

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Thyrogen 0,9 mg stungulyfsstofn, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hettuglas af Thyrogen inniheldur thyrotropin alfa 0,9 mg.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas af Thyrogen 0,9 mg af thyrotropin alfa í 1,0 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn

Hvítt til beinhvítt frostþurrkað þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Thyrogen er ætlað til notkunar við mælingar á thyroglobulini (Tg) í sermi, með eða án myndgreiningar með geislavirku joði, til greiningar á skjaldkirtilsleifum og vel þroskuðu (well differentiated) skjaldkirtilskrabbameini hjá sjúklingum sem hafa gengist undir skjaldkirtilsbrotnám og eru á skjaldkirtilshormónabælandi viðhaldsmeðferð.

Sjúklingum, sem eru í lítilli áhættu og eru með vel þroskað (well differentiated) skjaldkirtilskrabbamein, með ómælanlega sermisþéttni Tg á skjaldkirtilshormónabælandi viðhaldsmeðferð, án rh TSH (recombinant human TSH) örvaðrar aukningar á Tg þéttni, má fylgja eftir með mælingum á rh TSH örvaðri þéttni Tg.

Thyrogen er ætlað til örvunar fyrir meðferð samhliða skammti á bilinu 30 mCi (1,1 GBq) til 100 mCi (3,7 GBq) af geislavirku joði til eyðingar skjaldkirtilsvefjaleifa hjá sjúklingum þar sem allur eða því sem næst allur skjaldkirtill hefur verið fjarlægður vegna vel þroskaðs skjaldkirtilskrabbameins og sem eru ekki með merki um fjarlæg meinvörp skjaldkirtilskrabbameins (sjá kafla 4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin á að vera undir yfirumsjón læknis með sérþekkingu á skjaldkirtilskrabbameini.

Skammtar

Ráðlögð skömmtun er tveir 0,9 mg skammtar af thyrotropin alfa, gefnir með 24 klst. millibili, einungis má gefa lyfið með inndælingu í vöðva.

Börn

Vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun Thyrogen handa börnum, skal ekki nota Thyrogen handa börnum nema í sérstökum undantekningartilvikum.

Aldraðir

Niðurstöður samanburðarrannsókna sýna ekki fram á að neinn munur sé á öryggi og verkun Thyrogen hjá sjúklingum undir 65 ára aldri annars vegar og yfir 65 ára aldri hins vegar, þegar Thyrogen er notað til sjúkdómsgreiningar.

Ekki er þörf á skammtabreytingum hjá öldruðum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi

Upplýsingar sem fengnar hafa verið með lyfjagát eftir markaðssetningu, sem og birtar upplýsingar, gefa til kynna að brotthvarf Thyrogen sé marktækt hægara hjá sjúklingum sem eru háðir skilun og eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem veldur viðvarandi aukinni þéttni TSH (thyroid stimulating hormone) í nokkra daga eftir meðferð. Þetta getur valdið aukinni hættu á höfuðverk og ógleði. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á annarri skömmtun Thyrogen hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem gætu verið leiðbeinandi varðandi minnkun skammta hjá þessum hópi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi skal sérfræðingur í geislalækningum gæta sérstakrar varúðar við ákvörðun virkni geislavirks joðs.

Notkun Thyrogen handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi kallar ekki á sérstakar ráðstafanir.

Lyfjagjöf

Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf, er 1,0 ml af lausn (thyrotropin alfa 0,9 mg) gefinn með inndælingu í rassvöðva. Varðandi leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Við myndgreiningu eða til eyðingar með geislavirku joði skal gefa geislavirkt joð 24 klst. eftir seinni inndælingu Thyrogen. Skann (scintigraphy) til greiningar á að fara fram 48 til 72 klst. eftir gjöf geislavirks joðs, en fresta má skanni eftir eyðingu um nokkra daga til viðbótar á meðan dregur úr bakgrunnsvirkni.

Við mælingar á thyroglobulini (Tg) í sermi til greiningar eftir meðferð skal taka sermissýni 72 klst. eftir seinni inndælingu Thyrogen. Notkun Thyrogen við Tg mælingar við eftirfylgni hjá sjúklingum sem hafa gengist undir skjaldkirtilsbrotnám og voru með vel þroskað (well-differentiated) skjaldkirtilskrabbamein, skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir skjaldkirtilsörvandi hormóni af nautgripa- eða mannauppruna eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ekki má gefa Thyrogen í bláæð.

Þegar lyfið er notað í stað þess að hætta notkun skjaldkirtilshormóna felst næmasta greining á skjaldkirtilsleifum eða krabbameini í því að bæði skanna (scintigraphy) líkamann allan og mæla Tg eftir notkun Thyrogen. Falskar, neikvæðar niðurstöður geta komið fram við notkun Thyrogen. Ef áfram leikur ríkur grunur á sjúkdómi með meinvörpum skal íhuga að hætta notkun skjaldkirtilshormóna og skanna líkamann allan og mæla Tg til staðfestingar.

Gera má ráð fyrir tilvist Tg sjálfsmótefna hjá 18-40% sjúklinga með þroskað skjaldkirtils-krabbamein og slíkt getur valdið fölskum neikvæðum niðurstöðum mælinga á Tg í sermi. Þess vegna þarf að mæla bæði TgAb og Tg.

