

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thyrogen 0,9 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Thyrogen bevat een nominale waarde van 0,9 mg thyrotropine alfa. Na reconstitutie bevat elke flacon Thyrogen 0,9 mg thyrotropine alfa in 1,0 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.
Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thyrogen is geïndiceerd voor gebruik met de serum thyroglobulinegehalte (Tg) test met of zonder lichaamsscintigrafie met radioactief jood ter detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker in patiënten na thyreoïdectomie die een hormoonsuppressietherapie volgen (THST).

Patiënten met een laag risico met goed-gedifferentieerd schildkliercarcinoom die ondetecteerbare serum Tg-spiegels hebben bij THST en geen rh (recombinant menselijk) TSH-gestimuleerde stijging van Tg-spiegels hebben kunnen verder vervolgd worden via een bepaling van rh TSH-gestimuleerde Tg-spiegels.

Thyrogen is geïndiceerd voor pre-therapeutische stimulatie in combinatie met 30 mCi (1,1 GBq) tot 100 mCi (3,7 GBq) radioactief jood voor ablatie van schildklierweefselresten bij patiënten die een bijna totale of totale thyreoïdectomie hebben ondergaan vanwege een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom en die geen tekenen vertonen van metastasen op afstand van schildkliercarcinoom (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van artsen die ervaring hebben met schildkliercarcinomen.

Dosering

De aanbevolen dosering is twee doses 0,9 mg thyrotropine alfa, toegediend met een tussenpoos van 24 uur door intramusculaire injectie.

Pediatrische patiënten

Wegens onvoldoende gegevens over het gebruik van Thyrogen bij kinderen, mag Thyrogen alleen onder uitzonderlijke omstandigheden aan kinderen worden toegediend.

Ouderen

Uit resultaten van gecontroleerde onderzoeken is gebleken dat er betreffende de veiligheid en werkzaamheid van Thyrogen geen verschil bestaat tussen volwassen patiënten jonger dan 65 jaar en diegenen die ouder zijn dan 65 jaar, wanneer Thyrogen voor diagnostische doeleinden wordt gebruikt.

Bij ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie

In informatie afkomstig van post-marketing controle, evenals in gepubliceerde informatie, wordt aangetoond dat de eliminatie van Thyrogen opmerkelijk langzamer is bij patiënten in het dialyse-afhankelijke eindstadium van de nierziekte (end stage renal disease (ESRD)), wat leidt tot een verlengde verhoging van TSH-gehalten (thyroïdstimulerend hormoon) tot meerdere dagen na de behandeling. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op hoofdpijn en misselijkheid. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar alternatieve doseringsschema's van Thyrogen bij patiënten met ESRD om als richtlijn te hanteren voor dosisvermindering in deze bevolkingsgroep.

Bij patiënten met een aanzienlijk verminderde nierfunctie dient de activiteit van radioactief jood zorgvuldig te worden geselecteerd door de nucleaire geneeskundig specialist.

Het gebruik van Thyrogen bij patiënten met verminderde leverfunctie behoeft geen speciale voorzorgsmaatregelen.

Wijze van toediening

Na reconstitutie met water voor injectie wordt 1,0 ml oplossing (0,9 mg thyrotropine alfa) via intramusculaire injectie in de bilspeer toegediend. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Voor radioactieve lichaamsscintigrafie of ablatie moet radioactief jood 24 uur na de laatste Thyrogen-injectie worden toegediend. Diagnostische scintigrafie dient plaats te vinden 48 tot 72 uur na de toediening van radioactief jood, terwijl post-ablatieve scintigrafie een aantal dagen uitgesteld kan worden om de achtergrondactiviteit te laten afnemen.

Voor serumthyreoglobuline (Tg) bepalingen in het kader van diagnostische follow-up moet het serummonster 72 uur na de laatste Thyrogen-injectie worden afgenomen. Het gebruik van Thyrogen bij de bepaling van het thyroglobuline (Tg) gehalte in serum bij de follow-up van post-thyroidectomie patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor bovien of humaan thyreoïd-stimulerend hormoon of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Thyrogen mag niet intraveneus toegediend worden.

Wanneer Thyrogen wordt gebruikt als alternatief voor onttrekking van schildklierhormoon, zorgt de combinatie van totale lichaamsscintigrafie en Tg-bepaling na toediening van Thyrogen voor de hoogste gevoeligheid voor detectie van schildklierrestanten of kanker. Bij Thyrogen kunnen vals negatieve resultaten voorkomen. Als een hoge mate van verdenking van metastasering blijft bestaan, dient ter bevestiging een totale lichaamsscintigrafie en Tg-bepaling na onttrekking te worden overwogen.

De aanwezigheid van Tg eigen antilichamen (TgAb) kan verwacht worden bij 18-40% van de patiënten met gedifferentieerde schildklierkanker en kan vals negatieve serum Tg-metingen veroorzaken. Daarom zijn zowel TgAb als Tg-bepalingen nodig.

De voordelen moeten zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen bij toediening van Thyrogen bij oudere patiënten met een verhoogd risico die een hartaandoening hebben (bijv. een hartklepaandoening, cardiomyopathie, coronair vaatlijden en eerdere of huidige tachyritmie met inbegrip van atriumfibrilleren) en die geen thyreoïdectomie ondergaan hebben.

