

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 80 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 20 mg degareliksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek: proszek w kolorze od białego do złamanej bieli.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

FIRMAGON jest antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) wskazanym w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu
240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne

Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.

Działanie terapeutyczne degareliksu należy monitorować za pomocą parametrów klinicznych i stężeń antygeny gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Badania kliniczne wykazały, że supresja testosteronu (T) występuje natychmiast po podaniu dawki początkowej. U 96% pacjentów stężenie testosteronu w surowicy krwi odpowiadające poziomowi kastracji ($T \leq 0,5$ ng/ml) wystąpiło po trzech dniach, a u 100% pacjentów - po miesiącu. Długotrwałe leczenie dawką podtrzymującą, trwające do 1 roku, wskazuje, że u 97% pacjentów występuje trwała supresja testosteronu ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Jeśli reakcja kliniczna pacjenta wydaje się nie być optymalna, należy potwierdzić, że stężenia testosteronu w surowicy krwi pozostają na wystarczająco niskim poziomie.

Degareliks nie wywołuje gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu, więc nie ma konieczności podawania antyandrogeny w celu ochrony przed nagłym zwiększeniem stężenia testosteronu na początku leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2). Pacjenci z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie uczestniczyli w badaniach klinicznych i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego stosowania produktu FIRMAGON u dzieci i młodzieży w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

Sposób podawania

Produkt FIRMAGON przed podaniem należy rozpuścić. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozpuszczania i podawania, patrz punkt 6.6.

FIRMAGON przeznaczony jest WYŁĄCZNIE do podawania podskórnego. Nie podawać dożylnie. Podanie domięśniowe nie jest zalecane, ponieważ nie było ono przedmiotem badań.

FIRMAGON podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie, tzn. z dala od miejsca przylegania paska i z dala od żeber.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na odstęp QT (QTc)

Długotrwały brak androgenów może spowodować wydłużenie odstępu QT. W badaniu potwierdzającym, porównującym FIRMAGON z leuproreliną, przeprowadzono okresowe (co miesiąc) badania elektrokardiograficzne (EKG); w obu grupach stwierdzono odstęp QT (QTc) większy niż 450 milisekund u około 20% pacjentów, a większy niż 500 milisekund u 1% pacjentów leczonych degareliksem i u 2% pacjentów leczonych leuproreliną (patrz punkt 5.1).

Produktu FIRMAGON nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono skorygowany odstęp QT powyżej 450 milisekund, u których stwierdzono w wywiadzie lub występujące aktualnie czynniki ryzyka dotyczące częstoskurczu typu torsades de pointes, ani u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest gruntowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka dla produktu FIRMAGON (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Szczegółowe badanie dotyczące odstępu QT wykazało, że degareliksem nie miał istotnego wpływu na odstęp QT (QTc) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby nie byli zakwalifikowani do długoterminowych badań klinicznych degareliksemu. Obserwowano lekkie, przemijające zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny i bez objawów klinicznych. U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się kontrolowanie czynności wątroby w trakcie leczenia. Farmakokinetykę degareliksemu badano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Degareliksemu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy zachować ostrożność.

Nadwrażliwość

Degareliksemu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczzonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Zmiany gęstości kości

W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder i u mężczyzn, którzy byli leczeni agonistą GnRH. Można przewidywać, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości. Gęstości kości nie mierzono podczas leczenia degareliksem.

Tolerancja glukozy

U mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder lub którzy byli leczeni agonistą GnRH stwierdzano zmniejszenie tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, u których stosowana jest blokada androgenowa, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy.

Choroby sercowo-naczyniowe

W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ w wyniku blokady androgenowej może nastąpić wydłużenie odstępu QTc, podczas leczenia degareliksem należy ostrożnie dobrać produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania, np. wydłużające odstępek QTc lub mogące wywoływać częstoskurcz typu torsades de pointes, takie jak leki antyarytmiczne z grupy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub z grupy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksycyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450 u ludzi i nie stwierdzono, aby w jakimkolwiek stopniu pobudzał lub hamował izoenzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5 w badaniach *in vitro*. Dlatego istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, zachodzące w procesach metabolicznych związanych z tymi izoenzymami, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu FIRMAGON u kobiet.

Płodność

FIRMAGON może hamować płodność u mężczyzn tak długo, jak długo występuje supresja testosteronu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

FIRMAGON nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia degareliksem w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były działania niepożądane wynikające z oczekiwanych, fizjologicznych skutków supresji testosteronu, takie jak uderzenia gorąca i zwiększenie masy ciała (stwierdzone odpowiednio u 25% i 7% pacjentów leczonych przez 1 rok) lub reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Kilka godzin po podaniu obserwowano występowanie przemijających dreszczy, gorączki lub objawów grypopodobnych (odpowiednio u 3%, 2% i 1% pacjentów).

Reakcjami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia były głównie ból i rumień, stwierdzone odpowiednio u 28% i 17% pacjentów, rzadziej obrzęk (6%), stwardnienie (4%) i guzek (3%). Reakcje te występowały głównie po podaniu dawki początkowej, natomiast w trakcie leczenia podtrzymującego dawką 80 mg na 100 wstrzyknięć wystąpiły: 3 przypadki bólu i < 1 przypadek rumienia, obrzęku, guzka i stwardnienia. Najczęściej reakcje były przemijające, miały nasilenie lekkie lub umiarkowane i tylko w kilku przypadkach doprowadziły do przerwania leczenia (< 1%). Ciężkie działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia lub martwica w miejscu wstrzyknięcia, które wymagałyby leczenia chirurgicznego i (lub) drenażu, zgłaszane były bardzo rzadko.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych stwierdzanych u 1259 pacjentów leczonych przez łączną liczbę 1781 pacjento-lat (badania II i III fazy) oraz w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość*		Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała*	Hiperglikemia lub cukrzyca, zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zmiany stężenia wapnia we krwi	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja, zmniejszenie popędu płciowego*	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy	Zaburzenia umysłowe, niedoczulica	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT* (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca *		Nadciśnienie, reakcje wazowagalne (w tym niedociśnienie)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności	Zaparcie, wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, suchość w ustach	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie (w tym pocenie nocne)*, wysypka	Pokrzywka, guzki skórne, łysienie, świąd skóry, rumień	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia	Osteoporoza lub osteopenia, ból stawów, osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz, parcie na mocz, bolesne lub trudne oddawanie moczu, nadmierna diureza w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia*, zanik jąder*, zaburzenia wzwodu*	Ból jąder, ból piersi, ból w obrębie miednicy, podrażnienie narządów płciowych, brak wytrysku	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia*, objawy grypopodobne	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	

* Znane fizjologiczne następstwa supresji testosteronu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Zmiany wartości wyników badań parametrów laboratoryjnych, stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409), były tego samego rzędu po zastosowaniu degarelikstu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. Wyraźnie nieprawidłowe ($> 3 \times \text{GGN}$) aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT i GGT) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi u 2-6% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Wyraźne zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, hematokrytu ($\leq 0,37$) i hemoglobiny ($\leq 115 \text{ g/l}$) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi odpowiednio u 40% i 13-15% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Nie wiadomo w jakim stopniu to zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych spowodowane było przez raka gruczołu krokowego jako chorobę podstawową, a w jakim stopniu stanowiło konsekwencję blokady androgenowej. Wyraźnie nieprawidłowe wartości stężeń potasu ($\geq 5,8 \text{ mmol/l}$), kreatyniny ($\geq 177 \mu\text{mol/l}$) i BUN ($\geq 10,7 \text{ mmol/l}$), u pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem, obserwowano odpowiednio u 6%, 2% i 15% pacjentów leczonych degareliksem i u 3%, 2% i 14 % pacjentów leczonych leuproreliną.

Zmiany w EKG

Zmiany w EKG stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były tego samego rzędu po zastosowaniu degarelikstu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. U trzech ($< 1\%$) z 409 pacjentów w grupie leczonej degareliksem i czterech (2%) z 201 pacjentów w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg stwierdzono QTcF ≥ 500 milisekund. Mediana zmiany QTcF od poziomu początkowego do końca badania wynosiła 12,0 milisekund dla degarelikstu i 16,7 milisekund dla leuproreliny.

Brak istotnego wpływu degarelikstu na repolaryzację serca (QTcF), częstość rytmu serca, przewodnictwo AV, depolaryzację serca, morfologię załamka T lub U został potwierdzony w szczegółowym badaniu zdrowych ochotników (N=80) otrzymujących dożylną infuzję degarelikstu przez 60 minut, u których średnie C_{max} wynosiło 222 ng/ml i było około 3-4 razy większe niż C_{max} uzyskiwane podczas leczenia raka gruczołu krokowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ostrego przedawkowania degareliksu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze, kod ATC: L02BX02

Mechanizm działania

Degareliks jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.

Pojedyncza dawka 240 mg degareliksu, po której stosowana jest co miesiąc dawka podtrzymująca 80 mg, szybko doprowadza do zmniejszenia stężenia LH, FSH, a następnie testosteronu. Stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy zmniejsza się w podobny sposób jak stężenie testosteronu.

Degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu znacznie poniżej poziomu kastracyjnego wynoszącego 0,5 ng/ml. Miesięczna dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg zapewniała trwałą supresję testosteronu u 97% pacjentów przez co najmniej rok. Podczas leczenia degareliksiem nie obserwowano gwałtownych zwiększeń stężenia testosteronu po ponownym wstrzyknięciu. Mediana stężeń testosteronu po roku leczenia wynosiła 0,087 ng/ml (przedział międzykwartylowy 0,06-0,15) N=167.

