

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 80 mg degareliksia. Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg degareliksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten

Kuiva-aine: Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine

Liuotin: Kirkas, väritön liuos

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

FIRMAGON on gonadotropiiniin vapauttajahormonin eli GnRH:n estäjä, joka on tarkoitettu pitkälle edennyttä hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aloitusannos	Ylläpitoannos – annostelu kerran kuukaudessa
240 mg annettuna kahtena peräkkäisenä 120 mg suuruisena injektiona ihon alle	80 mg yhtenä injektiona ihon alle

Ensimmäinen ylläpitoannos annetaan kuukauden kuluttua aloitusannoksesta.

Degareliksin terapeuttista vaikutusta tulee seurata kliinisten parametrien ja seerumin PSA-arvojen eli prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksien perusteella. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että testosteronin (T) erityksen suppressio alkaa välittömästi aloitusannoksen antamisen jälkeen. Seerumin testosteronipitoisuudet vastaavat kemiallisella kastratiolla saavutettavia arvoja (T ≤ 0,5 ng/ml) 96 %:lla potilaista kolmen päivän kuluttua ja 100 %:lla kuukauden kuluttua. Enintään 1 vuoden pituinen pitkäaikaishoito ylläpitoannoksella osoittaa, että testosteronierityksen suppressio (T ≤ 0,5 ng/ml) säilyy 97 prosentilla potilaista.

Jos potilaan kliininen vaste näyttää jättävän toivomisen varaa, on tarkistettava, että seerumin testosteroniarvot ovat pysyneet riittävän alhaisina.

Degareliksi ei aiheuta testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, joten hoidon alussa ei tarvitse käyttää antiandrogenia tämän ilmiön varalta.

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaat:*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan tai

munuaisten vajaatoiminta, joten näiden potilasryhmien kohdalla on aiheellista noudattaa varovaisuutta (katso kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Firmagon ei ole tarkoitettu lasten tai nuorten käyttöön. Valmiste on tarkoitettu pitkälle edennyttä hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.

#### Antotapa

FIRMAGON tulee valmistaa käyttövalmiiksi ennen annostelua. Käyttöönvalmistus- ja anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

**FIRMAGON tulee antaa VAIN ihon alle**, ei saa antaa laskimoon.

Lääkkeen anto lihakseen ei ole suositeltavaa, sillä asiaa ei ole tutkittu.

FIRMAGON annetaan injektiona vatsan alueen ihon alle. Injektiokohtaa tulee vaihdella säännöllisesti. Injektiot tulee antaa alueille, joihin ei kohdistu painetta, ei esimerkiksi vyötärönauhan tai yön lähistölle eikä kylkiluiden läheisyyteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikutus QT/QTc-aikaan

Pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa. Firmagonia vertailtiin leuproreliiniin konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa elektrokardiogrammi (EKG)-mittaukset tehtiin jaksoittain (kuukausittain). Molemmilla hoidoilla QT/QTc -aika ylitti 450 msek noin 20 %:lla potilaista ja 500 msek 1 %:lla degareliksipotilaista ja 2 %:lla leuproreliinipotilaista (ks. kohta 5.1).

FIRMAGONia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa yli 450 msek pituinen QT-aika, kääntyvien kärkeen takykardiaa tai sen riskitekijöitä tai samanaikaisessa käytössä potentiaalisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Siksi tällaisilla potilailla FIRMAGONin hyöty-riskisuhde täytyy arvioida perusteellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Perusteellinen QT-tutkimus osoitti, että degareliksilla ei ollut luontaista vaikutusta QT/QTc-aikaan (ks. kohta 4.8).

#### Maksan vajaatoiminta

Degareliksin pitkäaikaisiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan maksan toiminnan häiriöitä. Lievää, ohimenevää ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista on havaittu, mutta tähän ei ole liittynyt bilirubiiniarvojen suurenemista eikä kliinisiä oireita. Maksan toiminnan seuranta hoidon aikana on aiheellista, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan maksan toiminnan häiriöitä. Degareliksin farmakokinetiikkaa on tutkittu laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, joten varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa.

#### Yliherkkyys

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut anamneesissa vaikea hoitamaton astma, anafylaktisia reaktioita, vaikeaa nokkosihottumaa tai angioedeemaa.

#### Luuntiheyden muutokset

Lääketieteen kirjallisuudessa on ilmoitettu luuntiheyden pienenemistä miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-agonisteilla. Voidaan olettaa, että testosteronierityksen pitkäaikainen suppressio vaikuttaa miesten luuntiheyteen. Luuntiheyttä ei ole mitattu degareliksihoidon yhteydessä.

#### Glukoosinsieto

Glukoosinsiedon heikkenemistä on havaittu miehillä, joille on tehty orkiektomia tai jotka ovat saaneet GnRH-agonistihoidon. Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen on mahdollista, joten diabeetikkojen veren glukoosiarvoja on ehkä seurattava tavanomaista tiheämmin androgeenideprivaation aikana. Degareliksin vaikutusta insuliini- ja glukoositasoihin ei ole tutkittu.

#### Kardiovaskulaariset sairaudet

Kardiovaskulaarisia sairauksia, kuten aivohalvausta ja sydäninfarktia on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa androgeenideprivaatiohoitoa saaneilla potilailla. Tämän vuoksi kaikki kardiovaskulaariset riskitekijät on huomioitava.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muodollisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QTc-aikaa, degareliksin käyttöä tulee harkita tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi), luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne. (ks. kohta 4.4).