Het is bekend dat Thyrogen een tijdelijke maar significante stijging van het schildklierhormoongehalte in serum veroorzaakt wanneer het aan patiënten wordt gegeven bij wie nog steeds substantieel schildklierweefsel in situ aanwezig is. Daarom dienen de individuele risico's en voordelen bij patiënten met significante schildklierweefselresten zorgvuldig te worden afgewogen.

Effect op tumorgroei en/of -grootte:

Bij patiënten met kanker van de schildklier zijn diverse gevallen van toegenomen tumorgroei gemeld tijdens de fase waarin, om diagnostische redenen, geen schildklierhormonen werden toegediend, die zijn toegeschreven aan de daaruit voortvloeiende langdurige verhoging van de TSH-spiegel. Er bestaat een theoretische kans dat Thyrogen, net als onttrekking van schildklierhormoon, kan leiden tot gestimuleerde tumorgroei. Bij klinische studies met thyrotropine alfa, dat een kortdurende verhoging van de TSH-serumspiegel veroorzaakt, zijn geen gevallen van tumorgroei gemeld.

Doordat de TSH-spiegels na toediening van Thyrogen verhoogd zijn, kunnen patiënten met schildklierkanker met uitzaaiingen, met name in beperkte ruimtes zoals de hersenen, het ruggenmerg en oogkas, of bij wie de nek geïnfiltreerd is, lokaal oedeem of focale bloedingen op de plaats van deze metastases ontwikkelen die tot een grotere tumor kunnen leiden. Dit kan tot acute symptomen leiden die kunnen variëren afhankelijk van de anatomische locatie van het weefsel. Zo is bijv. hemiplegie, hemiparese en visusverlies voorgekomen bij patiënten met uitzaaiingen in het CZS. Laryngeaal oedeem, ademhalingsproblemen waarvoor tracheotomie noodzakelijk is, en pijn op de plaats van uitzaaiingen zijn ook na toediening van Thyrogen gerapporteerd.

Het wordt aanbevolen om patiënten bij wie lokale tumorexpansie vitale anatomische structuren in gevaar kan brengen, van tevoren te behandelen met corticosteroïden.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele studies naar interacties tussen Thyrogen en andere geneesmiddelen zijn niet gedaan. Bij klinische studies zijn geen interacties waargenomen tussen Thyrogen en de schildklierhormonen trijoodthyronine (T₃) en thyroxine (T₄) wanneer deze gelijktijdig werden toegediend.

Het gebruik van Thyrogen staat lichaamsscintigrafie met radioactief jood toe terwijl de patiënten euthyreotisch zijn door suppressieve behandeling met schildklierhormonen. Gegevens over het gedrag van radioactief jood geven aan dat de klaring van radioactief jood tijdens de euthyreotische fase circa 50% hoger is dan tijdens de hypothyreotische fase wanneer de nierfunctie verminderd is, zodat ten tijde van de foto minder radioactief jood in het lichaam aanwezig is. Deze factor dient in overweging te worden genomen bij de keuze van de dosis van radioactief jood voor gebruik bij lichaamsscintigrafie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Met Thyrogen zijn geen reproductiestudies in dieren uitgevoerd.

Het is niet bekend of Thyrogen schadelijk kan zijn voor de foetus als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend, of dat het nadelige gevolgen heeft voor de vruchtbaarheid.

Thyrogen in combinatie met diagnostisch radioactief jodium voor totale lichaamsscintigrafie is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, vanwege de daaruit voortvloeiende blootstelling van de foetus aan een hoge dosis radioactief materiaal.

Borstvoeding

Het is niet bekend of thyrotropine alfa of metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Thyrogen mag niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of Thyrogen nadelige gevolgen kan hebben voor de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen.

Thyrogen kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, aangezien duizeligheid en hoofdpijn zijn gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en hoofdpijn; deze doen zich bij respectievelijk ongeveer 11% en 6% van de patiënten voor.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen genoemd in de tabel zijn samengesteld uit de gemelde bijwerkingen van zes prospectieve klinische studies (N=481) en de bijwerkingen die aan Sanofi gemeld zijn nadat Thyrogen in de handel is gebracht.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De gerapporteerde frequentie is geclassificeerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens de gegevensbank MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			griep	
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				neoplasma's, pijn op de plaats van de metastasen
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn	ageusie, dysgeusie, paresthesie	beroerte, tremor
Hartaandoeningen				hartkloppingen
Bloedvataandoeningen				blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid	braken	diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen			netelroos, huiduitslag	pruritus, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			nekpijn, rugpijn	artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, asthenie	griepachtige ziekte, koorts, rillingen,	ongemak, pijn, pruritus, huiduitslag en netelroos op de

			warm gevoel	plaats van de injectie
Onderzoeken				verlaagd TSH

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevalen van hyperthyreoïdie of atriumfibrilleren zijn zeer zelden waargenomen wanneer Thyrogen 0,9 mg werd toegediend bij patiënten met een gehele of gedeeltelijke aanwezige schildklier.

