

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thyrogen 0,9 mg de poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Thyrogen contient une valeur nominale de 0,9 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution, chaque flacon de Thyrogen contient 0,9 mg de thyrotropine alfa dans 1,0 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Thyrogen est indiqué pour la préparation à la réalisation du dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode radioactif pour la détection de tissu thyroïdien résiduel et de cancer bien différencié de la thyroïde, chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT).

Les patients à faible risque atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg sérique non détectable sous TFHT et aucune augmentation de la concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante peuvent être surveillés grâce au dosage de leur concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante.

Thyrogen est indiqué pour la stimulation pré-thérapeutique en association avec 30 mCi (1,1 GBq) à 100 mCi (3,7 GBq) d'iode radioactif en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens par l'iode radioactif chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde (voir section 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Il est souhaitable que Thyrogen soit mis en oeuvre par des médecins expérimentés dans la prise en charge du cancer de la thyroïde.

Posologie

La posologie recommandée est de deux injections uniquement intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa, réalisées à 24 heures d'intervalle.

Population pédiatrique

Etant donné le manque de données relatives à l'administration de Thyrogen chez l'enfant, elle doit être exceptionnelle.

Patients âgés

Les résultats des essais contrôlés ne montrent aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité de Thyrogen entre les patients adultes de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans, lorsque Thyrogen est utilisé à des fins diagnostiques.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique

Les informations issues de la surveillance après commercialisation, ainsi que les informations publiées, laissent penser que l'élimination de Thyrogen est significativement plus lente chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), ce qui entraîne une augmentation des taux de thyroïdostimuline (TSH) pendant plusieurs jours après le traitement. Cela pourrait entraîner une augmentation des risques de céphalées et de nausées. Il n'existe aucune étude portant sur d'autres schémas posologiques de Thyrogen chez les patients atteints d'IRCT pour recommander une diminution de dose réduite dans cette population.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'iode radioactif administrée doit être évaluée avec soin par le spécialiste en médecine nucléaire.

L'administration de Thyrogen à des patients atteints d'insuffisance hépatique ne nécessite pas de précautions particulières.

Mode d'administration

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, 1,0 ml de solution (0,9 mg de thyrotropine alfa) est administré par injection intramusculaire dans la fesse. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Pour la scintigraphie à l'iode radioactif ou l'ablation, l'iode radioactif doit être administré 24 heures après la dernière injection de Thyrogen. L'examen scintigraphique de diagnostic doit avoir lieu 48 à 72 heures après l'administration de l'iode radioactif, alors que la scintigraphie post-ablation peut être retardée de quelques jours pour permettre à l'activité de fond de diminuer.

Pour le dosage de la thyroglobuline sérique (Tg) dans le cadre du suivi, l'échantillon de sérum doit être prélevé 72 heures après la dernière injection de Thyrogen.

Dans le cadre du suivi post-thyroidectomie de patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde, le dosage de Tg après stimulation par Thyrogen doit suivre les recommandations officielles.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la thyroïdostimuline bovine ou humaine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir section 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Thyrogen ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Lorsque Thyrogen est utilisé comme alternative au sevrage en hormones thyroïdiennes, la sensibilité la plus élevée pour la détection de reliquats thyroïdiens ou de cancer est obtenue par l'association d'une scintigraphie du corps entier et du dosage de Tg. Des résultats faux négatifs peuvent se produire après

stimulation par Thyrogen. S'il subsiste un doute important quant à la présence de métastases, il faut envisager une scintigraphie du corps entier et un dosage de la thyroglobuline après sevrage.

La présence d'autoanticorps antithyroglobuline est attendue chez 18 à 40% des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. Ces anticorps peuvent induire un résultat faussement normal du dosage de la Tg sérique. Par conséquent, la recherche d'anticorps antithyroglobuline doit être associée au dosage de la Tg.

Une évaluation consciencieuse du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant d'administrer Thyrogen aux patients âgés à haut risque atteints d'une cardiopathie (par ex., cardiopathie valvulaire, cardiomyopathie, maladie coronarienne et antécédents de tachyarythmie ou tachyarythmie en cours y compris fibrillation auriculaire) qui n'ont pas subi de thyroïdectomie.

On sait que Thyrogen entraîne une augmentation transitoire mais notable de la concentration sérique en hormone thyroïdienne lorsqu'il est administré aux patients qui conservent une quantité importante de tissus thyroïdiens in situ. Il convient donc de faire preuve de prudence chez les patients ayant une quantité importante de tissus thyroïdiens résiduels.

