

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRMAGON 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 80 mg degarelix (som acetat). Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 20 mg degarelix.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver: Hvitt til gulhvitt pulver

Væske: Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

FIRMAGON er en gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) -antagonist indisert for behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose	Vedlikeholdsdose – månedlig administrering
240 mg administrert som to påfølgende subkutane injeksjoner à 120 mg	80 mg administrert som én subkutan injeksjon

Første vedlikeholdsdose bør gis én måned etter startdosen.

Terapeutisk effekt av degarelix bør monitoreres ved kliniske parametre og serumnivå av prostataspesifikt antigen (PSA). Kliniske studier har vist at suppresjon av testosteron (T) inntreffer umiddelbart etter administrering av startdosen og at 96 % av pasientene oppnår serumtestosteronnivå som korresponderer til medisinsk kastrasjon ($T \leq 0,5$ mg/ml) etter tre dager, og 100 % etter én måned. Langtidsbehandling med vedlikeholdsdose i inntil ett år viser at 97 % av pasientene har vedvarende suppressert testosteronnivå ($T \leq 0,5$ mg/ml).

Dersom pasientens kliniske respons framstår som suboptimal, bør det kontrolleres at serumnivået av testosteron fortsatt er tilstrekkelig suppressert.

Siden degarelix ikke induserer forbigående stigning av testosteronnivået er det ikke nødvendig å legge til antiandrogener ved behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter og pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon har ikke blitt studert, og forsiktighet må derfor utvises (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av FIRMAGON hos barn og ungdom for behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.

Administrasjonsmåte

FIRMAGON skal rekonstitueres før administrering. Se pkt. 6.6 for instruksjoner angående rekonstituering og administrering.

FIRMAGON skal KUN brukes subkutant og skal ikke gis intravenøst.

Intramuskulær administrering anbefales ikke da dette ikke er undersøkt.

FIRMAGON gis som en abdominal subkutan injeksjon. Injeksjonene bør settes i områder hvor pasienten ikke vil utsettes for trykk, f.eks. ikke i nærheten av bukselinning eller beltested eller i nærheten av ribben.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på QT/QTc-intervall

Langvarig androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet. I den bekreftende studien som sammenlignet FIRMAGON med leuprorelin ble det tatt periodiske (månedlige) elektrokardiogram (EKG). Begge behandlingene ga QT/QTc-intervaller over 450 msek. hos ca. 20 % av pasientene og 500 msek. hos henholdsvis 1 % og 2 % av pasientene som fikk degarelix og leuprorelin (se pkt. 5.1).

FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere korrigert QT-intervall over 450 msek., pasienter med risikofaktorer for torsades de pointes i anamnesen eller pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet. Av den grunn må nytte/risiko-forholdet av FIRMAGON til slike pasienter vurderes nøye (se pkt. 4.5 og 4.8). En grundig QT-studie viste at degarelix ikke hadde en intrinsisk effekt på QT/QTc-intervallet (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom har ikke blitt inkludert i kliniske langtidsstudier med degarelix. Milde forbigående økninger i ALAT og ASAT er sett. Disse var ikke forbundet med økning i bilirubin eller kliniske symptomer. Monitorering av leverfunksjonen hos pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom anbefales under behandling. Degarelix' farmakokinetikk er undersøkt hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon etter én intravenøs administrering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Degarelix er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og forsiktighet må derfor utvises.

Overfølsomhet

Degarelix er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig ubehandlet astma, anafylaktiske reaksjoner, alvorlig urtikaria eller angioødem i anamnesen.

Endret bentetthet

Medisinsk litteratur har rapportert om nedsatt bentetthet hos menn som er orkiektomert, eller menn som har blitt behandlet med GnRH-agonist. Det kan forventes at langvarig testosteron-suppresjon hos menn vil påvirke bentettheten. Bentetthet er ikke målt under behandling med degarelix.

Glukosetoleranse

Redusert glukosetoleranse er sett hos menn som er orkiektomert, eller menn som har blitt behandlet med GnRH-agonist. Utvikling eller forverring av diabetes kan forekomme, og hyppigere monitorering av glukose i blodet kan derfor være påkrevd hos diabetespasienter som får androgen deprivasjonsbehandling. Effekten av degarelix på insulin- eller glukosenivåer er ikke undersøkt.

Kardiovaskulær sykdom

Kardiovaskulær sykdom som slag og hjerteinfarkt er blitt rapportert i medisinsk litteratur hos pasienter som undergår androgen deprivasjonsbehandling. Alle kardiovaskulære risikofaktorer skal derfor tas hensyn til.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført formelle legemiddel-legemiddelinteraksjonsstudier.

Ettersom androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QTc-intervallet, bør samtidig behandling med degarelix og legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, eller legemidler som kan indusere torsades de pointes slik som klasse IA (f.eks. quinidin, prokainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika etc., vurderes nøye (se pkt. 4.4).

Degarelix er ikke et substrat for det humane CYP450-systemet, og det er ikke vist at degarelix induserer eller hemmer CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 i betydelig grad *in vitro*. Klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddel-legemiddelinteraksjoner med hensyn til metabolisme relatert til disse isoensymene er derfor lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk av FIRMAGON til kvinner.

Fertilitet

FIRMAGON kan hemme mannlig fertilitet så lenge testosteronet er undertrykt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

FIRMAGON har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og svimmelhet er imidlertid vanlige bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst observerte bivirkningene under behandling med degarelix i den bekreftende fase III-studien (N=409) skyldtes de forventede fysiologiske effektene av testosteronsuppresjon, deriblant hetetokter og vektøkning (rapportert i henholdsvis 25 % og 7 % av pasientene som fikk behandling i ett år), eller bivirkninger på injeksjonsstedet. Forbigående frysninger, feber eller influensaaktig sykdom ble rapportert å inntreffe timer etter administrering (hos henholdsvis 3 %, 2 % og 1 % av pasientene).

Bivirkninger på injeksjonsstedet var hovedsakelig smerte og erytem; rapportert hos henholdsvis 28 % og 17 % av pasientene. Hevelse (6 %), indurasjon (4 %) og noduler (3 %) ble rapportert mindre hyppig. Disse hendelsene inntraff primært med startdosen, mens under vedlikeholdsbehandling med 80 mg-dosen var insidensen av de samme hendelsene per 100 injeksjoner 3 for smerte og <1 for erytem, hevelse, noduler og indurasjon. De rapporterte hendelsene var som regel forbigående, av mild til moderat intensitet og førte til svært få avbrutte behandlinger (<1 %). Alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet, slike som infeksjoner, abscess og nekrose som kunne kreve kirurgi/tømming, ble svært sjeldent rapportert.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene listet nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innen hver frekvensgruppe listes bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger rapportert hos 1259 pasienter behandlet i til sammen 1781 pasientår (fase II- og III-studier) og fra bivirkningsrapporter etter markedsføring.

MedDRA database for organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi*		Neutropen feber
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning*	Hyperglykemi/ diabetes mellitus, økte kolesterolverdier, vektreduksjon, nedsatt appetitt, endrede blodverdier av kalsium	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Depresjon, nedsatt libido*	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine	Mental svækkelse, hypoestesi	
Øyesykdommer			Sløret syn	
Hjertesykdommer			Hjertearytmier (inkl. atrieflimmer), hjertebank, QT-forlengelse* (se pkt. 4.4 og 4.5)	Myokardinfarkt, hjertesvikt
Karsykdommer	Hetetokter*		Hypertensjon, vasovagal reaksjon (inkl. hypotensjon)	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, kvalme	Forstoppelse, oppkast, magesmerter, abdominalt ubehag, munntørhet	

MedDRA database for organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier		Økte levertransaminase-verdier	Økte bilirubinverdier, økte verdier av alkaliske fosfataser	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose (inkl. nattesvette)*, utslett	Urtikaria, hudnoduler, alopeci, pruritus, erytem	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-/skjelettsmerter og -ubehag	Osteoporose/osteopeni, artralgi, muskelsvakhet, muskelkramper, hevelse/stivhet i ledd	
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri, miksjonstrang, dysuri, nokturi, nedsatt nyrefunksjon, inkontinens	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekomasti*, testikulær atrofi*, erektil dysfunksjon*	Testikulære smerter, smerter i brystene, bekkensmerter, genital irritasjon, ejakulasjonssvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Bivirkninger på injeksjonsstedet	Frysninger, feber, fatigue*, influensaaktig sykdom	Malaise, perifert ødem	

*Kjente fysiologiske konsekvenser av testosteron-suppresjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endrede laboratorieparametre

De endringer i laboratorieverdier som ble sett i løpet av ett års behandling i den bekreftende fase III-studien (N=409), var innenfor samme område for degarelix som for GnRH-agonisten som det ble sammenlignet med (leuprorelin). Hos 2-6 % av pasientene med normale verdier før behandlingsstart, ble det for begge legemidler observert markant unormale ($>3 \times \text{ULN}$) levertransaminaseverdier (ALAT, ASAT og gamma-GT) etter behandling. Hos henholdsvis 40 % og 13-15 % av pasientene med normale verdier før behandlingsstart, ble det for begge legemidler observert markert reduksjon i hematologiske verdier, hematokrit ($\leq 0,37$) og hemoglobin ($\leq 115 \text{ g/l}$) etter behandling. Det er ikke kjent i hvilken utstrekning denne reduksjonen i hematologiske verdier ble forårsaket av den underliggende prostatakreften eller var en konsekvens av den androgene deprivasjonsbehandlingen. Hos pasienter med normale verdier før behandlingsstart ble det sett markant unormale verdier av kalium ($\geq 5,8 \text{ mmol/l}$), kreatinin ($\geq 177 \text{ mikromol/l}$) og urinstoff (BUN) ($\geq 10,7 \text{ mmol/l}$) hos henholdsvis 6 %, 2 % og 15 % av pasientene som fikk degarelix, og 3 %, 2 % og 14 % av pasientene som fikk leuprorelin.

Endrede EKG-målinger

De endringer i EKG-målinger som ble sett i løpet av ett års behandling i den bekreftende fase III-studien (N=409), var innenfor samme område for degarelix som for GnRH-agonisten som det ble sammenlignet med

(leuprorelin). Tre av 409 pasienter (<1 %) i gruppen som fikk degarelix, og fire av 201 pasienter (2 %) i gruppen som fikk leuprorelin 7,5 mg, hadde QTcF \geq 500 msek. Median endring i QTcF fra utgangsverdi til verdi ved avsluttet studie var 12,0 msek. for degarelix og 16,7 msek. for leuprorelin.

Mangelen av intrinsisk effekt av degarelix på hjertets repolarisering (QTcF), hjerterefrekvens, AV-ledning, hjertets depolarisering, eller T- eller U-bølgemorfologi ble bekreftet i en grundig QT-studie med friske individer (n=80). Disse fikk en i.v.-infusjon av degarelix i løpet av 60 minutter, nådde en gjennomsnittlig C_{max} på 222 ng/ml, omtrent 3-4 ganger C_{max} oppnådd under behandling av prostatakreft.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen klinisk erfaring med effektene av en akutt overdose med degarelix. Dersom en overdose skulle inntreffe, bør pasienten monitoreres og passende støttende behandling gis dersom det er ansett som nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, Andre hormonantagonister og beslektede substanser; ATC-kode: L02BX02.

