

03-12-2009

Direkte kommunikasjon til helsearbeidere angående rapporter om fremmedstoffer i Thyrogen® (thyrotropin alfa)

Kjære helsepersonell,

Sammendrag

Genzyme under en rutinekontroll oppdaget fremmedpartikler i Thyrogen® - hetteglass fylt ved produksjonsstedet Allston Landing i USA. Genzyme har også mottatt brukerrapporter om fremmedpartikler i noen hetteglass med disse produktene. Partiklene som er konstatert omfatter partikler av rustfritt stål eller fiberliknende materiale fra produksjonsprosessen. Fremmedpartikler kan også være lateksfri gummi fra korken når den ble punktert av en nål ved tilberedelse for injeksjon. For å sikre at pasienter ikke utsettes for fremmedpartikler ved administrering av produktet, vil vi informere helsepersonell om potensiell tilstedeværelse av slike fremmedpartikler og gi anbefalinger i samsvar med den godkjente produktinformasjonen for tilberedelse og administrering av produktet. Disse anbefalingene omfatter visuell inspeksjon av det rekonstituerte produktet og instruksjoner om å ikke bruke produktet om partikler konstateres.

Produksjonsinformasjon

Allston Landing-anlegget er det eneste produksjonsanlegget for fylling av Thyrogen-prøveglass. Alle lot-numre starter derfor med prefikset "A" (f.eks., Lot A12345). Basert på disse observasjonene har Genzyme midlertidig stoppet den avsluttende fyllingen ved Allston-produksjonsanlegget slik at det kan utføres flere korrigerende tiltak. Det er ikke forventet noen innvirkning på tilgangen av Thyrogen.

Sikkerhetsinformasjon

For å få en bedre forståelse for den risikoen slike fremmedpartikler kan representere for pasienter, har Genzyme gjennomgått den globale sikkerhetsdatabasen for Thyrogen som inneholder alle bivirkninger rapportert til Genzyme mellom januar 2007 og 5. november 2009. Denne gjennomgangen har ikke identifisert noen sikkerhetsanliggender som tyder på at pasienter som behandles med Thyrogen har blitt utsatt for fremmedpartikler. Sikkerhetsprofilen for Thyrogen forblir uendret.

Thyrogen administreres intramuskulært, men ikke desto mindre bør helsepersonell være på vakt overfor enhver utvikling av bivirkninger. Injiserte fremmedpartikler vil høyst sannsynlig forbli nær injeksjonsstedet. Dette kan forårsake reaksjoner på injeksjonsstedet som smerter eller lokalirritasjoner. Bivirkninger av Thyrogen skal rapporteres som vanlig til RELIS i din helseregion og leger blir anmodes om å



dokumentere batchnumre i pasientjournalen og oppgi det ved event. bivirkningsrapportering.

Instruksjoner for tilberedelse av produktet

Genzyme ønsker å gjenta instruksjonene for tilberedelse og administrering av produktet som er oppgitt i den godkjente produktinformasjonen:

1. Følg instruksjonene for tilberedelser som er oppgitt i avsnitt 6.6 'Spesielle forholdsregler for avhending og annen håndtering' i preparatomtalen. Disse instruksjonene er også inkludert i slutten av pakningsvedlegget.
2. Inspiser det rekonstituerte produktet visuelt for å se om det er fremmedpartikler til stede i noen av hetteglassene, også når det er trukket opp i sprøyten, slik det står i preparatomtalen/pakningsvedlegget. **Ikke bruk om det påvises fremmedpartikler og bruk et nytt produktprøveglass.**
3. Hvis det påvises fremmedpartikler skal dette rapporteres til Genzymes lokalrepresentant i Danmark, på + 45 32 71 26 00. Genzyme vil erstatte produktet og samarbeide med deg angående alternativer for omlegging eller fortsettelse av Thyrogen-behandlingen/-testprotokollen.
4. Returner hetteglass som inneholder fremmedpartikler i henhold til instruksjoner som vil bli gitt av Genzymes lokalrepresentant.

Om du trenger mer informasjon vennligst kontakt Genzymes lokalkontor via e-post peter.holmstrom@genzyme.com eller telefon + 46 8 505 243 00.

Med vennlig hilsen

Carlo Incerti, MD.
Leder for R&D Europe

Vedlagt Godkjent sammendrag av produktegenskaper

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thyrogen 0,9 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass Thyrogen inneholder en nominell verdi på 0,9 mg tyreotropin alfa. Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass Thyrogen 0,9 mg tyreotropin alfa i 1,0 ml. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Thyrogen (tyreotropin alfa) indiseres til bruk med serumtyreoglobulin (Tg)-testing med eller uten radiojod-scintigrafi, til deteksjon av tyreoidrester og godt differensiert tyreoidkreft hos posttyreoidtompasienter som får hormonsuppresjons-behandling (THST).

