleichbare biochemische Eigenschaften. Durch die Bindung von Thyrotropin alfa an TSH-Rezeptoren auf den Schilddrüsenepithelzellen werden die Aufnahme und die Bindung von Jod sowie die Synthese und die Freisetzung von Thyreoglobulin, Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) angeregt.

Bei Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird die Schilddrüse fast vollständig oder vollständig entfernt. Für eine optimale Diagnostik von Schilddrüsenrestgewebe oder Krebs mit der Radiojod-Ganzkörperszintigraphie oder dem Thyreoglobulintest und für die Radiojod-Therapie von Schilddrüsenrestgewebe ist ein erhöhter Serumspiegel an TSH notwendig, damit die Aufnahme von Radiojod und/oder die Sekretion von Thyreoglobulin angeregt wird. Um erhöhte TSH-Spiegel zu erhalten, wird üblicherweise die Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie (THST) bei den Patienten abgesetzt. Normalerweise führt dies bei den Patienten zu den Anzeichen und den Symptomen einer Hypothyreose. Mit Thyrogen wird die für die Aufnahme von Radiojod und die Sekretion von Thyreoglobulin notwendige TSH-Stimulation erreicht, während die Patienten im euthyreoten Zustand unter THST verbleiben. Dadurch wird die mit der Hypothyreose verbundene Morbidität vermieden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diagnostische Verwendung

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Thyrogen für den Einsatz bei der Radiojod-Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit dem Serum-Thyreoglobulintest zur Diagnose von Schilddrüsenresten und Krebs wurden in zwei Studien nachgewiesen. In einer der beiden Studien wurden zwei Dosierungen untersucht: zweimalige intramuskuläre Injektion mit je 0,9 mg im Abstand von 24 Stunden (0,9 mg x 2) sowie dreimalige intramuskuläre Injektion mit je 0,9 mg im Abstand von je 72 Stunden (0,9 mg x 3). Beide Dosierungen waren wirksam und zeigten keine statistischen Unterschiede im Vergleich zum Absetzen des Schilddrüsenhormons hinsichtlich der Aufnahme von Radiojod für die Ganzkörperszintigraphie. Beide Dosierungen verbesserten die Sensitivität, die Genauigkeit und den negativen Vorhersagewert von Thyrotropin-alfa-stimulierten Thyreoglobulinspiegeln allein oder in Kombination mit der Radiojod-Ganzkörperszintigraphie, was der Vergleich mit Tests zeigt, die an Patienten unter Beibehaltung der Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie durchgeführt wurden.

In klinischen Studien wurde ein Thyreoglobulintest mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,5 ng/ml zum Nachweis von Schilddrüsenresten oder Krebs bei thyreoidektomierten Patienten verwendet. Dabei entsprachen die thyrogenstimulierten Thyreoglobulinspiegel von 3 ng/ml, 2 ng/ml und 1 ng/ml den Thyreoglobulinspiegeln nach dem Absetzen von Schilddrüsenhormonen von 10 ng/ml, 5 ng/ml und 2 ng/ml. In diesen Studien erwiesen sich Thyreoglobulintests unter Thyrogen als empfindlicher als Thyreoglobulintests unter THST. Insbesondere in einer Phase-III-Studie mit 164 Patienten lag die Nachweisrate für Schilddrüsengewebe nach einem Thyrogen-Thyreoglobulintest zwischen 73-87%, während dieser Wert für dieselben Grenzwerte und vergleichbaren Referenzstandards bei Thyreoglobulintests unter THST 42-62% betrug.

Durch Scans oder Lymphknotenbiopsie wurden in der Nachsorge Metastasen bei 35 Patienten nachgewiesen. Bei allen 35 Patienten lagen die thyrogenstimulierten Thyreoglobulinspiegel bei über 2 ng/ml, während Werte von über 2 ng/ml für Thyreoglobulin während einer THST bei 79% dieser Patienten ermittelt wurden.