Effet sur la croissance et/ou la taille tumorale :

Chez des patients atteints de cancer de la thyroïde, plusieurs cas de stimulation de la croissance tumorale pendant le sevrage en hormones thyroïdiennes pour des procédures diagnostiques ont été attribués à l'élévation prolongée de la concentration circulante de TSH.

Il existe une possibilité théorique que Thyrogen, tout comme l'élévation de la TSH endogène lors de l'arrêt du traitement hormonal substitutif thyroïdien, entraîne une stimulation de la croissance tumorale. Lors des essais cliniques avec la thyrotropine alfa, qui produit une augmentation de courte durée de la concentration sérique de TSH, aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé.

Du fait de l'élévation des concentrations en TSH après l'administration de Thyrogen, les patients présentant d'un cancer de la thyroïde avec métastases, en particulier lorsque ces dernières sont situées dans des espaces restreints tels que le cerveau, la moelle épinière et l'orbite ou lorsque la maladie infiltre le cou, peuvent présenter un œdème local ou une hémorragie focale au site des métastases provoquant une augmentation de la taille tumorale. Ceci peut entraîner des symptômes aigus en fonction de la localisation anatomique du tissu. Par exemple, des cas d'hémiplégie, d'hémi-parésie ou de perte de la vision ont été signalés chez les patients atteints de métastases du SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été mené d'études d'interactions entre Thyrogen et d'autres médicaments. Lors des essais cliniques, on n'a pas observé d'interactions entre Thyrogen et les hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T₃) et thyroxine (T₄) administrées concomitamment.

L'utilisation de Thyrogen permet de réaliser une scintigraphie à l'iode radioactif alors que les patients sont euthyroïdiens grâce au traitement par hormones thyroïdiennes. Les données de cinétique de l'iode radioactif indiquent que lorsque la fonction rénale est réduite, la clairance de l'iode radioactif est d'environ 50 % plus importante en euthyroïdie qu'en hypothyroïdie, ce qui entraîne une moindre rétention d'iode radioactif dans le corps au moment de la scintigraphie. Il faut tenir compte de ce facteur lorsque l'on sélectionne l'activité de l'iode radioactif à administrer pour la scintigraphie.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Thyrogen n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal.

On ignore si Thyrogen est dangereux pour le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte, ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction.

Thyrogen en association avec une scintigraphie du corps entier est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) en raison de l'exposition du fœtus à des doses élevées d'iode radioactif.

Allaitement

On ignore si la thyrotropine alfa et ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Thyrogen ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

On ignore si Thyrogen peut affecter la fécondité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Thyrogen peut réduire l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, puisque des vertiges et des maux de tête ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des nausées et des céphalées se produisant approximativement chez 11 % et 6 % des patients respectivement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont survenus lors de six essais cliniques prospectifs (N=481) ou ont été rapportés après la mise sur le marché de Thyrogen.

Dans chaque regroupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			grippe	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				gonflement de la tumeur, douleur métastatique
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées	agueusie, dysgueusie, paresthésies	accident vasculaire cérébral, tremblements
Affections cardiaques				palpitations
Affections vasculaires				Bouffées congestives

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				dyspnée
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements	Diarrhées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			urticaire, rash	prurit, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif			douleurs cervicales, douleurs dorsales	arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, asthénie	affection pseudo-grippale, fièvre, frissons, sensation de chaud	gêne, douleur, prurit, rash et urticaire au site d'injection
Investigations				diminution de la TSH

Description de certains effets indésirables

De très rares cas d'hyperthyroïdie ou de fibrillation auriculaire ont été observés lors de l'administration de Thyrogen 0,9 mg à des patients avec une glande thyroïde partielle ou totale. Des manifestations d'hypersensibilité ont rarement été signalées lors des essais cliniques et après commercialisation. Ces réactions incluaient urticaire, éruption, prurit, bouffées vasomotrices et symptômes respiratoires.

Pendant les essais cliniques, qui portaient sur 481 patients, aucun patient n'a développé d'anticorps contre la thyrotropine alfa après une seule utilisation ou une utilisation répétée limitée (27 patients). Il n'est pas recommandé de doser la TSH après l'administration de Thyrogen. L'apparition d'anticorps susceptibles d'interférer dans les dosages de la TSH endogène, lors des suivis réguliers, ne peut pas être totalement exclue.