Wyniki badania potwierdzającego III fazy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu były oceniane w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu klinicznym z kontrolą aktywną, z grupami równoległymi. Badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu w dwóch różnych schematach dawkowania: podawanie raz w miesiącu, z dawką początkową 240 mg (40 mg/ml) i następującymi po niej co miesiąc, podawanymi podskórnymi dawkami 160 mg (40 mg/ml) lub 80 mg (20 mg/ml), w porównaniu z podawaną raz w miesiącu domięśniowo leuproreliną w dawce 7,5 mg, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których konieczne było zastosowanie blokady androgenowej. Ogółem do jednej z trzech grup objętych leczeniem przydzielono losowo 620 pacjentów, z czego 504 (81%) pacjentów ukończyło badanie. W grupie leczonej degareliksiem w schemacie 240/80 mg badanie przerwało 14 (20%) pacjentów, w porównaniu do 32 (16%) pacjentów w grupie leczonej leuproreliną.

Wśród 610 leczonych pacjentów

- 31% miało zlokalizowaną postać raka gruczołu krokowego
- 29% miało lokalnie zaawansowaną postać raka gruczołu krokowego
- 20% miało raka gruczołu krokowego z przerzutami
- 7% miało nieznaną sytuację dotyczącą przerzutów
- 13% było wcześniej leczonych chirurgicznie lub radioterapią i miało rosnące stężenie PSA.

Dane demograficzne na początku badania były podobne w każdej z grup. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres od 47 do 98 lat). Zasadniczym celem było wykazanie, że degarelik jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu na poziomie poniżej 0,5 ng/ml w ciągu 12 miesięcy leczenia. Wybrano najmniejszą skuteczną podtrzymującą dawkę degareliku wynoszącą 80 mg.

Uzyskanie stężenia testosteronu (T) w surowicy $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON jest skuteczny w uzyskiwaniu szybkiej supresji testosteronu, patrz Tabela 2.

Tabela 2. Odsetek pacjentów uzyskujących $T \leq 0,5$ ng/ml po rozpoczęciu leczenia.

Czas	Degarelik 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Dzień 1.	52%	0%
Dzień 3.	96%	0%
Dzień 7.	99%	1%
Dzień 14.	100%	18%
Dzień 28.	100%	100%

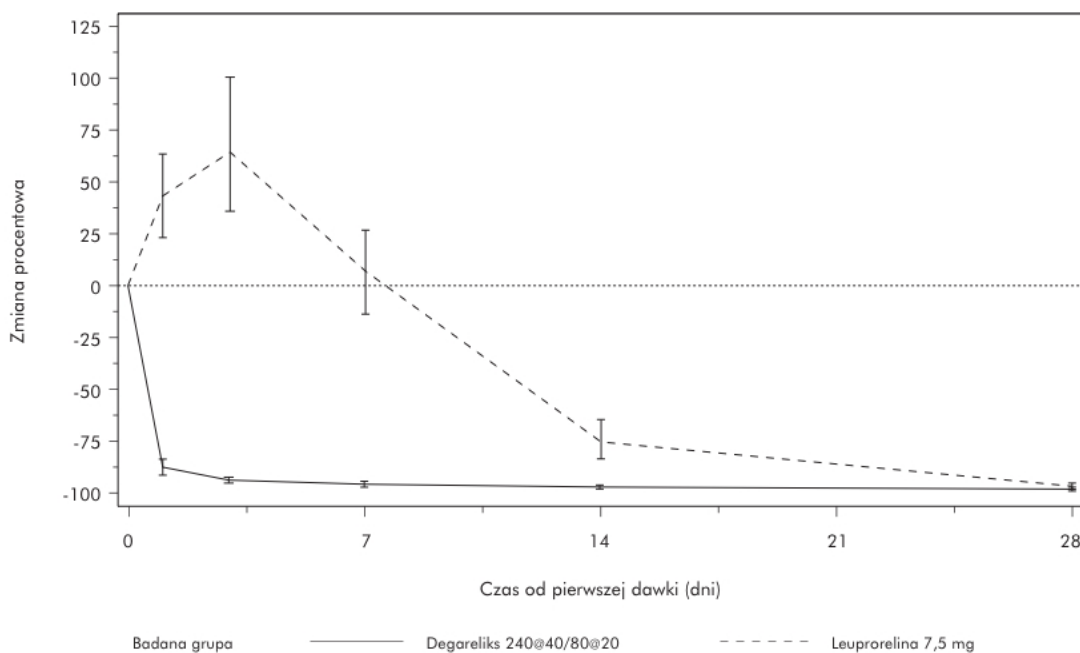
Unikanie gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu

Gwałtowne zwiększenie stężenia definiowano jako zwiększenie stężenia testosteronu o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości początkowej w ciągu pierwszych 2 tygodni.

U żadnego z pacjentów leczonych degareliksem nie wystąpił gwałtowny wzrost stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu ulegało zmniejszeniu średnio o 94%. U większości pacjentów leczonych leuproreliną wystąpiło gwałtowne zwiększenie stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu zwiększało się średnio o 65%. Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Wykres 1. Procentowa zmiana stężenia testosteronu w stosunku do wartości początkowej w badanych grupach do 28. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).

Zmiana procentowa stężenia testosteronu od Dnia 0 do 28



Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena stopnia supresji testosteronu po roku leczenia degareliksem lub leuproreliną. W początkowej fazie leczenia nie wykazano klinicznej korzyści leczenia degareliksem w porównaniu do leczenia leuproreliną z antyandrogenem.

Odwracalność stężeń testosteronu

W badaniu obejmującym pacjentów ze zwiększającym się stężeniem PSA po leczeniu miejscowym (głównie radykalnej prostatektomii i radioterapii) podawano przez siedem miesięcy FIRMAGON, po czym następował siedmiomiesięczny okres monitorowania. Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu ($>0,5$ ng/ml, powyżej poziomu kastracyjnego) po zaprzestaniu leczenia wynosiła 112 dni, (licząc od początku okresu monitorowania, czyli od 28. dnia po ostatnim wstrzyknięciu). Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu do $>1,5$ ng/ml (powyżej dolnej granicy wartości prawidłowych) wynosiła 168 dni.

Wynik długoterminowy

Pomyślną reakcją na leczenie w badaniu definiowano jako uzyskanie stężenia testosteronu odpowiadającego poziomowi kastracji w 28. dniu i utrzymanie na tym poziomie do 364. dnia bez wystąpienia pojedynczego stężenia testosteronu powyżej 0,5 ng/ml.

Tabela 3. Skumulowane prawdopodobieństwo stężenia testosteronu $\leq 0,5$ ng/ml od dnia 28. do dnia 364.

	Degarelik 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
Liczba reakcji	202	194
Procentowy wskaźnik reakcji (przedziały ufności)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Szacunki według metody Kaplana-Meiera w obrębie grup

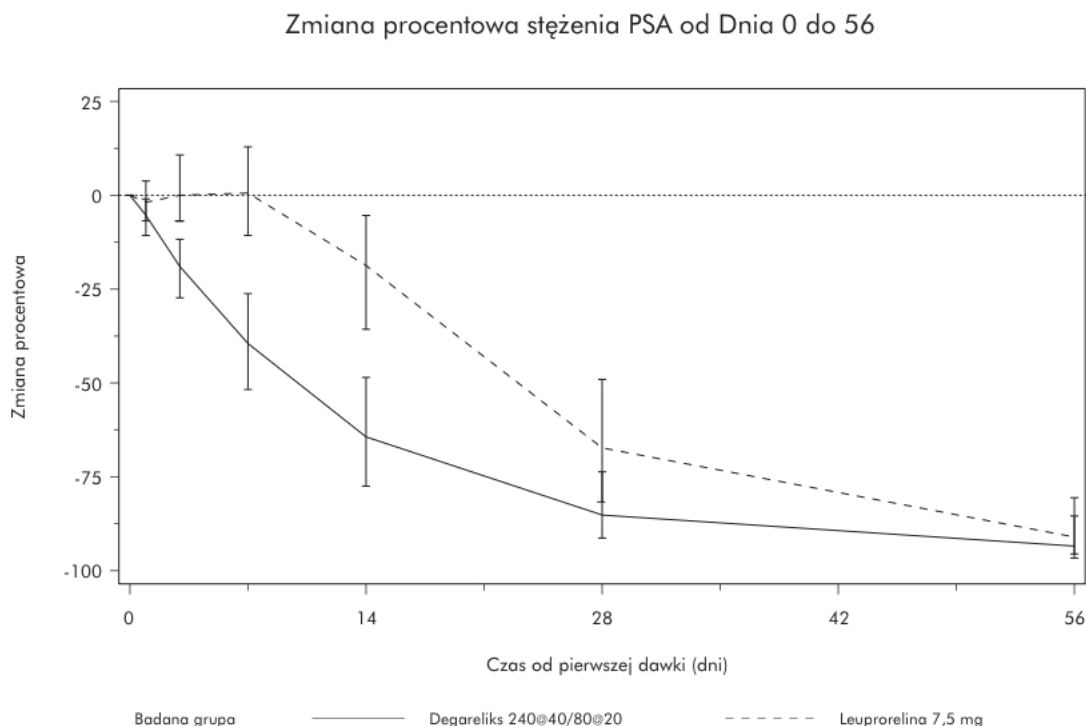
Uzyskanie zmniejszenia stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA)

W programie badania klinicznego wielkość guza nie była mierzona wprost, ale pośrednio stwierdzono korzystną reakcję guza na degarelik, na co wskazuje zmniejszenie o 95% mediany stężenia PSA po 12 miesiącach.

Wartość początkowa mediany stężenia PSA w badaniu wynosiła:

- w grupie leczonej degareliksem w schemacie 240/80 mg - 19,8 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg - 17,4 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Wykres 2. Procentowa zmiana stężenia PSA w badanych grupach od poziomu początkowego do 56. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).



Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$) dla założonej a priori analizy w dniu 14. i dniu 28.

Stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) ulegały zmniejszeniu o 64% po dwóch tygodniach podawania degareliku, o 85% po miesiącu, o 95% po trzech miesiącach i pozostawało zmniejszone (o około 97%) w ciągu całego roku leczenia.