Virkningsmekanisme

Degarelix er en selektiv gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) -antagonist som kompetitivt og reversibelt bindes til hypofysære GnRH-reseptorer, og dermed rask reduserer frigjøringen av gonadotropinene luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) med påfølgende redusert sekresjon av testosteron (T) fra testiklene. Prostatakarsinom er kjent å være androgensensitive og responderer på behandling som fjerner androgenkilden. I motsetning til GnRH-agonister, induserer ikke GnRH-antagonister forbigående stigning av LH-nivået med påfølgende testosteronøkning/tumorstimulering og potensiell oppblussing av symptomer ved oppstart av behandling.

En enkelt dose à 240 mg degarelix etterfulgt av månedlige vedlikeholdsdoser à 80 mg fører til rask nedgang i konsentrasjonene av LH, FSH og dermed også testosteron. Serumkonsentrasjonen av dihydrotestosteron (DHT) avtar på samme måte som plasmakonsentrasjonen av testosteron.

Degarelix er effektiv for å oppnå og opprettholde testosteronsuppresjon godt under medisinsk kastrasjonsnivå på 0,5 ng/ml. Månedlig vedlikeholdsdose à 80 mg resulterte i vedvarende testosteronsuppresjon hos 97 % av pasientene i minst ett år. Under degarelixbehandling ble ingen mikrostigninger av testosteron sett etter reinjeksjon. Median testosteronnivå etter ett år med behandling var 0,087 ng/ml (interkvartil område 0,06-0,15; N=167).

Resultater fra den bekreftende fase III-studien

Effekt og sikkerhet av degarelix ble vurdert i en åpen, multisenter, randomisert, aktiv komparator-kontrollert, parallellgruppe studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av to ulike månedlige doseringsregimer med degarelix hvor en startdose à 240 mg (40 mg/ml) ble etterfulgt av månedlig subkutan administrering av 160 mg (40 mg/ml) eller 80 mg (20 mg/ml), sammenlignet med månedlig intramuskulær administrering av 7,5 mg leuprorelin, hos pasienter med prostatakreft som krevde androgen deprivasjonsbehandling. Totalt 620 pasienter ble randomisert til én av de tre behandlingsgruppene, hvorav 504 pasienter (81 %) fullførte studien. I behandlingsgruppen som fikk 240/80 mg degarelix, avbrøt 41 pasienter (20 %) studien, sammenlignet med 32 pasienter (16 %) i gruppen som fikk leuprorelin.

Av de 610 behandlede pasientene hadde:

- 31 % lokalisert prostatakraft
- 29 % lokalavansert prostatakraft
- 20 % metastatisk prostatakraft
- 7 % ukjent metastatisk status
- 13 % gjennomført kirurgi eller strålebehandling med kurativ intensjon, og hadde økende PSA

Utgangsdemografien var den samme i alle armene. Median alder var 74 år (område 47 til 98 år). Primært endepunkt var å demonstrere at degarelix er effektiv for å oppnå og opprettholde testosteronsuppresjon under 0,5 ng/ml i løpet av 12 måneders behandling. Laveste effektive vedlikeholdsdose à 80 mg ble valgt.

Oppnåelse av serumtestosteron (T) $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON er effektiv for å oppnå rask testosteronsuppresjon. Se tabell 2.

Tabell 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde T $\leq 0,5$ mg/ml etter initiert behandling.

Tid	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Dag 1	52 %	0 %
Dag 3	96 %	0 %
Dag 7	99 %	1 %
Dag 14	100 %	18 %
Dag 28	100 %	100 %

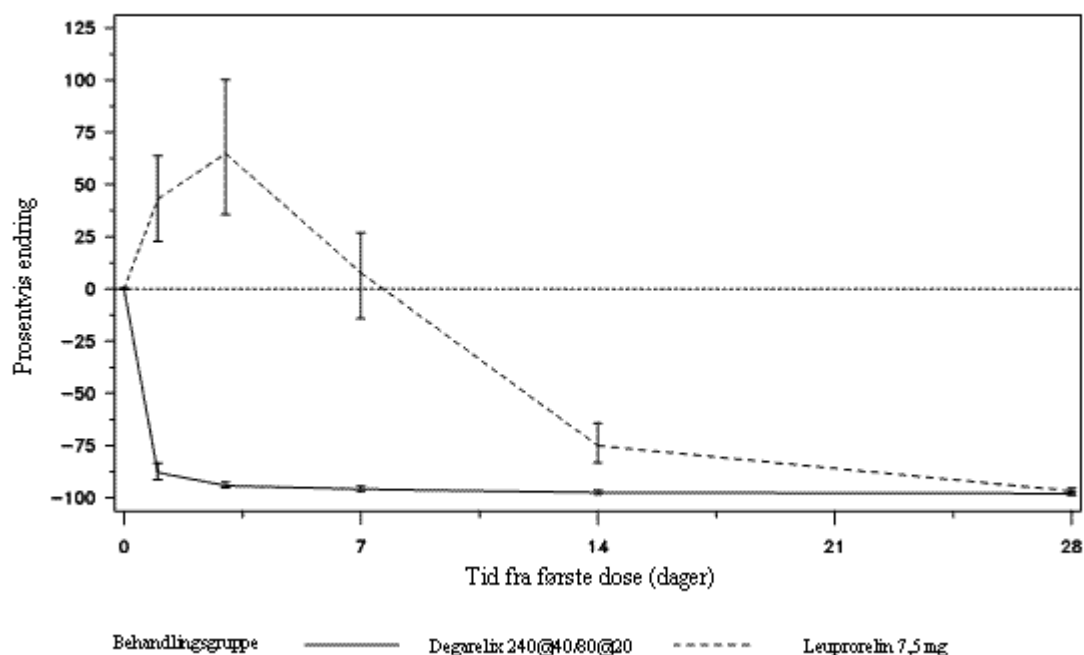
Unngåelse av initial testosteronstigning

Initial stigning i testosteronnivå ble definert som testosteronnivå ≥ 15 % over utgangsnivået, innen de første to ukene.

Ingen av pasientene som ble behandlet med degarelix opplevde testosteronstigning. Gjennomsnittlig reduksjon i testosteronnivået på dag 3 var 94 %. De fleste av pasientene som ble behandlet med leuprorelin, opplevde at testosteronnivået økte. Gjennomsnittlig økning i testosteronnivået på dag 3 var 65 %. Denne forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Figur 1: Prosentvis endring i testosteron fra utgangsverdi for behandlingsgruppene til dag 28 (median med interkvartil område).

Prosentvis endring i testosteron fra dag 0 til 28



Primært endepunkt i studien var testostéronsoppresjonsrater etter ett år med behandling med degarelix eller leuprorelin. Klinisk fordel med degarelix sammenlignet med leuprorelin pluss antiandrogen i innledende fase av behandlingen er ikke vist.

Testosteronreversering

I en studie ble pasienter med økning av PSA etter lokalbehandling (først og fremst radikal prostatektomi og stråling) gitt FIRMAGON i flere måneder, etterfulgt av en overvåkingsperiode på syv måneder. Mediantiden til testosteronrestitusjon (>0,5 ng/ml, over kastrasjonsnivå) etter avsluttet behandling var 112 dager (talt fra start av monitoreringsperioden, dvs. 28 dager etter siste injeksjon) og median tid til testosteron >1,5 ng/ml (over nedre normalverdi) var 168 dager.

Langtidseffekt

Suksessfull respons i studien var definert som oppnåelse av medisinsk kastrasjon ved dag 28 og opprettholdelse fram til og med dag 364 uten enkeltvis testosteronkonsentrasjoner over 0,5 ng/ml.

Tabell 3: Kumulativ sannsynlighet for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Antall pasienter som responderte	202	194
Responstrate (konfidensintervall)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

* Kaplan Meier-estimer innen gruppene

Oppnåelse av reduksjon i prostataspesifikt antigen (PSA)

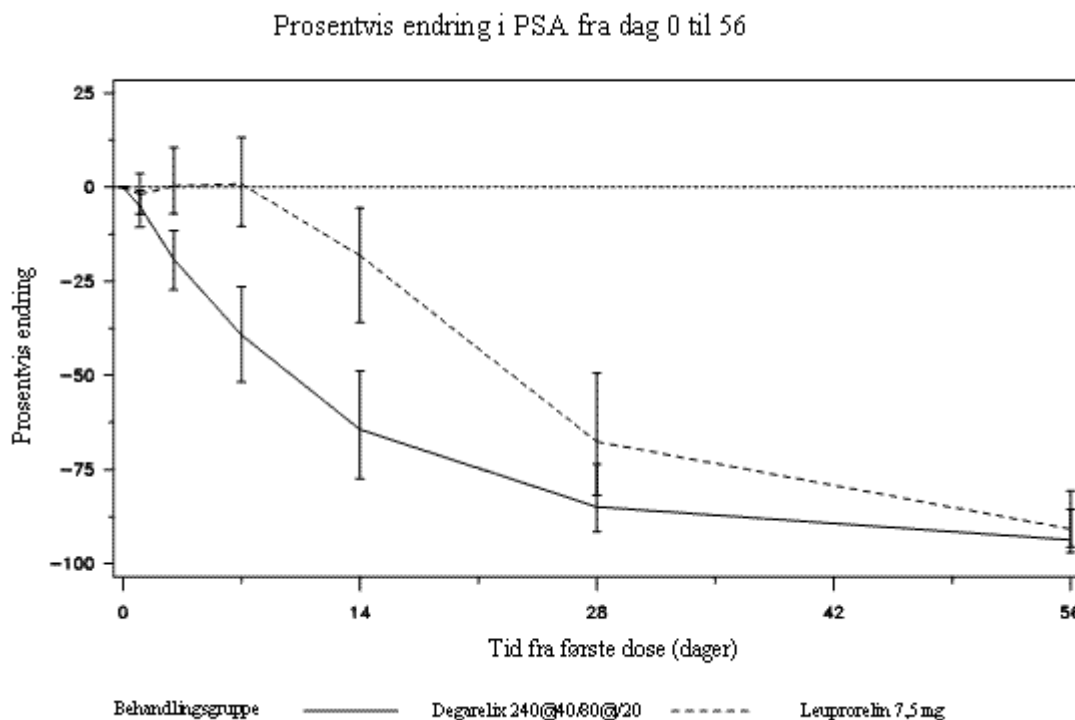
Tumorstørrelse ble ikke direkte målt i det kliniske studieprogrammet, men indirekte ble det funnet en fordelaktig tumorrespons for degarelix, vist som 95 % reduksjon av median PSA etter 12 måneder.

Median utgangs-PSA i studien var:

- For behandlingsgruppen som fikk 240/80 mg degarelix: 19,8 ng/ml (interkvartil område: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)

- For behandlingsgruppen som fikk 7,5 mg leuprorelin: 17,4 ng/ml (interkvartil område: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Figur 2: Prosentvis endring i PSA fra utgangsverdi for behandlingsgruppene til dag 56 (median med interkvartil område).



Denne forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$) for den på forhånd spesifiserte analysen ved dag 14 og dag 28.

Nivået av prostataspesifikt antigen (PSA) ble redusert med 64 % to uker etter administrering av degarelix, 85 % etter én måned og 95 % etter tre måneder og forble suppressert (ca. 97 %) gjennom hele året med behandling. Fra dag 56 til dag 364 ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom degarelix og sammenligningspreparatet for den prosentvise endringen fra utgangsverdiene.