Degareliksi ei ole ihmisen CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, eikä sen ole osoitettu indusoivan eikä estävän CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- eikä CYP3A4/5-toimintaa olennaisesti *in vitro*. Näiden isoentsyymien välityksellä tapahtuvaan metaboliaan liittyvät merkitsevät farmakokineettiset lääkeaineinteraktiot ovat siis epätodennäköisiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus ja imetys

FIRMAGON ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Hedelmällisyys

FIRMAGON saattaa ehkäistä miehen fertiilitettä niin kauan kuin testosteroni-taso on vaimennettuna.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Firmagonilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Väsymys ja huimaus ovat kuitenkin yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) degareliksihoidon aikana yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat testosteronisuppression fysiologisesta vaikutuksesta johtuvat, odotettavissa olevat haitat, kuten kuumat aallot (joita ilmoitettiin 25 %:lla hoitoa vuoden ajan saaneista) tai painon nousu (ilmoitettiin 7 %:lla) sekä injektio kohdan haitat. Muutaman tunnin kuluessa annostelusta ilmoitettiin kehittyneen ohimeneviä vilunväireitä (3 %), kuumetta (2 %) ja influenssan kaltaisia reaktioita (1 %).

Ilmoitetut injektio kohdan haitat olivat lähinnä kipua (28 %) ja punoitusta (17 %). Harvemmin ilmoitettiin turvotusta (6 %), kovettumista (4 %) ja kyhmyjä (3 %). Näitä tapahtumia esiintyi lähinnä aloitusannoksen yhteydessä. Ylläpito hoidossa (80 mg annos) kivun ilmaantuvuus oli 3 tapausta 100 injektiota ja punoituksen, turvotuksen, kyhmyjen ja kovettumien ilmaantuvuus taas alle 1 kutakin 100 injektiota kohti. Ilmoitetut tapahtumat olivat useimmiten ohimeneviä, lieviä tai keskivaikeita, ja ne johtivat hyvin harvoin hoidon lopettamiseen (< 1 %). Vakavia injektio kohdan reaktioita, jotka voisivat vaatia kirurgista toimenpidettä/tyhjennystä, kuten injektio kohdan tulehdus, injektio kohdan paise tai injektio kohdan nekroosi, on raportoitu hyvin harvoin.

### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Ilmoitettujen haittatapahtumien esiintymistiheys, joka perustuu 1259 potilaan ja yhteensä 1781 potilasvuoden tietoihin (vaiheiden II ja III tutkimuksista), sekä markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos		Anemia*		Neutropeeninen kuume
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Painon nousu*	Hyperglykemia/diabetes mellitus, kolesteroliarvojen nousu, painon lasku, ruokahalun heikentyminen, veren kalsiumarvojen muutokset	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masentuneisuus, sukupuoli-vietin heikkeneminen*	
Hermosto		Huimaus, päänsärky	Psyykkisten toimintojen heikentyminen, hypoestesia	
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä), sydämentykytys, QT-ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Kuumat aallot*		Hypertensio, vasovagaalinen reaktio (mukaan lukien hypotensio)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, pahoinvointi	Ummetus, oksentelu, vatsakipu ja -vaivat, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi		Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Bilirubiiniarvojen suureneminen, AFOS-arvojen suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Voimakas hikoilu (myös yöhikoilu)*, ihottuma	Nokkosihottuma, ihokyhmy, hiustenlähtö, pruritus, punoitus	

Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu ja -vaivat	Osteoporoosi/osteopenia, nivelkipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, nivelten turvotus/jäykkyys	
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus, virtsaamisvaikeus, dysuria, nokturia, munuaisten vajaatoiminta, pidätyskyvyttömyys	
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia*, kiveksen atrofia*, erektiohäiriöt*	Kiveskipu, rintojen kipu, lantion kipu, sukupuolielinten ärsytys, retrogradinen ejakulaatio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan haittavaikutukset	Vilunväreet, kuume, väsymys*, influenssan kaltaiset oireet	Yleinen huonovointisuus, perifeerinen turvotus	

\*Testosteronierityksen suppression tunnettu fysiologinen vaikutus

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Laboratorioparametrien muutokset*

Yhden vuoden hoidon aikana havaitut laboratorioarvojen muutokset konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) olivat degareliksihoidon yhteydessä samaa luokkaa kuin vertailuvalmisteena käytetyllä GnRH-agonistilla (leuproreliini). Selvästi poikkeavia (> 3 x viitevälin yläraja) maksan transaminaasiarvoja (ALAT, ASAT ja GGT) todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa 2-6 %:lla potilaista, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa. Veriarvojen suhteen taas todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa hematokriittiarvojen selvää alenemistä ( $\leq 0,37$ ) 40 %:lla ja hemoglobiiniarvojen selvää alenemistä ( $\leq 115$  g/l) 13-15 %:lla potilaista, joiden arvot olivat normaalit ennen hoitoa. On epäselvää, missä määrin tämä veriarvojen aleneminen johtui potilaan perussairautena olevasta eturauhassyövästä ja missä määrin syynä oli androgeenideprivaation vaikutus. Potilailla, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa, havaittiin selvästi poikkeavia kaliumarvoja ( $\geq 5,8$  mmol/l), kreatiniiniarvoja ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) ja veren ureatyppi (BUN) -arvoja ( $\geq 10,7$  mmol/l) 6 %:lla, 2 %:lla ja 15 %:lla degareliksilla hoidetuista potilaista ja vastaavasti 3 %:lla, 2 %:lla ja 14 %:lla leuproreliinilla hoidetuista potilaista.