Od 56. do 364. dnia nie było istotnych różnic pomiędzy degareliksem i lekiem porównawczym, dotyczących procentowej zmiany stężenia w stosunku do wartości początkowych.

Wpływ na wielkość gruczołu krokowego

U pacjentów, u których konieczne było leczenie hormonalne przed radioterapią i u pacjentów kwalifikujących się do kastracji farmakologicznej leczenie degareliksem przez 3 miesiące (schemat dawkowania 240/80 mg) prowadziło do zmniejszenia o 37% wielkości gruczołu krokowego mierzonej ultrasonograficznym badaniem przezodbytniczym (TRUS). Zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego było podobne do uzyskiwanego leczeniem gosereliną w połączeniu z antyandrogenem.

Wpływ na odstęp QT/QTc

W badaniu potwierdzającym, porównującym FIRMAGON z leuproreliną, przeprowadzono okresowe badania elektrokardiograficzne. W obu grupach u około 20% pacjentów stwierdzono odstęp QT/QTc większy niż 450 milisekund. Mediana zmiany od wartości początkowych do końca badania wynosiła 12,0 milisekund w przypadku produktu FIRMAGON i 16,7 milisekund w przypadku leuproreliny.

Przeciwciała przeciw degareliksovi

Rozwój przeciwciał przeciwko degareliksovi stwierdzono u 10% pacjentów po leczeniu produktem FIRMAGON przez jeden rok i u 29% pacjentów po leczeniu produktem FIRMAGON przez okres do 5,5 lat. Nie ma przesłanek wskazujących na to, że przeciwciała powstające po leczeniu trwającym przez okres do 5,5 lat wpływają na skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia produktem FIRMAGON.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego FIRMAGON w odniesieniu do wszystkich podgrup populacji pediatrycznej (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu 240 mg degareliksu o stężeniu 40 mg/ml pacjentom z rakiem gruczołu krokowego w kluczowym badaniu CS21, AUC_{0-28} wynosiło 635 (602-668) dzień*ng/ml, C_{max} wynosiło 66,0 (61,0-71,0) ng/ml i występowało przy t_{max} wynoszącym 40 (37-42) godziny. Średnie najniższych wartości wynosiły około 11-12 ng/ml po dawce początkowej i 11-16 ng/ml po dawce podtrzymującej 80 mg o stężeniu 20 mg/ml. C_{max} stężenie degareliksu w surowicy zmniejsza się w sposób dwufazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 29 dni dla dawki podtrzymującej. Długi okres półtrwania po podaniu podskórnym jest konsekwencją bardzo powolnego uwalniania degareliksu z dawki zmagazynowanej w miejscu(ach) wstrzyknięcia. Stężenie substancji czynnej w roztworze do wstrzykiwań ma wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego. A zatem C_{max} i biodostępność mają tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększającym się stężeniem dawki, podczas gdy okres półtrwania jest zwiększony. Z tego powodu nie należy stosować innych stężeń dawki niż zalecane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych dorosłych mężczyzn wynosi około 1 l/kg. Wiązanie z białkami osocza szacowane jest na około 90%.

Metabolizm

Degareliks podlega procesowi zwykłej degradacji białkowej podczas przejścia przez układ wątrobowo-żółciowy i jest wydalany głównie w postaci fragmentów peptydów z kałem. Po podaniu podskórnym nie wykryto w próbkach osocza żadnych istotnych metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450.

Eliminacja

U zdrowych mężczyzn około 20-30% pojedynczej, podanej dożylnie dawki wydalane jest z moczem, co wskazuje, że 70-80% jest wydalane przez układ wątrobowo-żółciowy. Klirens degareliksu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach (0,864-49,4 μ g/kg mc.) zdrowym dorosłym mężczyznom, wynosił 35-50 ml/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tylko około 20-30% podanej dawki degareliksu jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych z badania potwierdzającego III fazy wykazała, że klirens degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszony o około 23% i dlatego u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się modyfikacji dawki. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono oznak zwiększonego narażenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały, że degareliks wywołuje nieplodność u samców. Jest to spowodowane działaniem farmakologicznym i działanie to jest odwracalne.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u samic wykazały spodziewany wpływ degareliksu, wynikający z jego właściwości farmakologicznych. Powodował on zależne od dawki wydłużenie czasu do krycia i zajścia w ciążę, zmniejszoną liczbę ciałek żółtych oraz zwiększoną liczbę zarodków utraconych

przed implantacją i po, poronień, wczesnie obumarłych płodów, przedwczesnych porodów, a także wydłużenie czasu trwania porodu.

Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka. Badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły oznak wydłużenia odcinka QT.

W badaniach dotyczących ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u szczurów i małp nie stwierdzono występowania toksyczności narządowej po podskórnym podaniu degareliksu. Związane z lekiem miejscowe podrażnienie było odnotowywane u zwierząt, gdy degareliks podawany był podskórnym w dużych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozpuszczeniu

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapslem, zawierająca 80 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Ampułkostrzykawką ze szkła typu I z tłoczkiem z elastomeru, osłoną końcówki i poprzecznym oznakowaniem 4 ml, zawierająca 4,2 ml rozpuszczalnika

Trzon tłoczka

Nasadka na fiolkę

Igła iniekcyjna (25G 0,5 × 25 mm)

Wielkości opakowań

FIRMAGON jest dostępny w 2 wielkościach opakowań:

Opakowanie z 1 zestawem zawierające 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 trzon tłoczka, 1 nasadkę na fiolkę i 1 igłę.

Opakowanie z 3 zestawami zawierające 3 fiołki z proszkiem, 3 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 3 trzony tłoczka, 3 nasadki na fiołkę i 3 igły).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

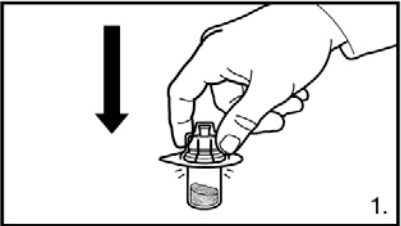
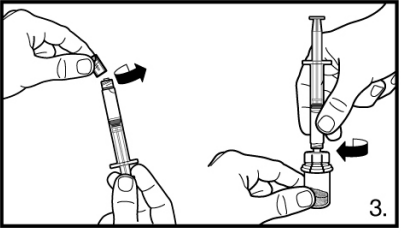
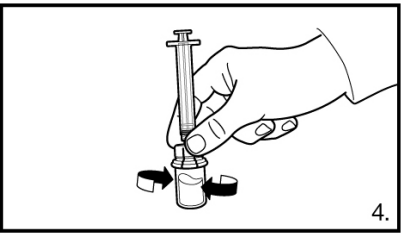
Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczącej rozpuszczania.

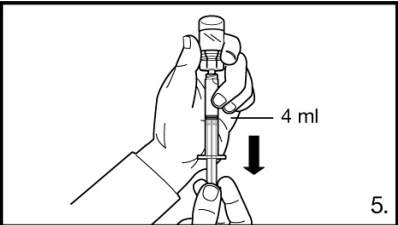
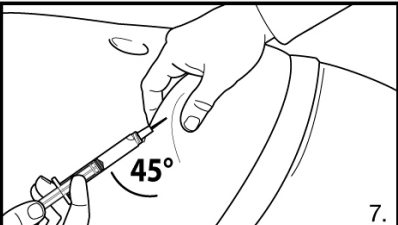
Podawanie innych stężeń nie jest zalecane, ponieważ stężenie ma wpływ na tworzenie się postaci żelu o przedłużonym uwalnianiu. Otrzymany roztwór powinien być klarownym płynem bez nierozpuszczonych cząstek.

UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOŁKAMI**

Opakowanie zawiera jedną fiołkę z proszkiem i jedną ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego.

 <p>1.</p>	<p>1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiołkę. Zamocować nasadkę na fiołce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kolec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.</p>
<p>2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.</p>	
 <p>3.</p>	<p>3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawkę. Przyłączyć strzykawkę do fiołki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiołki z proszkiem.</p>
 <p>4.</p>	<p>4. Nie odłączając strzykawkę od fiołki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiołki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiołkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany.</p>
	<p>Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.</p>

	<p>5. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań.</p> <p>Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.</p>
<p>6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.</p>	
	<p>7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i wkuć igłę głęboko pod kątem nie mniejszym niż 45 stopni.</p> <p>Wstrzyknąć powoli 4 ml produktu FIRMAGON 80 mg, natychmiast po rozpuszczeniu.</p>
<p>8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber.</p> <p>Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).</p>	

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Kay Fiskers Plads 11
 DK-2300 Copenhagen S
 Dania
 Tel: +45 88 33 88 34

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/504/001
 EU/1/08/504/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 /02/2009
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19/09/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD/MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 120 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 40 mg degareliksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek: proszek w kolorze od białego do złamanej bieli

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

FIRMAGON jest antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) wskazanym w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu
240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne

Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.

Działanie terapeutyczne degareliksu należy monitorować za pomocą parametrów klinicznych i stężeń antygeny gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Badania kliniczne wykazały, że supresja testosteronu (T) występuje natychmiast po podaniu dawki początkowej. U 96% pacjentów stężenie testosteronu w surowicy krwi odpowiadające poziomowi kastracji ($T \leq 0,5$ ng/ml) wystąpiło po trzech dniach, a u 100% pacjentów - po miesiącu. Długotrwałe leczenie dawką podtrzymującą, trwające do 1 roku, wskazuje, że u 97% pacjentów występuje trwała supresja testosteronu ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Jeśli reakcja kliniczna pacjenta wydaje się nie być optymalna, należy potwierdzić, że stężenia testosteronu w surowicy krwi pozostają na wystarczająco niskim poziomie.

Degareliks nie wywołuje gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu, więc nie ma konieczności podawania antyandrogeny w celu ochrony przed nagłym zwiększeniem stężenia testosteronu na początku leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2). Pacjenci z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie uczestniczyli w badaniach klinicznych i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego stosowania produktu FIRMAGON u dzieci i młodzieży w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

Sposób podawania

Produkt FIRMAGON przed podaniem należy rozpuścić. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozpuszczania i podawania, patrz punkt 6.6.