Lavrisikopasienter med godt differensiert tyreoidkreft som har ikke detekterbare serum-Tg-nivåer på THST og ingen rh TSH-stimulert økning i Tg-nivåene, kan følges opp ved assay av rh TSH-stimulerte Tg-nivåer.

Thyrogen (tyreotropinalfa) er indisert for preterapeutisk stimulering hos posttyreoidtompasienter med lav risiko (se punkt 5.1) som får hormonsuppresjonsterapi (THST) for ablasjon av resterende tyreoidvev (i kombinasjon) med 100 mCi (3,7 GBq) radioaktivt jod (^{131}I).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Administrasjonsmåte

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

Ved radiojod-scintigrafi eller ablasjon skal radiojod administreres 24 timer etter den siste Thyrogen-injeksjonen. Diagnostisk scintigrafi skal utføres 48 - 72 timer etter administrering av

radiojod, mens scintigrafi postablasjon kan utsettes i ekstra dager for å gi bakgrunnsaktiviteten tid til å gå ned.

Ved diagnostisk oppfølgingsmåling av S-tyreoglobulin (Tg) skal serumprøven tas 72 timer etter den siste injeksjonen av Thyrogen.

Pediatrik populasjon

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

Geriatrisk populasjon

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

Det er ikke nødvendig å justere dosen i den eldre populasjonen (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

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

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

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

Bruk av Thyrogen sammen med Tg-testing under oppfølging av post-tyreoidektomipasienter med godt differensiert tyroideacancer bør skje i samsvar med offisielle retningslinjer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Thyrogen må ikke administreres intravenøst.

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

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

Tg- assay.

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

Virkning på tumorvekst og/eller størrelse:

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

Det er mer sannsynlig at eventuelle endringer i svulstens størrelse som observeres gjentatte ganger ved bruk av Thyrogen oppstår som følge av ødematøse eller hemoragiske endringer. I kliniske studier med tyreotropin alfa, som gir en kortvarig økning i TSH-nivåer i serum, er det ikke rapportert om noen tilfeller av tumorvekst.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle studier av interaksjon mellom Thyrogen og andre legemidler er ikke blitt utført. I kliniske studier ble det ikke observert noen interaksjoner mellom Thyrogen og tyreoidhormonene trijodtyronin (T₃) og tyroksin (T₄) ved samtidig administrering.

Bruk av Thyrogen tillater radiojod-scintigrafi mens pasientene er eutyreoid ved hjelp av tyreoidhormonsuppresjonsterapi. Radiojodkinetikk-data indikerer at radiojod-clearance er cirka 50 % høyere mens pasienten er eutyreoid enn når vedkommende er i hypotyreoid tilstand når nyrefunksjonen er redusert, med det resultat at det er mindre radiojodretensjon i kroppen på det tidspunkt scintigrafien foretas. Denne faktoren bør tas i betraktning ved valg av radiojodaktivitet til bruk i radiojod-scintigrafi, selv om bare en aktivitet på 3,7 GBq¹³¹I er testet ved utprøvingen for preterapeutisk bruk.

4.6 Graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke blitt utført med Thyrogen.

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er kvalme og hodepine, som forekommer hos henholdsvis omtrent 11 % og 6 % av pasientene.

Bivirkningene som nevnes i den første tabellen, er de som ble ansett å være relatert til behandling med Thyrogen og som forekom hos $\geq 1/1000$ pasienter i tre prospektive kliniske studier (N=442). Den andre tabellen inkluderer bivirkninger som har vært rapportert til Genzyme etter at Thyrogen ble gitt markedsføringstillatelse. Tabellene etterfølges av en beskrivelse av visse andre bivirkninger.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige ($>1/10$):	Kvalme
	Vanlige ($>1/100$ til $\leq 1/10$):	Oppkast
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige ($>1/100$ til $\leq 1/10$):	Tretthet
	Mindre vanlige ($>1/1000$ til $\leq 1/100$):	Influensaliknende sykdom, asteni, pyreksi, stivhet, ryggsmerte
Nevrologiske sykdommer	Vanlige ($>1/100$ til $\leq 1/10$):	Svimmelhet, hodepine
	Mindre vanlige ($>1/1000$ til $\leq 1/100$):	Parestesi
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige ($>1/1000$ til $\leq 1/100$):	Urtikaria, utslett
Karsykdommer	Mindre vanlige ($>1/1000$ til $\leq 1/100$):	Varmefølelse

