BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thyrogen 0,9 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska Thyrogen innehåller nominellt 0,9 mg tyreotropin alfa. Efter rekonstituering innehåller varje flaska Thyrogen 0,9 mg tyreotropin alfa per 1,0 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning
Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thyrogen är indicerat att användas i samband med bestämning av tyreoglobulin (Tg) i serum med eller utan radiojodskintigrafi i syfte att påvisa rester av tyreoideavävnad och högt differentierad tyreoideacancer, hos patienter som genomgått tyreoidektomi och som får hormonsuppressionsbehandling (THST).

Lågriskpatienter med högt differentierat tyreoideakarcinom som inte har detekterbara nivåer av Tg i serum vid THST och som inte svarar med Tg-stegring på rekombinant humant TSH, kan följas upp genom analys av Tg-nivåer efter stimulering med rekombinant humant TSH.

Thyrogen är indicerat som preterapeutisk stimulering i kombination med mellan 30 millicurie (mCi) (1,1 GBq) till 100 mCi (3,7 GBq) radiojod för ablation av rester av tyreoideavävnad hos patienter som genomgått en nästan total eller total tyreoidektomi på grund av högt differentierad tyreoideacancer och som ej uppvisar tecken på fjärrmetastaser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall övervakas av läkare med expertis inom cancer i sköldkörteln.

<u>Dosering</u>
Den rekommenderade dosregimen är två doser om 0,9 mg tyreotropin alfa som tillförs med 24 timmars intervall via intramuskulär injektion.

Pediatrisk population
Eftersom det saknas data om användningen av Thyrogen hos barn, så skall Thyrogen ges till barn endast i undantagsfall.

Äldre
Resultat från kontrollerade prövningar tyder inte på någon skillnad mellan vuxna patienter under 65 år och patienter över 65 år vad gäller säkerheten och effekten av Thyrogen, när Thyrogen används i diagnostiska syften.

Det krävs ingen dosjustering för äldre (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion
Information från uppföljning efter godkännande för försäljning, liksom publicerad information, tyder på att Thyrogen utsöndras signifikant långsammare hos dialysberoende patienter med terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD), vilket resulterar i förlängd förhöjning av nivåerna av TSH (tyreoideastimulerande hormon) i flera dagar efter behandling. Detta kan leda till ökad risk för huvudvärk och illamående. Det saknas studier av alternativa dosscheman för Thyrogen hos patienter med ESRD som skulle kunna vägleda dosreduktion i denna population.

Hos patienter med signifikant njursvikt måste radiojodets aktivitet väljas noga av specialistläkaren inom nukleärmedicin.

Användningen av Thyrogen till patienter med reducerad leverfunktion kräver inga speciella beaktanden.

Administreringssätt
Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor administreras 1,0 ml lösning (0,9 mg tyreotropin alfa) via intramuskulär injektion i skinkan. För anvisningar om rekonstituering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Vid radiojodskintigrafi eller avlägsnande skall administreringen av radiojod ske 24 timmar efter den sista Thyrogen-injektionen. Diagnostisk skintigrafi skall utföras 48 till 72 timmar efter administrering av radiojod, medan skintigrafi efter ablation kan fördröjas ett par dagar extra så att bakgrundsaktiviteten hinner gå ned.

Vid diagnostiska uppföljande tester av tyreoglobulin (Tg) i serum skall serumprovet tas 72 timmar efter den sista injektionen av Thyrogen. Användning av Thyrogen tillsammans med Tg-testning i uppföljning efter tyreoidektomi av patienter med väl differentierad cancer i sköldkörteln skall utföras i enlighet med officiella riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot bovint eller humant tyreoideastimulerande hormon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namn och batchnummer på den administrerade produkten tydligt registreras.
Thyrogen får inte administreras intravenöst.

När Thyrogen används som ett alternativ till utsättning av tyreoideahormon, ger kombinationen av helkroppsskintigrafi (whole body scintigraphy, WBS) och Tg-prover efter administrering av Thyrogen den högsta sensitiviteten för att påvisa rester av tyroideavävnad eller cancer. Falskt negativa resultat kan förekomma med Thyrogen. Om stark misstanke om metastatisk sjukdom kvarstår, bör man överväga bekräftande WBS- och Tg-prov efter utsättning av tyroideahormon.

Förekomsten av Tg-autoantikroppar (TgAb) kan förväntas hos 18–40% av patienterna med differentierad tyreoideacancer och kan orsaka falskt negativa mätningar av Tg i serum. Därför behövs analyser av både TgAb och Tg.