FIRMAGON przeznaczony jest WYŁĄCZNIE do podawania podskórnego. Nie podawać dożylnie. Podanie domięśniowe nie jest zalecane, ponieważ nie było ono przedmiotem badań.

FIRMAGON podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie, tzn. z dala od miejsca przylegania paska i z dala od żeber.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na odstęp QT (QTc)

Długotrwały brak androgenów może spowodować wydłużenie odstępu QT. W badaniu potwierdzającym, porównującym FIRMAGON z leuproreliną, przeprowadzono okresowe (co miesiąc) badania elektrokardiograficzne (EKG); w obu grupach stwierdzono odstęp QT (QTc) większy niż 450 milisekund u około 20% pacjentów, a większy niż 500 milisekund u 1% pacjentów leczonych degareliksem i u 2% pacjentów leczonych leuproreliną (patrz punkt 5.1).

Produktu FIRMAGON nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono skorygowany odstęp QT powyżej 450 milisekund, u których stwierdzono w wywiadzie lub występujące aktualnie czynniki ryzyka dotyczące częstoskurczu typu torsades de pointes, ani u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest gruntowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka dla produktu FIRMAGON (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Szczegółowe badanie dotyczące odstępu QT wykazało, że degareliksem nie miał istotnego wpływu na odstęp QT (QTc) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby nie byli zakwalifikowani do długoterminowych badań klinicznych degareliksemu. Obserwowano lekkie, przemijające zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny i bez objawów klinicznych. U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się kontrolowanie czynności wątroby w trakcie leczenia. Farmakokinetykę degareliksemu badano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Degareliksemu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy zachować ostrożność.

Nadwrażliwość

Degareliksemu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczzonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Zmiany gęstości kości

W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder i u mężczyzn, którzy byli leczeni agonistą GnRH. Można przewidywać, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości. Gęstości kości nie mierzono podczas leczenia degareliksem.

Tolerancja glukozy

U mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder lub którzy byli leczeni agonistą GnRH stwierdzano zmniejszenie tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, u których stosowana jest blokada androgenowa, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy.

Choroby sercowo-naczyniowe

W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ w wyniku blokady androgenowej może nastąpić wydłużenie odstępu QTc, podczas leczenia degareliksem należy ostrożnie dobrać produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania, np. wydłużające odstępow QTc lub mogące wywoływać częstoskurcz typu torsades de pointes, takie jak leki antyarytmiczne z grupy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub grupy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450 u ludzi i nie stwierdzono, aby w jakimkolwiek stopniu pobudzał lub hamował izoenzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5 w badaniach *in vitro*. Dlatego istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, zachodzące w procesach metabolicznych związanych z tymi izoenzymami, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu FIRMAGON u kobiet.

Płodność

FIRMAGON może hamować płodność u mężczyzn tak długo, jak długo występuje supresja testosteronu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

FIRMAGON nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia degareliksem w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były działania niepożądane wynikające z oczekiwanych, fizjologicznych skutków supresji testosteronu, takie jak uderzenia gorąca i zwiększenie masy ciała (stwierdzone odpowiednio u 25% i 7% pacjentów leczonych przez 1 rok) lub reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Kilka godzin po podaniu obserwowano występowanie przemijających dreszczy, gorączki lub objawów grypopodobnych (odpowiednio u 3%, 2% i 1% pacjentów).

Reakcjami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia były głównie ból i rumień, stwierdzone odpowiednio u 28% i 17% pacjentów, rzadziej obrzęk (6%), stwardnienie (4%) i guzek (3%). Reakcje te występowały głównie po podaniu dawki początkowej, natomiast w trakcie leczenia podtrzymującego dawką 80 mg na 100 wstrzyknięć wystąpiły: 3 przypadki bólu i < 1 przypadek rumienia, obrzęku, guzka i stwardnienia. Najczęściej reakcje były przemijające, miały nasilenie lekkie lub umiarkowane i tylko w kilku przypadkach doprowadziły do przerwania leczenia (< 1%). Ciężkie działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia lub martwica w miejscu wstrzyknięcia, które wymagałyby leczenia chirurgicznego i (lub) drenażu, zgłaszane były bardzo rzadko.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych stwierdzanych u 1259 pacjentów leczonych przez łączną liczbę 1781 pacjento-lat (badania II i III fazy) oraz w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość*		Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała*	Hiperglikemia lub cukrzyca, zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zmiany stężenia wapnia we krwi	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja, zmniejszenie popędu płciowego*	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy	Zaburzenia umysłowe, niedoczulica	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT* (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca *		Nadciśnienie, reakcje wazowagalne (w tym niedociśnienie)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności	Zaparcie, wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, suchość w ustach	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie (w tym pocenie nocne)*, wysypka	Pokrzywka, guzki skórne, łysienie, świąd skóry, rumień	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia	Osteoporoza lub osteopenia, ból stawów, osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz, parcie na mocz, bolesne lub trudne oddawanie moczu, nadmierna diureza w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia*, zanik jąder*, zaburzenia wzwodu*	Ból jąder, ból piersi, ból w obrębie miednicy, podrażnienie narządów płciowych, brak wytrysku	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia*, objawy grypopodobne	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	

* Znane fizjologiczne następstwa supresji testosteronu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Zmiany wartości wyników badań parametrów laboratoryjnych, stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409), były tego samego rzędu po zastosowaniu degarelikstu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. Wyraźnie nieprawidłowe ($> 3 \times \text{GGN}$) aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT i GGT) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi u 2-6% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Wyraźne zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, hematokrytu ($\leq 0,37$) i hemoglobiny ($\leq 115 \text{ g/l}$) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi odpowiednio u 40% i 13-15% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Nie wiadomo w jakim stopniu to zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych spowodowane było przez raka gruczołu krokowego jako chorobę podstawową, a w jakim stopniu stanowiło konsekwencję blokady androgenowej. Wyraźnie nieprawidłowe wartości stężeń potasu ($\geq 5,8 \text{ mmol/l}$), kreatyniny ($\geq 177 \mu\text{mol/l}$) i BUN ($\geq 10,7 \text{ mmol/l}$), u pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem, obserwowano odpowiednio u 6%, 2% i 15% pacjentów leczonych degareliksem i u 3%, 2% i 14 % pacjentów leczonych leuproreliną.

Zmiany w EKG

Zmiany w EKG stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były tego samego rzędu po zastosowaniu degarelikstu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. U trzech ($< 1\%$) z 409 pacjentów w grupie leczonej degareliksem i czterech (2%) z 201 pacjentów w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg stwierdzono QTcF ≥ 500 milisekund. Mediana zmiany QTcF od poziomu początkowego do końca badania wynosiła 12,0 milisekund dla degarelikstu i 16,7 milisekund dla leuproreliny.

Brak istotnego wpływu degarelikstu na repolaryzację serca (QTcF), częstość rytmu serca, przewodnictwo AV, depolaryzację serca, morfologię załamka T lub U został potwierdzony w szczegółowym badaniu zdrowych ochotników (N=80) otrzymujących dożylną infuzję degarelikstu przez 60 minut, u których średnie C_{max} wynosiło 222 ng/ml i było około 3-4 razy większe niż C_{max} uzyskiwane podczas leczenia raka gruczołu krokowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ostrego przedawkowania degareliksu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze, , kod ATC: L02BX02

Mechanizm działania

Degareliks jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.

Pojedyncza dawka 240 mg degareliksu, po której stosowana jest co miesiąc dawka podtrzymująca 80 mg, szybko doprowadza do zmniejszenia stężenia LH, FSH, a następnie testosteronu. Stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy zmniejsza się w podobny sposób jak stężenie testosteronu.

Degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu znacznie poniżej poziomu kastracyjnego wynoszącego 0,5 ng/ml. Miesięczna dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg zapewniała trwałą supresję testosteronu u 97% pacjentów przez co najmniej rok. Podczas leczenia degareliksiem nie obserwowano gwałtownych zwiększeń stężenia testosteronu po ponownym wstrzyknięciu. Mediana stężeń testosteronu po roku leczenia wynosiła 0,087 ng/ml (przedział międzykwartyłowy 0,06-0,15) N=167.

Wyniki badania potwierdzającego III fazy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu były oceniane w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu klinicznym z kontrolą aktywną, z grupami równoległymi. Badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu w dwóch różnych schematach dawkowania: podawanie raz w miesiącu, z dawką początkową 240 mg (40 mg/ml) i następującymi po niej co miesiąc, podawanymi podskórnymi dawkami 160 mg (40 mg/ml) lub 80 mg (20 mg/ml), w porównaniu z podawaną raz w miesiącu domięśniowo leuproreliną w dawce 7,5 mg, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których konieczne było zastosowanie blokady androgenowej. Ogółem do jednej z trzech grup objętych leczeniem przydzielono losowo 620 pacjentów, z czego 504 (81%) pacjentów ukończyło badanie. W grupie leczonej degareliksiem w schemacie 240/80 mg badanie przerwało 14 (20%) pacjentów, w porównaniu do 32 (16%) pacjentów w grupie leczonej leuproreliną.

Wśród 610 leczonych pacjentów

- 31% miało zlokalizowaną postać raka gruczołu krokowego
- 29% miało lokalnie zaawansowaną postać raka gruczołu krokowego
- 20% miało raka gruczołu krokowego z przerzutami
- 7% miało nieznaną sytuację dotyczącą przerzutów
- 13% było wcześniej leczonych chirurgicznie lub radioterapią i miało rosnące stężenie PSA.