Une augmentation des tissus thyroïdiens résiduels ou des métastases peut survenir après un traitement par Thyrogen. Cela peut entraîner l'apparition de symptômes aigus, selon la localisation anatomique du tissu concerné. Par exemple, une hémiparésie, une hémiparésie ou une perte de la vision sont survenues chez des patients atteints de métastases dans le SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

Les données sur l'exposition à une posologie supérieure à celle recommandée sont limitées aux études cliniques et à un programme de traitement spécial. Trois patients participant à des essais cliniques et un patient suivant un programme de traitement spécial ont présenté des symptômes après avoir reçu des doses de Thyrogen supérieures à celles recommandées. Deux patients ont eu des nausées après administration d'une dose intramusculaire de 2,7 mg, et chez un de ces patients, les nausées ont également été accompagnées des effets secondaires suivants : faiblesse, vertiges et céphalées. Le troisième patient a présenté les effets indésirables suivants après administration intramusculaire d'une dose de 3,6 mg : nausées, vomissements et bouffées de chaleur. Dans le cadre du programme de traitement spécial, un patient âgé de 77 ans atteint d'un cancer de la thyroïde métastatique et qui n'avait pas bénéficié d'une thyroïdectomie a été victime, après avoir reçu 4 doses de 0,9 mg de Thyrogen sur une durée de 6 jours, d'une fibrillation auriculaire, d'une décompensation cardiaque et d'un infarctus du myocarde fatal 2 jours plus tard.

Un autre patient qui participait à un essai clinique a présenté des symptômes après avoir reçu Thyrogen par voie intraveineuse. Ce patient a reçu 0,3 mg de Thyrogen au moyen d'un bolus intraveineux unique et a présenté 15 minutes plus tard les symptômes suivants : nausées sévères, vomissements, transpiration profuse, hypotension et tachycardie.

En cas de surdosage, il est recommandé de rétablir l'équilibre hydrique et éventuellement d'administrer un antiémétique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et de l'hypothalamus et analogues, hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et analogues, code ATC : H01AB01.

Mécanisme d'action

La thyrotropine alfa (thyroestimuline humaine recombinante) est une glycoprotéine hétérodimère produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de deux sous-unités liées de manière non covalente. Les ADNc codent pour une sous-unité alpha de 92 résidus d'acides aminés comportant deux sites de N-glycosylation et pour une sous-unité bêta de 118 résidus d'acides aminés comportant un site de N-glycosylation. Elle possède des propriétés biochimiques comparables à la thyroestimuline humaine naturelle (TSH). La liaison de Thyrogen aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes stimule la captation et la fixation de l'iode, ainsi que la synthèse et la libération de thyroglobuline, de triiodothyronine (T₃) et de thyroxine (T₄).

Chez les patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié, une thyroïdectomie quasi-totale ou totale est pratiquée. La détection optimale de reliquats thyroïdiens ou de cancer par scintigraphie à l'iode¹³¹ ou par dosage de la thyroglobuline et le traitement des reliquats thyroïdiens par iode radioactif nécessitent une concentration sérique élevée de TSH afin de stimuler l'incorporation de l'iode radioactif et/ou la sécrétion de thyroglobuline. La procédure standard pour augmenter la concentration sérique de TSH consiste à interrompre le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes, ce qui fait généralement ressentir chez les patients les signes et symptômes d'hypothyroïdie. Avec l'utilisation de Thyrogen, la stimulation de TSH nécessaire pour la captation de l'iode radioactif et la production de thyroglobuline est effectuée alors que les patients sont en état d'euthyroïdie sous TFHT, ce qui permet d'éviter la morbidité associée à l'hypothyroïdie.