Er is soms melding gemaakt van overgevoelighedsreacties in klinische situaties en nadat het product in de handel is gebracht. Deze reacties bestonden uit netelroos, huiduitslag, jeuk, blozen en tekenen en symptomen van ademhalingsproblemen.

Bij klinische onderzoeken waarbij 481 patiënten betrokken waren, heeft geen van de patiënten antilichamen ontwikkeld tegen thyrotropine alfa, noch na eenmalige, noch na herhaalde, beperkte (bij 27 patiënten) toediening van het product. Het wordt niet aanbevolen om TSH-bepalingen uit te voeren na de toediening van Thyrogen. Het kan niet worden uitgesloten dat zich antilichamen ontwikkelen, die kunnen interfereren met de bepaling van endogeen TSH die wordt uitgevoerd tijdens regelmatige follow-ups.

Na een behandeling met Thyrogen is het mogelijk dat schildklierweefselresten of uitzaaiingen groter worden. Dit kan tot acute symptomen leiden, afhankelijk van de anatomische locatie van het weefsel. Zo zijn bijvoorbeeld hemiplegie, hemiparese en visusverlies voorgekomen bij patiënten met uitzaaiingen in het CZS. Laryngeaal oedeem, ademhalingsproblemen waarbij tracheotomie noodzakelijk was en pijn op de plaats van uitzaaiingen zijn ook na toediening van Thyrogen gerapporteerd. Het wordt aanbevolen om voorafgaande behandeling met corticosteroiden te overwegen bij patiënten bij wie lokale tumorexpansie vitale anatomische structuren in gevaar kan brengen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gegevens over blootstelling aan hoeveelheden boven de aanbevolen dosis is beperkt tot klinische onderzoeken en een speciaal behandelingsprogramma. Drie patiënten die deelnamen aan een klinisch onderzoek en één patiënt in een speciaal behandelingsprogramma vertoonden symptomen na toediening van een dosis Thyrogen die hoger was dan de aanbevolen dosis. Twee patiënten waren misselijk na een intramusculaire dosis van 2,7 mg en dit ging bij een van deze patiënten gepaard met zwakte, duizeligheid en hoofdpijn. De derde patiënt was misselijk, braakte en had opvliegers na een intramusculaire dosis van 3,6 mg. Een 77-jarige patiënt met metastatische schildklierkanker, die geen thyroïdectomie had ondergaan, ontving 4 doses Thyrogen van 0,9 mg over 6 dagen in een speciaal behandelingsprogramma. Hij ontwikkelde atriumfibrilleren, cardiale decompensatie en 2 dagen later een fataal myocardinfarct.

Een andere patiënt die deelnam aan een klinisch onderzoek kreeg symptomen na intraveneuze toediening van Thyrogen. Deze patiënt kreeg 0,3 mg Thyrogen als een eenmalige intraveneuze (IV) bolus en ervoer 15 minuten later ernstige misselijkheid, braken, diaforese, hypotensie en tachycardie.

Voorstel tot behandeling van overdosering kan zijn een herstel van de vochtbalans en overwegen van toedienen van een anti-emeticum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en analogen, hypofyse-voorkwab hormonen en analogen.

ATC-code: H01AB01

Werkingsmechanisme

Thyrotropine alfa (recombinant humaan thyroïd-stimulerend hormoon) is een heterodimeer glycoproteïne, geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie. Het bestaat uit twee niet-covalent geschakelde subeenheden. De cDNA-codes coderen voor een alfa-subeenheid van 92 aminozuur-residuen met twee N-gekoppelde glycosylerings-plaatsen en een beta-subeenheid van 118 residuen met één N-gekoppelde glycosylerings-plaats. De biochemische eigenschappen zijn vergelijkbaar met die van het natuurlijke humane schildklier-stimulerend hormoon (TSH). Binding van thyrotropine alfa aan TSH-receptoren op epiteelcellen in de schildklier stimuleert de opname van jodium en de orgaanvorming, evenals synthese en het vrijkomen van thyreoglobuline, trijoodthyronine (T₃) en thyroxine (T₄).

Bij patiënten met goed gedifferentieerde schildklierkanker wordt een gehele of bijna gehele thyreoïdectomie uitgevoerd. Voor de optimale diagnose van schildklierresten of resterende kankercellen via radioactief-jood scintigrafie of thyreoglobulinebepalingen en behandeling van de schildklierresten met radioactief jood, is een hoge serumspiegel van TSH nodig om ofwel de opname van radioactief jood en/of het vrijkomen van thyreoglobuline te bevorderen. De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestond tot nu toe uit het tijdelijk onthouden van suppressieve behandeling met schildklierhormonen, waardoor patiënten gewoonlijk tekenen en symptomen van hypothyreoïdie gaan vertonen. Met het gebruik van Thyrogen, wordt de TSH-stimulatie bereikt die noodzakelijk is voor de opname van radioactief jood en het vrijkomen van thyreoglobuline, terwijl patiënten euthyreotisch blijven door TSHT, zodat de ziekteverschijnselen van hypothyreoïdie worden vermeden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diagnostisch gebruik