Meta skal vandlega hlutfallið milli áhættu og ávinnings við notkun Thyrogen hjá öldruðum sjúklingum í áhættuhópi sem eru með hjartasjúkdóm (t.d. hjartalokukvilla, hjartavöðvakvilla, kransæðasjúkdóm og eru eða hafa verið með hraðsláttarglöp, m.a. gáttatif) og hafa ekki gengist undir brotnám skjaldkirtils.

Þekkt er að Thyrogen valdi tímabundinni en marktækri aukningu á þéttni skjaldkirtilshormóna í sermi þegar það er gefið sjúklingum sem eru enn með talsverðan skjaldkirtilsvef til staðar (*in situ*). Því er nauðsynlegt að meta vandlega áhættu og ávinning hjá hverjum og einum sjúklingi sem er með umtalsverðar skjaldkirtilsvefjaleifar.

Áhrif á æxlisvöxt og/eða æxlisstærð

Hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein hefur verið greint frá nokkrum tilvikum um örvaðan æxlisvöxt, þegar notkun skjaldkirtilshormóna er hætt til að rannsóknir geti farið fram, sem hefur verið tengt langvarandi hækkun á þéttni TSH sem fylgir.

Fyrir hendi er sá fræðilegi möguleiki að þegar notkun Thyrogen er hætt, líkt og þegar notkun skjaldkirtilshormóns er hætt, geti slíkt örvað æxlisvöxt. Í klínískum rannsóknum á thyrotropin alfa, sem hefur í för með sér skammtíma aukningu á þéttni TSH, hefur ekki verið greint frá neinu tilviki um æxlisvöxt.

Vegna aukinnar þéttni TSH eftir notkun Thyrogen kann að vera að hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein með meinvörpum, einkum í þröngu rými t.d. heila, mænu og augntótt eða með íferðarsjúkdóm í hálsi, komi fram staðbundinn bjúgur eða staðbundnar blæðingar þar sem þessi meinvörp eru, sem leiðir til aukinnar æxlisstærðar. Þetta getur leitt til bráðaeinkenna sem fara eftir því hvar í líkamanum vefurinn er, t.d. hefur verið greint frá helftarlömum, helftarslekju og blindu hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi. Eftir gjöf Thyrogen hefur einnig verið tilkynnt um bjúg í barkakýli, andnað sem krefst barkaskurðar og staðbundna verki þar sem meinvörp eru. Mælt er með því að íhuguð sé formeðferð með barksterum handa sjúklingum þegar staðbundin stækkun æxla getur skaðað mikilvæg líffæri.

Natríum

Þetta lyf inniheldur innan við 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri inndælingu, þ.e. lyfið er nánast natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa farið fram formlegar rannsóknir á milliverkunum Thyrogen og annarra lyfja. Í klínískum rannsóknum sáust engar milliverkanir Thyrogen og skjaldkirtilshormónanna triiodothyronins (T₃) og thyroxins (T₄) við samhliða notkun.

Notkun Thyrogen gerir myndgreiningu með geislavirku joði mögulega hjá sjúklingum með eðlilega starfsemi skjaldkirtils (euthyroid) vegna skjaldkirtilshormónabælandi meðferðar.

Upplýsingar um lyfjahvörf geislavirks joðs benda til þess að úthreinsun geislavirks joðs sé um það bil 50% meiri hjá sjúklingum með eðlilega starfsemi skjaldkirtils en við vanstarfsemi skjaldkirtils þegar nýrnastarfsemi er skert, sem leiðir til þess að minna er af geislavirku joði í líkamanum þegar myndgreining fer fram. Þetta skal haft í huga þegar valin er heildar geislavirkni geislavirks joðs til notkunar við myndgreiningu með geislavirku joði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Æxlunarrannsóknir með Thyrogen hafa ekki verið gerðar hjá dýrum.

Hvorki er þekkt hvort Thyrogen getur skaðað fóstur þegar það er gefið þunguðum konum né hvort Thyrogen getur haft áhrif á ælun.

Ekki má nota Thyrogen á meðgöngu samhliða geislavirku joði þegar allur líkaminn er skannaður (scintigraphy) í sjúkdómsgreiningarskyni (sjá kafla 4.3), vegna þess að notkun lyfsins hefur í för með sér útsetningu fósturs fyrir stórum skammti af geislavirku efni.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort thyrotropin alfa / umbrotsefni skiljist út með brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka að barnið sem er á brjósti sé í áhættu. Ekki skal nota Thyrogen við brjóstagjöf.

Frjósemi

Ekki er þekkt hvort Thyrogen geti haft áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Thyrogen getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla vegna þess að greint hefur verið frá sundli og höfuðverk.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru ógleði, hjá u.þ.b. 11% sjúklinga, og höfuðverkur, hjá u.þ.b. 6% sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér á eftir koma fram aukaverkanir sem greint var frá í sex framsýnum klínískum rannsóknum (N=481) og aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið til Sanofi eftir veitingu markaðsleyfis fyrir Thyrogen.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			inflúensa	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)				æxli, verkir vegna meinvarpa
Taugakerfi		sundl, höfuðverkur	bragðskynsmissir, bragðskynstruflun, náladofi	Heilablóðfall, skjálfti
Hjarta				hjartsláttarónot
Æðar				roði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				mæði
Meltingarfæri	ógleði	uppköst	niðurgangur	
Húð og undirhúð			ofsakláði, útbrot	kláði, ofsvitnun
Stoðkerfi og stoðvefur			hálsverkur, bakverkur	liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		þreyta, þróttleysi	inflúensulík einkenni, hiti, kuldahrollur, hitatilfinning	ópægindi, verkur, kláði, útbrot og ofsakláði á stungustað í vöðva
Rannsóknaniðurstöður				Minnkun TSH

Lýsing á völdum aukaverkunum

Örsjaldan hefur sést skjaldvakaofseyting eða gáttatif þegar Thyrogen 0,9 mg hefur verið gefið sjúklingum sem eru með annaðhvort hluta af skjaldkirtli eða allan skjaldkirtilinn.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint hefur verið frá ofnæmiseinkennum, bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Um var að ræða ofsakláða, útbrot, kláða, roða og öndunartengd einkenni.