Efficacité et sécurité cliniques

Utilisation diagnostique

Deux études ont démontré l'efficacité et la sécurité de Thyrogen utilisé pour permettre la scintigraphie à l'iode radioactif couplée au dosage de la thyroglobuline sérique pour la mise en évidence de tissu tumoral ou résiduel. L'une des études a évalué deux injections intramusculaires de 0,9 mg à 24 heures d'intervalle et trois injections intramusculaires de 0,9 mg à 72 heures d'intervalle. Les deux posologies se sont révélées efficaces et les résultats des scintigraphies à l'iode radioactif ne différaient pas significativement de ceux obtenus après sevrage en hormones thyroïdiennes. Les deux posologies ont amélioré la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage sérique de la thyroglobuline par rapport au dosage effectué pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Lors des essais cliniques pour la mise en évidence de tissu résiduel ou de récurrence de cancer chez des patients thyroïdectomisés, une limite inférieure de positivité de 0,5 ng/mL pour le dosage de thyroglobuline a été choisie. Des concentrations sériques de thyroglobuline de 3 ng/mL, 2 ng/mL et 1 ng/mL obtenues après stimulation par Thyrogen, ont la même signification que respectivement 10 ng/mL, 5 ng/mL et 2 ng/mL obtenues après arrêt du traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Dans ces études l'utilisation de Thyrogen pour le dosage sérique de la thyroglobuline a amélioré la sensibilité par rapport au dosage réalisé pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Un essai de Phase III portant sur 164 patients, a montré que le taux de détection du tissu d'origine thyroïdienne grâce au dosage sérique de thyroglobuline pratiqué après administration de Thyrogen, se situait entre 73 et 87 %, contre 42 à 62 % sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Dans une série de 35 patients ayant des métastases démontrées par la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode radioactif ou par biopsie ganglionnaire, une concentration de Tg supérieure à 2 ng/mL a été observée chez les 35 patients ayant reçu une stimulation par Thyrogen alors que la thyroglobuline sous traitement freinateur d'hormones thyroïdienne (TFHT) était supérieure à 2 ng/mL chez 79 % d'entre eux.

Stimulation en préparation à l'ablation

Une étude comparative portant sur 60 patients à faible risque a montré que le taux de réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens par 100 mCi/ 3,7 GBq ($\pm 10\%$) d'iode radioactif chez les patients thyroïdectomisés ayant un cancer de la thyroïde était comparable chez les patients traités après arrêt des hormones thyroïdiennes et chez les patients traités après administration de Thyrogen. Les patients étudiés étaient des adultes âgés de plus de 18 ans, atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, papillaire ou folliculaire (variante papillaire-folliculaire incluse), récemment diagnostiqué, caractérisés principalement (54 sur 60) par T1-T2, N0-N1, M0 (classification TNM). La réussite de l'ablation des reliquats a été évaluée par scintigraphie à l'iode et dosage sérique de la thyroglobuline 8 \pm 1 mois après le traitement. Les 28 patients (100%) traités après arrêt du TFHT et les 32 patients (100%) traités après administration de Thyrogen ne présentaient pas de captation visible de l'iode radioactif dans le lit thyroïdien ou, si elle était visible, une captation $< 0,1\%$ de l'activité de l'iode radioactif administré. Le critère du dosage de la concentration de la Tg sérique après stimulation par Thyrogen < 2 ng/mL huit mois après l'ablation a également servi à évaluer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens, mais seulement chez les patients dont les anticorps anti-Tg étaient négatifs. L'utilisation de ce critère a montré que l'ablation des reliquats thyroïdiens a été une réussite chez 18/21 patients (86%) et 23/24 patients (96%) appartenant respectivement au groupe sevrage et au groupe Thyrogen.

Après l'utilisation de Thyrogen dans les deux indications, on n'observe pas d'altération de la qualité de vie habituellement observée après sevrage en hormones thyroïdiennes.

Une étude de suivi a été menée chez les patients qui ont terminé l'étude initiale et les données sont disponibles pour 51 patients. L'objectif principal de l'étude de suivi était de confirmer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens au moyen d'une scintigraphie statique du cou à l'iode avec stimulation par Thyrogen après un suivi médian de 3,7 ans (fourchette : 3,4-4,4 ans) en postopératoire. Un dosage de la thyroglobuline après stimulation par Thyrogen a également été réalisé.

L'ablation était considérée comme réussie si aucune fixation au niveau de la loge thyroïdienne n'était visible à l'imagerie ou, en cas de fixation visible, si elle était inférieure à 0,1%. La réussite de l'ablation a été constatée lors de l'étude de suivi chez tous les patients dont l'ablation était jugée

réussie dans l'étude initiale. Par ailleurs, aucun patient n'a montré de récurrence certaine au cours des 3,7 ans de suivi. Au total, 48/51 patients (94%) n'ont montré aucun signe de récurrence du cancer, un patient a montré une récurrence possible (bien qu'il n'ait pas été possible de déterminer de façon sûre s'il s'agissait d'une récurrence vraie ou d'une persistance tumorale régionale observée au début de l'étude d'origine) et deux patients n'ont pas pu être évalués.