De effectiviteit en veiligheid van Thyrogen voor gebruik bij lichaamsscintigrafie met radioactief jood in combinatie met serum thyreoglobulinebepalingen voor de diagnose van schildklierresten en kanker is aan de hand van twee studies aangetoond. In een van deze studies zijn twee doseringsschema's beschouwd: twee doses van 0,9 mg intramusculair met een tussenpoos van 24 uur (0,9 mg x 2) en drie doses van 0,9 mg intramusculair om de 72 uur (0,9 mg x 3). Beide doseringsschema's bleken effectief en statistisch gezien niet afwijkend van onthouding van schildklierhormoon, in het stimuleren van radioactief-joodopname voor diagnostische scintigrafie. Beide doseringsschema's verbeterden de gevoeligheid, accuratesse en negatieve voorspellende waarde van Thyrogen-gestimuleerd thyreoglobuline op zichzelf of in combinatie met radioactief-joodscintigrafie in vergelijking met tests die werden uitgevoerd terwijl de patiënt werd doorbehandeld met schildklierhormonen.

Bij klinische studies voor de detectie van resterende schildkliercellen of -kanker in patiënten na ablatie met een thyreoglobulinebepaling met een onderste detectielimiet van 0,5 ng/ml corresponderen Thyrogen-gestimuleerde thyreoglobulineniveaus van 3 ng/ml, 2 ng/ml en 1 ng/ml met thyreoglobulineniveaus na onttrekking van schildklierhormoon van respectievelijk 10 ng/ml, 5 ng/ml en 2 ng/ml. Bij deze studies bleek het gebruik van thyreoglobulinetesten op Thyrogen gevoeliger dan het testen van thyroglobuline tijdens THST. In het bijzonder tijdens een fase III-studie met 164 patiënten varieerde het detectiepercentage van weefsel met een thyroïde oorsprong van 73 - 87%, terwijl dit bij het gebruik van thyroglobuline op THST 42-62% bedroeg voor dezelfde cut-off-waarden en vergelijkbare referentiewaarden.

Gemetastaseerde ziekte werd bevestigd door een scan na de behandeling of door lymfklierbiopsie bij 35 patiënten. De door Thyrogen gestimuleerde thyroglobulinespiegels waren bij alle 35 patiënten boven de 2 ng/ml, terwijl de thyroglobuline bij THST bij 79% van deze patiënten boven de 2 ng/ml was.

Pretherapeutische stimulatie

Bij een vergelijkend onderzoek met 60 evalueerbare patiënten, waren de percentages van een geslaagde ablatie van schildklierresten met 100 mCi (3,7 GBq) ($\pm 10\%$) radioactief jood bij patiënten met schildklierkanker en na thyroïdectomie vergelijkbaar voor patiënten behandeld na onttrekking van thyroid hormoon versus patiënten behandeld na toediening van Thyrogen. De patiënten in het onderzoek waren volwassenen (> 18 jaar) met een pas gediagnosticeerd gedifferentieerd papillair of folliculair schildkliercarcinoom, inclusief een papillair-folliculaire variant, voornamelijk (54 van de 60) gekenmerkt als T1-T2, N0-N1, M0 (TNM-classificatie). Het welslagen bij ablatie van resten werd beoordeeld aan de hand van radioactieve lichaamsscintigrafie en met serumthyreoglobulinebepalingen 8 ± 1 maanden na de behandeling. Alle 28 patiënten (100%) die na de verwijdering geen THST ontvingen en alle 32 patiënten (100%) die met Thyrogen werden behandeld, vertoonden ofwel geen zichtbare opname van radioactief jood op de plaats waar de schildklier zich bevond of, indien wel zichtbaar, een opname van $< 0,1\%$ van de activiteit van het toegediende radioactief jood op de plaats waar de schildklier zich bevond. Het welslagen van ablatie van schildklierresten werd ook beoordeeld aan de hand van het criterium Thyrogen-gestimuleerd serum Tg-spiegel < 2 ng/ml acht maanden na ablatie, maar dan enkel bij patiënten die negatief waren voor interfererende anti-Tg-antilichamen. Aan de hand van dit Tg-criterium werden bij 18/21 patiënten (86%) en 23/24 patiënten (96%) met succes schildklierresten verwijderd in respectievelijk de groep waar THST werd onttrokken en de groep die met Thyrogen werd behandeld.

De kwaliteit van leven werd significant verlaagd na onttrekking van schildklierhormoon, maar bleef behouden bij beide doseringsschema's van Thyrogen voor beide indicaties.

Een vervolgonderzoek werd uitgevoerd met patiënten die eerder het initiële onderzoek hadden voltooid, en gegevens waren beschikbaar voor 51 patiënten. De belangrijkste doelstelling van het vervolgonderzoek bestond uit de bevestiging van de status van ablatie van de schildklierresten met gebruikmaking van door Thyrogen gestimuleerde radioactief jood statische beeldvorming van de nek na een mediane follow-up van 3,7 jaar (variërend van 3,4 tot 4,4 jaar) na radioactief jood ablatie. Ook werden door Thyrogen gestimuleerde thyreoglobulinebepalingen uitgevoerd.