Í klínískum rannsóknum hjá 481 sjúklingi hefur enginn sjúklinganna myndað mótefni fyrir thyrotropin alfa, hvorki eftir notkun lyfsins einu sinni eða endurtekna takmarkaða notkun (27 sjúklingar). Ekki er mælt með því að mæla TSH eftir gjöf Thyrogen. Ekki er unnt að útiloka myndun mótefna sem truflað gætu mælingar sem framkvæmdar eru við reglubundið eftirlit, á TSH sem líkaminn myndar sjálfur.

Stækkun skjaldkirtilsvefjaleifa og meinvarpa geta komið fram í kjölfar meðferðar með Thyrogen. Þetta getur leitt til bráðra einkenna, sem ráðast af staðsetningu meinsins. Til dæmis hafa helftarlömun, helftarslekja eða sjónmissir komið fram hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi. Einnig hefur verið tilkynnt um bjúg í barkakýli, andnauð sem krafðist barkaskurðar og verki á meinvarpastöðum eftir gjöf Thyrogen. Mælt er með því að íhuguð sé formeðferð með barksterum hjá sjúklingum þar sem staðbundin stækkun æxla getur skaðað mikilvæg líffæri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Upplýsingar varðandi útsetningu fyrir hærri skömmtnun en ráðlagðir eru, takmarkast við klínískar rannsóknir og sérstaka meðferðaráætlun. Þrír sjúklingar í klínískum rannsóknum og einn sjúklingur í sérstakri meðferðaráætlun fengu einkenni eftir að hafa fengið stærri skammta af Thyrogen en ráðlagðir eru. Tveir sjúklingar fundu fyrir ógleði eftir 2,7 mg skammt í vöðva og þessu fylgdi einnig slappleiki, sundl og höfuðverkur hjá öðrum þeirra. Þriðji sjúklingurinn fékk ógleði, uppköst og hitakóf eftir 3,6 mg skammt í vöðva. Í sérstöku meðferðaráætluninni fékk 77 ára sjúklingur með skjaldkirtilskrabbamein með meinvörpum, sem ekki hafði gengist undir skjaldkirtilsnám, 4 skammta af 0,9 mg Thyrogen á 6 dögum. Hann fékk gáttatif, hjartabilun og banvænt hjartadrep 2 dögum síðar.

Einn sjúklingur til viðbótar sem tók þátt í klínískri rannsókn fékk einkenni eftir að hafa fengið Thyrogen í bláæð. Þessi sjúklingur fékk 0,3 mg af Thyrogen sem stakan hleðsluskammt í bláæð og 15 mínútum síðar fékk hann verulega ógleði, uppköst, svitamyndun, lágþrýsting og hraðtakt.

Meðferð sem lögð er til við ofskömmtnun felst í því að koma að nýju á vökvafjafnvægi og einnig má íhuga að gefa uppsöluhemjandi lyf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormónar heiladinguls og undirstúku og hliðstæður; Hormónar, framhluta heiladinguls og hliðstæður. ATC flokkur: H01AB01.

Verkunarháttur

Thyrotropin alfa (manna TSH [thyroid stimulating hormone], framleitt með raðbrigðærfdætni) er sykruprótein sem er misleit tvennd (heterodimer), framleidd með raðbrigðærfdætni. Það er gert úr tveimur undireiningum sem tengdar eru saman með tengingu sem ekki er samgild (non-covalent). cDNA sameindirnar kóða fyrir alfa undireiningu sem er 92 amínósýruleifar og inniheldur tvö N-tengd sykruet og beta undireiningu sem er 118 amínósýruleifar og inniheldur eitt N-tengt sykruet. Það hefur sambærilega lífefnafræðilega eiginleika og náttúrulegt manna TSH. Binding thyrotropin alfa við TSHviðtaka á þekjufrumum í skjaldkirtli örvar upptöku og nýtingu (organification) joðs, og nýmyndun og losun thyroglobulins, triiodothyronins (T₃) og thyroxins (T₄).

Hjá sjúklingum með vel þroskað skjaldkirtilskrabbamein er allur eða því sem næst allur skjaldkirtillinn fjarlægður með skurðaðgerð. Til að ná hámarks greiningarárangri á skjaldkirtilsleifum eða krabbameini með annaðhvort myndgreiningu með geislavirku joði eða mælingu á thyroglobulini og meðhöndlun skjaldkirtilsleifa með geislavirku joði, þarf háa sermispéttni TSH til að örva annaðhvort upptöku geislavirks joðs og/eða losun thyroglobulins. Hefðbundin aðferð til að auka þéttni TSH hefur verið sú að stöðva skjaldkirtilshormónabælandi meðferð, sem yfirleitt leiðir til þess að sjúklingar fá einkenni vanstarfsemi skjaldkirtils. Með því

að nota Thyrogen næst sú TSH örvun sem er nauðsynleg til upptöku geislavirks joðs og losunar thyroglobulins, meðan starfsemi skjaldkirtils er haldið eðlilegri hjá sjúklingunum með skjaldkirtilshormónabælandi meðferð og þannig er komist hjá þeim sjúkdómum sem fylgja vanstarfsemi skjaldkirtils.