Prätherapeutische Stimulierung

In einer vergleichenden Studie an 60 thyreoidektomierten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom von niedrigem Gefährdungsgrad waren die Raten einer erfolgreichen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe mit 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) Radiojod bei den Patienten, die nach Absetzen der Schilddrüsenhormone ablatiert worden waren, und den Patienten, die nach Verabreichung von Thyrogen ablatiert worden waren, vergleichbar. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um Erwachsene (> 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem differenziertem papillärem oder folliculärem Schilddrüsenkarzinom, einschließlich der papillär-follikulären Variante, vorwiegend (54 von 60 Patienten) im Stadium T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-Klassifikation). Der Erfolg der Ablation von Restgewebe wurde mittels Radiojod-Ganzkörperszintigraphie und Serum-Thyreoglobulintest 8 \pm 1 Monate nach der Behandlung beurteilt. Alle 28 Patienten (100%), die nach Absetzen der THST behandelt worden waren, und alle 32 Patienten (100%), die nach Verabreichung von Thyrogen behandelt worden waren, zeigten entweder keine sichtbare Aufnahme von Radiojod im Schilddrüsenbett oder die Aufnahme im Schilddrüsenbett lag, sofern sie sichtbar war, bei $< 0,1\%$ der verabreichten Radiojod-Aktivität. Der Erfolg der Ablation von Schilddrüsenrestgewebe wurde auch anhand des Kriteriums des durch thyrogenstimulierten Tg-Serumspiegels von < 2 ng/ml 8 Monate nach der Ablation untersucht, aber nur bei Patienten, die keine störenden Anti-Tg-Antikörper aufwiesen. Anhand des Tg-Kriteriums konnte gezeigt werden, dass bei 18/21 Patienten (86%) in der Gruppe mit Absetzen der THST bzw. bei 23/24 Patienten (96%) in der Gruppe mit Thyrogen-Behandlung Schilddrüsenrestgewebe durch Ablation erfolgreich entfernt wurde.

Nach dem Absetzen des Schilddrüsenhormons war die Lebensqualität signifikant verringert, dagegen wurde sie jedoch bei beiden Thyrotropin-alfa-Dosierungen bei beiden Indikationen stabil gehalten.

An Patienten, die bereits die erste Studie beendet hatten, wurde eine Verlaufskontrollstudie durchgeführt. Daten für 51 Patienten liegen vor. Hauptziel der Verlaufskontrollstudie war die Bestätigung des Status der Ablation von Schilddrüsenrestgewebe durch statische Radiojod-Halsszintigraphie mit Thyrogen-Stimulation

nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,7 Jahren (Bereich 3,4 bis 4,4 Jahre) nach der Radiojod-Ablation. Darüber hinaus wurde ein Thyreoglobulintest mit Thyrogen-Stimulation durchgeführt.

Die Patienten waren noch erfolgreich abladiert, wenn das Szintigramm keine sichtbare Schilddrüsenbettaufnahme zeigte oder wenn eine sichtbare Aufnahme unter 0,1% lag. Bei allen Patienten, die in der ersten Studie als abladiert galten, wurde die Ablation in der Verlaufskontrollstudie bestätigt. Darüber hinaus trat bei keinem Patienten innerhalb der Beobachtungszeit von 3,7 Jahren ein definitives Rezidiv auf. Insgesamt zeigten 48 von 51 Patienten (94%) keine Hinweise auf ein Krebsrezidiv, ein Patient hatte ein mögliches Krebsrezidiv (wobei aber unklar war, ob dieser Patient ein echtes Rezidiv hatte oder ob es sich um einen persistierenden Tumor der regionalen Erkrankung, die zu Beginn der Originalstudie festgestellt wurde, handelte) und bei 2 Patienten war keine Beurteilung möglich.

Zusammenfassend war Thyrogen in der Pivotalstudie und in der Verlaufskontrollstudie dem Absetzen von Schilddrüsenhormonen bei der Erhöhung der TSH-Spiegel zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit Radiojod zur postoperativen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe nicht unterlegen.