En résumé, durant l'étude pivot et l'étude de suivi correspondante, Thyrogen était non inférieur à l'arrêt de l'hormone thyroïdienne en matière d'élévation des taux de TSH pour la stimulation pré-thérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation postopératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

Deux grandes études prospectives randomisées, l'étude HiLo (Mallick) et l'étude ESTIMABL1 (Schlumberger), ont comparé des méthodes d'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens chez des patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié ayant subi une thyroïdectomie. Dans les deux études, les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement (Thyrogen + 30 mCi ¹³¹I, Thyrogen + 100 mCi ¹³¹I, arrêt de l'hormone thyroïdienne + 30 mCi ¹³¹I, ou arrêt de l'hormone thyroïdienne + 100 mCi ¹³¹I) et évalués environ 8 mois plus tard. L'étude HiLo a randomisé 438 patients (stades tumoraux T1-T3, Nx, N0 et N1, M0) dans 29 centres. Comme évalué par la scintigraphie et les concentrations de Tg stimulées (n = 421), le taux de réussite de l'ablation était d'environ 86 % dans les quatre groupes de traitement. Tous les intervalles de confiance à 95% des différences étaient de ± 10%, démontrant notamment la non-infériorité de la faible dose d'iode radioactif par rapport à l'activité la plus élevée. L'analyse des patients T3 et N1 a démontré que ces sous-groupes présentaient des taux de réussite de l'ablation aussi élevés que les patients à plus faible risque. L'étude ESTIMABL1 a randomisé 752 patients atteints d'un cancer de la thyroïde à faible risque (stades tumoraux pT1 < 1 cm et N1 ou Nx, pT1 >1-2 cm et tout stade N, ou pT2 N0, tous les patients M0) dans 24 centres. Sur la base des 684 patients évaluables, le taux global de réussite de l'ablation, évalué par une échographie thyroïdienne et les concentrations de Tg stimulées, était de 92 %, sans différence statistiquement significative entre les quatre groupes.

Dans l'étude ESTIMABL1, 726 (97%) patients sur les 752 patients initialement inclus ont fait l'objet d'un suivi sur la récurrence de la maladie. Le suivi médian était de 5,4 ans (0,5 à 9,2 ans).

Les tableaux ci-dessous présentent les résultats du suivi à long terme des études ESTIMABL1 et HiLo.

Tableau 1. Taux de récurrence dans l'étude ESTIMABL1 chez les patients ayant reçu une dose faible ou élevée d'iode¹³¹ et ceux préparés avec Thyrogen ou sevrage en hormones thyroïdiennes.

	Thyrogen (N=374)	Sevrage en hormones thyroïdiennes (N=378)
Nombre total de patients ayant une récurrence (à 5,4 ans)	7 (1,9%)	4 (1,1%)
Activité d'iode ¹³¹ faible (1.1 GBq)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Activité d'iode ¹³¹ élevée (3.7 GBq)	2 (0,5%)	3 (0,8%)

Dans l'étude HiLo, 434 (99%) patients sur les 438 patients initialement inclus ont fait l'objet d'un suivi sur la récurrence de la maladie. Le suivi médian était de 6,5 ans (4,5 à 7,6 ans).

Tableau 2 : Taux de récurrence dans l'étude HiLo chez les patients ayant reçu une dose faible ou élevée d'iode¹³¹

	Activité faible d'iode ¹³¹ (1.1 GBq)	Activité élevée d'iode ¹³¹ (3.7 GBq)
Nombre total de patients ayant une récurrence	11	10

Taux de récurrence à 3 ans	1,5%	2,1%
Taux de récurrence à 5 ans	2,1%	2,7%
Taux de récurrence à 7 ans	5,9%	7,3%

HR: 1,10 [95% IC 0,47 – 2,59]; p=0.83

Tableau 3 : Taux de récurrence dans l'étude HiLo chez les patients préparés à l'ablation avec Thyrogen ou le sevrage en hormones thyroïdiennes

	Thyrogen	Sevrage en hormones thyroïdiennes
Nombre total de patients ayant une récurrence	13	8
Taux de récurrence à 3 ans	1,5%	2,1%
Taux de récurrence à 5 ans	2,1%	2,7%
Taux de récurrence à 7 ans	8,3%	5,0%

HR : 1,62 [95% IC 0,67 – 3.91], p=0.28

Les résultats du suivi à long terme dans les études ESTIMABL1 et HiLo ont confirmé un taux de récurrences similaire dans les quatre groupes de traitement.