Verkun og öryggi

Notkun til greiningar

Í tveimur rannsóknum var sýnt fram á verkun og öryggi Thyrogen til notkunar við myndgreiningu með geislavirku joði ásamt mælingu á sermisþéttni thyroglobulins til greiningar á skjaldkirtilsleifum og krabbameini. Í annarri rannsókninni var tvenns konar skömmtun könnuð: Tveir 0,9 mg skammtar í vöðva með 24 klst. millibili (2x0,9 mg) og þrír 0,9mg skammtar í vöðva með 72 klst. millibili (3x0,9 mg). Báðir skömmtunarhættir voru árangursríkir og þeir voru ekki tölfraðilega frábrugðnir því að hætta notkun skjaldkirtilshormóna til að örva upptöku geislavirks joðs til myndgreiningar. Báðir skömmtunarhættir höfðu í för með sér aukið næmi, nákvæmni og neikvætt forspárgildi Thyrogen-örvaðs thyroglobulins eins og sér eða ásamt myndgreiningu með geislavirku joði, samanborið við mælingar sem gerðar voru hjá sjúklingum sem ekki voru teknir af skjaldkirtilshormónum.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru til að greina skjaldkirtilsleifar eða krabbamein hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsnám, þar sem notuð var mæliaðferð fyrir thyroglobulin með neðri greiningarmörk 0,5 ng/ml, svaraði Thyrogen-örvuð þéttni thyroglobulins sem var 3 ng/ml, 2 ng/ml og 1 ng/ml til þéttni thyroglobulins eftir að notkun skjaldkirtilshormóna var hætt, þ.e. 10 ng/ml, 5 ng/ml og 2 ng/ml, tilgreint í sömu röð. Í þessum rannsóknum reyndust mælingar á thyroglobulini við notkun Thyrogen vera næmari en mælingar á thyroglobulini þegar notkun skjaldkirtilshormóna er hætt. Sér í lagi í III.stigs rannsókn, sem 164 sjúklingar tóku þátt í, var greiningarhlutfall fyrir skjaldkirtilsvef, við Thyrogen thyroglobulin mælingu, á bilinu 73-87% en var hins vegar 42-62% þegar notað var thyroglobulin og notkun skjaldkirtilshormóna hætt, fyrir sömu takmörk (cut-off values) og sambærilega viðmiðunarstaðla.

Meinvörp voru staðfest með skönnun eftir meðferð eða með sýnatöku úr eitlum, hjá 35 sjúklingum. Thyrogen-örvuð þéttni thyroglobulins var yfir 2 ng/ml hjá öllum 35 sjúklingunum en thyroglobulin þegar notkun skjaldkirtilshormóna er hætt var yfir 2 ng/ml hjá 79% þessara sjúklinga.

Örvun fyrir meðferð

Í samanburðarrannsókn hjá 60 sjúklingum sem hægt var að meta, var hlutfall árangursríkrar eyðingar skjaldkirtilsleifa með 100 mCi/3,7 GBq ($\pm 10\%$) af geislavirku joði hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein, sem höfðu gengist undir skjaldkirtilsbrottnám, sambærilegt hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir eftir að skjaldkirtilshormónameðferð var hætt, samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir eftir að þeim var gefið Thyrogen. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru fullorðnir (>18 ára) með nýlega greint þroskað totukrabbamein í skjaldkirtli eða skjaldbúskrabbamein (differentiated papillary or follicular thyroid carcinoma), þar með talið totu-skjaldbús-afbrigði, sem einkenndist einkum (54 af 60) af T1-T2, N0-N1, M0 (TNMflokun). Árangur við eyðingu leifa var metinn með myndgreiningu með geislavirku joði og með mælingum á sermisþéttni thyroglobulins 8 ± 1 mánuðum eftir meðferð. Hjá öllum 28 sjúklingunum (100%) sem voru meðhöndlaðir eftir að skjaldkirtilshormónabælandi meðferð var hætt og öllum 32 sjúklingunum (100%) sem voru meðhöndlaðir eftir að þeim var gefið Thyrogen var annaðhvort engin sýnileg upptaka geislavirks joðs á skjaldkirtilsstað eða, ef hún var sýnileg, þá var upptaka í skjaldkirtilsstað $<0,1\%$ af gefinni virkni geislavirks joðs. Árangur við eyðingu skjaldkirtilsleifa var einnig metinn á grundvelli Thyrogen örvaðrar sermisþéttni Tg <2 ng/ml átta mánuðum eftir eyðingu, en einungis hjá sjúklingum sem ekki voru með truflandi

and-Tg mótefni. Með því að nota þetta Tg skilmerki náðist árangursrík eyðing skjaldkirtilsleifa hjá 18/21 sjúklingum (86%) í hópnum þar sem skjaldkirtilshormónabælandi meðferð var hætt og hjá 23/24 sjúklingum (96%) í hópnum sem fékk Thyrogen.

Marktækt dró úr lífsgæðum eftir að meðferð með skjaldkirtilshormónum var hætt en þau héldust óbreytt við hvora skómmtunina af Thyrogen sem var og fyrir báðar ábendingarnar.