In zwei großen prospektiven, randomisierten Studien (HiLo-Studie (Mallick *et al.* 2012) und ESTIMABL1-Studie (Schlumberger *et al.* 2012)) wurden Methoden zur Ablation von Schilddrüsenrestgewebe bei thyreoidektomierten Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom verglichen. In beiden Studien wurden die Patienten in eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert: Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, Absetzen der Schilddrüsenhormone + 30 mCi ¹³¹I oder Absetzen der Schilddrüsenhormone + 100 mCi ¹³¹I. Die Patienten wurden circa 8 Monate später beurteilt. Für die HiLo-Studie wurden 438 Patienten (Tumorstadien T1-T3, Nx, N0 und N1, M0) in 29 Zentren randomisiert. Die Beurteilung durch Radiojod-Ganzkörperzintigraphie und stimulierte Tg-Spiegel (n = 421) ergab Raten einer erfolgreichen Ablation von ca. 86% in allen vier Behandlungsgruppen. Alle 95%-Konfidenzintervalle der Unterschiede liegen innerhalb $\pm 10\%$, was insbesondere auf die Nicht-Unterlegenheit der niedrigen zur hohen Radiojodaktivität hinweist. Untersuchungen von T3- und N1-Patienten zeigten, dass die Rate einer erfolgreichen Ablation in diesen Untergruppen gleichermaßen gut ist wie bei Patienten mit geringerem Risiko. Für die ESTIMABL1-Studie wurden 752 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom mit geringerem Gefährdungsgrad (Tumorstadien pT1 < 1 cm und N1 oder Nx, pT1 > 1 - 2 cm und alle N-Stadien oder pT2 N0, alle M0-Patienten) in 24 Zentren randomisiert. Basierend auf 684 auswertbaren Patienten betrug die durch Halsultraschall und stimulierte Tg-Spiegel ermittelte Rate einer erfolgreichen Ablation 92%, ohne statistische Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

In der ESTIMABL1-Studie wurden 726 (97 %) der ursprünglichen 752 Patienten auf ein Wiederauftreten der Erkrankung nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 5,4 Jahre (0,5 bis 9,2 Jahre).

Die nachfolgenden Tabellen enthalten Langzeitdaten aus der Nachbeobachtungsphase der ESTIMABL1- und HiLo-Studien.

Tabelle 1. Rezidivraten in der ESTIMABL1-Studie bei Patienten, die niedrig oder hoch dosiertes RAI (radioaktives Jod) erhalten haben und zur Vorbereitung Thyrogen verabreicht bekamen oder Schilddrüsenhormone absetzen (thyroid hormone withdrawal, THW)

	Thyrogen (n = 374)	THW (n = 378)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv (5,4 Jahre)	7 (1,9 %)	4 (1,1 %)
RAI mit niedriger Aktivität (1,1 GBq)	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)
RAI mit hoher Aktivität (3,7 GBq)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)

In der HiLo-Studie wurden 434 (99 %) der ursprünglichen 438 Patienten auf ein Wiederauftreten der Erkrankung nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 6,5 Jahre (4,5 bis 7,6 Jahre).

Tabelle 2. Rezidivraten in der HiLo-Studie bei Patienten, die RAI mit niedriger oder hoher Aktivität erhalten haben

	RAI mit niedriger Aktivität (1,1 GBq)	RAI mit hoher Aktivität (3,7 GBq)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv	11	10
Rezidivrate (3 Jahre)	1,5 %	2,1 %
Rezidivrate (5 Jahre)	2,1 %	2,7 %
Rezidivrate (7 Jahre)	5,9 %	7,3 %

HR: 1,10 (95 %-KI 0,47 - 2,59); p = 0,83

Tabelle 3. Rezidivraten in der HiLo-Studie bei Patienten, die zur Vorbereitung einer Ablation Thyrogen verabreicht bekamen oder Schilddrüsenhormone absetzten

	Thyrogen	Absetzen der Schilddrüsenhormone (THW)
Gesamtzahl Patienten mit Rezidiv	13	8
Rezidivrate (3 Jahre)	1,5 %	2,1 %
Rezidivrate (5 Jahre)	2,1 %	2,7 %
Rezidivrate (7 Jahre)	8,3 %	5,0 %

HR: 1,62 (95 %-KI 0,67 - 3,91), p = 0,28

Die Langzeitdaten aus der Nachbeobachtungsphase der ESTIMABL1- und HiLo-Studien bestätigten vergleichbare Ergebnisse für Patienten in allen vier Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend stützen diese Studien die Wirksamkeit niedriger Aktivität von Radiojod in Kombination mit Thyrotropin alfa (mit reduzierter Strahlenexposition). Thyrotropin alfa war dem Schilddrüsenhormonentzug zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit Radiojod zur postoperativen Ablation von Schilddrüsenrestgewebe nicht unterlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Thyrogen wurden an Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von 0,9 mg untersucht. Nach der Injektion betrug der durchschnittliche Höchstwert (C_{max}) 116 ± 38 mU/l und trat ungefähr 13 ± 8 Stunden nach der Verabreichung ein. Die Halbwertszeit betrug 22 ± 9 Stunden. Es wird angenommen, dass Thyrotropin alfa hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden und in geringem Maße über die Leber eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nichtklinischen Daten sind limitiert, deuten aber auf kein spezielles Gefährdungspotenzial für den Menschen durch die Verabreichung von Thyrogen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in derselben Injektion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Es wird empfohlen, die Thyrogen-Lösung innerhalb von drei Stunden zu injizieren.

Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C - 8°C), vor Licht geschützt, gelagert werden. Dabei ist eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflaschen aus klarem Glas (Typ I). Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butylstopfen mit Flip-off-Sicherheitskappe. Jede Durchstechflasche enthält 1,1 mg Thyrotropin alfa. Nach der Rekonstitution mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke wird 1,0 ml Lösung (entsprechend 0,9 mg Thyrogen) entnommen und dem Patienten verabreicht.

Um genügend Volumen für eine genaue Entnahme zur Verfügung zu stellen, enthält jede Durchstechflasche ein Mehrvolumen von 0,2 ml.

Packungsgrößen: 1 oder 2 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden. Pro Injektion ist nur eine Durchstechflasche Thyrogen erforderlich. Jede Durchstechflasche Thyrogen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aseptische Technik anwenden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Thyrogen wird in 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Lösung in der Durchstechflasche vorsichtig mischen, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Die Lösung nicht schütteln. Wenn das Pulver aufgelöst ist, beträgt das Lösungsvolumen in der Durchstechflasche 1,2 ml. Der pH-Wert der Thyrogen-Lösung liegt bei etwa 7,0.

Die Thyrogen-Lösung in der Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung prüfen. Die Thyrogen-Lösung soll eine klare, farblose Lösung sein. Durchstechflaschen, die Fremdpartikel enthalten, getrübt oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden.

1,0 ml der Thyrogen-Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Dies entspricht 0,9 mg Thyrotropin alfa zur Injektion.

Thyrogen enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verbrauchte Lösungen müssen umgehend entsorgt werden. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Thyrogen-Lösung sollte innerhalb von drei Stunden verabreicht werden. Sie bleibt jedoch bis zu 24 Stunden chemisch stabil, wenn sie bei einer Temperatur zwischen 2°C und 8°C im Kühlschrank gelagert wird. Wichtiger Hinweis: Die mikrobiologische Sicherheit hängt von den aseptischen Bedingungen während der Zubereitung der Lösung ab.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung der Zulassung: 09. März 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<http://www.ema.europa.eu>) verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - PACKUNG MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE
UMKARTON - PACKUNG MIT 2 DURCHSTECHFLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thyrogen 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Thyrotropin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 0,9 mg/ml Thyrotropin alfa nach Auflösung in 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumchlorid

Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, entsprechend 2 gleichen Dosen, die in einem Abstand von 24 Stunden zu geben sind.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Injektion

Nur 1 ml entnehmen, da diese Menge 0,9 mg Thyrotropin alfa entspricht.

Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verabreichen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG
VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN
ABFALLMATERIALIEN**

Zur einmaligen Anwendung.
Reste nicht verbrauchter Lösung entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Thyrogen 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Thyrotropin alfa

Intramuskuläre Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Thyrogen 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Thyrotropin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Thyrogen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Thyrogen beachten?
3. Wie ist Thyrogen anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Thyrogen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Thyrogen und wofür wird es angewendet?

Thyrogen enthält den Wirkstoff Thyrotropin alfa. Thyrogen ist menschliches schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH), das in biotechnologischen Verfahren hergestellt wird.

Thyrogen wird zum Nachweis bestimmter Arten von Schilddrüsenkrebs bei Patienten verwendet, die nach einer operativen Entfernung der Schilddrüse mit Schilddrüsenhormonen behandelt werden. Eine Wirkung ist, dass es Schilddrüsenrestgewebe zur Aufnahme von Jod stimuliert, was für die Radiojod-Szintigraphie wichtig ist. Es stimuliert auch die Produktion von Thyreoglobulin und Schilddrüsenhormonen, sofern noch Schilddrüsengewebe vorhanden ist. Diese Hormone können in Ihrem Blut bestimmt werden.