En résumé, ces études supportent l'efficacité de l'association d'une faible activité d'iode radioactif à de la thyrotropine alpha (avec une irradiation réduite). Thyrotropine alpha est non inférieur au sevrage en hormones thyroïdiennes pour la stimulation pré-thérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation postopératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Thyrogen a été étudiée chez des patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde après une injection intramusculaire unique de 0,9 mg. Après l'injection, le pic moyen (C_{max}) s'élevait à 116 ± 38 mU/L et se situait environ à 13 ± 8 heures après l'administration. La demi-vie était de 22 ± 9 heures. On suppose que la voie d'élimination principale de la thyrotropine alfa est rénale, et dans une moindre mesure, hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques de l'utilisation de Thyrogen sont limitées, mais ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
 Phosphate de sodium monobasique monohydraté
 Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
 Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au cours de la même injection.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

3 ans

Durée de conservation après reconstitution

Il est recommandé que la solution de Thyrogen soit injectée dans les trois heures suivant la reconstitution.

La solution reconstituée peut être stockée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8° C à l'abri de la lumière et d'une contamination microbienne.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans sa boîte en carton, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenus de l'emballage extérieur

Flacons de 5 ml en verre transparent de type I. La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable. Chaque flacon contient 1,1 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution avec 1,2 ml d'eau pour préparations injectables, 1,0 ml de solution (égal à 0,9 mg de Thyrogen) est prélevé et administré au patient.

Un excès de volume (0,2 ml) est ajouté à chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir une administration exacte de Thyrogen.

Taille des conditionnements : 1 ou 2 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

La poudre pour solution injectable doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. Utiliser un seul flacon de Thyrogen par injection. Chaque flacon de Thyrogen est à usage unique.

Respecter les règles d'asepsie

Ajouter 1,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de Thyrogen. Mélanger doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète du produit. Ne pas agiter la solution. Après dissolution de la poudre, le volume total contenu dans le flacon est de 1,2 ml. Le pH de la solution de Thyrogen est d'environ 7,0.

Vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée. La solution de Thyrogen doit former une solution transparente et incolore. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères, présentant un trouble ou une couleur anormale.

Prélever 1,0 ml de solution de Thyrogen du flacon. Cela correspond à 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.

Thyrogen ne contient pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être éliminée sans délai.

Pas d'exigence particulière pour l'élimination.

La solution de Thyrogen reconstituée doit être administrée dans un délai de 3 heures ; toutefois la solution de Thyrogen reste chimiquement stable pendant 24 heures maximum, à condition de la conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il est important de noter que la sécurité bactériologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la préparation de la solution.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique :

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots :

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI EN CARTON -LOT DE 1 FLACON
ETUI EN CARTON- LOT DE 2 FLACONS**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thyrogen 0,9 mg poudre pour solution injectable
Thyrotropine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 0,9 mg/ml de thyrotropine alfa après reconstitution dans 1,2 ml d'eau pour injection.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Mannitol
Phosphate de sodium monobasique, monohydrate
Phosphate de sodium dibasique, heptahydrate
Chlorure de sodium
Lire la notice d'emploi avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.
2 flacons de poudre pour solution injectable constituent 2 doses à administrer à 24 heures d'intervalle.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Injections uniquement intramusculaires.
Seul 1 ml doit être prélevé, équivalent à 0,9 mg de thyrotropine alfa.
Administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver le flacon dans sa boîte en carton.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique.
Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée de façon appropriée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE –DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Thyrogen 0,9 mg poudre pour solution injectable

Thyrotropine alfa
Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Sanofi B.V. - NL

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Thyrogen 0,9 mg poudre pour solution injectable thyrotropine alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Thyrogen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thyrogen
3. Comment utiliser Thyrogen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Thyrogen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Thyrogen et dans quel cas est-il utilisé

Thyrogen contient la substance active thyrotropine alfa. Thyrogen est une thyroestimuline (TSH) humaine fabriquée par des processus biotechnologiques.