Man bör göra en noggrann utvärdering av förhållandet risk-nytta för Thyrogen-administrering till äldre högriskpatienter som har en hjärtsjukdom (t.ex. hjärtklaffssjukdom, kardiomyopati, koronarartärsjukdom och tidigare eller nuvarande takyarytmi inklusive förmaksflimmer) och inte har fått sköldkörteln bortopererad.

Thyrogen orsakar en övergående men signifikant ökning av serumkoncentrationen av tyreoideahormon när det ges till patienter som fortfarande har avsevärda mängder tyreoideavävnad *in situ*. Därför krävs en noggrann utvärdering av individuell nytta-risk för patienter med signifikant kvarvarande tyreoideavävnad.

Effekt på tumörväxt och/eller storlek:
Hos patienter med tyreoideacancer har flera fall av stimulering av tumörväxt som rapporterats i samband med utsättning av tyreoideahormonbehandling för genomförande av diagnostiska åtgärder tillskrivits den åtföljande långvariga förhöjningen av nivån av TSH.
Det finns en teoretisk möjlighet att Thyrogen i likhet med tyreoideahormon-borttagning kan leda till stimulerad tumörtillväxt. I kliniska prövningar med tyreotropin alfa, vilket ger upphov till en kortvarig höjning av TSH-nivån, har inget fall av tumörväxt rapporterats.

På grund av förhöjda TSH-nivåer efter administrering av Thyrogen kan sköldkörtelcancerpatienter med metastaser, särskilt i begränsade utrymmen såsom hjärna, ryggmärg och ögonhåla eller sjukdom som infiltrerar halsen, drabbas av lokalt ödem eller fokal blödning på den plats där metastaserna sitter, vilket resulterar i ökad tumörstorlek. Detta kan leda till olika akuta symtom beroende på vävnadens anatomiska belägenhet, t.ex. har hemiplegi, hemipares och synförlust rapporterats hos patienter med CNS-metastaser. Larynxödem, andnöd som kräver trakeotomi, samt smärta vid metastasstället har också rapporterats efter Thyrogen-administrering. Det rekommenderas att förbehandling med kortikosteroider övervägs för patienter hos vilka en lokal tumörtillväxt skulle kunna riskera att skada vitala anatomiska strukturer.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats mellan Thyrogen och tyreoideahormonerna trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4), då de tillförts samtidigt.

Användningen av Thyrogen möjliggör radiojodskintigrafi medan patienterna hålls eutyreoida med suppressionsbehandling med tyorideahormon. Data beträffande radiojods kinetik visar att

radiojodclearance är ca 50% större vid eutyreoidism än vid hypotyreoidism, då njurfunktionen är nedsatt, vilket resulterar i minskad radiojodretention i kroppen vid tiden för skintigrafin. Detta förhållande bör tas med i beräkningen då man väljer vilken radiojodaktivitet som skall användas vid radiojodskintigrafin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Thyrogen.

Det är inte känt om Thyrogen kan orsaka fosterskador när det ges till gravida eller om Thyrogen kan påverka reproduktionsförmågan.

Thyrogen i kombination med diagnostisk helkroppsskintigrafi med radiojod är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3) på grund av att fostret skulle utsättas för en hög dos radioaktivitet.

Amning
Det är okänt om tyreotropin alfa / metaboliter utsöndras i modersmjölk hos människa. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Thyrogen ska inte användas under amning.

Fertilitet
Det är okänt om Thyrogen kan påverka fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Thyrogen kan minska förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, eftersom yrsel och huvudvärk har rapporterats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De biverkningarna som rapporterats flest antal gånger är illamående och huvudvärk, vilka uppkommer hos ungefär 11% respektive 6% av patienterna.

Lista med biverkningar i tabellform
Biverkningarna som anges i tabellen är dels biverkningar från de sex prospektiva kliniska prövningarna (N=481) och dels de som rapporterats efter att Thyrogen godkänts för försäljning.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensområdena är uppdelade enligt följande: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, <1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer			influensa	
Neoplasier; benigna,				tumörsvullnad,

maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				metastassmärta
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, huvudvärk	ageusi, dysgeusi, parestesier	stroke, tremor
Hjärtat				hjärtklappning
Blodkärl				värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				dyspné
Magtarmkanalen	illamående	kräkningar	diarré	
Hud och subkutan vävnad			urtikaria, utslag	klåda, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv			nacksmärta, ryggvärk	artralgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, kraftlöshet	influensaliknande symtom, feber, frossa, värmekänsla	allmänt obehag, smärta, klåda, utslag och urtikaria vid injektionsstället
Undersökningar				sänkning av TSH

Beskrivning av utvalda biverkningar
Mycket sällsynta fall av hypertyreoidism eller förmaksflimmer har observerats när Thyrogen 0,9 mg administrerats till patienter med antingen partiell eller fullständig sköldkörtel.