Gerð var eftirfylgnirannsókn hjá sjúklingum sem höfðu áður lokið við fyrstu rannsóknina og gögn eru til fyrir 51 sjúkling. Meginmarkmið eftirfylgnirannsóknarinnar var að staðfesta eyðingu skjaldkirtilsleifa með því að nota myndgreiningu á hálsi (static neck imaging) með geislavirku joði eftir örvun með Thyrogen í kjölfar 3,7 ára eftirlits að meðaltali (á bilinu 3,4 til 4,4 ár) eftir eyðingu með geislavirku joði. Einnig var gerð prófun á thyroglóbúlíni með Thyrogen örvun.

Eyðing var talin hafa heppnast ef engin sjáanleg upptaka var við skönnun þar sem skjaldkirtillinn hafði verið eða ef sjáanleg upptaka var minni en 0,1%. Hjá öllum sjúklingum sem álitid var að eyðing hefði tekist hjá í fyrstu rannsókninni var eyðing staðfest í eftirfylgnirannsókninni. Auk þess voru engin ótvíræð merki um að meinið hefði tekið sig upp hjá neinum sjúklinganna á 3,7 ára tímabili eftirlitsrannsóknarinnar. Á heildina litið voru engin merki hjá 48/51 sjúklingi (94%) um að krabbameinið hefði tekið sig upp aftur, hjá einum sjúklingi var hugsanlegt að krabbameinið hefði tekið sig upp aftur (þó ekki hafi verið ljóst hvort krabbameinið hafi raunverulega tekið sig upp aftur hjá þessum sjúklingi eða hann verið með þrálátt æxli vegna staðbundna sjúkdómsins sem var greindur við upphaf fyrstu rannsóknarinnar) og tvo sjúklinga var ekki unnt að meta.

Meginniðurstaðan úr lykilrannsókninni og eftirfylgnirannsókninni er að notkun Thyrogen var ekki síðri en að hætta notkun skjaldkirtilshormóna til að hækka TSH-gildi til örvunar fyrir meðferð, samhliða geislavirku joði til eyðingar skjaldkirtilsvefjaleifa eftir skurðaðgerð.

Tvær stórar framsýnar, slembiraðaðar rannsóknir, HiLo rannsóknin (Mallick) og ESTIMABL1 rannsóknin (Schlumberger), báru saman aðferðir við eyðingu skjaldkirtilsleifa hjá sjúklingum með þroskað skjaldkirtilskrabbamein sem höfðu farið í skjaldkirtilsbrottnám. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I , Thyrogen + 100 mCi ^{131}I , notkun skjaldkirtilshormóna hætt + 30 mCi ^{131}I eða notkun skjaldkirtilshormóna hætt + 100 mCi ^{131}I , og sjúklingar voru skoðaðir u.þ.b. 8 mánuðum síðar. HiLo rannsóknin slembiraðaði 438 sjúklingum (æxli á stigunum T1-T3, Nx, N0 og N1, M0) á 29 stöðvum. Samkvæmt skoðun með myndgreiningu með geislavirku joði og örvaðri Tg þéttni ($n = 421$), var árangur við eyðingu u.þ.b. 86% fyrir alla fjóra meðferðarhópina og enginn tölfræðilegur munur á árangri á milli hópanna fjögurra. Öll 95% öryggisbil með tilliti til mismunar voru innan ± 10 prósentustiga sem gefur til kynna að minna geislavirkt joð er ekki síðra en geislavirkara joð. Greining á T3 sjúklingum og N1 sjúklingum leiddi í ljós að árangur í þessum undirhópum var jafn og hjá sjúklingum í lægri áhættuflokki. ESTIMABL1 rannsóknin slembiraðaði 752 sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein með lítilli áhættu (æxli á stigunum pT1 < 1 cm og N1 eða Nx, pT1 > 1-2 cm og hvaða N stig, eða pT2 N0, allir sjúklingar M0) á 24 stöðvum. Byggt á 684 sjúklingum sem hægt var að greina, var heildarárangur sem var metinn með ómskoðun á hálsi og örvun á Tg þéttni 92%, og enginn tölfræðilegur munur á árangri á milli hópanna fjögurra.

Í ESTIMABL1 rannsókninni var 726 (97%) af upphaflegu 752 sjúklingunum fylgt eftir með tilliti til endurkomu sjúkdóms. Miðgildi eftirfylgni var 5,4 ár (0,5 til 9,2 ár).

Í eftirfarandi töflum eru upplýsingar um langtímaeftirfylgni í ESTIMABL1 og HiLo rannsóknunum.

Tafla 1. Tíðni endurkomu sjúkdóms í ESTIMABL1 rannsókn hjá sjúklingum sem fengu lítinn eða mikinn skammt af geislavirku joði og sem fengu Thyrogen undirbúningsmeðferð eða gjöf skjaldkirtilshormóns var hætt

	Thyrogen (N=374)	Gjöf skjaldkirtilshormóns hætt (N=378)
Heildarfjöldi sjúklinga með endurkomu sjúkdóms (5,4 ár)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Lítið geislavirkt joð (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Mikið geislavirkt joð (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Í HiLo rannsókninni var 434 (99%) af upphaflegu 438 sjúklingunum fylgt eftir með tilliti til endurkomu sjúkdóms. Miðgildi eftirfylgni var 6,5 ár (4,5 til 7,6 ár).