Effekt på prostatavolum

Tre måneder med degarelixbehandling (doseregimet med 240/80 mg) resulterte i 37 % reduksjon av prostatavolumet, målt ved transrektal ultralyd (TRUS) hos pasienter som behøvde hormonterapi før stråling, og hos pasienter som var kandidater for medisinsk kastrering. Volumreduksjonen av prostata var lik den for goserelin pluss anti-androgen beskyttelse.

Effekt på QT/QTc-intervall

I den bekreftende studien som sammenlignet FIRMAGON med leuprorelin ble det tatt periodiske elektrokardiogram. Begge behandlingene ga QT/QTc-intervaller over 450 msek. hos ca. 20 % av pasientene. Median endring fra utgangsverdi til verdi ved avsluttet studie var 12,0 msek. for FIRMAGON og 16,7 msek. for leuprorelin.

Anti-degarelix antistoff

Anti-degarelix antistoffutvikling ble sett hos 10 % av pasientene etter behandling med FIRMAGON i ett år og 29 % av pasientene etter behandling med FIRMAGON i inntil 5,5 år. Det er ingen indikasjon på at effekt eller sikkerhet av FIRMAGON-behandling påvirkes av dannelsen av antistoff etter inntil 5,5 års behandling.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med FIRMAGON i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av 240 mg degarelix i en konsentrasjon à 40 mg/ml til pasienter med prostatakreft i den pivotale studien (CS21), var $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ 635 (602-668) dag \times ng/ml, C_{\max} 66,0 (61,0-71,0) ng/ml og inntraff ved t_{\max} 40 (37-42) timer. Gjennomsnittlige bunnverdier ("trough") var ca. 11-12 ng/ml etter startdosen og 11-16 ng/ml etter vedlikeholdsdosen på 80 mg i en konsentrasjon à 20 mg/ml. C_{\max} plasmakonsentrasjon av degarelix synker bifasisk med gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 dager for vedlikeholdsdosen. Den lange halveringstiden etter subkutan administrering er en konsekvens av en meget sakte frigjøring av degarelix fra depotet dannet på injeksjonsstedet(-ene). Legemidlets farmakokinetikk påvirkes av dets konsentrasjon i injeksjonsvæsken. Det er tendens til at C_{\max} og biotilgjengeligheten avtar med økende dosekonsentrasjon mens halveringstiden øker. Av den grunn bør ikke andre dosekonsentrasjoner enn det som er anbefalt, brukes.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos friske eldre menn er ca. 1 l/kg. Plasmaproteinbindingen er estimert til å være ca. 90 %.

Biotransformasjon

Degarelix undergår vanlig peptiddegradering i løpet av passasjen gjennom det hepatobiliære systemet og utskilles primært som peptidfragmenter i feces. Det ble ikke detektert noen signifikante metabolitter i plasmaprøver etter subkutan administrering. *In vitro*-studier har vist at degarelix ikke er et substrat for det humane CYP450-systemet.

Eliminasjon

Hos friske menn utskilles ca. 20-30 % av en enkelt intravenøst administrert dose i urinen, hvilket indikerer at ca. 70-80 % utskilles via det hepatobiliære systemet. Clearance av degarelix administrert som enkle intravenøse doser (0,864-49,4 mikrogram/kg) til friske eldre menn, er funnet å være 35-50 ml/time/kg.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke vært utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kun ca. 20-30 % av en gitt degarelixdose utskilles uforandret via nyrene. En populasjonsfarmakokinetisk analyse av dataene fra den bekreftende fase III-studien har vist at clearance av degarelix hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er redusert med ca. 23 %. Av den grunn er dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt. Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset, og forsiktighet skal derfor utvises hos denne pasientpopulasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Degarelix har blitt undersøkt i en farmakokinetisk studie hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke observert noen tegn på økt eksponering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig hepatisk dysfunksjon har ikke blitt studert, og forsiktighet skal derfor utvises hos denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonsstudier i dyr viste at degarelix førte til infertilitet hos hanndyr. Dette skyldes den farmakologiske effekten. Effekten var reversibel.

Reproduksjonstoksiske studier i hunndyr ga funn som kan forventes ut fra de farmakologiske egenskapene til degarelix. Degarelix førte til en doseavhengig forlengelse av tiden til parring og til drektighet, redusert antall

gule legemer og en økning i antall pre- og postimplantasjonstap, aborter, tidlig embryo-/fosterdødsfall, premature fødsler samt varighet av fødsel.

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet indikerer ingen spesiell fare for menneske. Verken *in vitro*- eller *in vivo*-studier viste tegn på QT-forlengelse.

Akutte, subakutte eller kroniske toksisitetsstudier i rotte og ape viste ingen målorgantoksisitet etter subkutan administrering av degarelix. Legemiddelrelatert lokal irritasjon ble observert hos dyr når degarelix ble administrert subkutan i høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Mannitol (E 421)

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist for to timer ved 25 °C for ferdig tilberedt oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstrueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør preparatet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -betingelser under bruk, brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) med gummipropp av bromobutyl og ”flip-off”-forsegling av aluminium inneholdende 80 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp av elastomer, hette over tuppen og strek som markerer 4 ml, inneholdende 4,2 ml oppløsningsvæske

Stempelstang

Hetteglassadapter

Injeksjonskanyle (25 G; 0,5 x 25 mm)

Pakningsstørrelser

FIRMAGON finnes i 2 pakningsstørrelser:

Pakningsstørrelse med 1 Brett inneholder: 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter og 1 kanyle.

Pakningsstørrelse med 3 brett inneholder: 3 hetteglass med pulver, 3 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske, 3 stempelstenger, 3 hetteglassadaptere og 3 kanyler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

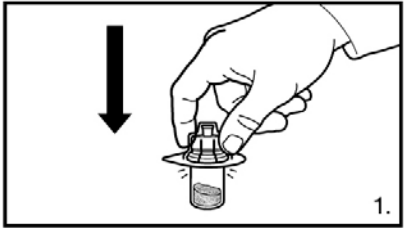
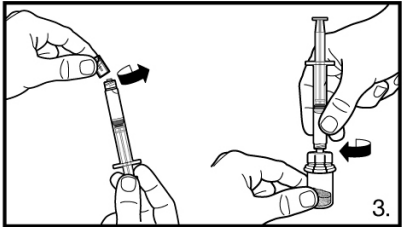
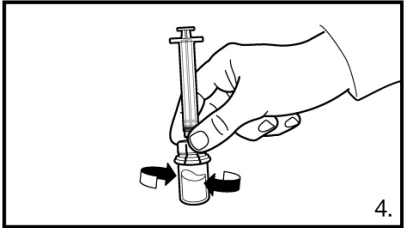
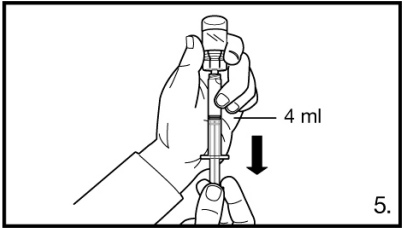
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

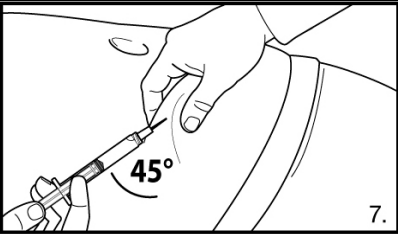
Anvisningene for rekonstituering må følges nøye.

Administrering av andre konsentrasjoner anbefales ikke ettersom dannelsen av geldepotet påvirkes av konsentrasjonen. Rekonstituert oppløsning bør være en klar væske, uten uoppløst stoff.

OBS! HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES.

Pakningen inneholder ett hetteglass med pulver og én ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske som må klargjøres for subkutan injeksjon.

 <p>1.</p>	<p>1. Åpne pakningen med hetteglassadapteret. Fest adapteret til hetteglasset med pulver ved å presse adapteret ned til nålen trenger gjennom gummipropen og adapteret smetter på plass.</p>
<p>2. Klargjør den ferdigfylte sprøyten ved å sette på stempelstangen.</p>	
 <p>3.</p>	<p>3. Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten. Fest sprøyten på hetteglasset med pulver ved å skru den fast til adapteret. Overfør all oppløsningsvæsken til hetteglasset med pulver.</p>
 <p>4.</p>	<p>4. Roter forsiktig – mens sprøyten fortsatt sitter på adapteret – inntil væsken er klar og uten uoppløst pulver eller partikler. Dersom pulver fester seg til veggen av hetteglasset over væskeoverflaten, kan hetteglasset holdes forsiktig på skrå. Ikke rist hetteglasset – for å unngå skumdannelse.</p> <p>En ring av små luftbobler på væskeoverflaten er akseptabelt. Rekonstitueringsprosedyren tar normalt noen få minutter, men kan i noen tilfeller ta opp til 15 minutter.</p>
 <p>5.</p>	<p>5. Snu hetteglasset opp ned, og trekk opp oppløsning til streken på sprøyten for injisering.</p> <p>Se til at nøyaktig volum trekkes opp og juster for eventuelle luftbobler.</p>
<p>6. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteret og fest kanylen for dyp subkutan injeksjon på sprøyten.</p>	

	<p>7. Utfør en dyp subkutan injeksjon ved å gripe tak i huden på abdomen, løfte opp underhuden og sette kanylen dypt i en vinkel på minst 45 grader.</p> <p>Injiser 4 ml FIRMAGON 80 mg sakte, umiddelbart etter rekonstituering.</p>
<p>8. Injeksjoner skal ikke settes på områder hvor pasienten utsettes for trykk, f.eks. rundt beltested eller bukselinning eller i nærheten av ribben.</p> <p>Ikke injiser direkte i en vene. Trekk stempelet forsiktig tilbake for å se om det aspireres blod. Dersom det kommer blod i sprøyten, kan ikke legemidlet brukes lenger. Avslutt prosedyren og kast sprøyten og kanylen (rekonstituer en ny dose for pasienten).</p>	

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Kay Fiskers Plads 11
 DK-2300 København S
 Danmark
 Tlf: +45 88 33 88 34

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17/02/2009
 Dato for siste fornyelse: 19/09/2013

10. OPPDATERINGSDATO

DD/MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRMAGON 120 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 120 mg degarelix (som acetat). Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 40 mg degarelix.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver: Hvitt til gulhvitt pulver

Væske: Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

FIRMAGON er en gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) -antagonist indisert for behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakraft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose	Vedlikeholdsdose – månedlig administrering
240 mg administrert som to påfølgende subkutane injeksjoner à 120 mg	80 mg administrert som én subkutan injeksjon

Første vedlikeholdsdose bør gis én måned etter startdosen.

Terapeutisk effekt av degarelix bør monitoreres ved kliniske parametre og serumnivå av prostataspesifikt antigen (PSA). Kliniske studier har vist at suppresjon av testosteron (T) inntreffer umiddelbart etter administrering av startdosen og at 96 % av pasientene oppnår serumtestosteronnivå som korresponderer til medisinsk kastrasjon ($T \leq 0,5$ mg/ml) etter tre dager, og 100 % etter én måned. Langtidsbehandling med vedlikeholdsdose i inntil ett år viser at 97 % av pasientene har vedvarende suppressert testosteronnivå ($T \leq 0,5$ mg/ml).