Patiënten werden nog steeds beschouwd als patiënten bij wie met succes ablatie had plaatsgevonden als er op de scan geen opname van het schildklierbed zichtbaar was of, als er wel opname van het schildklierbed zichtbaar was, deze minder dan $0,1\%$ bedroeg. Bij alle patiënten bij wie in het initiële onderzoek de ablatie had plaatsgevonden, werd de ablatie in het vervolgonderzoek bevestigd. Daarbij was er geen enkele patiënt met een vastgesteld recidief tijdens de 3,7-jaar-durende follow-up. Er was bij 48/51 patiënten (94%) geen bewijs van een recidief van kanker, 1 patiënt had mogelijk wel een recidief (hoewel het niet duidelijk was of deze patiënt echt een recidief had of een persistente tumor van de regionale ziekte die bij aanvang van het oorspronkelijke onderzoek werd waargenomen) en 2 patiënten konden niet worden beoordeeld.

Samenvattend kan gesteld worden dat Thyrogen in dit hoofdonderzoek en het vervolgonderzoek niet inferieur was ten opzichte van onttrekking van het schildklierhormoon ter verhoging van de TSH-niveaus voor pretherapeutische stimulatie in combinatie met radioactief jood voor post-chirurgische ablatie van schildklierweefselresten.

In twee grote prospectief gerandomiseerde onderzoeken, het HiLo-onderzoek (Mallick) en het ESTIMABL1-onderzoek (Schlumberger) werden twee methoden voor ablatie van schildklierresten vergeleken bij patiënten met gedifferentieerde kanker van de schildklier die een thyroïdectomie hadden ondergaan. In beide onderzoeken werden patiënten gerandomiseerd in 1 van 4 behandelingsgroepen: Thyrogen + 30 mCi ^{131}I , Thyrogen + 100 mCi ^{131}I , onttrekking van schildklierhormoon + 30 mCi ^{131}I of onttrekking van schildklierhormoon + 100 mCi ^{131}I , en patiënten werden ongeveer 8 maanden later beoordeeld. In het HiLo-onderzoek werden 438 patiënten gerandomiseerd (tumor fases T1-T3, Nx, N0 en N1, M0) in 29 centra. Volgens beoordeling met radioactief jood en gestimuleerde Tg-spiegels ($n = 421$), waren de slagingspercentages van ablatie ongeveer 86% in alle vier behandelingsgroepen. Alle 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor de verschillen waren binnen ± 10 percentagepunten, wat vooral non-inferiority van de lage t.o.v. de hoge

activiteit van radioactief jood aangaf. Na analyse van T3- en N1-patiënten bleek dat deze subgroepen dezelfde slagingspercentages hadden als patiënten die een lager risico liepen. In het ESTIMABL1-onderzoek werden 752 patiënten met schildklierkanker met een laag risico gerandomiseerd (tumor fases pT1 < 1 cm en N1 of Nx, pT1 >1-2 cm en alle N-fases, of pT2 N0, alle patiënten M0) in 24 centra. Gebaseerd op 684 evalueerbare patiënten was het algehele slagingspercentage van ablatie, beoordeeld via een echogram van de nek en gestimuleerde Tg-spiegels, 92%, zonder statistisch significant verschil tussen de vier groepen.

Voor het ESTIMABL1-onderzoek werden 726 (97%) van de oorspronkelijke 752 patiënten opgevolgd voor heroptreden van de ziekte. De mediane follow-up was 5,4 jaar (0,5 tot 9,2 jaar).

De tabellen hieronder geven informatie weer over de follow-up op de lange termijn in de onderzoeken ESTIMABL1 en HiLo

Tabel 1. Hervalpercentages in het ESTIMABL1-onderzoek bij patiënten die RAI in lage of hoge dosis ontvingen en zij die werden voorbereid met Thyrogen of door stopzetting van schildklierhormoon (*Thyroid Hormone Withdrawal, THW*)

	Thyrogen (N=374)	Stopzetten van schildklierhormoon (N=378)
Totaal aantal patiënten met herval (5,4 jaar)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
RAI met lage activiteit (1,1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
RAI met hoge activiteit (3,7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Voor het HiLo-onderzoek werden 434 (99%) van de oorspronkelijke 438 patiënten opgevolgd voor heroptreden van de ziekte. De mediane follow-up was 6,5 jaar (4,5 tot 7,6 jaar).

Tabel 2. Hervalpercentages in het HiLo-onderzoek bij patiënten die RAI met lage of hoge dosisactiviteit ontvingen

	Lage RAI activiteitsdosis (1,1 GBq)	Hoge RAI activiteitsdosis (3,7 GBq)
Totaal aantal patiënten met herval	11	10
Hervalpercentage (3 jaar)	1,5%	2,1%
Hervalpercentage (5 jaar)	2,1%	2,7%
Hervalpercentage (7 jaar)	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% BI 0,47 – 2,59]; p=0,83

Tabel 3. Hervalpercentages in het HiLo-onderzoek bij patiënten die voor ablatie werden voorbereid met Thyrogen of door stopzetting van schildklierhormoon

	Thyrogen	Stopzetten van schildklierhormoon
Totaal aantal patiënten met herval	13	8
Hervalpercentage (3 jaar)	1,5%	2,1%
Hervalpercentage (5 jaar)	2,1%	2,7%
Hervalpercentage (7 jaar)	8,3%	5,0%

HR: 1,62 [95% BI 0,67 – 3,91], p=0,28

De follow-up-gegevens op de lange termijn in ESTIMABL1 en HiLo bevestigden vergelijkbare resultaten voor patiënten in alle vier de behandelingsgroepen.