Manifestationer av överkänslighet har rapporterats i mindre vanliga fall både under kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Dessa reaktioner bestod av urtikaria, utslag, klåda, vallningar samt tecken och symtom från andningsvägarna.

I kliniska prövningar som omfattade 481 patienter har ingen patient utvecklat antikroppar mot tyreotropin alfa, varken efter enstaka eller upprepad begränsad (27 patienter) användning av produkten. Att utföra TSH-analyser efter administrering av Thyrogen rekommenderas inte. Uppträdande av antikroppar som skulle kunna störa endogena TSH-analyser, som utförs under regelbundna uppföljningar, kan inte uteslutas.

Förstoring av kvarvarande tyreoideavävnad eller metastaser kan uppkomma efter behandling med Thyrogen. Det kan leda till akuta symtom, vilka beror på var i anatomin vävnaden sitter. Exempelvis har hemiplegi, hemipares eller förlust av synen förekommit hos patienter med metastaser i CNS. Larynxödem, andnöd som kräver trakeotomi, samt smärta vid metastasstället har också rapporterats efter Thyrogen-administrering. Det rekommenderas att förbehandling med kortikosteroider övervägs för patienter hos vilka en lokal tumörtillväxt skulle kunna riskera att skada vitala anatomiska strukturer.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Data om dosering över den rekommenderade dosen är begränsade till kliniska studier och ett särskilt behandlingsprogram. Tre patienter i kliniska försök, och en patient i specialbehandlingsprogrammet upplevde symptom efter att ha fått högre doser av Thyrogen än de rekommenderade. Två patienter drabbades av illamående efter en dos på 2,7 mg IM, och för en av dessa patienter åtföljdes illamåendet även av svaghet, yrsel och huvudvärk. Den tredje patienten upplevde illamående, kräkningar och värmevallningar efter en dos på 3,6 mg IM. I specialbehandlingsprogrammet fick en 77-årig patient med metastaserad sköldkörtelcancer som inte var tyreoidektomiserad (thyroidectomized) 4 doser av Thyrogen 0,9 mg under 6 dagar. Patienten fick förmaksflimmer, hjärtdekompensation och dödlig myokardinfarkt 2 dagar senare.

Ytterligare en patient som ingick i ett kliniskt försök upplevde symptom efter att ha tillförts Thyrogen intravenöst. Denna patient fick 0,3 mg Thyrogen som en enda intravenös (IV) bolusdos och upplevde 15 minuter senare svåra kräkningar, illamående, svettningar, hypotension och takykardi.

En tänkbar behandling i fall av överdosering kan vara att återställa vätskebalansen. Även administrering av antiemetikum kan övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, Hypofysframlobens hormoner samt analoger, ATC-kod H01AB01

Verkningsmekanism
Tyreotropin alfa (rekombinant humant tyreoideastimulerande hormon) är ett heterodimeriskt glykoprotein, framställt med rekombinant DNA-teknik. Det består av två subenheter, som hålls samman av en icke-kovalent bindning. Det komplementära DNA:t (cDNA) kodar för en alfaenhet på 92 aminosyrarester, som innehåller två N-bundna glykosyleringsställen och en betaenhet med 118 aminosyrarester som innehåller ett N-bundet glykosyleringsställe. Dess biokemiska egenskaper är jämförbara med de biokemiska egenskaperna hos naturligt humant tyreoideastimulerande hormon (TSH). Bindningen av tyreotropin alfa till TSH-receptorerna på tyreoideaepitelceller stimulerar upptag och organifiering av jod, samt syntes och frisättning av tyreoglobulin, trijodtyronin (T_3) och tyroxin (T_4).

Patienter med högt differentierad tyreoideacancer genomgår en i det närmaste total eller total tyreoidektomi. För att på optimalt sätt kunna diagnostisera rester av tyreoid vävnad eller cancer, antingen genom radiojodskintigrafi eller tyreoglobulintest, och för radiojodbehandling av tyreoid restvävnad krävs en hög nivå av TSH i serum för att stimulera upptaget av radiojod och/eller frisättningen av tyreoglobulin. Det tillvägagångssätt som använts som standard för att åstadkomma höjda TSH-nivåer har varit att sätta ut suppressionsbehandlingen av tyreoideahormon (THST), vilket vanligtvis medför att patienterna upplever symtom på hypotyreoidism. Då man använder Thyrogen, åstadkommer man den TSH-stimulering som är nödvändig för radiojodupptaget och frisättningen av tyreoglobulin medan patienterna hålls eutyreoida med THST. På så sätt undviker man den morbiditet som hör ihop med hypotyreoidism.