#### *Muutokset EKG-mittauksissa*

Vuoden hoidon aikana konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) muutokset EKG-mittauksissa olivat samantyyppisiä degareliksilla ja GnRH-agonistilla (leuproreliinilla), jota käytettiin vertailuvalmisteena. Degareliksiryhmässä kolmella potilaalla 409 potilaasta (< 1 %) ja leuproreliiniryhmässä neljällä potilaalla 201 potilaasta (2 %) QTcF oli  $\geq 500$  msek. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut QTcF:n mediaanimuutos oli FIRMAGON-ryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek).

Perusteellisessa terveillä vapaaehtoisilla (N=80) tehdyssä QT-tutkimuksessa vahvistettiin, että degareliksillä ei ole luontaista vaikutusta sydämen repolarisaatioon (QTcF), sykkeeseen, AV-johtumiseen, sydämen depolarisaatioon eikä T tai U aaltojen morfologiaan. Tutkittaville annettiin degareliksia 60 minuuttia kestäväna suonensisäisenä infuusiona, jolla saavutettiin keskimääräinen 222 ng/mL  $C_{max}$ . Tämä on noin 3-4 kertainen  $C_{max}$  eturauhasen hoidossa saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia

pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*.

## 4.9 Yliannostus

Akuutin degareliksiyliannostuksen vaikutuksista ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata, ja hänelle on tarvittaessa annettava sopivia tukihoidoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX02

#### Vaikutusmekanismi

Degareliksi on selektiivinen gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n antagonisti, joka sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti aivolisäkkeen GnRH-reseptoreihin ja vähentää siten nopeasti gonadotropiinien eli lutropiinin (LH) ja follitropiinin (FSH) vapautumista, mikä taas johtaa kivesten testosteronin (T) erityksen vähenemiseen. Eturauhaskarsinooman tiedetään olevan androgeeniherkkä, ja se reagoi androgeenierityksen estävään hoitoon. GnRH-agonistien tiedetään aiheuttavan hoidon alussa LH-erityksen ohimenevää voimistumista, joka johtaa testosteronierityksen ohimenevään voimistumiseen, kiihdyttää kasvaimen kasvua ja johtaa mahdollisesti oireiden pahenemiseen. GnRH-antagonisteilla tätä ilmiötä ei esiinny.

Kun potilaalle annetaan 240 mg kerta-annos degareliksia ja tämän jälkeen joka kuukausi 80 mg ylläpitoannos, LH- ja FSH-pitoisuudet ja siten myös testosteronipitoisuus pienenevät nopeasti. Seerumin dihydrotestosteroni- eli DHT-pitoisuus pienenee samaan tapaan kuin testosteronipitoisuus.

Degareliksi suppressoi tehokkaasti testosteronipitoisuuden kemiallisena kastraatina pidettyä 0,5 ng/ml pitoisuutta pienemmälle tasolle ja ylläpitää testosteronierityksen suppressiota. Kerran kuukaudessa annettava 80 mg ylläpitoannos ylläpitää testosteronierityksen suppressiota 97 %:lla potilaista vähintään vuoden ajan. Testosteronitason kohoamista ei havaittu injektioiden antamisen jälkeen degareliksihoidon aikana. Yhden hoitovuoden jälkeen testosteronipitoisuuksien mediaaniarvo oli 0,087 ng/ml (kvartiilivälin pituus 0,06–0,15), N = 167.

#### Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tulokset

Degareliksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin kuukausittain annostellun degareliksin kahden eri annoksen tehoa ja turvallisuutta eturauhassyöpäpotilaille, jotka tarvitsivat androgeenideprivaatiohoitoa. Molempiin hoitoihin kuului ensin 240 mg (40 mg/ml) aloitusannos, jonka jälkeen potilaille annettiin kerran kuukaudessa ihon alle joko 160 mg (40 mg/ml) tai 80 mg (20 mg/ml) degareliksia. Vertailuhoitona oli 7,5 mg leuproreliinia kerran kuukaudessa lihakseen. Yhteensä 620 potilasta satunnaistettiin johonkin kolmesta hoitoryhmästä, ja 504 heistä (81 %) suoritti tutkimuksen loppuun. 240/80 mg degareliksiryhmässä 41 potilasta (20 %) keskeytti tutkimuksen, leuproreliiniryhmässä taas 32 (16 %).

Tutkimuksessa hoidettiin 610 potilasta, joista

- 31 %:lla oli paikallinen eturauhassyöpä
- 29 %:lla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä
- 20 %:lla oli etäpesäkkeinen eturauhassyöpä
- 7 %:llä etäpesäkestatus ei ollut tiedossa
- 13 % oli aiemmin saanut kuratiiviseksi tarkoitettua leikkaus- tai sädehoitoa, ja heidän PSA-arvonsa oli nousussa

Lähtötilanteen demografiset tiedot olivat kaikissa ryhmissä samanlaiset. Mediaani-ikä oli 74 vuotta (vaihteluväli 47–98 v). Ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että degareliksi suppressoi tehokkaasti

testosteronipitoisuudet alle 0,5 ng/ml tasolle ja ylläpitää tätä suppressiota tehokkaasti 12 kk hoidon ajan. Pienin tehokas ylläpitoannos, 80 mg degareliksia, valittiin.

#### Seerumin testosteronipitoisuudet pienenevät tasolle $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON suppressoi testosteronierityksen tehokkaasti ja nopeasti, ks. taulukko 2.

Taulukko 2: Potilaat, joiden testosteroniarvot pienenevät tasolle  $\leq 0,5$  ng/ml hoidon alun jälkeen, %.