Dersom pasientens kliniske respons framstår som suboptimal, bør det kontrolleres at serumnivået av testosteron fortsatt er tilstrekkelig suppressert.

Siden degarelix ikke induserer forbigående stigning av testosteronnivået er det ikke nødvendig å legge til antiandrogener ved behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter og pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon har ikke blitt studert, og forsiktighet må derfor utvises (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av FIRMAGON hos barn og ungdom for behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakreft.

Administrasjonsmåte

FIRMAGON skal rekonstitueres før administrering. Se pkt. 6.6 for instruksjoner angående rekonstituering og administrering.

FIRMAGON skal KUN brukes subkutant og skal ikke gis intravenøst. Intramuskulær administrering anbefales ikke da dette ikke er undersøkt.

FIRMAGON gis som en abdominal subkutan injeksjon. Injeksjonene bør settes i områder hvor pasienten ikke vil utsettes for trykk, f.eks. ikke i nærheten av bukselinning eller beltested eller i nærheten av ribben.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på QT/QTc-intervall

Langvarig androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet. I den bekreftende studien som sammenlignet FIRMAGON med leuprorelin ble det tatt periodiske (månedlige) elektrokardiogram (EKG). Begge behandlingene ga QT/QTc-intervaller over 450 msek. hos ca. 20 % av pasientene og 500 msek. hos henholdsvis 1 % og 2 % av pasientene som fikk degarelix og leuprorelin (se pkt. 5.1).

FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere korrigert QT-intervall over 450 msek., pasienter med risikofaktorer for torsades de pointes i anamnesen eller pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet. Av den grunn må nytte/risiko-forholdet av FIRMAGON til slike pasienter vurderes nøye (se pkt. 4.5 og 4.8). En grundig QT-studie viste at degarelix ikke hadde en intrinsisk effekt på QT/QTc-intervallet (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom har ikke blitt inkludert i kliniske langtidsstudier med degarelix. Milde forbigående økninger i ALAT og ASAT er sett. Disse var ikke forbundet med økning i bilirubin eller kliniske symptomer. Monitorering av leverfunksjonen hos pasienter med kjent eller mistenkt leversykdom anbefales under behandling. Degarelix' farmakokinetikk er undersøkt hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon etter én intravenøs administrering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Degarelix er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og forsiktighet må derfor utvises.

Overfølsomhet

Degarelix er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig ubehandlet astma, anafylaktiske reaksjoner, alvorlig urtikaria eller angioødem i anamnesen.

Endret bentetthet

Medisinsk litteratur har rapportert om nedsatt bentetthet hos menn som er orkiektomert, eller menn som har blitt behandlet med GnRH-agonist. Det kan forventes at langvarig testosteron-suppresjon hos menn vil påvirke bentettheten. Bentetthet er ikke målt under behandling med degarelix.

Glukosetoleranse

Redusert glukosetoleranse er sett hos menn som er orkiektomert, eller menn som har blitt behandlet med GnRH-agonist. Utvikling eller forverring av diabetes kan forekomme, og hyppigere monitorering av glukose i blodet kan derfor være påkrevd hos diabetespasienter som får androgen deprivasjonsbehandling. Effekten av degarelix på insulin- eller glukosenivåer er ikke undersøkt.

Kardiovaskulær sykdom

Kardiovaskulær sykdom som slag og hjerteinfarkt er blitt rapportert i medisinsk litteratur hos pasienter som undergår androgen deprivasjonsbehandling. Alle kardiovaskulære risikofaktorer skal derfor tas hensyn til.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført formelle legemiddel-legemiddelinteraksjonsstudier.

Ettersom androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QTc-intervallet, bør samtidig behandling med degarelix og legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, eller legemidler som kan indusere torsades de pointes slik som klasse IA (f.eks. quinidin, prokainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika etc., vurderes nøye (se pkt. 4.4).

Degarelix er ikke et substrat for det humane CYP450-systemet, og det er ikke vist at degarelix induserer eller hemmer CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 i betydelig grad *in vitro*. Klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddel-legemiddelinteraksjoner med hensyn til metabolisme relatert til disse isoensymene er derfor lite sannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Det finnes ingen relevant indikasjon for bruk av FIRMAGON til kvinner.

Fertilitet

FIRMAGON kan hemme mannlig fertilitet så lenge testosteronet er undertrykt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

FIRMAGON har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.. Fatigue og svimmelhet er imidlertid vanlige bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst observerte bivirkningene under behandling med degarelix i den bekreftende fase III-studien (N=409) skyldtes de forventede fysiologiske effektene av testosteron-suppresjon, deriblant hetetokter og vektøkning (rapportert i henholdsvis 25 % og 7 % av pasientene som fikk behandling i ett år), eller bivirkninger på injeksjonsstedet. Forbigående frysninger, feber eller influensaaktig sykdom ble rapportert å inntreffe timer etter administrering (hos henholdsvis 3 %, 2 % og 1 % av pasientene).

Bivirkninger på injeksjonsstedet var hovedsakelig smerte og erytem; rapportert hos henholdsvis 28 % og 17 % av pasientene. Hevelse (6 %), indurasjon (4 %) og noduler (3 %) ble rapportert mindre hyppig. Disse hendelsene inntraff primært med startdosen, mens under vedlikeholdsbehandling med 80 mg-dosen var insidensen av de samme hendelsene per 100 injeksjoner 3 for smerte og <1 for erytem, hevelse, noduler og indurasjon. De rapporterte hendelsene var som regel forbigående, av mild til moderat intensitet og førte til

svært få avbrutte behandlinger (<1 %). Alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet, slike som infeksjoner, abscess og nekrose som kunne kreve kirurgi/tømming, ble svært sjeldent rapportert.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene listet nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innen hver frekvensgruppe listes bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger rapportert hos 1259 pasienter behandlet i til sammen 1781 pasientår (fase II- og III-studier) og fra bivirkningsrapporter etter markedsføring.

MedDRA database for organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi*		Neutropen feber
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning*	Hyperglykemi/diabetes mellitus, økte kolesterolverdier, vektreduksjon, nedsatt appetitt, endrede blodverdier av kalsium	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Depresjon, nedsatt libido*	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine	Mental svekkelse, hypoestesi	
Øyesykdommer			Sløret syn	
Hjertesykdommer			Hjertearytmier (inkl. atrieflimmer), hjertebank, QT-forlengelse* (se pkt. 4.4 og 4.5)	Myokardinfarkt, hjertesvikt
Karsykdommer	Hetetokter*		Hypertensjon, vasovagal reaksjon (inkl. hypotensjon)	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, kvalme	Forstoppelse, oppkast, magesmerter, abdominalt ubehag, munntørrehet	
Sykdommer i lever og galleveier		Økte levertransaminase-verdier	Økte bilirubinverdier, økte verdier av alkaliske fosfataser	
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose (inkl. nattesvette)*, utslett	Urtikaria, hudnoduler, alopeci, pruritus, erytem	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-/skjelettsmerter og -ubehag	Osteoporose/osteopeni, artralgi, muskelsvakheter, muskeltremor, hevelse/stivhet i ledd	
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri, miksjonstrang, dysuri, nokturni, nedsatt nyrefunksjon, inkontinens	

MedDRA database for organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekomasti*, testikulær atrofi*, erektil dysfunksjon*	Testikulære smerter, smerter i brystene, bekkensmerter, genital irritasjon, ejakulasjonssvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Bivirkninger på injeksjonsstedet	Frysninger, feber, fatigue*, influensaaktig sykdom	Malaise, perifert ødem	

*Kjente fysiologiske konsekvenser av testosteron-suppresjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endrede laboratorieparametre

De endringer i laboratorieverdier som ble sett i løpet av ett års behandling i den bekreftende fase III-studien (N=409), var innenfor samme område for degarelix som for GnRH-agonisten som det ble sammenlignet med (leuprorelin). Hos 2-6 % av pasientene med normale verdier før behandlingsstart, ble det for begge legemidler observert markant unormale ($>3 \times$ ULN) levertransaminaseverdier (ALAT, ASAT og gamma-GT) etter behandling. Hos henholdsvis 40 % og 13-15 % av pasientene med normale verdier før behandlingsstart, ble det for begge legemidler observert markert reduksjon i hematologiske verdier, hematokrit ($\leq 0,37$) og hemoglobin (≤ 115 g/l) etter behandling. Det er ikke kjent i hvilken utstrekning denne reduksjonen i hematologiske verdier ble forårsaket av den underliggende prostatakreften eller var en konsekvens av den androgene deprivasjonsbehandlingen. Hos pasienter med normale verdier før behandlingsstart ble det sett markant unormale verdier av kalium ($\geq 5,8$ mmol/l), kreatinin (≥ 177 mikromol/l) og urinstoff (BUN) ($\geq 10,7$ mmol/l) hos henholdsvis 6 %, 2 % og 15 % av pasientene som fikk degarelix, og 3 %, 2 % og 14 % av pasientene som fikk leuprorelin.

Endrede EKG-målinger

De endringer i EKG-målinger som ble sett i løpet av ett års behandling i den bekreftende fase III-studien (N=409), var innenfor samme område for degarelix som for GnRH-agonisten som det ble sammenlignet med (leuprorelin). Tre av 409 pasienter (<1 %) i gruppen som fikk degarelix, og fire av 201 pasienter (2 %) i gruppen som fikk leuprorelin 7,5 mg, hadde QTcF ≥ 500 msek. Median endring i QTcF fra utgangsverdi til verdi ved avsluttet studie var 12,0 msek. for degarelix og 16,7 msek. for leuprorelin. Mangelen av intrinsisk effekt av degarelix på hjertets repolarisering (QTcF), hjertefrekvens, AV-ledning, hjertets depolarisering, eller T- eller U-bølgemorfologi ble bekreftet i en grundig QT-studie med friske individer (n=80). Disse fikk en i.v.-infusjon av degarelix i løpet av 60 minutter, nådde C_{max} på 222 ng/ml, omtrent 3-4 ganger C_{max} oppnådd under behandling av prostatakreft.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen klinisk erfaring med effektene av en akutt overdose med degarelix. Dersom en overdose skulle inntreffe, bør pasienten monitoreres og passende støttende behandling gis dersom det er ansett som nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, Andre hormonantagonister og beslektede substanser; ATC-kode: L02BX02.

Virkningsmekanisme

Degarelix er en selektiv gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) -antagonist som kompetitivt og reversibelt bindes til hypofysære GnRH-reseptorer, og dermed rask reduserer frigjøringen av gonadotropinene luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) med påfølgende redusert sekresjon av testosteron (T) fra testiklene. Prostatakarsinom er kjent å være androgensensitive og responderer på behandling som fjerner androgenkilden. I motsetning til GnRH-agonister, induserer ikke GnRH-antagonister forbigående stigning av LH-nivået med påfølgende testosteronøkning/tumorstimulering og potensiell oppblussing av symptomer ved oppstart av behandling.

En enkelt dose à 240 mg degarelix etterfulgt av månedlige vedlikeholdsdoser à 80 mg fører til rask nedgang i konsentrasjonene av LH, FSH og dermed også testosteron. Serumkonsentrasjonen av dihydrotestosteron (DHT) avtar på samme måte som plasmakonsentrasjonen av testosteron.