Thyrogen wird auch zusammen mit einer Radiojod-Behandlung zur Eliminierung (Ablation) des Schilddrüsenrestgewebes nach chirurgischer Entfernung der Schilddrüse (Rest) bei Patienten, bei denen keine Hinweise auf Fernmetastasen des Schilddrüsenkarzinoms vorliegen und die Schilddrüsenhormone einnehmen, verwendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Thyrogen beachten?

Thyrogen darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) von Rindern oder Menschen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Thyrogen bei Ihnen angewendet wird,

- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben, die eine Dialyse erforderlich macht. Der Arzt legt dann die zu verabreichende Thyrogen-Dosis fest, weil das Risiko für Kopfschmerzen und Übelkeit in diesem Fall erhöht ist.
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Der Arzt legt dann die zu verabreichende Menge an Radiojod fest.
- wenn Sie eine eingeschränkte Leberfunktion haben; Thyrogen darf trotzdem angewendet werden.

Auswirkung auf das Tumorwachstum

Bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde während des Absetzens von Schilddrüsenhormonen für diagnostische Verfahren über Tumorwachstum berichtet. Man ging davon aus, dass dies in Zusammenhang mit dem über längere Zeit erhöhten Spiegel an schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) stand. Es ist möglich, dass auch Thyrogen ein Tumorwachstum bewirkt. In klinischen Studien wurde dies allerdings nicht beobachtet.

Aufgrund der erhöhten TSH-Spiegel nach Thyrogen-Gabe kann es bei Patienten mit Metastasen zu lokalen Schwellungen oder Blutungen an der Stelle dieser Metastasen kommen, die größer werden können. Wenn sich die Metastasen in engen und begrenzten Arealen des Körpers befinden, z. B. intrazerebral (im Gehirn) oder im Rückenmark, können bei den Patienten Symptome, wie beispielsweise eine Hemiparese (inkomplette Lähmung einer Körperseite), Atemprobleme oder Sehstörungen akut auftreten.

Ihr Arzt entscheidet, ob Sie einer bestimmten Patientengruppe angehören, für die eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden sollte (beispielsweise Patienten mit Metastasen im Gehirn oder Rückenmark). Wenden Sie sich bitte bei Bedenken an Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung bei Kindern sollte Thyrogen bei Kindern nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Wenn Ihre Schilddrüse nicht vollständig entfernt wurde und Sie auch an einer Herzkrankheit leiden, wird Ihr Arzt Ihnen helfen, zu entscheiden, ob Ihnen Thyrogen verabreicht werden sollte.

Anwendung von Thyrogen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wechselwirkungen zwischen Thyrogen und den Schilddrüsenhormonen, die Sie eventuell einnehmen, sind nicht bekannt.

Ihr Arzt bestimmt unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Sie weiterhin Schilddrüsenhormone einnehmen, die erforderliche Aktivität Radiojod, die für die Radiojod-Szintigraphie benötigt wird.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Thyrogen darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Thyrogen darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden. Das Stillen sollte erst nach vorheriger Beratung durch Ihren Arzt wiederaufgenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Patienten können sich nach Anwendung von Thyrogen schwindelig fühlen oder Kopfschmerzen haben; dies könnte die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Thyrogen enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Thyrogen anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal injiziert.

Ihre Therapie muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Schilddrüsenkrebs besitzt. Das Thyrogen-Pulver muss in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden. Pro Injektion ist nur eine Durchstechflasche Thyrogen erforderlich. Thyrogen sollte nur in den Gesäßmuskel injiziert werden. Die Thyrogen-Lösung darf unter keinen Umständen intravenös gegeben werden. Thyrogen darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Injektion gemischt werden.

Die empfohlene Dosis von Thyrogen beträgt zwei Dosen im Abstand von 24 Stunden. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal injiziert 1,0 ml der Thyrogen-Lösung.

Zur Durchführung einer Radiojod-Szintigraphie oder -Ablation verabreicht Ihr Arzt das Radiojod 24 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion.

Eine diagnostische Szintigraphie soll 48 bis 72 Stunden nach Verabreichung von Radiojod (72 bis 96 Stunden nach der letzten Injektion von Thyrogen) durchgeführt werden.

Nach der Behandlung kann die Szintigraphie einige Tage hinausgezögert werden, damit die Hintergrund-Radioaktivität nachlassen kann.