Tafla 2. Tíðni endurkomu sjúkdóms í HiLo rannsókn hjá sjúklingum sem fengu lítinn eða mikinn skammt af geislavirku joði

	Lítill skammtur geislavirks joðs (1,1 GBq)	Mikill skammtur geislavirks joðs (3,7 GBq)
Heildarfjöldi sjúklinga með endurkomu sjúkdóms	11	10
Tíðni endurkomu (3 ár)	1,5%	2,1%
Tíðni endurkomu (5 ár)	2,1%	2,7%
Tíðni endurkomu (7 ár)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% CI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tafla 3. Tíðni endurkomu sjúkdóms í HiLo rannsókn hjá sjúklingum sem voru undirbúnir fyrir eyðingu með Thyrogen eða gjöf skjaldkirtilshormóns var hætt

	Thyrogen	Gjöf skjaldkirtilshormóns hætt
Heildarfjöldi sjúklinga með endurkomu sjúkdóms	13	8
Tíðni endurkomu (3 ár)	1,5%	2,1%
Tíðni endurkomu (5 ár)	2,1%	2,7%
Tíðni endurkomu (7 ár)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% CI 0,67 – 3,91]; p=0,28

Í upplýsingum um langtímaeftirfylgni í ESTIMABL1 og HiLo fékkst staðfesting á svipuðum niðurstöðum hjá sjúklingum í öllum fjórum meðferðarhópunum.

Sameiginlega styðja þessar rannsóknir að lítil verkun geislavirkni joðs ásamt thyrotropin alpha sé árangursrík meðferð (og felur í sér minni geislunarútsetningu). Notkun thyrotropin alfa var ekki síðri en að hætta notkun skjaldkirtilshormóna til örvunar fyrir meðferð, samhliða geislavirku joði til eyðingar skjaldkirtilsvefjaleifa eftir skurðaðgerð.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Thyrogen voru rannsökuð hjá sjúklingum með vel þroskað krabbamein í skjaldkirtli, eftir staka inndælingu 0,9 mg í vöðva. Eftir inndælingu náðist hámarksþéttni (C_{max}) sem var að meðaltali 116 ± 38 mu/l og kom hún fram um það bil 13 ± 8 klst. eftir inndælingu. Helmingunartími brotthvarfs var 22 ± 9 klst. Helsta brotthvarfsleið thyrotropin alfa er talin vera um nýru og í minna mæli um lifur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar eru takmarkaðar en benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Tvínatríumhýdrógenfosfatsjöhýdrat
Natríumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf í sömu inndælingu, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglös
3ár.

Geymslupól eftir blöndun

Mælt er með því að Thyrogen lausn sé gefin með inndælingu innan þriggja klst. Geyma má fullbúna lausnina í allt að 24 klst. í kæli (við 2°C – 8°C), varða gegn ljósi og þannig að komið sé í veg fyrir örverumengun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml hettuglös úr gegnsæju gleri af gerð I. Hettuglösunum er lokað með tappa úr silikonhúðuðu bútýlgúmmíi og með innsigliðsmelluloki. Hvert hettuglas inniheldur thyrotropin alfa 1,1 mg. Eftir blöndun með 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf, er 1,0 ml af lausn (jafngildir Thyrogen 0,9 mg) dreginn upp og gefinn sjúklingnum.

Til að gefa nægilegt rúmmál til að gera nákvæma skömmtun mögulega er hvert hettuglas með Thyrogen framleitt þannig að það innihaldi 0,2 ml yfirmagn.

Pakkningastærð: Eitt eða tvö hettuglös í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Nota skal vatn fyrir stungulyf til að leysa stungulyfsstofninn upp. Aðeins þarf að nota eitt hettuglas við hverja inndælingu. Hvert hettuglas af Thyrogen er einnota.

Leysa skal lyfið upp að viðhafðri smitgát.

Bætið 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf út í Thyrogen þurrefnið í hettuglasinu. Hvirflið innihaldi hettuglassins varlega þar til allt þurrefnið er uppleyst. Hristið ekki lausnina. Þegar þurrefnið er uppleyst er heildarrúmmál lausnarinnar í hettuglasinu 1,2 ml. Sýrustig Thyrogen lausnarinnar er um það bil 7,0.

Skoðið Thyrogen lausnina í hettuglasinu, með tilliti til agna og mislitunar. Thyrogen lausnin á að vera tær og litlaus. Ekki má nota hettuglös ef í lausninni eru agnir, hún er skýjuð eða lituð.

Dragið 1,0 ml af Thyrogen lausn úr hettuglasinu. Þetta jafngildir 0,9 mg af thyrotropin alfa sem gefa á með inndælingu.

Thyrogen inniheldur ekki rotvarnarefni. Tafarlaust skal farga leifum af lausninni. Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Gefa á Thyrogen lausnina með inndælingu innan þriggja klst. en Thyrogen lausnin er hins vegar efnafræðilega stöðug í allt að 24 klst. ef hún er geymd í kæli (við 2°C til 8°C). Mikilvægt er að hafa í huga að örverufræðilegt öryggi er háð smitgátaraðstæðum við blöndun lausnarinnar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/99/122/001

EU/1/99/122/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. janúar 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (1 HETTUGLAS)

YTRI UMBÚÐIR (2 HETTUGLÖS)

1. HEITI LYFS

Thyrogen 0,9 mg stungulyfsstofn, lausn
Thyrotropin alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur thyrotropin alfa 0,9 mg/ml eftir blöndun með 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Mannitól
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Tvínatríumhýdrógenfosfatsjöhýdrat
Natríumklóríð
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn.