Degarelix er effektiv for å oppnå og opprettholde testosteronsuppresjon godt under medisinsk kastrasjonsnivå på 0,5 ng/ml. Månedlig vedlikeholdsdose à 80 mg resulterte i vedvarende testosteronsuppresjon hos 97 % av pasientene i minst ett år. Under degarelixbehandling ble ingen mikrostigninger av testosteron sett etter reinjeksjon. Median testosteronnivå etter ett år med behandling var 0,087 ng/ml (interkvartilt område 0,06-0,15; N=167).

Resultater fra den bekreftende fase III-studien

Effekt og sikkerhet av degarelix ble vurdert i en åpen, multisenter, randomisert, aktiv komparator-kontrollert, parallellgruppe studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av to ulike månedlige doseringsregimer med degarelix hvor en startdose à 240 mg (40 mg/ml) ble etterfulgt av månedlig subkutan administrering av 160 mg (40 mg/ml) eller 80 mg (20 mg/ml), sammenlignet med månedlig intramuskulær administrering av 7,5 mg leuprorelin, hos pasienter med prostatakraft som krevde androgen deprivasjonsbehandling. Totalt 620 pasienter ble randomisert til én av de tre behandlingsgruppene, hvorav 504 pasienter (81 %) fullførte studien. I behandlingsgruppen som fikk 240/80 mg degarelix, avbrøt 41 pasienter (20 %) studien, sammenlignet med 32 pasienter (16 %) i gruppen som fikk leuprorelin.

Av de 610 behandlede pasientene hadde:

- 31 % lokalisert prostatakraft
- 29 % lokalavansert prostatakraft
- 20 % metastatisk prostatakraft
- 7 % ukjent metastatisk status
- 13 % gjennomført kirurgi eller strålebehandling med kurativ intensjon, og hadde økende PSA

Utgangsdemografien var den samme i alle armene. Median alder var 74 år (område 47 til 98 år). Primært endepunkt var å demonstrere at degarelix er effektiv for å oppnå og opprettholde testosteronsuppresjon under 0,5 ng/ml i løpet av 12 måneders behandling. Laveste effektive vedlikeholdsdose à 80 mg ble valgt.

Oppnåelse av serumtestosteron (T) ≤0,5 ng/ml

FIRMAGON er effektiv for å oppnå rask testosteronsuppresjon. Se tabell 2.

Tabell 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde T≤0,5 mg/ml etter initiert behandling.

Tid	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Dag 1	52 %	0 %
Dag 3	96 %	0 %
Dag 7	99 %	1 %
Dag 14	100 %	18 %

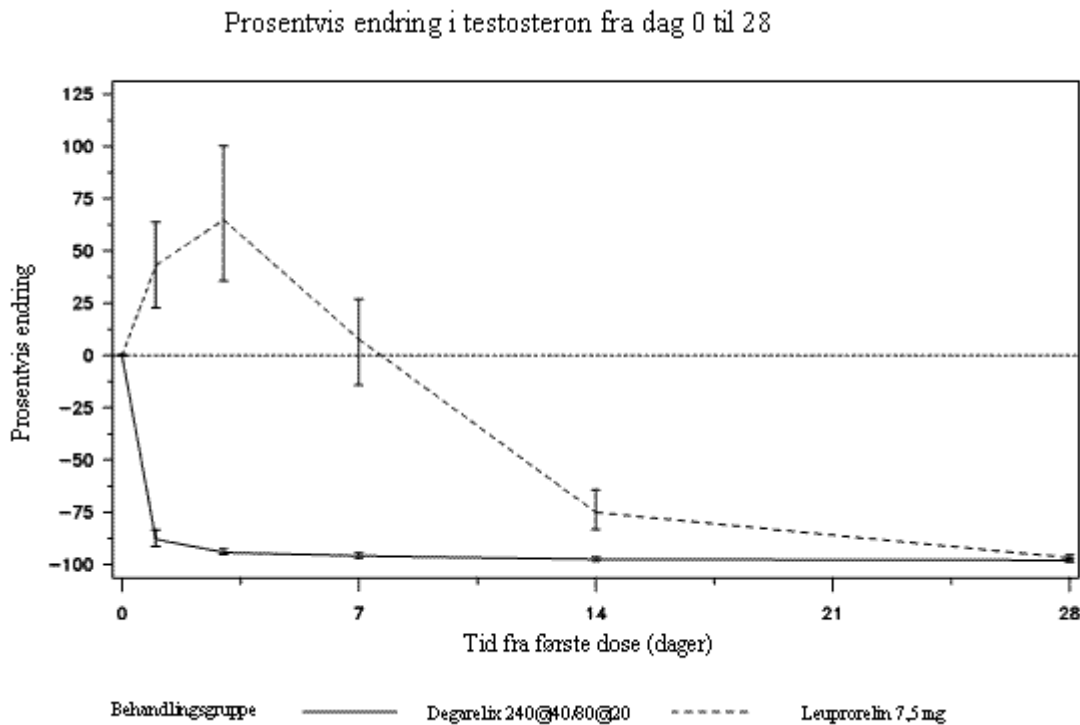
Dag 28	100 %	100 %
--------	-------	-------

Unngåelse av initial testosteronstigning

Initial stigning i testosteronnivå ble definert som testosteronnivå ≥ 15 % over utgangsnivået, innen de første to ukene.

Ingen av pasientene som ble behandlet med degarelix opplevde testosteronstigning. Gjennomsnittlig reduksjon i testosteronnivået på dag 3 var 94 %. De fleste av pasientene som ble behandlet med leuprorelin, opplevde at testosteronnivået økte. Gjennomsnittlig økning i testosteronnivået på dag 3 var 65 %. Denne forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Figur 1: Prosentvis endring i testosteron fra utgangsverdi for behandlingsgruppene til dag 28 (median med interkvartil område).



Primært endepunkt i studien var testosteronsuppresjonsrater etter ett år med behandling med degarelix eller leuprorelin. Klinisk fordel med degarelix sammenlignet med leuprorelin pluss antiandrogen i innledende fase av behandlingen er ikke vist.

Testosteronreversering

I en studie ble pasienter med økning av PSA etter lokalbehandling (først og fremst radikal prostatektomi og stråling) gitt FIRMAGON i flere måneder, etterfulgt av en overvåkingsperiode på syv måneder. Mediantiden til testosteronrestitusjon ($> 0,5$ ng/ml, over kastrasjonsnivå) etter avsluttet behandling var 112 dager (talt fra start av monitoreringsperioden, dvs. 28 dager etter siste injeksjon) og median tid til testosteron $> 1,5$ ng/ml (over nedre normalverdi) var 168 dager.

Langtidseffekt

Suksessfull respons i studien var definert som oppnåelse av medisinsk kastrasjon ved dag 28 og opprettholdelse fram til og med dag 364 uten enkeltvis testosteronkonsentrasjoner over 0,5 ng/ml.

Tabell 3: Kumulativ sannsynlighet for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Antall pasienter som responderte	202	194

Responstrate (konfidensintervall)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)
---------------------------------------	--------------------------	--------------------------

* Kaplan Meier-estimerer innen gruppene

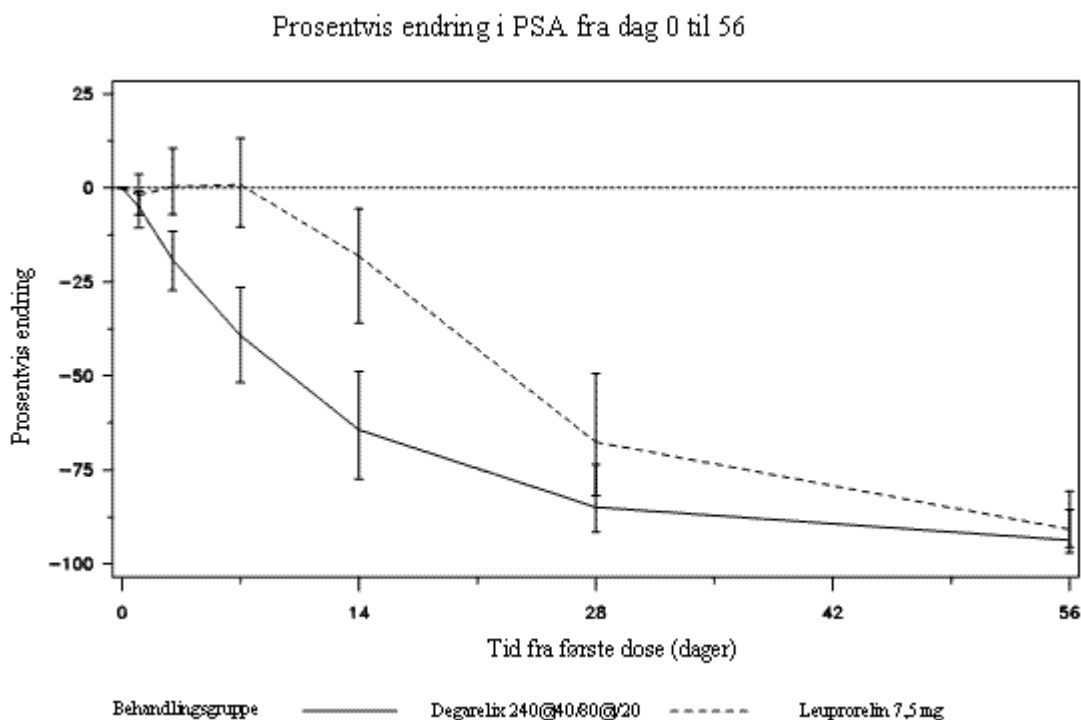
Oppnåelse av reduksjon i prostataspesifikt antigen (PSA)

Tumorstørrelse ble ikke direkte målt i det kliniske studieprogrammet, men indirekte ble det funnet en fordelaktig tumorrespons for degarelix, vist som 95 % reduksjon av median PSA etter 12 måneder.

Median utgangs-PSA i studien var:

- For behandlingsgruppen som fikk 240/80 mg degarelix: 19,8 ng/ml (interkvartilt område: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- For behandlingsgruppen som fikk 7,5 mg leuprorelin: 17,4 ng/ml (interkvartilt område: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Figur 2: Prosentvis endring i PSA fra utgangsverdi for behandlingsgruppene til dag 56 (median med interkvartilt område).



Denne forskjellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$) for den på forhånd spesifiserte analysen ved dag 14 og dag 28.

Nivået av prostataspesifikt antigen (PSA) ble redusert med 64 % to uker etter administrering av degarelix, 85 % etter én måned og 95 % etter tre måneder og forble supprimert (ca. 97 %) gjennom hele året med behandling. Fra dag 56 til dag 364 ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom degarelix og sammenligningspreparatet for den prosentvise endringen fra utgangsverdiene.

Effekt på prostatavolum

Tre måneder med degarelixbehandling (doseregimet med 240/80 mg) resulterte i 37 % reduksjon av prostatavolumet, målt ved transrektal ultralyd (TRUS) hos pasienter som behøvde hormonterapi før stråling, og hos pasienter som var kandidater for medisinsk kastrering. Volumreduksjonen av prostata var lik den for goserelin pluss anti-androgen beskyttelse.

Effekt på QT/QTc-intervall

I den bekreftende studien som sammenlignet FIRMAGON med leuprorelin ble det tatt periodiske elektrokardiogram. Begge behandlingene ga QT/QTc-intervaller over 450 msek. hos ca. 20 % av pasientene.