Aika	Degareliksi 240/80 mg	Leuproreliini 7,5 mg
Päivä 1	52 %	0 %
Päivä 3	96 %	0 %
Päivä 7	99 %	1 %
Päivä 14	100 %	18 %
Päivä 28	100 %	100 %

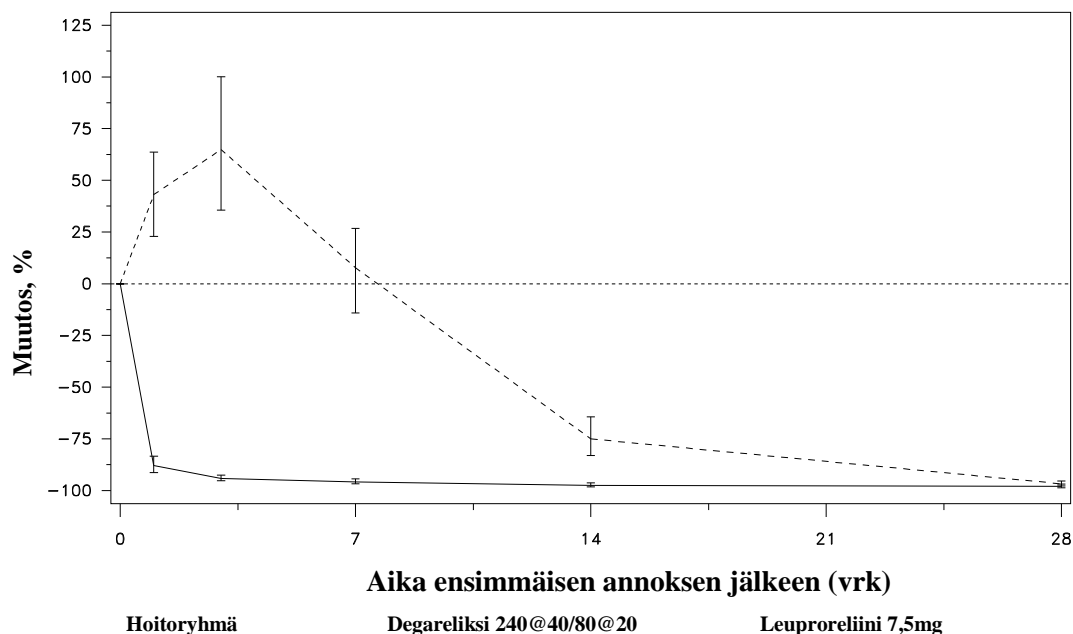
#### Testosteronipitoisuuksien ohimenevältä suurenemiselta vältyttiin

Testosteronipitoisuuksien ohimeneväksi suurenemiseksi määriteltiin tilanne, jossa testosteronipitoisuudet suurenevat  $\geq 15$  % lähtötilannetta suuremmiksi ensimmäisten 2 viikon aikana.

Kenelläkään degareliksihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista. Pitoisuudet pienenevät 94 % päivään 3 mennessä. Valtaosalla leuproreliinihoitoa saaneista potilaista taas esiintyi testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, pitoisuudet suurenevat keskimäärin 65 % päivään 3 mennessä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ).

Kuva 1: Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 28 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

**Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–28**



Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli selvittää testosteronin supressiotaso vuoden degareliksi- tai leuproreliinihoidon jälkeen. Degareliksin kliinistä hyötyä verrattuna leuproreliiniin ja anti-androgeenin yhdistelmähoitoon hoidon alkuvaiheissa ei ole tutkittu.

#### Testosteronitason palautuvuus

Potilaita joiden PSA-arvot kohosivat paikallisen hoidon jälkeen (pääosin eturauhasen laaja poistoleikkaus ja sädetys) osallistui tutkimukseen, jossa annettiin Firmagonia seitsemän kuukauden seurantajakson ajan.



Mediaani aika testosteronitason palautumiseen (>0.5 ng/mL, yli kastraatitason) hoidon lopettamisen jälkeen oli 112 päivää (laskettuna seurantajakson alusta, eli 28 päivää viimeisen injektion jälkeen). Keskimääräinen aika testosteronitasoon >1.5 ng/mL (yli viitevälin alarajan ) oli 168 päivää.

### Pitkäaikaisteho

Tutkimuksessa vasteen saavuttaminen määriteltiin tilanteeksi, jossa kemiallinen kastratio saavutettiin päivänä 28 ja säilyi päivään 364 asti niin, että testosteronipitoisuus ei missään vaiheessa ollut yli 0,5 ng/ml.

Taulukko 3: ≤ 0,5 ng/ml testosteronipitoisuuksien kumulatiivinen todennäköisyys päivästä 28 päivään 364.

	Degareliksi 240/80 mg N=207	Leuproreliini 7,5 mg N=201
Vasteen saaneiden määrä	202	194
Vasteprocentti (luottamusväli)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