Thyrogen est utilisé pour détecter certains types de cancer thyroïdien chez les patients dont la glande thyroïde a été retirée et qui prennent des hormones thyroïdiennes. L'un de ses effets est de stimuler la capture d'iode par le tissu thyroïdien résiduel, ce qui est important pour la scintigraphie. Il stimule également la production de la thyroglobuline et des hormones thyroïdiennes s'il y a un tissu thyroïdien résiduel. Ces hormones peuvent être mesurées dans le sang.

Thyrogen est également utilisé en association avec le traitement par l'iode radioactif pour l'élimination (ablation) du tissu thyroïdien restant après l'ablation chirurgicale de la glande thyroïde (reliquats) chez les patients à faible risque qui n'ont pas de croissance cancéreuse secondaire (métastases) et qui prennent de l'hormone thyroïdienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Thyrogen

N'utilisez jamais Thyrogen :

- si vous êtes **allergique** à la thyroestimuline (TSH) d'origine bovine ou humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes **enceinte**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Thyrogen:

- si vous avez une maladie rénale nécessitant une dialyse; le médecin décidera quelle quantité de Thyrogen vous administrer car vous avez plus de risques d'avoir des céphalées et des nausées.
- si vous avez une insuffisance rénale; le médecin décidera de la quantité d'iode radioactif à vous administrer.
- si vous avez une insuffisance hépatique; vous devriez quand même pouvoir prendre Thyrogen.

Effet sur la croissance tumorale

Chez les patients atteints d'un cancer thyroïdien, une croissance de la tumeur a été signalée pendant l'arrêt des hormones thyroïdiennes pour examens diagnostiques. Cela a été considéré comme relié à des niveaux élevés de thyroïdostimuline (TSH) pendant une période prolongée. Il est possible que Thyrogen puisse aussi provoquer une croissance tumorale. Toutefois, cela n'a pas été observé dans les essais cliniques.

En raison de l'élévation de la TSH après administration de Thyrogen, les patients présentant des croissances cancéreuses secondaires (métastases) peuvent développer un gonflement ou un saignement localement au site de ces métastases qui peuvent alors grossir. Si des métastases sont présentes dans des espaces étroits, tels que les espaces intracrâniens (dans le cerveau) ou dans la moelle épinière, ces patients peuvent présenter des symptômes susceptibles d'apparaître rapidement comme une paralysie partielle affectant un côté du corps (hémiparésie), des difficultés respiratoires ou une perte de la vision.

Votre médecin vous précisera si vous appartenez à un groupe spécifique de patients pour lesquels une corticothérapie peut être nécessaire (par exemple, si vous avez des croissances cancéreuses secondaires au niveau du cerveau ou de la moelle épinière). Veuillez consulter votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

Enfants

En raison d'un manque de données sur l'utilisation de Thyrogen chez les enfants, Thyrogen devra être administré chez les enfants uniquement dans des circonstances exceptionnelles.

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, si votre thyroïde n'a pas été entièrement retirée et que vous souffrez également d'une maladie cardiaque, votre médecin vous aidera à déterminer si vous pouvez recevoir Thyrogen.

Autres médicaments et Thyrogen

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Aucun cas d'interaction médicamenteuse avec Thyrogen et les hormones thyroïdiennes que vous prenez n'a été rapporté.

Votre médecin déterminera la dose exacte d'iode radioactif à utiliser lors de la scintigraphie, en tenant compte du fait que vous continuez à prendre des hormones thyroïdiennes.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Thyrogen si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Thyrogen ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. L'allaitement ne sera repris qu'après avis de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent ressentir des vertiges ou des maux de tête après l'administration de Thyrogen, qui peuvent affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Thyrogen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Thyrogen

Votre médicament sera injecté par un médecin ou un(e) infirmier(ère).

Il est souhaitable que Thyrogen soit mis en œuvre par des médecins expérimentés dans le suivi du cancer de la thyroïde. La poudre de Thyrogen doit être dissoute dans de l'eau pour préparations injectables. Utiliser un seul flacon de Thyrogen par injection. Thyrogen doit être administré uniquement en intramusculaire dans la fesse. Ne jamais injecter la solution de Thyrogen dans une veine. Thyrogen ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au cours de la même injection.

La posologie recommandée de Thyrogen est de deux doses administrées avec un intervalle de 24 heures entre les doses. Votre médecin ou infirmière vous injectera 1,0 ml de solution de Thyrogen.

Pour la scintigraphie ou l'élimination (ablation), votre médecin vous administrera l'iode radioactif 24 heures après votre dernière injection de Thyrogen.