2 hettuglös með stungulyfsstofni, lausn sem eru 2 skammtar sem gefa skal með 24 klst. millibili.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til inndælingar í vöðva.
Aðeins skal draga upp 1 ml, sem samsvarar 0,9 mg af thyrotropin alfa.
Gefa skal lyfið innan 3 klst. eftir blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðunum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Einnota.
Farga skal lyfjaleifum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Thyrogen 0,9 mg stungulyfsstofn, lausn

thyrotropin alfa

Til notkunar í vöðva.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Sanofi Winthrop Industrie

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfisins

Thyrogen 0,9 mg stungulyfsstofn, lausn Thyrotropin alfa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Thyrogen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Thyrogen
3. Hvernig nota á Thyrogen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Thyrogen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Thyrogen og við hverju það er notað

Thyrogen inniheldur virka efnið thyrotropin alfa. Thyrogen er stýrihormón skjaldkirtils (TSH) framleitt með líftækniáðferðum.

Thyrogen er notað til greiningar á ákveðnum gerðum skjaldkirtilskrabbameins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir brotnám skjaldkirtils og nota skjaldkirtilshormón. Meðal annars örvar það skjaldkirtilsvefjaleifar til að taka upp jöð, sem er mikilvægt fyrir myndgreiningu með geislavirku jöði. Það örvar einnig framleiðslu á thyroglobulini og skjaldkirtilshormónum ef einhver skjaldkirtilsvefur er til staðar. Hægt er að mæla þessi hormón í blóði.

Thyrogen er einnig notað samhliða meðferð með geislavirku jöði til að eyða skjaldkirtilsvef sem eftir verður við brotnám skjaldkirtils (leifar) með skurðaðgerð, hjá sjúklingum sem ekki eru með meinvörp og sem taka skjaldkirtilshormón.

2. Áður en byrjað er að nota Thyrogen

Ekki má nota Thyrogen:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir stýrihormónum skjaldkirtils (TSH) af nautgripa- eða mannauppruna eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Thyrogen er notað.

- ef þú ert með nýrnasjúkdóm sem gerir það að verkum að þú þarfnast skilunar, svo lækinn geti tekið mið af því þegar hann ákveður hve mikið af Thyrogen á að gefa þér, því þú ert þá líklegri til að fá höfuðverk eða finna til ógleði.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi svo lækinn geti tekið mið af því við ákvörðun þess hve mikið af geislavirku jöði á að gefa þér.
- ef þú ert með skerta lifrastarfsemi; þú ættir samt að geta notað Thyrogen.

Áhrif á æxlisvöxt

Greint var frá æxlisvexti hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein þegar hætt var að gefa skjaldkirtilshormón í greiningarskyni. Þetta var talið tengjast hækkaðri þéttni skjaldkirtilstýrihormóns (TSH) til langs tíma. Hugsanlegt er að Thyrogen valdi einnig æxlisvexti. Slíkt kom ekki fram í klínískum rannsóknum.

Vegna hækkaðrar þéttni TSH í kjölfar gjafar á Thyrogen er hugsanlegt að sjúklingar með krabbamein sem hefur dreift sér (meinvörp) fái staðbundna bólgu eða blæðingu við meinvörpin, sem geta stækkað. Ef meinvörp eru á þröngum svæðum, t.d. í heila eða mænu, er hugsanlegt að sjúklingar finni fyrir einkennum sem geta komið snögglega fram svo sem lömum að hluta til í annarri hlið líkamans (helftarslekju), öndunarerfiðleikum eða sjóntapi.

Læknirinn mun ákveða hvort þú tilheyrir þeim sérstaka hópi sjúklinga sem íhuga þarf hvort veita eigi formeðferð með barksterum (t.d. ef þú ert með meinvörp í heila eða mænu). Ef þú hefur einhverjar áhyggjur skaltu ræða þetta við lækinn.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Thyrogen hjá börnum og því skal ekki nota Thyrogen hjá börnum nema undir sérstökum kringumstæðum.

Aldraðir

Ekki er þörf á sérstökum varúðarráðstöfunum fyrir aldraða einstaklinga. Ef hins vegar skjaldkirtillinn hefur ekki verið fjarlægður að fullu og þú þjáist einnig af hjartasjúkdómi, mun lækinn hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að fá Thyrogen.

Notkun annarra lyfja samhliða Thyrogen

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki eru þekktar neinar milliverkanir milli Thyrogen og þeirra skjaldkirtilshormóna sem vera má að þú notir.

Læknirinn mun ákvarða nákvæmlega þá virkni geislavirks jöðs sem nota skal við myndgreiningu með geislavirku jöði, með tilliti til þess að þú haldir áfram að nota skjaldkirtilshormón.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki nota Thyrogen ef þú ert þunguð. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Thyrogen skal ekki gefa konum með barn á brjósti. Ekki má hefja brjóstagjöf á ný nema að ráði læknis.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir sundli eða fengið höfuðverk eftir Thyrogen gjöf, sem getur haft áhrif á hæfni til að aka og nota vélar.

Thyrogen inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Thyrogen

Lyfið verður gefið með inndælingu af lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Meðferðin á að vera undir yfirumsjón læknis með sérþekkingu á skjaldkirtilskrabbameini. Nota skal vatn fyrir stungulyf til að leysa Thyrogen stungulyfsstofninn upp. Aðeins þarf að nota eitt hettuglas af Thyrogen við hverja inndælingu. Lyfið skal aðeins gefa með inndælingu í rassvöðva. Aldrei skal gefa lausnina með inndælingu í bláæð. Ekki má blanda Thyrogen við önnur lyf í sömu inndælingunni.