Median endring fra utgangsverdi til verdi ved avsluttet studie var 12,0 msek. for FIRMAGON og 16,7 msek. for leuprorelin.

Anti-degarelix antistoff

Anti-degarelix antistoffutvikling ble sett hos 10 % av pasientene etter behandling med FIRMAGON i ett år og 29 % av pasientene etter behandling med FIRMAGON i inntil 5,5 år. Det er ingen indikasjon på at effekt eller sikkerhet av FIRMAGON-behandling påvirkes av dannelsen av antistoff etter inntil 5,5 års behandling.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med FIRMAGON i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av 240 mg degarelix i en konsentrasjon på 40 mg/ml til pasienter med prostatakreft i den pivotale studien (CS21), var $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ 635 (602-668) dag \times ng/ml, C_{\max} 66,0 (61,0-71,0) ng/ml og inntraff ved t_{\max} 40 (37-42) timer. Gjennomsnittlige bunnverdier ("trough") var ca. 11-12 ng/ml etter startdosen og 11-16 ng/ml etter vedlikeholdsdosen på 80 mg i en konsentrasjon på 20 mg/ml. C_{\max} plasmakonsentrasjon av degarelix synker bifasisk, med gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 29 dager for vedlikeholdsdosen. Den lange halveringstiden etter subkutan administrering er en konsekvens av en meget sakte frigjøring av degarelix fra depotet dannet på injeksjonsstedet(-ene). Legemidlets farmakokinetikk påvirkes av dets konsentrasjon i injeksjonsvæsken. Det er tendens til at C_{\max} og biotilgjengeligheten avtar med økende dosekonsentrasjon mens halveringstiden øker. Av den grunn bør ikke andre dosekonsentrasjoner enn det som er anbefalt, brukes.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos friske eldre menn er ca. 1 l/kg. Plasmaproteinbindingen er estimert til å være ca. 90 %.

Biotransformasjon

Degarelix undergår vanlig peptiddegradering i løpet av passasjen gjennom det hepatobiliære systemet og utskilles primært som peptidfragmenter i feces. Det ble ikke detektert noen signifikante metabolitter i plasmaprøver etter subkutan administrering. *In vitro*-studier har vist at degarelix ikke er et substrat for det humane CYP450-systemet.

Eliminasjon

Hos friske menn utskilles ca. 20-30 % av en enkelt intravenøst administrert dose i urinen, hvilket indikerer at ca. 70-80 % utskilles via det hepatobiliære systemet. Clearance av degarelix administrert som enkle intravenøse doser (0,864-49,4 mikrogram/kg) til friske eldre menn, er funnet å være 35-50 ml/time/kg.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke vært utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kun ca. 20-30 % av en gitt degarelixdose utskilles uforandret via nyrene. En populasjonsfarmakokinetisk analyse av dataene fra den bekreftende fase III-studien har vist at clearance av degarelix hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er redusert med ca. 23 %. Av den grunn er dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt. Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset, og forsiktighet skal derfor utvises hos denne pasientpopulasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Degarelix har blitt undersøkt i en farmakokinetisk studie hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke observert noen tegn på økt eksponering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig hepatisk dysfunksjon har ikke blitt studert, og forsiktighet skal derfor utvises hos denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonsstudier i dyr viste at degarelix førte til infertilitet hos hanndyr. Dette skyldes den farmakologiske effekten. Effekten var reversibel.

Reproduksjonstoksiske studier i hunndyr ga funn som kan forventes ut fra de farmakologiske egenskapene til degarelix. Degarelix førte til en doseavhengig forlengelse av tiden til parring og til drektighet, redusert antall gule legemer og en økning i antall pre- og postimplantasjonstap, aborter, tidlig embryo-/fosterdødsfall, premature fødsler samt varighet av fødsel.

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet indikerer ingen spesiell fare for menneske. Verken *in vitro*- eller *in vivo*-studier viste tegn på QT-forlengelse.

Akutte, subakutte eller kroniske toksisitetsstudier i rotte og ape viste ingen målorgantoksisitet etter subkutan administrering av degarelix. Legemiddelrelatert lokal irritasjon ble observert hos dyr når degarelix ble administrert subkutan i høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol (E 421)

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist for to timer ved 25 °C for ferdig tilberedt oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør preparatet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -betingelser under bruk, brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) med gummipropp av bromobutyl og ”flip-off”-forsegling av aluminium inneholdende 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp av elastomer, hette over tuppen og strek som markerer 3 ml, inneholdende 3 ml oppløsningsvæske
Stempelstang

Hetteglassadapter
Injeksjonskanyle (25 G; 0,5 x 25 mm)

Pakningsstørrelse

Pakningsstørrelse med 2 brett inneholder: 2 hetteglass med pulver, 2 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske, 2 stempelstenger, 2 hetteglassadaptere og 2 kanyler.

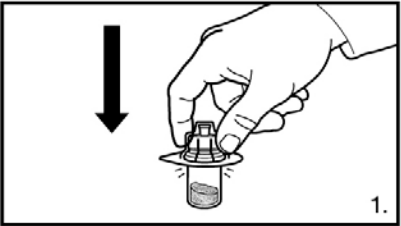
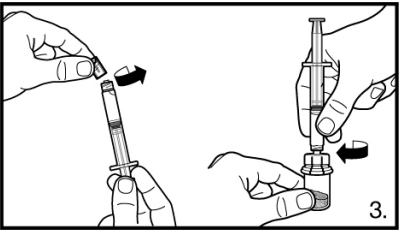
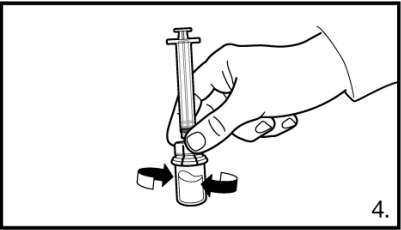
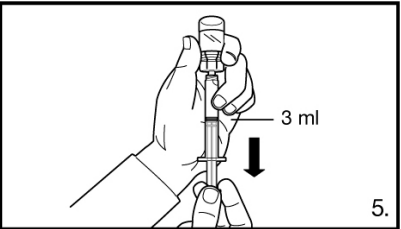
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

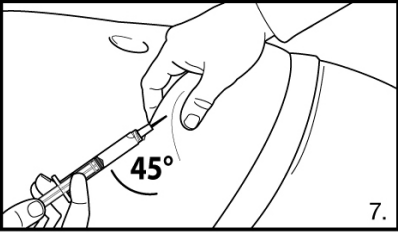
Anvisningene for rekonstituering må følges nøye.

Administrering av andre konsentrasjoner anbefales ikke ettersom dannelsen av geldepotet påvirkes av konsentrasjonen. Rekonstituert oppløsning bør være en klar væske, uten uoppløst stoff.

OBS! HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES.

Pakningen inneholder to hetteglass med pulver og to ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske som må klargjøres for subkutan injeksjon. Instruksjonene nedenfor må altså gjentas én gang.

	<p>1. Åpne pakningen med hetteglassadapter. Fest adapteret til hetteglasset med pulver ved å presse adapteret ned til nålen trenger gjennom gummiproppen og adapteret smetter på plass.</p>
<p>2. Klargjør den ferdigfylte sprøyten ved å sette på stempelstangen.</p>	
	<p>3. Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten. Fest sprøyten på hetteglasset med pulver ved å skru den fast til adapteret. Overfør all oppløsningsvæsken til hetteglasset med pulver.</p>
	<p>4. Roter forsiktig – mens sprøyten fortsatt sitter på adapteret – inntil væsken er klar og uten uoppløst pulver eller partikler. Dersom pulver fester seg til veggen av hetteglasset over væskeoverflaten, kan hetteglasset holdes forsiktig på skrå. Ikke rist hetteglasset – for å unngå skumdannelse.</p> <p>En ring av små luftbobler på væskeoverflaten er akseptabelt. Rekonstitueringsprosedyren tar normalt noen få minutter, men kan i noen tilfeller ta opp til 15 minutter.</p>
	<p>5. Snu hetteglasset opp ned, og trekk opp oppløsning til streken på sprøyten for injisering.</p> <p>Se til at nøyaktig volum trekkes opp og juster for eventuelle luftbobler.</p>

<p>6. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteret og fest kanylen for dyp subkutan injeksjon på sprøyten.</p>	
	<p>7. Utfør en dyp subkutan injeksjon ved å gripe tak i huden på abdomen, løfte opp underhuden og sette kanylen dypt i en vinkel på minst 45 grader.</p> <p>Injiser 3 ml FIRMAGON 120 mg sakte, umiddelbart etter rekonstituering.</p>
<p>8. Injeksjoner skal ikke settes på områder hvor pasienten utsettes for trykk, f.eks. rundt beltested eller bukselinning eller i nærheten av ribben.</p> <p>Ikke injiser direkte i en vene. Trekk stempelet forsiktig tilbake for å se om det aspireres blod. Dersom det kommer blod i sprøyten, kan ikke legemidlet brukes lenger. Avslutt prosedyren og kast sprøyten og kanylen (rekonstituer en ny dose for pasienten).</p>	
<p>9. Gjenta rekonstitueringsprosedyren med den andre dosen. Velg et nytt injeksjonssted og injiser 3 ml.</p>	

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
 Kay Fiskers Plads 11
 DK-2300 København S
 Danmark
 Tlf: +45 88 33 88 34

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/504/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17/02/2009
 Dato for siste fornyelse: 19/09/2013

10. OPPDATERINGSDATO

DD/MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et utdanningsprogram med de nasjonale legemiddelmyndighetene, og skal implementere et slikt program nasjonalt for å sikre at alle leger, før forskrivning, er utstyrt med en informasjonspakke for helsepersonell, som inneholder følgende:

- Utdanningsmaterieell
- Preparatomtale (SPC) og pakningsvedlegg og merking

Viktige elementer som skal inkluderes i utdanningsmateriellet

- Dosering
- Instruksjoner for administrasjon
- Informasjon om geldepotdannelse og mulige reaksjoner på injeksjonssted
- Informasjon om identifiserte og potensielle risikoer

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL FIRMAGON 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRMAGON 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
degarelix

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 80 mg degarelix (som acetat).
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 20 mg degarelix.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E 421), vann til injeksjonsvæsker. (aq. ad iniect.)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningsstørrelse med 1 brett inneholder

1 hetteglass med 80 mg degarelix (pulver)
1 ferdigfylt sprøyte med 4,2 ml oppløsningsvæske
1 stempelstang
1 hetteglassadapter
1 injeksjonskanyler

Pakningsstørrelse med 3 brett inneholder

3 hetteglass med 80 mg degarelix (pulver)
3 ferdigfylte sprøyter med 4,2 ml oppløsningsvæske
3 stempelstenger
3 hetteglassadaptere
3 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Danmark
+45 88 33 88 34

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/504/001	Pakningsstørrelse med 1 brett
EU/1/08/504/003	Pakningsstørrelse med 3 brett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS TIL FIRMAGON 80 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

FIRMAGON 80 mg pulver til injeksjonsvæske
degarelix

Kun s.c. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE 4,2 ml vann til injeksjonsvæsker

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til FIRMAGON

Vann til injeksjonsvæsker

«Aq. ad iniect.» anvendes på de trykte etikettene.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4,2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL FIRMAGON 120 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

FIRMAGON 120 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
degarelix

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 120 mg degarelix (som acetat).
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 40 mg degarelix.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E 421), vann til injeksjonsvæsker. (aq. ad iniectionem.)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pakningsstørrelse med 2 brett inneholder:

2 hetteglass med 120 mg degarelix (pulver)
2 ferdigfylte sprøyter med 3 ml oppløsningsvæske
2 stempelstenger
2 hetteglassadaptere
2 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Danmark
+45 88 33 88 34

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/504/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS TIL FIRMAGON 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

FIRMAGON 120 mg pulver til injeksjonsvæske
degarelix

Kun s.c. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE 3 ml vann til injeksjonsvæsker

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til FIRMAGON

Vann til injeksjonsvæsker

«Aq. ad iniect.» anvendes på de trykte etikettene.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FIRMAGON 80 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning degarelix

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FIRMAGON er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FIRMAGON
3. Hvordan du bruker FIRMAGON
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FIRMAGON
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva FIRMAGON er, og hva det brukes mot

FIRMAGON inneholder degarelix. Degarelix er en syntetisk hormonblokker som brukes i behandling av prostatakreft hos voksne mannlige pasienter. Degarelix ligner på et naturlig hormon (gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)) og blokkerer direkte effektene av dette hormonet. Derved reduserer degarelix nivået av det mannlige hormonet testosteron som stimulerer prostatakreften.