Dane demograficzne na początku badania były podobne w każdej z grup. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres od 47 do 98 lat). Zasadniczym celem było wykazanie, że degarelik jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu na poziomie poniżej 0,5 ng/ml w ciągu 12 miesięcy leczenia. Wybrano najmniejszą skuteczną podtrzymującą dawkę degareliku wynoszącą 80 mg.

Uzyskanie stężenia testosteronu (T) w surowicy $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON jest skuteczny w uzyskiwaniu szybkiej supresji testosteronu, patrz Tabela 2.

Tabela 2. Odsetek pacjentów uzyskujących $T \leq 0,5$ ng/ml po rozpoczęciu leczenia.

Czas	Degarelik 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Dzień 1.	52%	0%
Dzień 3.	96%	0%
Dzień 7.	99%	1%
Dzień 14.	100%	18%
Dzień 28.	100%	100%

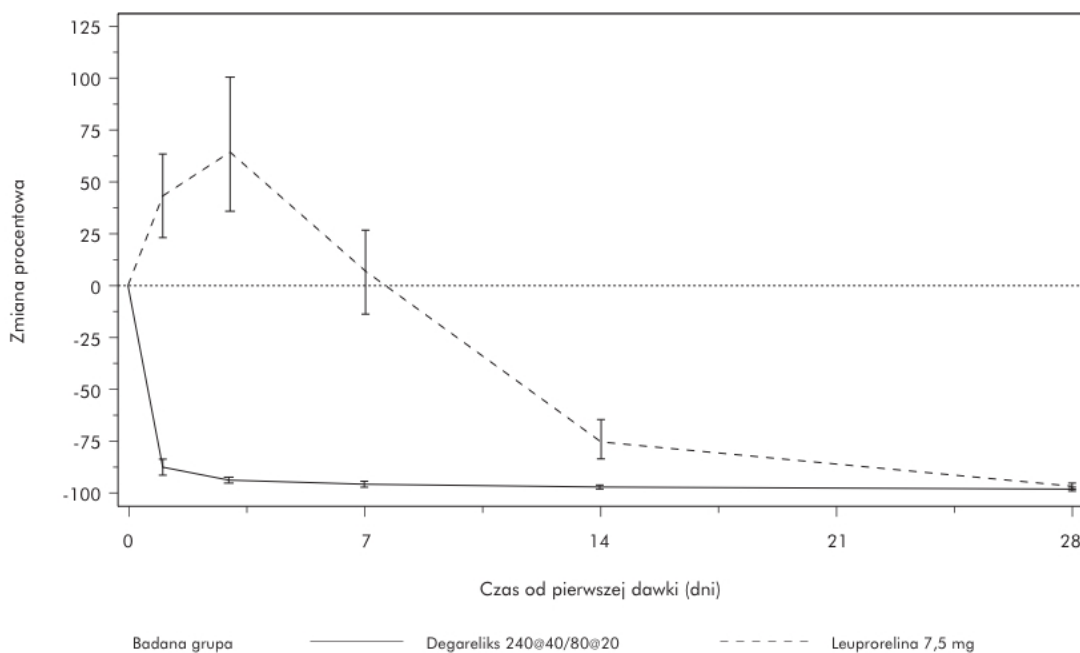
Unikanie gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu

Gwałtowne zwiększenie stężenia definiowano jako zwiększenie stężenia testosteronu o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości początkowej w ciągu pierwszych 2 tygodni.

U żadnego z pacjentów leczonych degareliksem nie wystąpił gwałtowny wzrost stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu ulegało zmniejszeniu średnio o 94%. U większości pacjentów leczonych leuproreliną wystąpiło gwałtowne zwiększenie stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu zwiększało się średnio o 65%. Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Wykres 1. Procentowa zmiana stężenia testosteronu w stosunku do wartości początkowej w badanych grupach do 28. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).

Zmiana procentowa stężenia testosteronu od Dnia 0 do 28



Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena stopnia supresji testosteronu po roku leczenia degareliksem lub leuproreliną. W początkowej fazie leczenia nie wykazano klinicznej korzyści leczenia degareliksem w porównaniu do leczenia leuproreliną z antyandrogenem.

Odwracalność stężeń testosteronu

W badaniu obejmującym pacjentów ze zwiększającym się stężeniem PSA po leczeniu miejscowym (głównie radykalnej prostatektomii i radioterapii) podawano przez siedem miesięcy FIRMAGON, po czym następował siedmiomiesięczny okres monitorowania. Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu ($>0,5$ ng/ml, powyżej poziomu kastracyjnego) po zaprzestaniu leczenia wynosiła 112 dni, (licząc od początku okresu monitorowania, czyli od 28. dnia po ostatnim wstrzyknięciu). Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu do $>1,5$ ng/ml (powyżej dolnej granicy wartości prawidłowych) wynosiła 168 dni.

Wynik długoterminowy

Pomyślną reakcją na leczenie w badaniu definiowano jako uzyskanie stężenia testosteronu odpowiadającego poziomowi kastracji w 28. dniu i utrzymanie na tym poziomie do 364. dnia, bez wystąpienia pojedynczego stężenia testosteronu powyżej 0,5 ng/ml.

Tabela 3. Skumulowane prawdopodobieństwo stężenia testosteronu $\leq 0,5$ ng/ml od dnia 28. do dnia 364.

	Degarelik 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
Liczba reakcji	202	194
Procentowy wskaźnik reakcji (przedziały ufności)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Szacunki według metody Kaplana-Meiera w obrębie grup

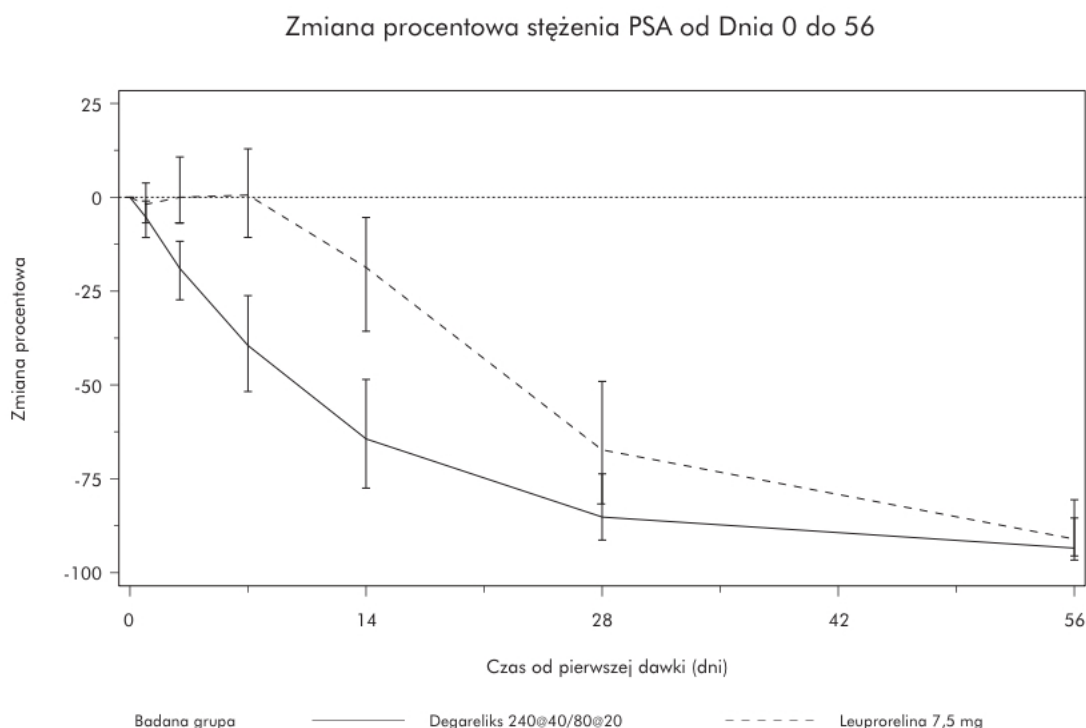
Uzyskanie zmniejszenia stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA)

W programie badania klinicznego wielkość guza nie była mierzona wprost, ale pośrednio stwierdzono korzystną reakcję guza na degarelik, na co wskazuje zmniejszenie o 95% mediany stężenia PSA po 12 miesiącach.

Wartość początkowa mediany stężenia PSA w badaniu wynosiła:

- w grupie leczonej degareliksem w schemacie 240/80 mg - 19,8 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg - 17,4 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Wykres 2. Procentowa zmiana stężenia PSA w badanych grupach od poziomu początkowego do 56. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).



Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$) dla założonej a priori analizy w dniu 14. i dniu 28.

Stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) ulegały zmniejszeniu o 64% po dwóch tygodniach podawania degareliku, o 85% po miesiącu, o 95% po trzech miesiącach i pozostawało zmniejszone (o około 97%) w ciągu całego roku leczenia.

Od 56. do 364. dnia nie było istotnych różnic pomiędzy degareliksem i lekiem porównawczym, dotyczących procentowej zmiany stężenia w stosunku do wartości początkowych.

Wpływ na wielkość gruczołu krokowego

U pacjentów, u których konieczne było leczenie hormonalne przed radioterapią i u pacjentów kwalifikujących się do kastracji farmakologicznej leczenie degareliksem przez 3 miesiące (schemat dawkowania 240/80 mg) prowadziło do zmniejszenia o 37% wielkości gruczołu krokowego mierzonej ultrasonograficznym badaniem przezodbytniczym (TRUS). Zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego było podobne do uzyskiwanego leczeniem gosereliną w połączeniu z antyandrogenem.

Wpływ na odstęp QT/QTc

W badaniu potwierdzającym, porównującym FIRMAGON z leuproreliną, przeprowadzono okresowe badania elektrokardiograficzne. W obu grupach u około 20% pacjentów stwierdzono odstęp QT/QTc większy niż 450 milisekund. Mediana zmiany od wartości początkowych do końca badania wynosiła 12,0 milisekund w przypadku produktu FIRMAGON i 16,7 milisekund w przypadku leuproreliny.