\* Ryhmien sisäiset Kaplan–Meier-estimaatit

### PSA-arvot pienenevät

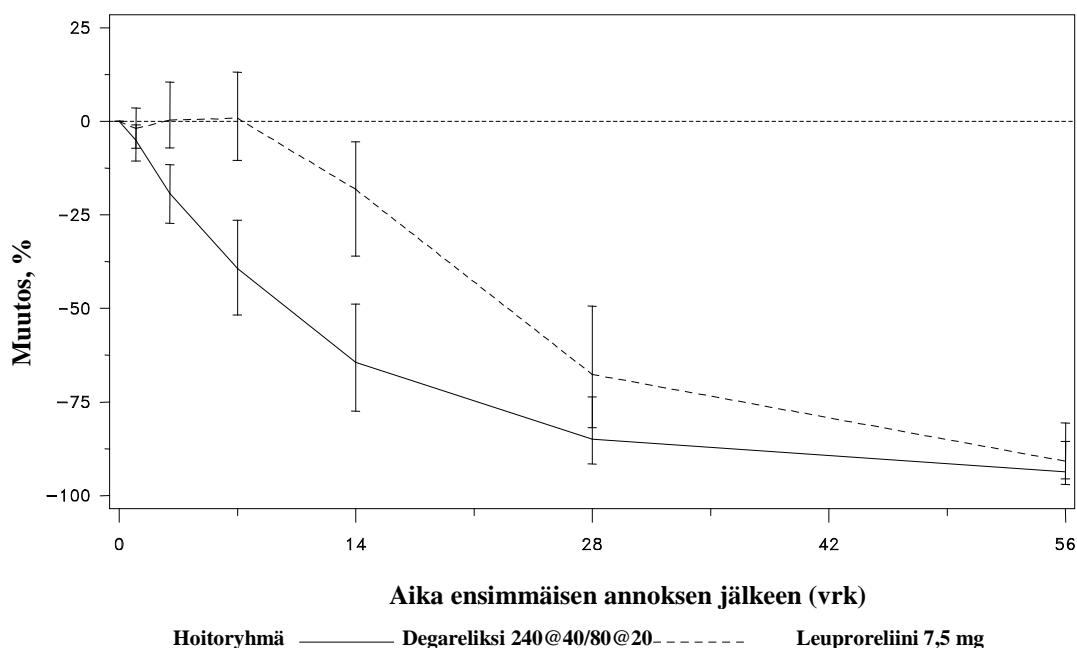
Kasvainten kokoa ei mitattu suoraan kliinisen tutkimusohjelman aikana, mutta hoidon aikana saavutettiin kuitenkin suotuisa epäsuora kasvainvaste, sillä PSA-mediaaniarvojen todettiin pienentyneen 12 kk degareliksihoidon aikana 95 %.

Tutkimuksen lähtötilanteessa mediaaninen PSA-arvo oli

- 240/80 mg degareliksia saaneessa ryhmässä 19,8 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 9,4 ng/ml, 75. persentiili 46,4 ng/ml)
- 7,5 mg leuproreliinia saaneessa ryhmässä 17,4 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 8,4 ng/ml, 75. persentiili 56,5 ng/ml)

Kuva 2: PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 56 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

**PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–56**



Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ) etukäteen spesifioidussa analyysissä päivien 14 ja 28 kohdalla.

PSA-pitoisuudet pienenevät 64 % kahdessa viikossa degareliksin annostelun jälkeen, 85 % yhden kuukauden kuluttua ja 95 % kolmen kuukauden kuluttua ja pysyvät suppressoituina (noin 97 % suppressio) koko 1 vuoden hoidon ajan.

Päivien 56 ja 364 välillä degareliksin ja vertailuvalmisteen välillä ei ollut merkitseviä eroja lähtötilanteeseen nähden tapahtuneen muutoksen suhteen.

#### Vaikutus eturauhasen kokoon

Kolmen kuukauden degareliksihoidolla (240/80mg hoito-ohjelmalla) saavutettiin eturauhasen koon 37% pieneneminen. Tämä mitattiin ultraäänitutkimuksessa peräaukon kautta potilailla, jotka tarvitsevat hormonaalista hoitoa ennen sädehoitoa ja potilailla joille harkittiin lääketieteellistä kastratiota. Eturauhasen koon pieneneminen oli samanlainen joka saavutetaan kun testesteronitasoa pidetään matalalla gosereliinilla ja antiandrogenilla.

#### Vaikutus QT/QTc-aikaan

Konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa FIRMAGONia verrattiin leuproreliiniin, tehtiin säännöllisesti EKG-tutkimuksia. Molempien hoitojen yhteydessä todettiin yli 450 msek pituisia QT/QTc-aikoja noin 20 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut mediaanimuutos oli FIRMAGON-ryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek.

#### Degareliksivasta-aineet

Degareliksivasta-aineiden muodostumista on todettu 10 %:lla potilaista yhden vuoden pituisen FIRMAGON-hoidon jälkeen ja 29 %:lla potilaista jotka ovat käyttäneet FIRMAGONia 5,5 vuoteen saakka. 5,5 vuoden hoidon jälkeen mikään ei viittaa siihen, että vasta-ainemuodostus vaikuttaisi FIRMAGON-hoidon tehoon tai turvallisuuteen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Firmagon-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Kun avaintutkimuksessa CS21 (pivotal study) eturauhassyöpöpotilaille annettiin 240 mg degareliksia 40 mg/ml pitoisuuksina ihon alle,  $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$  oli 635 (602–668) ng/ml x vrk.  $C_{\max}$  oli 66,0 (61,0–71,0) ng/ml ja  $t_{\max}$  taas 40 (37–42) tuntia. Minimiarvot olivat aloitusannoksen jälkeen keskimäärin noin 11–12 ng/ml ja ylläpitoannosten (80 mg annettuna 20 mg/ml pitoisuuksina) jälkeen noin 11–16 ng/ml.

Maksimikonsentraation jälkeen degareliksin pitoisuus plasmassa laskee kaksivaiheisesti. Sen terminaalinen puoliintumisaika ylläpitoannoksen jälkeen on keskimäärin 29 vrk. Ihon alle tapahtuvan annostelun jälkeisen puoliintumisaikan pituus johtuu siitä, että valmiste muodostaa injektiokohtaan tai -kohtiin lääkevaraston, josta degareliksi vapautuu hyvin hitaasti elimistöön. Liuosmuotoisen injektioesteeseen lääkepitoisuus vaikuttaa lääkevalmisteen farmakokinetiikkaan.  $C_{\max}$  ja biologinen hyötyosuus pyrkivät pienenemään, kun annoksen pitoisuutta nostetaan, ja samalla puoliintumisaika pitenee. Näin ollen muita kuin suositeltuja pitoisuuksia ei pidä käyttää.