Samenvattend ondersteunen deze onderzoeken de doeltreffendheid van radioactief jood in lage activiteitsdosis plus thyrotropine alfa (met verlaagde blootstelling aan straling). Thyrotropine alfa was niet inferieur ten opzichte van stopzetten van het schildklierhormoon voor pretherapeutische stimulatie in combinatie met radioactief jood voor post-chirurgische ablatie van schildklierweefselresten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Thyrogen zijn bestudeerd bij patiënten met goed gedifferentieerde kanker van de schildklier, na een eenmalige intramusculaire injectie van 0,9 mg. Na toediening werd een gemiddeld piekniveau (C_{max}) bereikt van 116 ± 38 mU/l, hetgeen circa 13 ± 8 uur na toediening optrad. De halveringstijd bedroeg 22 ± 9 uur. De voornaamste uitscheidingsroute van thyrotropine alfa verloopt via de nieren en in mindere mate via de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens zijn beperkt, maar hebben geen bijzondere risico's voor de mens aan het licht gebracht door het gebruik van Thyrogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Monobasisch, monohydraat natriumfosfaat
Dibasisch, heptahydraat natriumfosfaat
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet worden toegediend als menging met andere geneesmiddelen in dezelfde injectie.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie

Het verdient aanbeveling de Thyrogen-oplossing binnen drie uur te injecteren.

De gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur afgeschermd van licht bewaard worden bij een temperatuur van 2°C – 8°C, waarbij microbiële contaminatie vermeden dient te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

Bewaar de flacon in de buitenverpakking om hem tegen licht te beschermen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thyrogen wordt geleverd in flacons à 5 ml van helder glas, type I. De sluiting bestaat uit een gesiliconiseerde butylrubber stop, beschermd met een tamper proof flip-off kapje. Elke flacon Thyrogen bevat 1,1 mg thyrotropine alfa. Na reconstitutie met 1,2 ml water voor injectie wordt er 1,0 ml van de oplossing (wat overeenstemt met 0,9 mg Thyrogen) opgetrokken en aan de patiënt toegediend.

Om voldoende volume voor nauwkeurige toediening te waarborgen, bevat elke flacon Thyrogen een overmaat van 0,2 ml.

Verpakkingen: één of twee flacons per doosje.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder voor oplossing voor injectie moet worden gereconstitueerd met water voor injectie. Per injectie is slechts één flacon Thyrogen nodig. Elke flacon Thyrogen is uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik.

Werk aseptisch

Voeg 1,2 ml water voor injecties toe aan het Thyrogen poeder in de flacon. Zwenk de inhoud van de flacon voorzichtig totdat al het materiaal is opgelost. Vermijd hevig schudden van de oplossing. Wanneer het poeder is opgelost, bedraagt het totale volume in de flacon 1,2 ml. De pH-waarde van de Thyrogen-oplossing is circa 7,0.

Controleer de gereconstitueerde oplossing in de flacon visueel op vreemde deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde product moet een heldere, kleurloze oplossing zijn. Gebruik geen flacons waarin vreemde deeltjes, troebeling of verkleuring te zien zijn.

Haal 1,0 ml Thyrogen-oplossing uit de productflacon. Dit is gelijk aan 0,9 ml thyrotropine alfa voor injectie.

Thyrogen bevat geen conserveringsmiddelen. Alle ongebruikte oplossing dient onmiddellijk te worden vernietigd. Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

De Thyrogen-oplossing dient binnen drie uur te worden geïnjecteerd. Het product blijft echter maximaal 24 uur chemisch stabiel, indien het wordt bewaard in een koelkast (tussen 2°C en 8°C). Belangrijk: de microbiologische veiligheid van het product is afhankelijk van de aseptische werkwijze tijdens de bereiding van de oplossing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 9 maart 2000
Datum van de laatste hernieuwing: 15 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Genzyme Ireland Limited.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ierland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSURs)**

De vereisten voor de indiening van PSURs voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING - PAKKET MET 1 FLACON**
BUITENVERPAKKING - PAKKET MET 2 FLACONS**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thyrogen 0,9 mg poeder voor oplossing voor injectie
Thyrotropine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon bevat 0,9 mg/ml thyrotropine alfa na reconstituering met 1,2 ml water voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Mannitol
Natriumfosfaat, monobasisch, monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch, heptahydraat
Natriumchloride

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon met poeder voor oplossing voor injectie.
2 flacons met poeder voor oplossing voor injectie gelijk aan 2 doses die met een tussentijd van 24 uur moeten worden toegediend.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor intramusculaire injectie.
Slechts 1 ml dient opgezogen te worden, hetgeen equivalent is aan 0,9 mg thyrotropine alfa.
Toediening binnen 3 uur na reconstitutie.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Bewaar de flacon in de buitenverpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor éénmalig gebruik.
Eventuele resterende oplossing moet worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
FLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEGEN

Thyrogen 0,9 mg poeder voor oplossing voor injectie
thyrotropine alfa

Intramusculair gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJMUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Sanofi Winthrop Industrie

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Thyrogen 0,9 mg poeder voor oplossing voor injectie Thyrotropine alfa

Lees de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Thyrogen bevat de werkzame stof thyrotropine alfa. Thyrogen is een humaan thyroïd-stimulerend hormoon (TSH) dat met behulp van biotechnologische processen wordt geproduceerd.