Klinisk effekt och säkerhet

Diagnostiskt bruk

Ändamålsenligheten och säkerheten med att använda Thyrogen vid radiojodskintigrafi tillsammans med test av tyreoglobulin i serum, i syfte att diagnostisera rester av tyreoideavävnad och cancer, har visats i två studier. I den ena studien undersöktes två doseringsregimer: 0,9 mg intramuskulärt i två doser med 24 timmars intervall (0,9 mg x 2) och 0,9 mg intramuskulärt i tre doser med 72 timmars intervall (0,9 mg x 3). Båda doseringsregimerna var effektiva och skilde sig inte statistiskt från utsättning av tyreoideahormon avseende stimulering av upptaget av radiojod för skintigrafi. Båda doseringsregimerna förbättrade känslighet, precision och negativa prediktiva värden för Thyrogen-stimulerat tyreoglobulin, ensamt eller i kombination med radiojodskintigrafi, i jämförelse med testning utförd medan patienterna fortfarande behandlades med tyreoideahormoner.

I kliniska prövningar, inriktade på att påvisa rester av tyreoideavävnad eller cancer hos tyreoidektomerade patienter där man använde ett tyreoglobulinassay med en undre detektionsgräns på 0,5 ng/ml, motsvarade Thyrogen-stimulerade tyreoglobulinnivåer på 3 ng/ml, 2 ng/ml och 1 ng/ml tyreoglobulinnivåerna på 10 ng/ml, 5 ng/ml respektive 2 ng/ml, som erhållits efter utsättning av tyreoideahormoner.
I dessa prövningar konstaterades att användningen av tyreoglobulinprov efter Thyrogen hade högre sensitivitet än tyreoglobulinprov under TSHT. I en fas III-prövning med 164 patienter kunde man påvisa vävnad av tyriodeaursprung på en nivå mellan 73 och 87% efter ett Thyrogen tyreoglobulinprov. Motsvarande nivå vid användning av tyreoglobulin under THST var 42-62% för samma brytvärden och jämförbara referensvärden.
Metastassjukdom bekräftades med en skintigrafiundersökning efter behandlingen eller med lymfkörtelbiopsi hos 35 patienter. Thyrogen-stimulerade tyreoglobulinnivåer översteg 2 ng/ml hos samtliga 35 patienter, medan tyreoglobulin på THST översteg 2 ng/ml hos 79% av dessa patienter.

Preterapeutisk stimulering

I en jämförande studie där 60 utvärderingsbara patienter ingick, var andelen lyckade ablationer av tyreoidearester med 100 mCi/3,7 GBq (± 10%) radiojod hos patienter med tyreoideacancer som genomgått tyreoidektomi jämförbara hos patienter som behandlats efter utsättning av tyroideahormon kontra patienter som behandlats efter administrering av Thyrogen. De patienter som ingick i studien var vuxna (>18 år), med nyligen diagnostiserat differentierat papillärt eller follikulärt tyreoideakarcinom, inklusive en papillär-follikulärvariant, i huvudsak (54 av 60) betecknad som T1-T2, N0-N1, M0 (enligt TNM –klassifikationen). Framgången för avlägsnandet av restvävnad bedömdes med radiojodskintigrafi och med serumtyreoglobulinanalys 8 ± 1månader efter behandling. Samtliga 28 patienter (100%) som behandlats efter utsättning av THST och samtliga 32 patienter (100%) som behandlats efter Thyrogen-administrering hade antingen inget synligt upptag av radiojod i den tyreoida bädden eller, om synligt, var upptaget i den tyreoida bädden <0,1% av den administrerade dosen av radiojod. Framgången för avlägsnandet av tyreoid restvävnad bedömdes även med kriteriet Thyrogen-stimulerad serum-Tg-nivå <2 ng/ml 8 månader efter ablation, men endast hos patienter som var negativa beträffande interfererande anti-Tg-antikroppar. Med användning av detta Tg-kriterium hade tyreoid restvävnad avlägsnats framgångsrikt på 18/21 patienter (86%) i THST-utsättningsgruppen respektive på 23/24 patienter (96%) i Thyrogen-behandlingsgruppen.

Livskvaliteten minskade signifikant efter utsättning av tyreoideahormoner, men bibehölls vid båda indikationerna då Thyrogen användes, oavsett vilken av doseringsregimerna som valdes.

En uppföljningsstudie, med tillgängliga data på 51 patienter, utfördes på patienter som tidigare slutfört den inledande studien. Huvudsyftet med uppföljningsstudien var att bekräfta status för ablation av tyreoidearester med Thyrogen-stimulerad statisk halsskintigrafi med radiojod efter en medianuppföljning på 3,7 år (intervall 3,4 till 4,4 år) efter radiojodablation. Även Thyrogen-stimulerad tyreoglobulintestning utfördes.