#### Jakautuminen

Terveillä iäkkäillä miehillä jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on arviolta noin 90-prosenttista.

#### Biotransformaatio

Degareliksi hajoaa samaan tapaan kuin muutkin peptidit ja eliminoituu maksa- ja sappiteitse lähinnä peptidifragmenttien muodossa ulosteeseen. Plasmanäytteissä ei havaittu merkitseviä metaboliitteja, kun lääke annettiin ihon alle. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että degareliksi ei ole ihmisen CYP450-järjestelmän substraatti.

### Eliminaatio

Terveillä miehillä noin 20–30 % laskimoon annetusta kerta-annoksesta erittyy virtsaan, mikä viittaa siihen, että 70–80 % erittyy maksan ja sapen kautta. Kun degareliksi annettiin kerta-annoksina (0,864–49,4 mikrog/kg) laskimoon, sen puhdistuman todettiin olevan 35–50 ml/h/kg.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Vain noin 20–30 % annetusta degareliksiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tiedoista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että degareliksin puhdistuma pienenee noin 23 %, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Näin ollen annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja on vähän, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Degareliksia tutkittiin farmakokinetiikan tutkimuksessa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoimintapotilailla ei todettu mitään altistuksen lisääntymisen merkkejä verrattuna terveisiin henkilöihin. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset osoittivat, että degareliksi aiheutti uroksille hedelmättömyyttä. Tämä korjautuva vaikutus johtui lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta.

Naarailla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa degareliksin vaikutukset vastasivat niitä, joita sen farmakologisen vaikutuksen perusteella voidaan myös olettaa esiintyvän. Lääke pidensi annosriippuvaisesti paritteluun ja tiinehtymiseen kuluva-aikaa, pienensi keltarauhasten määrää, lisäsi ennen implantaatiota ja sen jälkeen tapahtuvia alkiokuolemia, keskenmenoja, varhaisia alkio-/sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä sekä pidensi synnytyksen kestoa.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset eivät antaneet merkkejä QT-ajan pidentymisestä.

Rotalla ja apinalla tehdyissä akuuttia, subakuuttia ja kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, joissa degareliksia annettiin ihon alle, toksisuuden ei havaittu kohdistuvan mihinkään tiettyyn kohde-elimeen. Eläimillä todettiin lääkkeen aiheuttamaa paikallista ärsytystä, kun degareliksia annettiin suurina annoksina ihon alle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Mannitoli (E421)

#### Liutin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

#### Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei mikrobikontaminaation riskiä voida lääkkeen käyttöönvalmistustavan vuoksi sulkea pois. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiinisuojaus

#### Injektiopullo sisältää 80 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Esitäytetty lasinen (tyyppi I) liuotinruisku, jossa elastomeerinen männän tulppa, kärjen suojaus ja merkkiviiva 4,0 ml kohdalla. Esitäytetty ruisku sisältää 4,2 ml liuotinta.

Männän varsi

Injektiopullon adapteri

Injektioneula (25 G, 0,5 x 25 mm)

#### Pakkauskoot

Firmagonista on saatavilla 2 pakkauskokoa:

Pakkauskoko 1 sisältää:

1 injektiopullo kuiva-ainetta, 1 esitäytetty liuotinruisku, 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri ja 1 injektio neula.

Pakkauskoko 3 sisältää:

3 injektiopulloa kuiva-ainetta, 3 esitäytettyä liuotinruiskua, 3 männän vartta, 3 injektiopullon adapteria ja 3 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

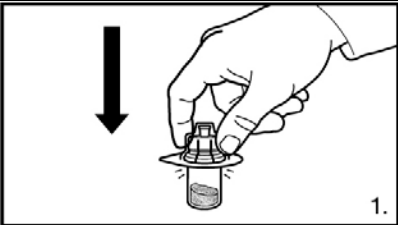
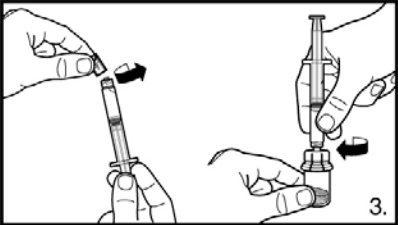
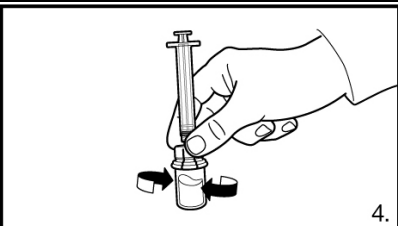
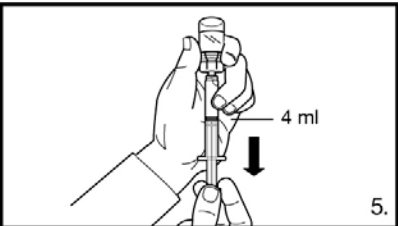
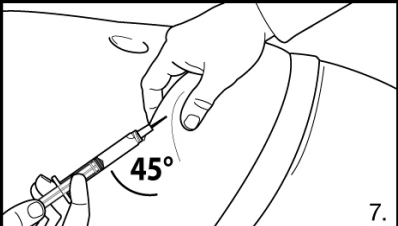
Käyttöönvalmistusohjeita on noudatettava tarkoin.

Muiden pitoisuuksien antamista ei suositella, sillä pitoisuus vaikuttaa lääkkeen varastoitumiseen geelin muodossa. Käyttövalmiin liuoksen tulee olla kirkas neste, jossa ei ole liukenematonta ainesta.

#### **HUOM.**

- **INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA**

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon kuiva-ainetta ja yhden esitäytetyn ruiskun liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten.