2. Hva du må vite før du bruker FIRMAGON

Bruk ikke FIRMAGON:

- dersom du er allergisk overfor degarelix eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Informér lege dersom du har:

- En hjerte-/karlidelse, problemer med hjerterytmen (arytmi) eller behandles med legemidler for slik tilstand; risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av FIRMAGON.
- Sukkerysye (diabetes mellitus). Sukkerysye kan forverres eller utløses ved behandling med FIRMAGON. Dersom du har sukkerysye, kan det være nødvendig med hyppigere blodsukkermålinger.
- Leversykdom. Leverfunksjonen må kanskje undersøkes jevnlig.
- Nyresykdom. Bruk av FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige nyresykdommer.
- Beinskjørhet eller andre sykdommer som påvirker beinstyrken. Redusert mengde testosteron kan føre til redusert mengde kalsium i bein (fortynning av bein).
- Alvorlig overfølsomhet. Bruk av FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom.

Andre legemidler og FIRMAGON

FIRMAGON kan interferere med enkelte legemidler som brukes for å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. quinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol), eller andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen (f.eks. metadon (brukes mot smerter og som del av avvenning ved narkotikaavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum) og antipsykotika).

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Tretthet og svimmelhet er vanlige bivirkninger som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan skyldes behandlingen eller være effekter av den underliggende sykdommen.

3. Hvordan du bruker FIRMAGON

Dette legemidlet injiseres normalt av lege eller sykepleier.

Anbefalt startdose er to påfølgende injeksjoner à 120 mg. Deretter vil du få månedlige injeksjoner à 80 mg. Den injiserte væsken danner en gel hvorfra det frisettes degarelix i over én måned.

FIRMAGON må KUN injiseres under huden (subkutan). FIRMAGON må IKKE gis i en blodåre (intravenøst). Forsiktighetsregler må tas for å unngå utilsiktet injeksjon i en vene. Injeksjonsstedet vil sannsynligvis varieres innen mageområdet.

Dersom du har glemt å ta FIRMAGON

Snakk med legen dersom du mener at du ikke har fått den månedlige dosen av FIRMAGON. Spør legen dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

En svært alvorlig allergisk reaksjon til dette legemidlet er sjelden. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du utvikler mye utslett, kløe eller kortpustethet eller pustevansker. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Hetetokter

Smerter og rødhet på injeksjonsstedet. Bivirkninger på injeksjonsstedet inntreffer hyppigst ved startdosen og forekommer mindre hyppig under vedlikeholdsbehandling.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Hevelse, knuter og hardhet på injeksjonsstedet
- Frysninger, feber eller influensaaktig sykdom etter injisering
- Søvnløshet, tretthet, svimmelhet, hodepine
- Vektøkning, kvalme, diaré, forhøyede verdier av visse leverenzzymer
- Overdreven svetting (inkludert nattesvette), utslett
- Anemi
- Muskel-/skjelettsmerter og -ubehag
- Redusert testikkelstørrelse, større bryster, impotens

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Nedsatt seksuallyst, smerter i testiklene, bekkensmerter, svekket sædavgang, genital irritasjon, smerter i brystene
- Depresjon, mental svekkelse
- Rødhet i huden, hårtap, knuter i huden, nummenhet
- Allergiske reaksjoner, elveblest, kløe
- Nedsatt appetitt, forstoppelse, oppkast, munntørrehet, magesmerter og -ubehag, økt blodsukker/sukkersyke, økt kolesterolnivå, endrede verdier av kalsium i blodet, vektreduksjon
- Høyt blodtrykk, endringer i hjerterytme, endringer i EKG (QT-forlengelse), hjertebank, kortpustethet, perifert ødem (væskeansamling i hender/føtter)

- Muskelsvakhet, muskeltremper, hevelse/stivhet i ledd, benskjørhet/reduert benvev, leddsmerter
- Hyppig urinering, urineringstrang, vanskelig eller smertefull urinering, urinering om natten, nedsatt nyrefunksjon, inkontinens
- Sløret syn
- Ubehag ved injeksjon, inkludert nedsatt blodtrykk og hjerterytme (vasovagal reaksjon)
- Sykdomsfølelse

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Febril neutropeni (svært lavt antall av hvite blodceller i kombinasjon med feber), hjerteinfarkt, hjertesvikt.

Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)

- infeksjon, abscess og nekrose på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer FIRMAGON

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene, sprøytene og ytterpakningen. Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter tilberedning

Dette legemidlet er stabilt i to timer ved 25 °C. På grunn av risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør legemidlet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruken av dette legemidlet brukerens ansvar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av FIRMAGON

- Virkestoff er degarelix. Hvert hetteglass inneholder 80 mg degarelix (som acetat). Etter blanding inneholder 1 ml av den tilberedte løsningen 20 mg degarelix.
- Andre innholdsstoff i pulveret er mannitol (E 421).
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan FIRMAGON ser ut og innholdet i pakningen

FIRMAGON er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret er hvitt til gulhvitt. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs oppløsning.

FIRMAGON finnes i 2 pakningsstørrelser.

Pakningsstørrelse med 1 brett inneholder:

1 hetteglass med pulver inneholdende 80 mg degarelix og 1 ferdigfylt sprøyte med 4,2 ml oppløsningsvæske. 1 stempelstang, 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonskanyle (-nål).

Pakningsstørrelse med 3 brett inneholder: 3 hetteglass med pulver inneholdende 80 mg degarelix og 3 ferdigfylte sprøyter med 4,2 ml oppløsningsvæske.
3 stempelstenger, 3 hetteglassadaptere og 3 injeksjonskanyler (-nåler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
DK-2300 København S
Danmark
Tlf. +45 88 33 88 34

Tilvirker

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Lietuva

CentralPharma Communication UAB
Tel: +370 5 243 0444
centralpharma@centralpharma.lt

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 234 701 333
cz1-info@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
info@ejbusuttil.com

Deutschland

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

Nederland

Ferring B.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Eesti

CentralPharma Communication OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Norge

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring, S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +353 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

CentralPharma Communication SIA
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
Tel: +43 1 60 8080
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 51 90
geral@ferring.com

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
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: +358 207 401 440
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
contact2@ferring.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}.

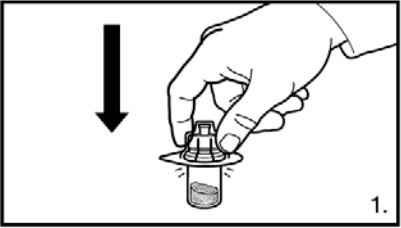
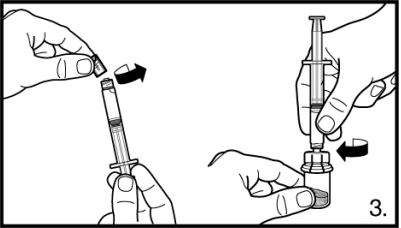
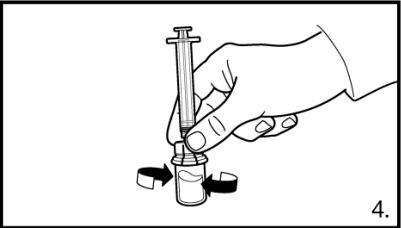
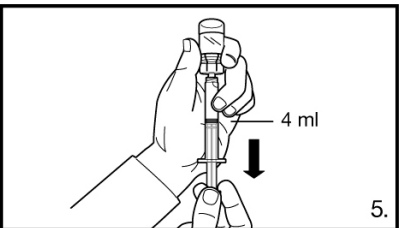
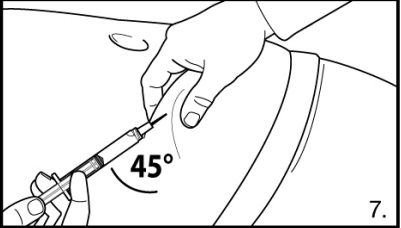
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for korrekt bruk

OBS! HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES.

Pakningen inneholder ett hetteglass med pulver og én ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske som må klargjøres for subkutan injeksjon.

	<p>1. Åpne pakningen med hetteglassadapteret. Fest adapteret til hetteglasset med pulver ved å presse adapteret ned til nålen trenger gjennom gummiproppen og adapteret smetter på plass.</p>
<p>2. Klargjør den ferdigfylte sprøyten ved å sette på stempelstangen.</p>	
	<p>3. Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten. Fest sprøyten på hetteglasset med pulver ved å skru den fast til adapteret. Overfør all oppløsningsvæsken til hetteglasset med pulver.</p>
	<p>4. Roter forsiktig – mens sprøyten fortsatt sitter på adapteret – inntil væsken er klar og uten uoppløst pulver eller partikler. Dersom pulver fester seg til veggen av hetteglasset over væskeoverflaten, kan hetteglasset holdes forsiktig på skrå. Ikke rist hetteglasset – for å unngå skumdannelse.</p> <p>En ring av små luftbobler på væskeoverflaten er akseptabelt. Rekonstitueringsprosedyren tar normalt noen få minutter, men kan i noen tilfeller ta opp til 15 minutter.</p>
	<p>5. Snu hetteglasset opp ned, og trekk opp oppløsning til streken på sprøyten for injisering.</p> <p>Se til at nøyaktig volum trekkes opp og juster for eventuelle luftbobler.</p>
<p>6. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteret og fest kanylen for dyp subkutan injeksjon på sprøyten.</p>	
	<p>7. Utfør en dyp subkutan injeksjon ved å gripe tak i huden på abdomen, løfte opp underhuden og sette kanylen dypt i en vinkel på minst 45 grader.</p> <p>Injiser 4 ml FIRMAGON 80 mg sakte, umiddelbart etter rekonstituering*.</p>
<p>8. Injeksjoner skal ikke settes på områder hvor pasienten utsettes for trykk, f.eks. rundt beltested eller bukselinning eller i nærheten av ribben.</p> <p>Ikke injiser direkte i en vene. Trekk stempelet forsiktig tilbake for å se om det aspireres blod. Dersom det kommer blod i sprøyten, kan ikke legemidlet brukes lenger. Avslutt prosedyren og kast sprøyten og kanylen (rekonstituer en ny dose for pasienten).</p>	

* Kjemisk og fysisk stabilitet er vist for to timer ved 25 °C for ferdig tilberedt oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør preparatet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -betingelser under bruk, brukerens ansvar.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FIRMAGON 120 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning degarelix

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva FIRMAGON er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker FIRMAGON
3. Hvordan du bruker FIRMAGON
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer FIRMAGON
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva FIRMAGON er, og hva det brukes mot

FIRMAGON inneholder degarelix. Degarelix er en syntetisk hormonblokker som brukes i behandling av prostatakreft hos voksne mannlige pasienter. Degarelix ligner på et naturlig hormon (gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)) og blokkerer direkte effektene av dette hormonet. Derved reduserer degarelix nivået av det mannlige hormonet testosteron som stimulerer prostatakreften.