Følgende bivirkninger, som anses å være relatert til behandling med Thyrogen, er rapportert ut fra post-marketing erfaring:

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Hjertesykdommer	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Hjertebank
Gastrointestinale sykdommer	Sjeldne ($> 1/10000$ til $\leq 1/1000$):	Oppkast, kvalme, diaré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Influensaliknende sykdom, asteni, pyreksi, stivhet, smerte tretthet
Undersøkelser	Svært sjeldne ($< 1/10000$)	THS redusert
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Artralgi, myalgi
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Neoplasma vekst Metastatisk smerte
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne ($> 1/10000$ til $\leq 1/1000$):	Svimmelhet, hodepine
	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Skjelving
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Urtikaria, utslett, pruritus, hyperhidrose
Karsykdommer	Svært sjeldne ($\leq 1/10000$):	Rødming

I svært sjeldne tilfeller er det blitt rapportert om bivirkninger relatert til administrasjonsveien, inklusive ubehag, smerte, pruritus, utslett og urtikaria på stedet der den intramuskulære injeksjonen ble gitt.

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

I mindre vanlige tilfeller er det blitt rapportert om overfølsomhet i både kliniske undersøkelser og etter markedsføring. Disse reaksjonene besto av urtikaria, utslett, pruritus, rødming og respiratoriske tegn og symptomer. I kliniske studier, med 442 pasienter, har ingen pasient utviklet antistoffer mot tyreotropin alfa, verken etter én gangs eller gjentatt, begrenset (27 pasienter) bruk av legemidlet. Forekomst av antistoffer som kan ha innflytelse på endogene TSH-målinger kan ikke utelukkes.

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

Diagnostisk bruk

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

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

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

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

Pre-terapeutisk stimulering

I en komparativ studie som involverte 60 lavrisikopasienter, kunne prosenten av vellykket ablasjon av tyreoidarester med 100 mCi radiojod hos post-tyreoidektomipasienter med tyreoidacancer, sammenlignes med pasienter som ble behandlet etter at de sluttet med THST versus pasienter som ble behandlet etter administrasjon av Thyrogen. Pasientene som ble studert, var voksne (>18 år) med nylig diagnostisert differensiert papilært eller follikulært tyreoidakarsinom, inkludert papillær-follikulær variant, hovedsakelig karakterisert (54 av 60) som T1-T2, N0-N1, MO (TNM-klassifisering). Vellykket ablasjon ble vurdert med radiojod-scintigrafi og med serumtyreoglobulinmåling 8 måneder etter behandling. Alle 28 pasientene (100 %) som ble behandlet etter at de sluttet med THST, og alle 32 pasientene (100 %) som ble behandlet etter administrasjon av Thyrogen, hadde enten ikke noe synlig opptak av radiojod i tyreoidasengen, eller dersom det var synlig, tyreoidaseng-opptak <0,1 % av den administrerte dosen med radiojod. Vellykket ablasjon av tyreoidarester ble også vurdert etter kriteriet med Thyrogen-stimulert serum Tg-nivå <2 ng/ml åtte måneder etter ablasjon, men bare hos pasienter som var negative til interfererende anti-Tg antistoff. Når dette Tg-kriteriet ble brukt hadde 18/21 pasienter (86 %) og 23/24 pasienter (96 %) vellykket ablasjon av tyreoidarester, henholdsvis i gruppen som var tatt av THST og gruppen som ble behandlet med Thyrogen. Dokumentasjon antyder en lavere effekt av Thyrogenadministrasjon sammenlignet med seponering av THST ved bruk av 30 mCi. Derfor er ikke effekten av Thyrogen med doser på ^{131}I <100 mCi påvist.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

mannitol
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
dinatriumfosfatheptahydrat
natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

3 år.

Holdbarhet etter rekonstituering

Det anbefales å injisere Thyrogen-oppløsningen innen tre timer.

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares inntil 24 timer ved en temperatur på 2 °C – 8 °C og beskyttet mot lys, mens man unngår mikrobiell kontaminasjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige 5 ml hetteglass (Type I). Lukkeanordningen består av en silikonisert butylpropp med et lokk som kan vippes av. Hvert hetteglass inneholder 1,1 mg thyrotropin alfa. Etter rekonstituering med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker, trekkes 1,0 ml oppløsning (tilsvarende 0,9 mg Thyrogen) ut og administreres til pasienten.

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

Pakningsstørrelse: Ett eller to hetteglass med Thyrogen per eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Bruk aseptisk teknikk

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

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/99/122/001/NO

EU/1/99/122/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 9. mars 2000

Dato for siste fornyelse: 9. mars 2005

10. OPPDATERINGSDATO

04/2009