Thyrogen wordt gebruikt ter detectie van bepaalde soorten van schildklierkanker bij patiënten bij wie de schildklier is verwijderd en die schildklierhormonen innemen. Een van de effecten is dat het schildklierweefselresten stimuleert om jodium op te nemen, wat belangrijk is bij de lichaamsscintigrafie. Het stimuleert ook de productie van thyroglobuline en schildklierhormonen als er nog schildklierweefsel aanwezig is. Deze hormoonspiegels kunnen in het bloed worden bepaald.

Thyrogen wordt ook gebruikt bij een radioactieve behandeling om schildklierweefselresten te verwijderen (ablatie) nadat de schildklier chirurgisch is verwijderd bij patiënten die geen secundaire kankertumoren (metastasen) hebben en die schildklierhormonen innemen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor runder- of humaan thyroïdstimulerend hormoon of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- indien u een nieraandoening heeft waarbij dialyse vereist is en hij/zij zal beslissen hoeveel Thyrogen u krijgt, aangezien u dan meer kans op hoofdpijn en misselijkheid hebt.
- indien u een verminderde nierfunctie hebt en hij/zij zal beslissen hoeveel radioactief jodium u krijgt.
- indien u een verminderde leverfunctie heeft; u mag dan toch nog Thyrogen gebruiken.

Gevolgen voor de groei van tumoren

Bij patiënten met kanker van de schildklier zijn diverse gevallen van toegenomen tumorgroei gemeld tijdens de fase waarin, om diagnostische redenen, geen schildklierhormonen werden toegediend. Deze zijn toegeschreven aan de daaruit voortvloeiende langdurige verhoging van de TSH-spiegel. Thyrogen kan ook de tumorgroei bevorderen. In klinische onderzoeken zijn geen gevallen van tumorgroei gemeld.

Doordat de TSH-spiegels na toediening van Thyrogen verhoogd zijn, kunnen patiënten met secundaire kankertumoren (uitzaaiingen), lokaal oedeem of bloedingen op de plaats van deze uitzaaiingen ontwikkelen die groter kunnen worden. Als de uitzaaiingen zich in beperkte ruimtes zoals de hersenen (intracerebraal) of het ruggenmerg bevinden, kunnen patiënten last krijgen van symptomen die snel kunnen optreden, zoals gedeeltelijke verlamming aan een kant van het lichaam (hemiparese), ademhalingsproblemen of visusverlies.

Uw arts zal beslissen of u tot een bepaalde groep patiënten behoort voor wie een voorbehandeling met corticosteroïden moet worden overwogen (bijvoorbeeld als u secundaire kankertumoren heeft in uw hersenen of ruggenmerg). Raadpleeg uw arts als u hierover vragen heeft.

Kinderen

Door een gebrek aan gegevens over het gebruik van Thyrogen bij kinderen mag het middel enkel in uitzonderlijke omstandigheden aan kinderen worden gegeven.

Ouderen

Voor oudere patiënten zijn er geen speciale voorzorgsmaatregelen noodzakelijk. Als echter uw schildklier niet volledig verwijderd is en u bovendien een hartaandoening heeft, zal uw arts u adviseren of u Thyrogen toegediend zou mogen krijgen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Thyrogen nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen interacties bekend met Thyrogen en de schildklierhormonen die u misschien gebruikt.

De precieze activiteit van radioactief jodium voor gebruik bij radioactieve schildklierfotografie moet worden bepaald door uw arts, waarbij rekening gehouden dient te worden met het feit dat u doorgaat met het gebruik van schildklierhormonen.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen Thyrogen als u zwanger bent. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Thyrogen mag niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven. De borstvoeding mag pas worden hervat na advies van uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen of hoofdpijn hebben na toediening van Thyrogen. Dit kan het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen beïnvloeden.

Thyrogen bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw geneesmiddel wordt geïnjecteerd door een arts of verpleegkundige.

Uw behandeling dient onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met schildkliercarcinomen. Het Thyrogen poeder moet worden opgelost in water voor injectie. Per injectie is slechts één flacon Thyrogen nodig. Thyrogen mag alleen worden toegediend in de bilspier. Deze oplossing mag nooit intraveneus (d.w.z. in een ader) worden geïnjecteerd. Thyrogen mag niet samen

met andere geneesmiddelen worden gemengd in dezelfde injectie.

De aanbevolen dosis Thyrogen is twee doses, toegediend met een tussenpoos van 24 uur. Uw arts of verpleegkundige zal 1,0 ml Thyrogen-oplossing injecteren.

Voor radioactieve lichaamsfotografie of eliminatie (ablatie) zal uw arts u 24 uur na de laatste Thyrogen-injectie, radioactief jodium toedienen.