Przeciwciała przeciw degarelikosowi

Rozwój przeciwciał przeciwko degarelikosowi stwierdzono u 10% pacjentów po leczeniu produktem FIRMAGON przez jeden rok i u 29% pacjentów po leczeniu produktem FIRMAGON przez okres do 5,5 lat. Nie ma przesłanek wskazujących na to, że przeciwciała powstające po leczeniu trwającym przez okres do 5,5 lat wpływają na skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia produktem FIRMAGON.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego FIRMAGON w odniesieniu do wszystkich podgrup populacji pediatrycznej (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu 240 mg degareliksu o stężeniu 40 mg/ml pacjentom z rakiem gruczołu krokowego w kluczowym badaniu CS21, AUC_{0-28} wynosiło 635 (602-668) dzień*ng/ml, C_{max} wynosiło 66,0 (61,0-71,0) ng/ml i występowało przy t_{max} wynoszącym 40 (37-42) godziny. Średnie najniższych wartości wynosiły około 11-12 ng/ml po dawce początkowej i 11-16 ng/ml po dawce podtrzymującej 80 mg o stężeniu 20 mg/ml. C_{max} stężenie degareliksu w surowicy zmniejsza się w sposób dwufazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 29 dni dla dawki podtrzymującej. Długi okres półtrwania po podaniu podskórnym jest konsekwencją bardzo powolnego uwalniania degareliksu z dawki zmagazynowanej w miejscu(ach) wstrzyknięcia. Stężenie substancji czynnej w roztworze do wstrzykiwań ma wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego. A zatem C_{max} i biodostępność mają tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększającym się stężeniem dawki, podczas gdy okres półtrwania jest zwiększony. Z tego powodu nie należy stosować innych stężeń dawki niż zalecane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych dorosłych mężczyzn wynosi około 1 l/kg. Wiązanie z białkami osocza szacowane jest na około 90%.

Metabolizm

Degareliks podlega procesowi zwykłej degradacji białkowej podczas przejścia przez układ wątrobowo-żółciowy i jest wydalany głównie w postaci fragmentów peptydów z kałem. Po podaniu podskórnym nie wykryto w próbkach osocza żadnych istotnych metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450.

Eliminacja

U zdrowych mężczyzn około 20-30% pojedynczej, podanej dożylnie dawki wydalane jest z moczem, co wskazuje, że 70-80% jest wydalane przez układ wątrobowo-żółciowy. Klirens degareliksu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach (0,864-49,4 μ g/kg mc.) zdrowym dorosłym mężczyznom, wynosił 35-50 ml/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tylko około 20-30% podanej dawki degareliksu jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych z badania potwierdzającego III fazy wykazała, że klirens degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszony o około 23% i dlatego u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się modyfikacji dawki. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono oznak zwiększonego narażenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały, że degareliks wywołuje nieplodność u samców. Jest to spowodowane działaniem farmakologicznym i działanie to jest odwracalne.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u samic wykazały spodziewany wpływ degareliksu, wynikający z jego właściwości farmakologicznych. Powodował on zależne od dawki wydłużenie czasu do krycia i zajścia w ciążę, zmniejszoną liczbę ciałek żółtych oraz zwiększoną liczbę zarodków utraconych

przed implantacją i po, poronień, wczesnie obumarłych płodów, przedwczesnych porodów, a także wydłużenie czasu trwania porodu.

Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka. Badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły oznak wydłużenia odcinka QT.

W badaniach dotyczących ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u szczurów i małp nie stwierdzono występowania toksyczności narządowej po podskórnym podaniu degareliksu. Związane z lekiem miejscowe podrażnienie było odnotowywane u zwierząt, gdy degareliks podawany był podskórnym w dużych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozpuszczeniu

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem, zawierające 120 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Ampułkostrzykawkę ze szkła typu I z tłoczkiem z elastomeru, osłoną końcówki i poprzecznym oznakowaniem 3 ml, zawierające 3 ml rozpuszczalnika

Trzony tłoczka

Nasadki na fiolke

Igły iniekcyjne (25G 0,5 × 25 mm)

Wielkość opakowania

Opakowanie z 2 zestawami zawierające 2 fiolki z proszkiem, 2 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 2 trzony tłoczka, 2 nasadki na fiolkę i 2 igły.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

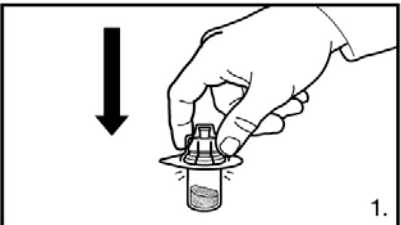
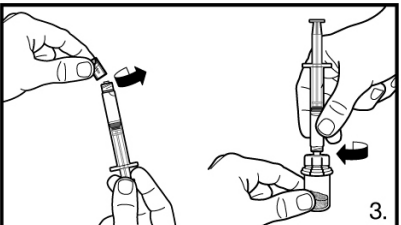
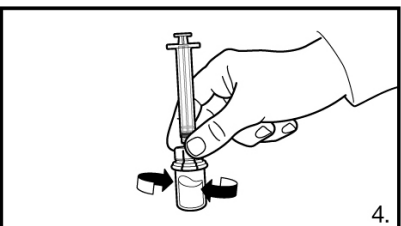
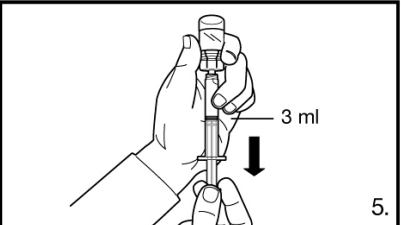
Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczącej rozpuszczania.

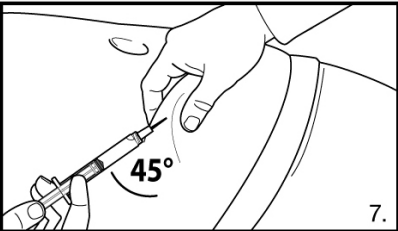
Podawanie innych stężeń nie jest zalecane, ponieważ stężenie ma wpływ na tworzenie się postaci żelu o przedłużonym uwalnianiu. Otrzymany roztwór powinien być klarownym płynem bez nierozpuszczonych cząstek.

UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI**

Opakowanie zawiera dwie fiołki z proszkiem i dwie ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego. W związku z tym, opisaną poniżej procedurę należy przeprowadzić dwukrotnie.

	<p>1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiołkę. Zamocować nasadkę na fiołce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kolec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.</p>
<p>2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.</p>	
	<p>3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiołki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiołki z proszkiem.</p>
	<p>4. Nie odłączając strzykawki od fiołki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiołki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiołkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany.</p> <p>Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.</p>
	<p>5. Obrócić fiołkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań.</p> <p>Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.</p>
<p>6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiołki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.</p>	

	<p>7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i włożyć igłę głęboko pod kątem nie mniejszym niż 45 stopni.</p> <p>Wstrzyknąć powoli 3 ml produktu FIRMAGON 120 mg, natychmiast po rozpuszczeniu.</p>
<p>8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber.</p> <p>Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).</p>	
<p>9. Powtórzyć procedurę rozpuszczania z drugą dawką. Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i wstrzyknąć 3 ml.</p>	

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Kay Fiskers Plads 11
 DK-2300 Copenhagen S
 Dania
 Tel: +45 88 33 88 34

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/504/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/02/2009
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19/09/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD/MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)** Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny uzgodni szczegóły programu edukacyjnego z właściwymi organami krajowymi i musi wdrożyć taki program w poszczególnych krajach, aby zagwarantować, że wszyscy lekarze, przed rozpoczęciem przepisywania produktu leczniczego, otrzymali pakiet informacyjny dla pracowników służby zdrowia zawierający:

- materiały edukacyjne
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) oraz ulotkę dla pacjenta i oznakowanie opakowania

Kluczowe elementy, które należy włączyć do materiałów edukacyjnych

- Dawkowanie
- Instrukcja podawania
- Informacje dotyczące tworzenia się postaci żelu o przedłużonym uwalnianiu i możliwych reakcji w miejscu wstrzyknięcia
- Informacje dotyczące zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE produktu FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Degareliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 80 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 20 mg degareliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 1 zestawem zawierające

1 fiolka z 80 mg degareliksu (proszek)
1 ampułkostrzykawka z 4,2 ml rozpuszczalnika
1 trzon tłoczka
1 nasadka na fiolkę
1 igła do wstrzykiwań

Opakowanie z 3 zestawami zawierające

3 fiołki z 80 mg degareliksu (proszek)
3 ampułkostrzykawki z 4,2 ml rozpuszczalnika
3 trzony tłoczka
3 nasadki na fiolkę
3 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
DK-2300 Copenhagen S
Dania
+45 88 33 88 34

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/504/001 opakowanie z 1 zestawem
EU/1/08/504/003 opakowanie z 3 zestawami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA produktu FIRMAGON 80 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

FIRMAGON 80 mg proszek do wstrzykiwań
Degareliks
Wyłącznie podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA ROZPUSZCZALNIKA 4,2 ml wody do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu FIRMAGON

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE produktu FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Degareliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 120 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 40 mg degareliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 2 zestawami zawierające
2 fiolki z 120 mg degareliksu (proszek)
2 ampułkostrzykawkę z 3 ml rozpuszczalnika
2 trzony tłoczka
2 nasadki na fiolki
2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
DK-2300 Copenhagen S
Dania
+45 88 33 88 34

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/504/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA produktu FIRMAGON 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

FIRMAGON 120 mg proszek do wstrzykiwań
Degareliks
Wyłącznie podanie podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA ROZPUSZCZALNIKA 3 ml wody do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu FIRMAGON

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

FIRMAGON, 80 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Degareliks

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest FIRMAGON i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FIRMAGON
3. Jak stosować FIRMAGON
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać FIRMAGON
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest FIRMAGON i w jakim celu się go stosuje

FIRMAGON zawiera degareliks.