L'imagerie de diagnostic devrait être réalisée 48 à 72 heures après l'administration de l'iode radioactif (72 à 96 heures après la dernière injection de Thyrogen).

L'imagerie post-traitement pourra être repoussée de quelques jours pour laisser la radioactivité naturelle diminuer.

Pour le dosage de la thyroglobuline (Tg), votre médecin ou infirmière prélèvera un échantillon sérique 72 heures après la dernière injection de Thyrogen.

Utilisation chez l'enfant

Le médecin de votre enfant vous aidera à décider si votre enfant doit recevoir Thyrogen.

Si vous avez utilisé plus de Thyrogen que vous n'auriez dû

Les patients qui prennent accidentellement trop de Thyrogen ont présenté les symptômes suivants : nausées, faiblesse, étourdissements, céphalées, vomissements et bouffées de chaleur.

En cas de surdosage, il est recommandé de rétablir l'équilibre hydrique et éventuellement d'administrer un antiémétique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets suivants ont été signalés sous Thyrogen:

Très fréquents (peuvent toucher plus d'un patient sur 10) :

- nausées

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- vomissements
- fatigue
- vertiges
- céphalées
- faiblesse

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- sensation de chaud
- urticaire

- éruption
- symptômes grippaux
- fièvre
- frissons
- douleur dorsale
- diarrhée
- sensations de picotement ou de fourmillement (paresthésies)
- douleur cervicale
- perte du goût (agueusie)
- altération du goût (dysgueusie)
- grippe

Indéterminés (fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- gonflement de la tumeur
- douleur (dont douleur au site des métastases (croissances cancéreuses secondaires))
- tremblements
- accident vasculaire cérébral
- palpitations
- bouffées de chaleur
- essoufflement
- démangeaisons (prurit)
- sudation excessive
- douleur musculaire ou articulaire
- réactions au site de l'injection (incluant : rougeur, gêne, démangeaisons, douleur ou picotement localisés et éruption prurigineuse)
- TSH basse
- Hypersensibilité (réactions allergiques) incluant: urticaire, démangeaisons, bouffées vasomotrices, difficultés respiratoires et éruption.

De très rares cas **d'hyperthyroïdie** (activité accrue de la glande thyroïde) ou de **fibrillation auriculaire** ont été signalés lors de l'administration de Thyrogen à des patients avec une glande thyroïde partielle ou totale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Thyrogen

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans sa boîte en carton, à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'injecter la solution de Thyrogen dans les 3 heures suivant la reconstitution.

La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2°C-8°C), à l'abri de la lumière, en évitant toute contamination microbienne.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules étrangères, un aspect nuageux (trouble) ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Thyrogen

La substance active est la thyrotropine alfa.

Chaque flacon contient 0,9 mg/ml de thyrotropine alfa après reconstitution dans 1,2 ml d'eau pour injection.

Seul 1 ml doit être prélevé, équivalent à 0,9 mg de thyrotropine alfa.

Les autres composants sont:

Mannitol

Phosphate monobasique de sodium monohydraté

Phosphate dibasique de sodium heptahydraté

Chlorure de sodium

Thyrogen contient du sodium, voir rubrique 2.

Qu'est-ce que Thyrogen et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

Taille des conditionnements : 1 ou 2 flacons de Thyrogen par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant :

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Sanofi-aventis, SA.
Tel: +34 93 485 94 00

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

Polska
sanofi-aventis 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
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le schéma posologique recommandé de Thyrogen est de deux injections intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa administrées à 24 heures d'intervalle.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Respecter les règles d'asepsie

Ajouter 1,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de Thyrogen. Mélanger doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète du produit. Ne pas agiter la solution. Après dissolution de la poudre, le volume total contenu dans le flacon est de 1,2 ml. Le pH de la solution de Thyrogen est d'environ 7,0.

Vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée. La solution de Thyrogen doit former une solution transparente et incolore. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères, présentant un trouble ou une couleur anormale.

Prélever 1,0 ml de solution de Thyrogen du flacon. Cela correspond à 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.

Thyrogen ne contient pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être éliminée sans délai. Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

La solution de Thyrogen reconstituée doit être administrée dans un délai de 3 heures. La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2°C-8°C), à l'abri de la lumière, en évitant toute contamination microbienne.

Il est important de noter que la sécurité bactériologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la préparation de la solution.