	<p><b>1.</b> Poista adapteripakkauksen suojus. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.</p>
<p><b>2.</b> Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.</p>	
	<p><b>3.</b> Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. <b>Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.</b></p>
	<p><b>4.</b> Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. <b>Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa.</b></p> <p>Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus viedä jopa 15 minuuttia.</p>
	<p><b>5.</b> Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti. <b>Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.</b></p>
<p><b>6.</b> Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.</p>	
	<p><b>7.</b> Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula syvälle ihon alle <b>vähintään 45 asteen kulmassa.</b></p> <p>Injisoi hitaasti <b>4 ml FIRMAGON 80 mg</b>-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.</p>

**8.** Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17/02/2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19/09/2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{PP/KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 120 mg degareliksia (asetaattina). Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää 40 mg degareliksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten

Kuiva-aine: Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine

Liuotin: Kirkas, väritön liuos

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

FIRMAGON on gonadotropiiniin vapauttajahormonin eli GnRH:n estäjä, joka on tarkoitettu pitkälle edennyttä hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aloitusannos	Ylläpitoannos – annostelu kerran kuukaudessa
240 mg annettuna kahtena peräkkäisenä 120 mg suuruisena injektiona ihon alle	80 mg yhtenä injektiona ihon alle

Ensimmäinen ylläpitoannos annetaan kuukauden kuluttua aloitusannoksesta.

Degareliksin terapeuttista vaikutusta tulee seurata kliinisten parametrien ja seerumin PSA-arvojen eli prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksien perusteella. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että testosteronin (T) erityksen suppressio alkaa välittömästi aloitusannoksen antamisen jälkeen. Seerumin testosteronipitoisuudet vastaavat kemiallisella kastratiolla saavutettavia arvoja (T ≤ 0,5 ng/ml) 96 %:lla potilaista kolmen päivän kuluttua ja 100 %:lla kuukauden kuluttua. Enintään 1 vuoden pituinen pitkäaikaishoito ylläpitoannoksella osoittaa, että testosteronierityksen suppressio (T ≤ 0,5 ng/ml) säilyy 97 prosentilla potilaista.

Jos potilaan kliininen vaste näyttää jättävän toivomisen varaa, on tarkistettava, että seerumin testosteroniarvot ovat pysyneet riittävän alhaisina.

Degareliksi ei aiheuta testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, joten hoidon alussa ei tarvitse käyttää antiandrogenia tämän ilmiön varalta.

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaat:*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan tai

munuaisten vajaatoiminta, joten näiden potilasryhmien kohdalla on aiheellista noudattaa varovaisuutta (katso kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Firmagon ei ole tarkoitettu lasten tai nuorten käyttöön. Valmiste on tarkoitettu pitkälle edennyttä hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.

#### Antotapa

FIRMAGON tulee valmistaa käyttövalmiiksi ennen annostelua. Käyttöönvalmistus- ja anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

**FIRMAGON tulee antaa VAIN ihon alle**, ei saa antaa laskimoon.

Lääkkeen anto lihakseen ei ole suositeltavaa, sillä asiaa ei ole tutkittu.

FIRMAGON annetaan injektiona vatsan alueen ihon alle. Injektiokohtaa tulee vaihdella säännöllisesti. Injektiot tulee antaa alueille, joihin ei kohdistu painetta, ei esimerkiksi vyötärönauhan tai vyön lähistölle eikä kylkiluiden läheisyyteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikutus QT/QTc-aikaan

Pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa. Firmagonia vertailtiin leuproreliiniin konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa elektrokardiogrammi (EKG)-mittaukset tehtiin jaksoittain (kuukausittain). Molemmilla hoidoilla QT/QTc -aika ylitti 450 msek noin 20 %:lla potilaista ja 500 msek 1 %:lla degareliksipotilaista ja 2 %:lla leuproreliinipotilaista (ks. kohta 5.1).

FIRMAGONia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa yli 450 msek pituinen QT-aika, kääntyvien kärkeen takykardiaa tai sen riskitekijöitä tai samanaikaisessa käytössä potentiaalisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Siksi tällaisilla potilailla FIRMAGONin hyöty-riskisuhde täytyy arvioida perusteellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Perusteellinen QT-tutkimus osoitti, että degareliksilla ei ollut luontaista vaikutusta QT/QTc-aikaan (ks. kohta 4.8).

#### Maksan vajaatoiminta

Degareliksin pitkäaikaisiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan maksatoiminnan häiriöitä. Lievää, ohimenevää ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista on havaittu, mutta tähän ei ole liittynyt bilirubiiniarvojen suurenemista eikä kliinisiä oireita. Maksatoiminnan seuranta hoidon aikana on aiheellista, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan maksatoiminnan häiriöitä. Degareliksin farmakokinetiikkaa on tutkittu laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, joten varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa.

#### Yliherkkyys

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut anamneesissa vaikea hoitamaton astma, anafylaktisia reaktioita, vaikeaa nokkosihottumaa tai angioedeemaa.

#### Luuntiheyden muutokset

Lääketieteen kirjallisuudessa on ilmoitettu luuntiheyden pienenemistä miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-agonisteilla. Voidaan olettaa, että testosteronierityksen pitkäaikainen suppressio vaikuttaa miesten luuntiheyteen. Luuntiheyttä ei ole mitattu degareliksihoidon yhteydessä.

#### Glukoosinsieto



Glukoosinsiedon heikkenemistä on havaittu miehillä, joille on tehty orkiektomia tai jotka ovat saaneet GnRH-agonistihoidon. Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen on mahdollista, joten diabeetikkojen veren glukoosiarvoja on ehkä seurattava tavanomaista tiheämmin androgeenideprivaation aikana. Degareliksin vaikutusta insuliini- ja glukoositasoihin ei ole tutkittu.