Degareliks jest syntetycznym blokerem hormonu, stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Degareliks działa podobnie jak naturalny hormon (hormon uwalniający gonadotropiny, GnRH) i bezpośrednio blokuje jego działanie. Działając w ten sposób degareliks natychmiast zmniejsza stężenie męskiego hormonu, testosteronu, który pobudza rozwój raka gruczołu krokowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FIRMAGON

Kiedy nie stosować leku FIRMAGON

- Jeśli pacjent ma uczulenie na degareliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub stosuje on leki do leczenia zaburzeń rytmu serca; ryzyko zaburzeń rytmu serca może być zwiększone podczas stosowania leku FIRMAGON,
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca; może dojść do wystąpienia lub nasilenia cukrzycy; jeśli pacjent choruje na cukrzycę, to może być konieczne częstsze oznaczanie stężenia glukozy we krwi,
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby; może zachodzić potrzeba kontrolowania czynności wątroby,
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek; stosowanie leku FIRMAGON nie było badane u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek,
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza lub jakikolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości; zmniejszone stężenie testosteronu może powodować zmniejszenie zawartości wapnia w kościach (ścienienie kości),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka nadwrażliwość; stosowanie leku FIRMAGON nie było badane u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

FIRMAGON a inne leki

FIRMAGON może kolidować z niektórymi lekami stosowanymi do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dizopiramid, amiodaron i sotalol) lub innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca [np. metadon (stosowany do zmniejszania bólu i jako element detoksykacji narkotykowej), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne].

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Te działania mogą być spowodowane leczeniem lub mogą wynikać z choroby podstawowej.

3. Jak stosować FIRMAGON

Ten lek jest zazwyczaj wstrzykiwany przez pielęgniarkę lub lekarza.

Zalecana dawka początkowa, to dwa następujące po sobie wstrzyknięcia po 120 mg. Następnie, raz w miesiącu podaje się wstrzyknięcia po 80 mg. Wstrzyknięty płyn przyjmuje postać żelu, z którego degarelik uwalniany jest przez okres jednego miesiąca.

FIRMAGON można wstrzykiwać WYŁĄCZNIE pod skórę (podskórnie). Leku FIRMAGON NIE NALEŻY podawać do naczyń krwionośnych (dożylnie). Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do żyły. Miejsca wstrzyknięcia w okolicy brzucha będą prawdopodobnie zmieniane.

Pominięcie zastosowania leku FIRMAGON

Jeśli pacjent uważa, że comiesięczna dawka leku FIRMAGON została pominięta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo ciężkie reakcje alergiczne na ten lek są rzadkie. Należy natychmiast zgłosić się po poradę medyczną, jeśli wystąpi wysypka, swędzenie, spłycenie oddechu lub trudność z oddychaniem; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Uderzenia gorąca, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występują najczęściej po podaniu dawki początkowej i niezbyt często po podaniu dawki podtrzymującej.

Często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 100 pacjentów)

- obrzęk, guzek i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
- dreszcze, gorączka lub objawy grypopodobne po wstrzyknięciu
- problemy z zasypianiem, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, ból głowy
- zwiększona masa ciała, nudności, biegunka, zwiększone stężenie niektórych enzymów wątrobowych
- nadmierne pocenie się (w tym pocenie nocne), wysypka
- niedokrwistość
- ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia

- zmniejszona wielkość jąder, obrzęk piersi, impotencja

Niezbyt często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- zanik popędu seksualnego, ból jąder, ból w obrębie miednicy, brak wytrysku, podrażnienie narządów płciowych, ból piersi
- depresja, zaburzenia umysłowe
- zaczerwienienie skóry, łysienie, guzki skórne, drętwienie skóry
- reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd
- zmniejszony apetyt, zaparcie, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha i dolegliwości brzuszne, zwiększone stężenie cukru we krwi lub cukrzyca, zwiększone stężenie cholesterolu, zmiany stężenia wapnia we krwi, zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi, zmiany rytmu serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT), uczucie nieprawidłowego bicia serca, duszność, obrzęki obwodowe
- osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów, osteoporoza lub osteopenia, ból w stawie
- częste oddawanie moczu, parcie na mocz (nagła potrzeba oddania moczu), trudne lub bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu
- niewyraźne widzenie
- przykre doznania podczas wstrzykiwania, w tym zmniejszone ciśnienie krwi i zwolniony rytm serca (reakcja wazowagalna)
- złe samopoczucie

Rzadko (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

- gorączka neutropeniczna (bardzo mała liczba białych krwinek w połączeniu z gorączką), udar niedokrwienny serca, niewydolność serca

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zakażenie, ropień i martwica w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać FIRMAGON

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach, ampułkostrzykawkach i opakowaniu zewnętrznym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Po rozpuszczeniu

Ten lek jest stabilny przez 2 godziny w temperaturze 25°C.

Z uwagi na ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego, ten lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za używanie tego leku spoczywa na użytkowniku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek FIRMAGON

- Substancją czynną leku jest degareliks. 1 fiołka zawiera 80 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml otrzymanego roztworu zawiera 20 mg degareliksu.
- Pozostały składnik proszku to: mannitol (E 421).
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek FIRMAGON i co zawiera opakowanie

FIRMAGON to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały lub w kolorze złamanej bieli. Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym płynem.

FIRMAGON jest dostępny w 2 wielkościach opakowań.

Opakowanie z 1 zestawem zawierające:

1 fiołkę z proszkiem zawierającym 80 mg degareliksu i 1 ampułkostrzykawkę z 4,2 ml rozpuszczalnika. 1 trzon tłoczka, 1 nasadkę na fiołkę i 1 igłę do wstrzykiwań.

Opakowanie z 3 zestawami zawierające:

3 fiołki z proszkiem zawierającym 80 mg degareliksu i 3 ampułkostrzykawki z 4,2 ml rozpuszczalnika. 3 trzony tłoczka, 3 nasadki na fiołkę i 3 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
DK-2300 Copenhagen S
Dania
Tel. +45 8833 8834

Wytwórca

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

nv Ferring sa
Tel/Tél: +32-53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

България

Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 5022
aquachim@aquachim.bg

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 241 041 111
czinfo@ferring.com

Lietuva

UAB PharmaSwiss
Tel.: +370 5 2790762
lithuania.info@pharmaswiss.com

Luxembourg/Luxemburg

nv Ferring sa,
Belgique/Belgien
Tél: +32-53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Magyarország

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: +36 1 236 3800
ferring@ferring.hu

Danmark

Ferring Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: + 49-(0)431-5852 0
info-service@ferring.de

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel.: +372 682 7400
estonia.info@pharmaswiss.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring, S.A.U.
Tel: +34 91 799 47 80
es0-Registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél : +33 1 49 08 91 23

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385(1)6311-833

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4637355
enquiries.ireland@ferring.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184
admin@ejbusuttil.com

Nederland

Ferring BV
Tel: +31-235680300
infoNL@ferring.com

Norge

Ferring Legemidler AS
Tlf: +47 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com

Österreich

Ferring Arzneimittel GesmbH
Tel: +43 1 60 808 0
office@ferring.at

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
ferring@ferring.pl

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 5190
geral@ferring.com

România

Ferring Pharmaceuticals SA
Reprezentanța în România
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 179
regulatory@salus.si

Slovenská republika

FERRING Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: + 358-207 401440
info@ferring.fi

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Latvija
PharmaSwiss SIA Latvia
Tāl.: +371 6 750 2185
latvia.info@pharmaswiss.com

United Kingdom
Ferring Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 844 931 0050
contact@ferring.co.uk

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

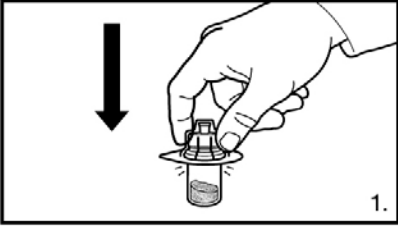
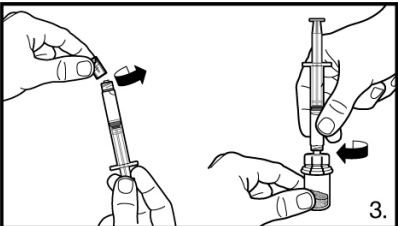
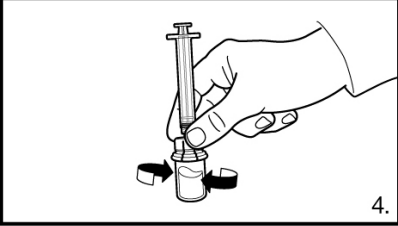
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

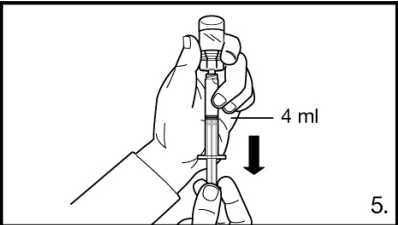
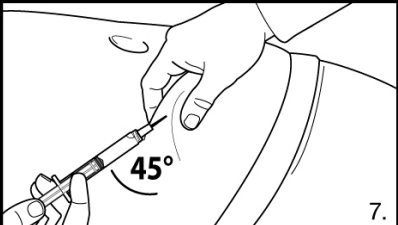
Instrukcja właściwego użycia

UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI**

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem i jedną ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego.

	<p>1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiolkę. Zamocować nasadkę na fiołce z proszkiem poprzez wcisnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kolec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.</p>
<p>2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.</p>	
	<p>3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiołki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiołki z proszkiem.</p>
	<p>4. Nie odłączając strzykawki od fiołki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiołki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiolkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany.</p> <p>Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.</p>

	<p>5. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań.</p> <p>Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.</p>
<p>6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.</p>	
	<p>7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i włożyć igłę głęboko pod kątem nie mniejszym niż 45 stopni.</p> <p>Wstrzyknąć powoli 4 ml produktu FIRMAGON 80 mg, natychmiast po rozpuszczeniu.*</p>
<p>8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber.</p> <p>Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).</p>	

* Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

FIRMAGON 120 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Degareliks

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest FIRMAGON i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FIRMAGON
3. Jak stosować FIRMAGON
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać FIRMAGON
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest FIRMAGON i w jakim celu się go stosuje

FIRMAGON zawiera degareliks.