Für einen Serum-Thyreoglobulintest (Tg) entnimmt Ihr Arzt oder das Pflegepersonal 72 Stunden nach der letzten Thyrogen-Injektion eine Serumprobe.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob Ihrem Kind Thyrogen gegeben werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von Thyrogen erhalten haben, als Sie sollten

Patienten, die versehentlich zu viel Thyrogen erhielten, haben über Übelkeit, Schwächegefühl, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen und Hitzewallungen berichtet.

Im Falle einer Überdosierung wird die Aufrechterhaltung und Sicherung des Flüssigkeitsgleichgewichts empfohlen. Eine Gabe von Arzneimitteln gegen Übelkeit kann zudem in Erwägung gezogen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Unter Thyrogen-Behandlung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erbrechen
- Müdigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Schwächegefühl

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hitzegefühl
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Ausschlag
- grippeartige Symptome
- Fieber
- Schüttelfrost
- Rückenschmerzen
- Durchfall
- Prickeln oder Kribbeln (Parästhesien)
- Nackenschmerzen
- Verlust des Geschmacksinns (Ageusie)
- Veränderung des Geschmacksinns (Dysgeusie)
- Grippe

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

- Schwellung des Tumors
- Schmerzen (einschließlich Schmerzen an der Stelle der Metastasen [sekundäre Krebswucherungen])
- Zittern
- Schlaganfall
- Herzklopfen
- Hitzewallungen
- Kurzatmigkeit
- Juckreiz (Pruritus)
- sehr starkes Schwitzen
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle (inklusive Rötung, Beschwerden, Juckreiz, lokaler Schmerzen oder stechender Schmerzen und juckenden Ausschlags)
- niedriger TSH-Spiegel
- Hypersensitivität (allergische Reaktionen). Diese Reaktionen umfassen Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz, Hitzewallungen, Atemschwierigkeiten und Ausschlag.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Verabreichung von Thyrogen an Patienten, deren Schilddrüse nicht oder nicht vollständig entfernt wurde, eine **Hyperthyreose** (erhöhte Schilddrüsenaktivität) oder **Vorhofflimmern** berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Thyrogen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“/ „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Es wird empfohlen, die Thyrogen-Injektionslösung innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution zu injizieren.

Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C), vor Licht geschützt, gelagert werden. Dabei ist eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Fremdpartikel, Trübung oder Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Thyrogen enthält

- Der Wirkstoff ist Thyrotropin alfa.

Jede Durchstechflasche enthält 0,9 mg/ml Thyrotropin alfa nach Auflösung in 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke. Nur 1 ml entnehmen, da diese Menge 0,9 mg Thyrotropin alfa entspricht.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumchlorid.

Thyrogen enthält Natrium, siehe Abschnitt 2.

Wie Thyrogen aussieht und Inhalt der Packung

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver.

Packungsgrößen: 1 und 2 Durchstechflaschen Thyrogen pro Umlkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankreich

Hersteller:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die empfohlene Dosierung besteht aus zwei Dosen 0,9 mg Thyrotropin alfa, die in einem Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreicht werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Aseptische Technik anwenden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Thyrogen wird in 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Lösung in der Durchstechflasche vorsichtig mischen, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Die Lösung nicht schütteln. Wenn das Pulver aufgelöst ist, beträgt das Lösungsvolumen in der Durchstechflasche 1,2 ml. Der pH-Wert der Thyrogen-Lösung liegt bei etwa 7,0.

Die Thyrogen-Lösung in der Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung prüfen. Die Thyrogen-Lösung soll eine klare, farblose Lösung sein. Durchstechflaschen, die Fremdpartikel enthalten, getrübt oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden.

1,0 ml der Thyrogen-Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Dies entspricht 0,9 mg Thyrotropin alfa zur Injektion.

Thyrogen enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verbrauchte Lösungen müssen umgehend entsorgt werden. Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung innerhalb von drei Stunden verabreicht werden. Die rekonstituierte Lösung kann unter Lichtausschluss im Kühlschrank (2°C - 8°C) bis zu 24 Stunden gelagert werden. Dabie ist eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

Wichtiger Hinweis: Die mikrobiologische Sicherheit hängt von den aseptischen Bedingungen während der Zubereitung der Lösung ab.