2. Hva du må vite før du bruker FIRMAGON

Bruk ikke FIRMAGON:

- dersom du er allergisk overfor degarelix eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Informér lege dersom du har:

- En hjerte-/karlidelse, problemer med hjerterytmen (arytmi) eller behandles med legemidler for slik tilstand; risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av FIRMAGON.
- Sukkerysye (diabetes mellitus). Sukkerysye kan forverres eller utløses ved behandling med FIRMAGON. Dersom du har sukkerysye, kan det være nødvendig med hyppigere blodsuktermålinger.
- Leversykdom. Leverfunksjonen må kanskje undersøkes jevnlig.
- Nyresykdom. Bruk av FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige nyresykdommer.
- Beinskjørhet eller andre sykdommer som påvirker beinstyrken. Redusert mengde testosteron kan føre til redusert mengde kalsium i bein (fortynning av bein).
- Alvorlig overfølsomhet. Bruk av FIRMAGON er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom.

Andre legemidler og FIRMAGON

FIRMAGON kan interferere med enkelte legemidler som brukes for å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. quinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol), eller andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen (f.eks. metadon, (brukes mot smerter og som del av avvenning ved narkotikaavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum) og antipsykotika).

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Tretthet og svimmelhet er vanlige bivirkninger som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan skyldes behandlingen eller være effekter av den underliggende sykdommen.

3. Hvordan du bruker FIRMAGON

Dette legemidlet injiseres normalt av lege eller sykepleier.

Anbefalt startdose er to påfølgende injeksjoner à 120 mg. Deretter vil du få månedlige injeksjoner à 80 mg. Den injiserte væsken danner en gel hvorfra det frisettes degarelix i over én måned.

FIRMAGON må KUN injiseres under huden (subkutant). FIRMAGON må IKKE gis i en blodåre (intravenøst). Forsiktighetsregler må tas for å unngå utilsiktet injeksjon i en vene. Injeksjonsstedet vil sannsynligvis varieres innen mageområdet.

Dersom du har glemt å ta FIRMAGON

Snakk med legen dersom du mener at du ikke har fått den månedlige dosen av FIRMAGON. Spør legen dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

En svært alvorlig allergisk reaksjon til dette legemidlet er sjelden. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du utvikler mye utslett, kløe eller kortpustethet eller pustevansker. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme fler enn 1 av 10 personer):

- Hetetokter
- Smerter og rødhet på injeksjonsstedet. Bivirkninger på injeksjonsstedet inntreffer hyppigst ved startdosen og forekommer mindre hyppig under vedlikeholdsbehandling.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse, knuter og hardhet på injeksjonsstedet
- Frysninger, feber eller influensaaktig sykdom etter injisering
- Søvnløshet, tretthet, svimmelhet, hodepine
- Vektøkning, kvalme, diaré, forhøyede verdier av visse leverenzzymer
- Overdreven svetting (inkludert nattesvette), utslett
- Anemi
- Muskel-/skjelettsmerter og -ubehag
- Redusert testikkelstørrelse, større bryster, impotens

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Nedsatt seksuallyst, smerter i testiklene, bekkensmerter, svekket sædavgang, genital irritasjon, smerter i brystene
- Depresjon, mental svekkelse
- Rødhet i huden, hårtap, knuter i huden, nummenhet
- Allergiske reaksjoner, elveblest, kløe
- Nedsatt appetitt, forstoppelse, oppkast, munntørrehet, magesmerter og -ubehag, økt blodsukker/sukkersyke, økt kolesterolnivå, endrede verdier av kalsium i blodet, vektreduksjon
- Høyt blodtrykk, endringer i hjerterytme, endringer i EKG (QT-forlengelse), hjertebank, kortpustethet, perifert ødem (væskeansamling i hender/føtter)
- Muskelsvakheter, muskelkramper, hevelse/stivhet i ledd, benskjørhet/reduert benvev, leddsmerter

- Hyppig urinering, urineringstrang, vanskelig eller smertefull urinering, urinering om natten, nedsatt nyrefunksjon, inkontinens
- Sløret syn
- Ubehag ved injeksjon, inkludert nedsatt blodtrykk og hjerterytme (vasovagal reaksjon)
- Sykdomsfølelse

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Febril neutropeni (svært lavt antall av hvite blodceller i kombinasjon med feber), hjerteinfarkt, hjertesvikt.

Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)

- infeksjon, abscess og nekrose på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer FIRMAGON

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene, sprøytene og ytterpakningen. Utløpsdatoen henviser til siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter tilberedning:

Dette legemidlet er stabilt i to timer ved 25 °C. På grunn av risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør legemidlet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruken av dette legemidlet brukerens ansvar.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av FIRMAGON

- Virkestoff er degarelix. Hvert hetteglass inneholder 120 mg degarelix (som acetat). Etter blanding inneholder 1 ml av den tilberedte løsningen 40 mg degarelix.
- Andre innholdsstoff i pulveret er mannitol (E 421).
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan FIRMAGON ser ut og innholdet i pakningen

FIRMAGON er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret er hvitt til gulhvitt. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs oppløsning.

Pakningsstørrelse med 2 brett inneholder: 2 hetteglass med pulver inneholdende 120 mg degarelix og 2 ferdigfylte sprøyter med 3 ml oppløsningsvæske.

2 stempelstenger, 2 hetteglassadaptere og 2 injeksjonskanyler (-nåler).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11

DK-2300 København S
Danmark
Tlf. +45 88 33 88 34

Tilvirker

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
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: +420 234 701 333
cz1-info@ferring.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

CentralPharma Communication OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring, S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
registros@ferring.com

Lietuva

CentralPharma Communication UAB
Tel: +370 5 243 0444
centralpharma@centralpharma.lt

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Ferring B.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Norge

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

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
Tel: +43 1 60 8080
office@ferring.at

Polska

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

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +353 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

CentralPharma Communication SIA
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 51 90
geral@ferring.com

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
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: +358 207 401 440
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
contact2@ferring.com

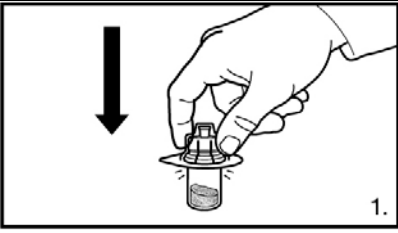
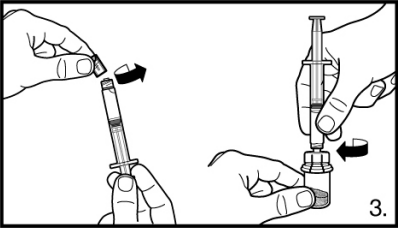
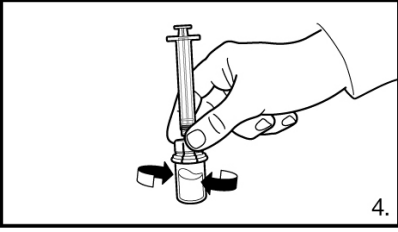
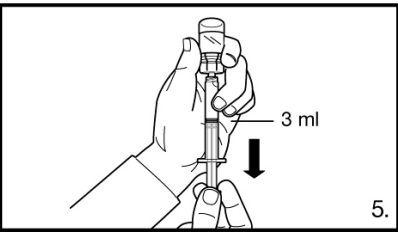
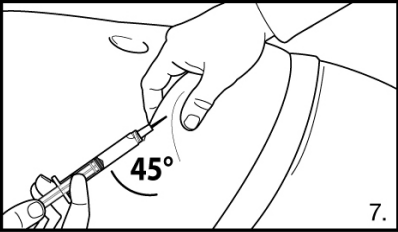
Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for korrekt bruk**OBS! HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES.**

Pakningen inneholder to hetteglass med pulver og to ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske som må klargjøres for subkutan injeksjon. Instruksjonene nedenfor må altså gjentas én gang.

	<p>1. Åpne pakningen med hetteglassadapter. Fest adapteret til hetteglasset med pulver ved å presse adapteret ned til nålen trenger gjennom gummiproppen og adapteret smetter på plass.</p>
<p>2. Klargjør den ferdigfylte sprøyten ved å sette på stempelstangen.</p>	
	<p>3. Ta hetten av den ferdigfylte sprøyten. Fest sprøyten på hetteglasset med pulver ved å skru den fast til adapteret. Overfør all oppløsningsvæsken til hetteglasset med pulver.</p>
	<p>4. Roter forsiktig – mens sprøyten fortsatt sitter på adapteret – inntil væsken er klar og uten uoppløst pulver eller partikler. Dersom pulver fester seg til veggen av hetteglasset over væskeoverflaten, kan hetteglasset holdes forsiktig på skrå. Ikke rist hetteglasset – for å unngå skumdannelse.</p> <p>En ring av små luftbobler på væskeoverflaten er akseptabelt. Rekonstitueringsprosedyren tar normalt noen få minutter, men kan i noen tilfeller ta opp til 15 minutter.</p>
	<p>5. Snu hetteglasset opp ned, og trekk opp oppløsning til streken på sprøyten for injisering.</p> <p>Se til at nøyaktig volum trekkes opp og juster for eventuelle luftbobler.</p>
<p>6. Løsne sprøyten fra hetteglassadapteret og fest kanylen for dyp subkutan injeksjon på sprøyten.</p>	
	<p>7. Utfør en dyp subkutan injeksjon ved å gripe tak i huden på abdomen, løfte opp underhuden og sette kanylen dypt i en vinkel på minst 45 grader.</p> <p>Injiser 3 ml FIRMAGON 120 mg sakte, umiddelbart etter rekonstituering*.</p>
<p>8. Injeksjoner skal ikke settes på områder hvor pasienten utsettes for trykk, f.eks. rundt beltested eller bukselinning eller i nærheten av ribben.</p> <p>Ikke injiser direkte i en vene. Trekk stempelet forsiktig tilbake for å se om det aspireres blod. Dersom det kommer blod i sprøyten, kan ikke legemidlet brukes lenger. Avslutt prosedyren og kast sprøyten og kanylen (rekonstituer en ny dose for pasienten).</p>	
<p>9. Gjenta rekonstitueringsprosedyren med den andre dosen. Velg et nytt injeksjonssted og injiser 3 ml.</p>	

* Kjemisk og fysisk stabilitet er vist for to timer ved 25 °C for ferdig tilberedt oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon, bør preparatet administreres umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og -betingelser under bruk, brukerens ansvar.