Degareliks jest syntetycznym blokerem hormonu, stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Degareliks działa podobnie jak naturalny hormon (hormon uwalniający gonadotropiny, GnRH) i bezpośrednio blokuje jego działanie. Działając w ten sposób degareliks natychmiast zmniejsza stężenie męskiego hormonu, testosteronu, który pobudza rozwój raka gruczołu krokowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku FIRMAGON

Kiedy nie stosować leku FIRMAGON

- Jeśli pacjent ma uczulenie na degareliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub stosuje on leki do leczenia zaburzeń rytmu serca; ryzyko zaburzeń rytmu serca może być zwiększone podczas stosowania leku FIRMAGON,
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca; może dojść do wystąpienia lub nasilenia cukrzycy; jeśli pacjent choruje na cukrzycę, to może być konieczne częstsze oznaczanie stężenia glukozy we krwi,
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby; może zachodzić potrzeba kontrolowania czynności wątroby,
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek; stosowanie leku FIRMAGON nie było badane u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek,
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza lub jakikolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości; zmniejszone stężenie testosteronu może powodować zmniejszenie zawartości wapnia w kościach (ścienienie kości),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka nadwrażliwość; stosowanie leku FIRMAGON nie było badane u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

FIRMAGON a inne leki

FIRMAGON może kolidować z niektórymi lekami stosowanymi do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dizopiramid, amiodaron i sotalol) lub innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca [np. metadon (stosowany do zmniejszania bólu i jako element detoksykacji narkotykowej), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne].

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty .

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Te działania mogą być spowodowane leczeniem lub mogą wynikać z choroby podstawowej.

3. Jak stosować FIRMAGON

Ten lek jest zazwyczaj wstrzykiwany przez pielęgniarkę lub lekarza.

Zalecana dawka początkowa, to dwa następujące po sobie wstrzyknięcia po 120 mg. Następnie, raz w miesiącu podaje się wstrzyknięcia po 80 mg. Wstrzyknięty płyn przyjmuje postać żelu, z którego degareliks uwalniany jest przez okres jednego miesiąca.

FIRMAGON można wstrzykiwać WYŁĄCZNIE pod skórę (podskórnie). Leku FIRMAGON NIE NALEŻY podawać do naczyń krwionośnych (dożylnie). Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do żyły. Miejsca wstrzyknięcia w okolicy brzucha będą prawdopodobnie zmieniane.

Pominięcie zastosowania leku FIRMAGON

Jeśli pacjent uważa, że comiesięczna dawka leku FIRMAGON została pominięta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo ciężkie reakcje alergiczne na ten lek są rzadkie. Należy natychmiast zgłosić się po poradę medyczną, jeśli wystąpi wysypka, swędzenie, spłycenie oddechu lub trudność z oddychaniem; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Uderzenia gorąca, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występują najczęściej po podaniu dawki początkowej i niezbyt często po podaniu dawki podtrzymującej.

Często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 100 pacjentów)

- obrzęk, guzek i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
- dreszcze, gorączka lub objawy grypopodobne po wstrzyknięciu
- problemy z zasypianiem, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, ból głowy
- zwiększona masa ciała, nudności, biegunka, zwiększone stężenie niektórych enzymów wątrobowych
- nadmierne pocenie się (w tym pocenie nocne), wysypka
- niedokrwistość
- ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia

- zmniejszona wielkość jąder, obrzęk piersi, impotencja

Niezbyt często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- zanik popędu seksualnego, ból jąder, ból w obrębie miednicy, brak wytrysku, podrażnienie narządów płciowych, ból piersi
- depresja, zaburzenia umysłowe
- zaczerwienienie skóry, łysienie, guzki skórne, drętwienie skóry
- reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd
- zmniejszony apetyt, zaparcie, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha i dolegliwości brzuszne, zwiększone stężenie cukru we krwi lub cukrzyca, zwiększone stężenie cholesterolu, zmiany stężenia wapnia we krwi, zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi, zmiany rytmu serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT), uczucie nieprawidłowego bicia serca, duszność, obrzęki obwodowe
- osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów, osteoporoza lub osteopenia, ból w stawie
- częste oddawanie moczu, parcie na mocz (nagła potrzeba oddania moczu), trudne lub bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu
- niewyraźne widzenie
- przykre doznania podczas wstrzykiwania, w tym zmniejszone ciśnienie krwi i zwolniony rytm serca (reakcja wazowagalna)
- złe samopoczucie

Rzadko (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

- gorączka neutropeniczna (bardzo mała liczba białych krwinek w połączeniu z gorączką), udar niedokrwienny serca, niewydolność serca

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zakażenie, ropień i martwica w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać FIRMAGON

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach, ampułkostrzykawkach i opakowaniu zewnętrznym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Po rozpuszczeniu

Ten lek jest stabilny przez 2 godziny w temperaturze 25°C.

Z uwagi na ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego, ten lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za używanie tego leku spoczywa na użytkowniku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek FIRMAGON

- Substancją czynną leku jest degareliks. 1 fiołka zawiera 120 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml otrzymanego roztworu zawiera 40 mg degareliksu.
- Pozostały składnik proszku to: mannitol (E 421).
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek FIRMAGON i co zawiera opakowanie

FIRMAGON to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały lub w kolorze złamanej bieli. Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym płynem.

Opakowanie z 2 zestawami zawierające:

2 fiołki z proszkiem zawierającym 120 mg degareliksu i 2 ampułkostrzykawkę z 3 ml rozpuszczalnika. 2 trzony tłoczka, 2 nasadki na fiołkę i 2 igły do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
DK-2300 Copenhagen S
Dania
Tel. +45 8833 8834

Wytwórca

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

nv Ferring sa
Tel/Tél: +32-53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Lietuva

UAB PharmaSwiss
Tel.: +370 5 2790762
lithuania.info@pharmaswiss.com

България

Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 5022
aquachim@aquachim.bg

Luxembourg/Luxemburg

nv Ferring sa,
Belgique/Belgien
Tél: +32-53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 241 041 111
czinfo@ferring.com

Magyarország

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: +36 1 236 3800
ferring@ferring.hu

Danmark

Ferring Lægemidler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184
admin@ejbusuttil.com

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: + 49-(0)431-5852 0
info-service@ferring.de

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel.: +372 682 7400
estonia.info@pharmaswiss.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring, S.A.U.
Tel: +34 91 799 47 80
es0-Registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél : +33 1 49 08 91 23

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385(1)6311-833

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4637355
enquiries.ireland@ferring.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

PharmaSwiss SIA Latvia
Tāl.: +371 6 750 2185
latvia.info@pharmaswiss.com

Nederland

Ferring BV
Tel: +31-235680300
infoNL@ferring.com

Norge

Ferring Legemidler AS
Tlf: +47 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com

Österreich

Ferring Arzneimittel GesmbH
Tel: +43 1 60 808 0
office@ferring.at

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
ferring@ferring.pl

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 5190
geral@ferring.com

România

Ferring Pharmaceuticals SA
Reprezentanța în România
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 179
regulatory@salus.si

Slovenská republika

FERRING Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: + 358-207 401440
info@ferring.fi

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

United Kingdom

Ferring Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 844 931 0050
contact@ferring.co.uk

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

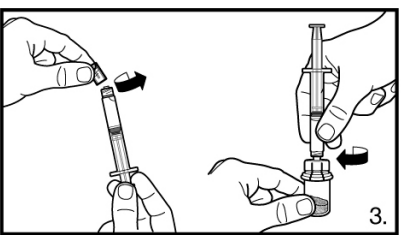
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja właściwego użycia

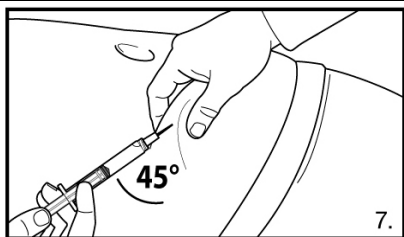
UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI**

Opakowanie zawiera dwie fiolki z proszkiem i dwie ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego. W związku z tym, opisaną poniżej procedurę należy przeprowadzić dwukrotnie.

 <p>1.</p>	<p>1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiolkę. Zamocować nasadkę na fiolce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kolec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.</p>
<p>2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.</p>	
 <p>3.</p>	<p>3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiolki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem.</p>
 <p>4.</p>	<p>4. Nie odłączając strzykawki od fiolki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiolki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiolkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany.</p> <p>Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.</p>
 <p>5.</p>	<p>5. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań.</p> <p>Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.</p>

6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.



7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i włożyć igłę głęboko pod kątem **nie mniejszym niż 45 stopni**.

Wstrzyknąć powoli **3 ml produktu FIRMAGON 120 mg**, natychmiast po rozpuszczeniu.*

8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber.

Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).

9. Powtórzyć procedurę rozpuszczania z drugą dawką. Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i **wstrzyknąć 3 ml**.

* Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących produktów leczniczych Firmagon, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

Zgłoszono łącznie dziewięć przypadków niewłaściwego schematu podawania degareliksu. W celu uniknięcia niewłaściwego schematu podawania leku należy skorygować punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego i odpowiedni punkt ulotki dla pacjenta, aby doprecyzować, że oba wstrzyknięcia po 120 mg muszą być podane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne.

Dlatego, w świetle dostępnych danych dotyczących degareliksu, PRAC uznał, że zmiany w informacji o produkcie były uzasadnione.

CHMP zgadza się z wnioskami wynikającymi z opinii naukowej wydanej przez PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących produktów leczniczych Firmagon CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną degareliks jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.