Ráðlagður skammtur af Thyrogen er tveir skammtar gefnir með 24 klst. millibili. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa 1,0 ml af Thyrogen lausninni með inndælingu.

Þegar þú ferð í myndgreiningu eða í eyðingarmeðferð með geislavirku joði mun lækinn gefa þér geislavirka joðið 24 klst. eftir seinni inndælingu Thyrogen.

Skönnun til greiningar á að fara fram 48 til 72 klst. eftir að geislavirka joðið er gefið (72 til 96 klst. eftir seinni inndælingu á Thyrogen).

Skönnun eftir meðferð kann að tefjast í nokkra daga á meðan beðið er eftir því að bakgrunnsgeislavirkni minnki.

Við mælingu á thyroglobulini (Tg) mun lækinn eða hjúkrunarfræðingur taka blóðsýni 72 klst. eftir seinni inndælingu Thyrogen.

Notkun hjá börnum

Læknir barnsins þíns mun hjálpa þér að ákvarða hvort gefa skuli því Thyrogen.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Sjúklingar sem fyrir slysi hafa fengið of mikið af Thyrogen hafa greint frá ógleði, slappleika, sundli, höfuðverk, uppköstum og hitakófi.

Ráðlögð meðferð við ofskömmun er að ná vökvajafnvægi í líkamanum og íhuga má gjöf ógleðistillandi lyfja.

Leitið til lækisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar varðandi Thyrogen:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- uppköst
- þreyta
- svimi
- höfuðverkur
- þróttleysi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hitatilfinning
- ofsakláði
- útbrot
- flensueinkenni
- hiti
- kuldahrollur
- bakverkur
- niðurgangur
- náladofi
- hálsverkur
- bragðskynsmissir
- bragðskynstruflun
- inflúensa

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- þroti í æxli
- sársauki (þ. á m. sársauki þar sem meinvörp eru)
- skjálfti
- heilablóðfall
- hjartsláttarónot
- roði í andliti og/eða á hálsi
- mæði
- kláði
- óhófleg svitnun
- vöðva- eða liðverkir
- viðbrögð á stungustað (m.a. roði, óþægindi, kláði, staðbundinn sársauki eða stingir og útbrot sem fylgir kláði)
- lítið magn stýrihormóns skjaldkirtils (TSH)
- ofnæmisviðbrögð, á meðal þessara einkenna eru ofsakláði, kláði, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, öndunarerfiðleikar og útbrot

Greint hefur verið frá örfáum tilvikum **ofvirsks skjaldkirtils** (aukin skjaldkirtilsvirkni) eða **gáttatífs** þegar Thyrogen var gefið sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir brotnám skjaldkirtils eða hluta hans.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Thyrogen

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Mælt er með því að Thyrogen lausn sé gefin með inndælingu innan þriggja klst. eftir blöndun.

Geyma má fullbúna lausnina í allt að 24 klst. í kæli (við 2°C - 8°C), varða gegn ljósi og þannig að komið sé í veg fyrir örverumengun.

Ekki skal nota lyfið ef í lausninni eru agnir, hún er skýjuð eða lituð

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Thyrogen inniheldur

- Virka innihaldsefnið er thyrotropin alfa.
Hvert hettuglas inniheldur thyrotropin alfa 0,9 mg/ml, eftir blöndun með 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf. Aðeins skal draga upp 1 ml, sem samsvarar 0,9 mg af thyrotropini alfa.

- Önnur innihaldsefni eru:
Mannitól
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Tvínatríumhýdrógenfosfatsjöhýdrat
Natríumklóríð

Thyrogen inniheldur natríum, sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Thyrogen og pakkningastærðir

Stungulyfsstofn, lausn.
Hvítt til beinhvítt frostþurrkað þurrefni.

Pakkningastærð: Eitt eða tvö hettuglös af Thyrogen í hverri öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi:
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Ráðlögð skömmtun Thyrogen er tveir 0,9 mg skammtar af thyrotropin alfa sem gefnir eru í vöðva með 24 klst. millibili.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leysa skal lyfið upp að viðhafðri smitgát

Bætið 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf út í Thyrogen þurrefnið í hettuglasinu. Hvirflið innihaldi hettuglassins varlega þar til allt þurrefnið er uppleyst. Hristið ekki lausnina. Þegar þurrefnið er uppleyst er heildarrúmmál lausnarinnar í hettuglasinu 1,2 ml. Sýrustig (pH) Thyrogen lausnarinnar er um það bil 7,0.

Skoðið Thyrogen lausnina í hettuglasinu, með tilliti til agna og mislitunar. Thyrogen lausnin á að vera tær og litlaus. Ekki má nota hettuglös ef í lausninni eru agnir, hún er skýjuð eða lituð.

Dragið 1,0 ml af Thyrogen lausn úr hettuglasinu. Þetta jafngildir 0,9 mg af thyrotropin alfa sem gefa á með inndælingu.

Thyrogen inniheldur ekki rotvarnarefni. Tafarlaust skal farga leifum af lausninni. Engin sérstök skilyrði um förgun.

Gefa á Thyrogen lausnina með inndælingu innan þriggja klst. Geyma má fullbúna lausnina í allt að 24 klst. í kæli (við 2°C - 8°C), varða gegn ljósi og þannig að komið sé í veg fyrir örverumengun.

Mikilvægt er að hafa í huga að örverufræðilegt öryggi er háð smitgátaraðstæðum við blöndun lausnarinnar.