Diagnostische scintigrafie dient binnen 48 tot 72 uur na toediening van het radioactief jodium (72 tot 96 uur na de laatste Thyrogen-injectie) plaats te vinden.

De scintigrafiescan na de behandeling kan een aantal dagen worden uitgesteld om de achtergrondradioactiviteit te laten afnemen.

Voor thyreoglobuline (Tg) bepalingen moet uw arts of verpleegkundige 72 uur na de laatste Thyrogen-injectie een serummonster afnemen.

Gebruik bij kinderen

De arts van uw kind zal u helpen te beslissen of uw kind Thyrogen toegediend zou mogen krijgen.

Wat u moet doen als u meer van Thyrogen heeft gebruikt dan u zou mogen

Patiënten die onbedoeld te veel Thyrogen hebben gekregen, hebben melding gemaakt van misselijkheid, zwakte, duizeligheid, hoofdpijn, braken en opvliegers.

Een voorgestelde behandeling, in het geval van een overdosis, zou het herstellen van de vochtbalans zijn en ook het toedienen van een antibraakmiddel kan overwogen worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen met Thyrogen zijn gerapporteerd:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op 10 mensen treffen):

- misselijkheid

Vaak (kan maximaal 1 op 10 mensen treffen):

- braken
- vermoeidheid
- duizeligheid
- hoofdpijn
- zwakte

Soms (kan maximaal 1 op 100 mensen treffen):

- warm gevoel
- galbulten (urticaria)
- huiduitslag
- griepsymptomen
- koorts
- rillingen
- rugpijn
- diarree
- prikkelend of tintelend gevoel (paresthesie)
- nekpijn
- geen smaakvermogen (ageusie)

- smaakstoornis (dysgeusie)
- griep

Niet bekend

(frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- zwelling van de tumor
- pijn (inclusief pijn op de plaats van uitzaaiingen (secundaire kankertumoren))
- tremor
- beroerte (stroke)
- hartkloppingen
- blozen
- kortademigheid
- jeuk (pruritis)
- excessief zweten
- spier- of gewrichtspijn
- reacties op plaats van injectie (o.a. roodheid, ongemak, jeuk, lokale pijn of steken en een jeukerige uitslag).
- laag TSH
- overgevoeligheid (allergische reacties), deze reacties bestaan uit galbulten (netelroos), jeuk, blozen, ademhalingsproblemen en uitslag.

Zeer zelden zijn gevallen van **hyperthyreoïdie** (toegenomen schildklieractiviteit) of **atriumfibrilleren** gemeld nadat Thyrogen aan patiënten werd toegediend bij wie de schildklier niet geheel of gedeeltelijk verwijderd was.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaar de flacon in de buitenverpakking om hem tegen licht te beschermen.

Het is aanbevolen om de oplossing met Thyrogen binnen de drie uur na reconstitutie te injecteren. De gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur worden bewaard in een koelkast (2°C – 8°C), beschermd tegen licht, waarbij bacteriële besmetting wordt vermeden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de oplossing vreemde deeltjes bevat, troebel is of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is thyrotropine alfa.

Iedere flacon bevat 0,9 mg/ml thyrotropine alfa na reconstitutie met 1,2 ml water voor injectie. Slechts 1 ml dient opgezogen te worden, hetgeen equivalent is met 0,9 mg thyrotropine alfa.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Mannitol
- Natriumfosfaat, monobasisch, monohydraat
- Natriumfosfaat, dibasisch, heptahydraat
- Natriumchloride.

Thyrogen bevat natrium, zie rubriek 2.

Hoe ziet Thyrogen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Poeder voor oplossing voor injectie. Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

Verpakkingen: één of twee flacons Thyrogen per doosje. Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrijk

Fabrikant:

Genzyme Ireland Limited.

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

De aanbevolen dosering Thyrogen is twee intramusculaire injecties 0,9 mg thyrotropine alfa, toegediend met een tussenpoos van 24 uur.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Werk aseptisch.

Voeg 1,2 ml water voor injecties toe aan het Thyrogen poeder in de flacon. Zwenk de inhoud van de flacon voorzichtig totdat al het materiaal is opgelost. Vermijd hevig schudden van de oplossing. Wanneer het poeder is opgelost, bedraagt het totale volume in de flacon 1,2 ml. De pH-waarde van de Thyrogen-oplossing is circa 7,0.

Controleer de gereconstitueerde oplossing in de flacon visueel op vreemde deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde product moet een heldere, kleurloze oplossing zijn. Gebruik geen flacons waarin vreemde deeltjes, troebeling of verkleuring te zien zijn.

Haal 1,0 ml Thyrogen-oplossing uit de productflacon. Dit is gelijk aan 0,9 ml thyrotropine alfa voor injectie.

Thyrogen bevat geen conserveringsmiddelen. Alle ongebruikte oplossing dient onmiddellijk te worden vernietigd. Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Na reconstitutie dient de oplossing binnen drie uur te worden geïnjecteerd. De gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur worden bewaard in een koelkast (2°C – 8°C), beschermd tegen licht, waarbij bacteriële besmetting wordt vermeden. Belangrijk: de microbiologische veiligheid van het product is afhankelijk van de aseptische werkwijze tijdens de bereiding van de oplossing.