Patienternas ablationer betraktades fortfarande som framgångsrika om det inte fanns något synligt upptag i den tyreoida bädden på skintigrafin, eller att upptaget understeg 0,1% om det var synligt. Alla patienter vilkas restvävnad betraktades som avlägsnad i den inledande studien fick denna bedömning bekräftad i uppföljningsstudien. Dessutom hade ingen patient något definitivt återfall under de 3,7 årens uppföljning. Totalt sett hade 48/51 patienter (94%) ingen evidens för canceråterfall, 1 patient hade möjligt canceråterfall (även om det var oklart om denna patient hade ett äkta återfall eller kvarvarande tumör från den regionala sjukdomen som noterades vid den ursprungliga studiens början), och 2 patienter kunde inte bedömas.

Sammanfattningsvis, i huvudstudien och dess uppföljningsstudie, var Thyrogen inte underlägset utsättning av tyreoideahormon avseende höjning av TSH-nivåerna för preterapeutisk stimulering i kombination med radiojod för postkirurgisk ablation av rester av tyreoid vävnad.

Två större prospektiva randomiserade studier, HiLo-studien (Mallick) och ESTIMABL1-studien (Schlumberger) jämförde metoder för ablation av tyreoidearester hos patienter med differentierad tyreoideacancer som hade genomgått tyreoidektomi. I båda studierna randomiserades patienterna till 1 av 4 behandlingsgrupper: Thyrogen + 30 mCi ^{131}-I, Thyrogen + 100 mCi ^{131}-I, utsättning av tyreoideahormoner + 30 mCi ^{131}-I eller utsättning av tyreoideahormoner + 100 mCi ^{131}-I. Patienterna utvärderades cirka 8 månader senare. I HiLo-studien randomiserades 438 patienter (tumörstadium T1-T3, Nx, N0 och N1, M0) vid 29 center. Enligt utvärderingen som gjordes med radiojodskintigrafi och stimulerade Tg-nivåer (n = 421) var behandlingen med ablation framgångsrik hos cirka 86% i alla fyra behandlingsgrupperna. Samtliga 95%-iga konfidensintervall avseende skillnaderna höll sig inom ± 10 procentenheter, vilket särskilt tyder på att låg till hög radiojodaktivitet inte visar ”non-inferiority”. . Analyser av T3-patienter och N1-patienter visade att behandlingen med ablation var lika framgångsrik hos dessa subgrupper som hos patienter med lägre risk. I ESTIMABL1-studien randomiserades 752 lågriskpatienter med tyreoideacancer (tumörstadium pT1 < 1 cm och N1 eller Nx, pT1 >1–2 cm och alla N-stadier, eller pT2 N0, alla M0-patienter) vid 24 center. Baserat på 684 patienter som kunde utvärderas med ultraljud av halsen och stimulerade Tg-nivåer uppnådde 92% framgångsrikt ablation, utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan de fyra grupperna.

I ESTIMABL1-studien följdes 726 (97%) av de ursprungliga 752 patienterna för återkommande sjukdom. Median uppföljningen var 5,4 år (0,5 till 9,2 år).

Tabellerna nedan ger långsiktiga uppföljningsuppgifter för ESTIMABL1 och HiLo-studierna.

Tabell 1. ESTIMABL1-studiens återfallsfrekvens hos patienter som fick låg eller hög dos RAI och de som förbereddes med Thyrogen eller THW

	Thyrogen (N=374)	THW (N=378)
Totalt antal patienter med återfall (5,4 år)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Låg aktivitet RAI (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Hög aktivitet RAI (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

I HiLo-studien följdes 434 (99%) av de ursprungliga 438 patienterna för sjukdomsåterfall. Median uppföljningen var 6,5 år (4,5 till 7,6 år).

Tabell 2. HiLo-studiens återfallsfrekvens hos patienter som fick låg eller hög dos aktivitet RAI

	Låg aktivitet RAI (1,1 GBq)	Hög aktivitet RAI (3,7 GBq)
Totalt antal patienter med återfall	11	10
Återfallsfrekvens (3 år)	1,5%	2,1%
Återfallsfrekvens (5 år)	2,1%	2,7%
Återfallsfrekvens (7 år)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabell 3. HiLo-studiens återfallsfrekvens hos patienter som förbereddes för ablation med Thyrogen eller utsättning av tyreoideahormon

	Thyrogen	Utsättning av tyreoideahormon (THW)
Totalt antal patienter med återfall	13	8
Återfallsfrekvens (3 år)	1,5%	2,1%
Återfallsfrekvens (5 år)	2,1%	2,7%
Återfallsfrekvens (7 år)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91], p=0,28

De långsiktiga uppföljningsdata i ESTIMABL1 och HiLo bekräftade liknande resultat för patienter i alla fyra behandlingsgrupperna.

Sammanfattningsvis stöder dessa studier effekten avlåg radiojodaktivitet plus Thyrogen(med reducerad strålningsexponering). Thyrogen visade ”non-inferiority” till tyreoidhormonutsättning avseende preterapeutisk stimulering i kombination med radiojod för postkirurgisk ablation av rester av tyreoideavävnad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Thyrogens farmakokinetik undersöktes hos patienter med högt differentierad tyreoideacancer efter en intramuskulär injektion på 0,9 mg. Efter injektionen var medelvärdet för det högsta uppmätta nivån (C_{max}) 116 ± 38mU/l, vilket inträffade ungefär 13 ± 8 timmar efter att preparatet tillförts. Halveringstiden för eliminering var 22 ± 9 timmar. Den främsta elimineringsvägen för tyreotropin alfa tros vara renal och i mindre utsträckning hepatisk.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data är begränsade, men har inte visat på några speciella risker för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumfosfat, monobasiskt, monohydrat
Natriumfosfat, dibasiskt, heptahydrat
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte administreras blandat med andra läkemedel i samma injektion.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor
3 år

Hållbarhet efter beredning
Det rekommenderas att Thyrogenlösningen injiceras inom tre timmar.
Den rekonstituerade lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C), förutsatt att den är skyddad mot ljus och att mikrobiell kontaminering undviks.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Thyrogen levereras i genomskinliga 5 ml glasflaskor av typ I. Förslutningen består av en silikoniserad butylpropp, med ett petsäkert, avdragbart lock. Varje Thyrogenflaska innehåller 1,1 mg tyreotropin alfa. Efter rekonstituering med 1,2 ml vatten för injektion dras 1,0 ml lösning upp (likvärdigt med 0,9 mg Thyrogen) och administreras till patienten.

För att ge tillräcklig volym för exakt dispensering är varje Thyrogenflaska avpassad för att innehålla 0,2 ml extra.

Förpackningsstorlek: En eller två injektionsflaskor per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Pulvret till injektionsvätska, lösning måste rekonstitueras med vatten för injektionsvätskor. Endast en flaska Thyrogen behövs per injektion. Varje Thyrogenflaska är enbart avsedd för engångsbruk.

Använd aseptisk teknik

Tillsätt 1,2 ml vatten för injektionsvätskor till Thyrogen-pulvret i flaskan. Virvla runt flaskans innehåll försiktigt tills allt material lösts upp. Skaka inte lösningen. När pulvret är upplöst är den totala volymen i injektionsflaskan 1,2 ml. Thyrogen-lösningens pH-värde är cirka 7,0.

Kontrollera att Thyrogen-lösningen i flaskan inte innehåller främmande partiklar eller är missfärgad. Thyrogen-lösningen skall vara klar och färglös. Använd inte injektionsflaskor där lösningen innehåller främmande partiklar, är grumlig eller missfärgad.

Dra upp 1,0 ml av Thyrogen-lösningen från injektionsflaskan med produkten. Detta motsvarar 0,9 mg tyreotropin alfa som skall injiceras.

Thyrogen innehåller inte konserveringsmedel. Eventuell oanvänd lösning skall kasseras omedelbart.
Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Thyrogenlösningen skall injiceras inom tre timmar. Den förblir dock kemiskt stabil i upp till 24 timmar om den förvaras i kylskåp (mellan 2°C och 8°C). Det är viktigt att notera att den mikrobiologiska säkerheten förutsätter att lösningen bereds under aseptiska förhållanden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED 1 INJEKTIONSFLASKA)
YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED 2 INJEKTIONSFLASKOR)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thyrogen 0,9 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Tyreotropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 0,9 mg/ml tyreotropin alfa vid rekonstituering med 1,2 ml vatten för injektion.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Mannitol
Natriumfosfat, monobasiskt, monohydrat
Natriumfosfat, dibasiskt, heptahydrat
Natriumklorid
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning motsvarande 2 doser som skall administreras med 24 timmars intervall

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intramuskulär injektion.
Endast 1ml skall dras upp motsvarande 0,9 mg tyreotropin alfa.
Administreras inom 3 timmar efter rekonstituering.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk.
Oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

(INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Thyrogen 0,9 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Tyreotropin alfa
Intramuskulär användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Sanofi Winthrop Industrie- NL

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Thyrogen 0,9 mg pulver till injektionsvätska, lösning.
Tyreotropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Thyrogen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Thyrogen
3. Hur du använder Thyrogen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Thyrogen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Thyrogen är och vad det används för
Thyrogen innehåller den aktiva substansen tyreotropin alfa. Thyrogen är ett humant sköldkörtelstimulerande (tyreoideastimulerande) hormon (TSH) som tillverkas med bioteknikprocesser.

Thyrogen används för att påvisa vissa typer av sköldkörtelcancer hos patienter som fått sköldkörteln bortopererad och som tar sköldkörtelhormoner. En av effekterna är att det stimulerar eventuell kvarvarande sköldkörtelvävnad till att ta upp jod vilket är viktigt för radiojodskintigrafi. Det stimulerar också produktionen av tyreoglobulin och sköldkörtelhormoner om det finns någon thyreoideavävnad kvar. Dessa hormoner kan mätas i blodet.

Thyrogen används även tillsammans med radiojodbehandling för att avlägsna (ablatera) sköldkörtelvävnaden som lämnas kvar (rest) sedan sköldkörteln opererats bort hos patienter som inte har sekundär tumörtillväxt (metastaser) och som tar sköldkörtelhormon.

2. Vad du behöver veta innan du använder Thyrogen

Använd inte Thyrogen
- om du är allergisk mot bovint (från kor) eller humant sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Thyrogen

- om du har en njursjukdom som måste behandlas med dialys, så att läkaren kan bestämma hur mycket Thyrogen du kan få eftersom du kan löpa en större risk att få huvudvärk och illamående.
- om du har nedsatt njurfunktion, så att läkaren kan bestämma hur mycket radiojod du kan få.
- om du har nedsatt leverfunktion. Du bör ändå kunna få Thyrogen.

Effekt på tumörtillväxt
Hos patienter med sköldkörtelcancer har tumörtillväxt rapporterats under utsättning av tyreoideahormoner för diagnostiska procedurer. Detta ansågs vara relaterat till de förhöjda nivåerna av tyreoideastimulerande hormon (TSH) under en längre tid. Det är möjligt att även Thyrogen kan ge upphov till tumörtillväxt. Detta har inte setts i kliniska prövningar.

På grund av förhöjda TSH-nivåer efter Thyrogen kan patienter med sekundära cancertumörer (metastaser) få lokala svullnader eller blödningar där dessa metastaser sitter. Metastaserna kan även växa. Om metastaserna sitter på trånga ställen, t.ex. intracerebralt (i hjärnan) eller i ryggmärgen, så kan patienter få symtom som kan uppträda akut, t.ex. i form av partiell förlamning som påverkar ena sidan av kroppen (hemipares), andningsproblem eller synförlust.

Din läkare avgör om du tillhör den speciella grupp av patienter för vilka man kan överväga förbehandling med kortikosteroider (om du t.ex. har sekundära cancertumörer i hjärnan eller ryggmärgen). Ta upp detta med din läkare om du har några frågor.

Barn
Eftersom data saknas om användningen av Thyrogen hos barn, så skall Thyrogen endast ges till barn i undantagsfall.

Äldre
Det behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder för äldre. Om din sköldkörtel inte har opererats bort helt och du även har en hjärtsjukdom, så kommer din läkare att hjälpa dig att avgöra om du bör få Thyrogen.

Andra läkemedel och Thyrogen
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det finns inte några kända läkemedelsinteraktioner med Thyrogen och sköldkörtelhormonerna som du eventuellt tar.

Din läkare bedömer den exakta aktiviteten för radiojod som ska användas för radiojodskintigrafi med hänsyn till att du fortsätter att ta sköldkörtelhormoner.

Graviditet och amning
Ta inte Thyrogen om du är gravid. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Thyrogen får inte ges till ammande kvinnor. Amning skall bara återupptas efter att du talat med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner
Vissa patienter kan känna yrsel eller huvudvärk efter administrering av Thyrogen som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Thyrogen innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Thyrogen

Ditt läkemedel kommer att injiceras av en läkare eller sjuksköterska.

Din behandling bör övervakas av läkare med stor erfarenhet av sköldkörtelcancer.
Thyrogenpulver måste lösas upp i vatten avsett för injektion. Endast en injektionsflaska Thyrogen behövs per injektion. Thyrogen får endast injiceras i skinkan. Lösningen får aldrig injiceras i en ven. Thyrogen får inte blandas med andra läkemedel i samma injektion.

Den rekommenderade dosen Thyrogen är två doser som ges med 24 timmars intervall. Läkaren eller sjuksköterskan injicerar 1,0 ml av Thyrogen-lösningen.

När du ska genomgå radiojodskintigrafi eller avlägsnande (ablation) ger dig läkaren radiojod 24 timmar efter din sista Thyrogen-injektion.
Diagnostisk skintigrafi ska utföras 48 till 72 timmar efter det att du fått radiojod (72 till 96 timmar efter den sista injektionen av Thyrogen).
Skintigrafi efter behandlingen kan skjutas upp några dagar, så att bakgrundsradioaktiviteten minskar.

För testning av tyreoglobulin (Tg) tar läkaren eller sjuksköterskan ett serumprov 72 timmar efter den sista injektionen av Thyrogen.

Användning för barn
Ditt barns läkare kommer att hjälpa dig att avgöra om Thyrogen bör ges till ditt barn.

Om du har fått för stor mängd av Thyrogen
Patienter som av misstag fått för mycket Thyrogen har rapporterat illamående, svaghet, yrsel, huvudvärk, kräkningar och värmevallningar.
Ett förslag till behandling i händelse av överdosering skulle kunna vara att återställa vätskebalansen. Administrering av antiemetika kan också övervägas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med Thyrogen:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- kräkning
- trötthet
- yrsel
- huvudvärk
- svaghet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
- värmekänsla
- nässelfeber (urtikaria)
- hudutslag
- influensaliknande symtom
- feber
- frossa
- ryggsmärta
- diarré
- stickande eller krypande känsla (parestesi)
- nacksmärta
- oförmåga att känna smak (ageusi)
- försämrat smaksinne (dysgeusi)
- influensa

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- tumören svullnar
- smärta (inklusive smärta där det finns metastaser [sekundära cancertumörer])
- darrning
- stroke
- hjärtklappning
- värmevallning
- andfåddhet
- klåda (pruritis)
- kraftig svettning
- smärta i muskler eller leder
- reaktioner vid injektionsstället (rodnad, obehag, klåda, lokal smärta eller sveda, samt kliande utslag)
- lågt TSH-värde
- överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion). Dessa reaktioner kan innefatta nässelfeber (urtikaria), klåda, vallningar, svårighet att andas och hudutslag.

Mycket sällsynta fall av **hypertyreoidism** (ökad aktivitet i sköldkörteln) eller **förmaksflimmer** har rapporterats när Thyrogen administrerats till patienter som inte fått sköldkörteln totalt eller partiellt bortopererad.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Thyrogen ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Thyrogenlösningen bör injiceras inom tre timmar efter beredning.
Den beredda lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C), förutsatt att den är skyddad mot ljus och att mikrobiell kontaminering undviks.

Använd inte detta läkemedel om lösningen innehåller främmande partiklar, är grumlig eller missfärgad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tyreotropin alfa.

Varje injektionsflaska innehåller 0,9 mg/ml tyreotropin alfa vid upplösning med 1,2 ml vatten för injektion. Endast 1ml skall dras upp motsvarande 0,9 mg tyreotropin alfa.

- Övriga innehållsämnen är:

Mannitol
Natriumfosfat, monobasiskt, monohydrat
Natriumfosfat, dibasiskt, heptahydrat
Natriumklorid

Thyrogen innehåller natrium, se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulver till injektionsvätska, lösning. Vitt till gräddvitt frystorkat pulver.

Förpackningsstorlek: En eller två injektionsflaskor Thyrogen per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.

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-aventis România S.R.L.

Tel: +34 93 485 94 00

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den rekommenderade dosregimen för Thyrogen är två intramuskulära injektioner om 0,9 mg tyreotropin alfa som tillförs med 24 timmars intervall.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namn och batchnummer på den administrerade produkten tydligt registreras.

Använd aseptisk teknik

Tillsätt 1,2 ml vatten för injektionsvätskor till Thyrogen-pulvret i injektionsflaskan. Virvla runt flaskans innehåll försiktigt tills allt material lösts upp. Skaka inte lösningen. När pulvret är upplöst är den totala volymen i injektionsflaskan 1,2 ml. Thyrogen-lösningens pH-värde är cirka 7,0.

Kontrollera att Thyrogen-lösningen i injektionsflaskan inte innehåller främmande partiklar eller är missfärgad. Thyrogen-lösningen skall vara klar och färglös. Använd inte injektionsflaskor där lösningen innehåller främmande partiklar, är grumlig eller missfärgad.

Dra upp 1,0 ml av Thyrogen-lösningen från injektionsflaskan med produkten. Detta motsvarar 0,9 mg tyreotropin alfa som skall injiceras.

Thyrogen innehåller inte konserveringsmedel. Kassera eventuell oanvänd lösning omedelbart. Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Efter rekonstituering skall lösningen injiceras inom tre timmar. Den rekonstituerade lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C och 8 °C) i skydd mot ljus, förutsatt att mikrobiell kontaminering undviks. Det är viktigt att notera att den mikrobiologiska säkerheten förutsätter att lösningen bereds under aseptiska förhållanden.