#### Kardiovaskulaariset sairaudet

Kardiovaskulaarisia sairauksia, kuten aivohalvausta ja sydäninfarktia on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa androgeenideprivaatiohoitoa saaneilla potilailla. Tämän vuoksi kaikki kardiovaskulaariset riskitekijät on huomioitava.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muodollisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QTc-aikaa, degareliksin käyttöä tulee harkita tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi), luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne. (ks. kohta 4.4).

Degareliksi ei ole ihmisen CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, eikä sen ole osoitettu indusoivan eikä estävän CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- eikä CYP3A4/5-toimintaa olennaisesti *in vitro*. Näiden isoentsyymien välityksellä tapahtuvaan metaboliaan liittyvät merkitsevät farmakokineettiset lääkeaineinteraktiot ovat siis epätodennäköisiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus ja imetys

FIRMAGON ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Hedelmällisyys

FIRMAGON saattaa ehkäistä miehen fertiilitettä niin kauan kuin testosteroni-taso on vaimennettuna.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Firmagonilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Väsymys ja huimaus ovat kuitenkin yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) degareliksihoidon aikana yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat testosteronisuppression fysiologisesta vaikutuksesta johtuvat, odotettavissa olevat haitat kuten kuumat aallot (joita ilmoitettiin 25 %:lla hoitoa vuoden ajan saaneista) tai painon nousu (ilmoitettiin 7 %:lla) sekä injektiokohdan haitat. Muutaman tunnin kuluessa annostelusta ilmoitettiin kehittyneen ohimeneviä vilunväireitä (3 %), kuumetta (2 %) ja influenssan kaltaisia reaktioita (1 %).

Ilmoitetut injektiokohdan haitat olivat lähinnä kipua (28 %) ja punoitusta (17 %). Harvemmin ilmoitettiin turvotusta (6 %), kovettumista (4 %) ja kyhmyjä (3 %). Näitä tapahtumia esiintyi lähinnä aloitusannoksen yhteydessä. Ylläpito-hoidossa (80 mg annos) kivun ilmaantuvuus oli 3 tapausta 100 injektiota ja punoituksen, turvotuksen, kyhmyjen ja kovettumien ilmaantuvuus taas alle 1 kutakin 100 injektiota kohti. Ilmoitetut tapahtumat olivat useimmiten ohimeneviä, lieviä tai keskivaikeita, ja ne johtivat hyvin harvoin hoidon lopettamiseen (< 1 %). Vakavia injektiokohdan reaktioita, jotka voisivat vaatia kirurgista toimenpidettä/tyhjennystä, kuten injektiokohdan tulehdus, injektiokohdan paise tai injektiokohdan nekroosi, on raportoitu hyvin harvoin.

### Haittavaikutusten yhteenvedotaulukko

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleis ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Ilmoitettujen haittatapahtumien esiintymistiheys, joka perustuu 1259 potilaan ja yhteensä 1781 potilasvuoden tietoihin (vaiheiden II ja III tutkimuksista), sekä markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos		Anemia*		Neutropeeninen kuume
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu*	Hyperglykemia/diabetes mellitus, kolesteroliarvojen nousu, painon lasku, ruokahalun heikentyminen, veren kalsiumarvojen muutokset	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen*	
Hermosto		Huimaus, päänsärky	Psyykkisten toimintojen heikentyminen, hypoestesia	
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä), sydämentykytyks, QT-ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Kuumat aallot*		Hypertensio, vasovagaalinen reaktio (mukaan lukien hypotensio)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, pahoinvointi	Ummetus, oksentelu, vatsakipu ja -vaivat, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi		Maksan transaminaasiarvojen suureneminen	Bilirubiiniarvojen suureneminen, AFOS-arvojen suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudus		Voimakas hikoilu (myös yöhikoilu)*, ihottuma	Nokkosihottuma, ihokyhmy, hiustenlähtö, pruritus, punoitus	

Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu ja -vauriot	Osteoporoosi/osteopenia, nivelkipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, nivelten turvotus/jäykkyys	
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus, virtsaamisvaikeus, dysuria, nokturia, munuaisten vajaatoiminta, pidätyskyvyttömyys	
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia*, kiveksen atrofia*, erektiohäiriöt*	Kiveskipu, rintojen kipu, lantion kipu, sukupuolielinten ärsytys, retrogradinen ejakulaatio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan haittavaikutukset	Vilunväreet, kuume, väsymys*, influenssan kaltaiset oireet	Yleinen huonovointisuus, perifeerinen turvotus	

\*Testosteronierityksen suppression tunnettu fysiologinen vaikutus

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Laboratorioparametrien muutokset

Yhden vuoden hoidon aikana havaitut laboratorioarvojen muutokset konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) olivat degareliksihoidon yhteydessä samaa luokkaa kuin vertailuvalmisteena käytetyllä GnRH-agonistilla (leuproreliini). Selvästi poikkeavia (> 3 x normaaliarvojen yläraja) maksan transaminaasiarvoja (ALAT, ASAT ja GGT) todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa 2-6 %:lla potilaista, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa. Veriarvojen suhteen taas todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa hematokriittiarvojen selvää alenemistä ( $\leq 0,37$ ) 40 %:lla ja hemoglobiiniarvojen selvää alenemistä ( $\leq 115$  g/l) 13-15 %:lla potilaista, joiden arvot olivat normaalit ennen hoitoa. On epäselvää, missä määrin tämä veriarvojen aleneminen johtui potilaan perussairautena olevasta eturauhassyövästä ja missä määrin syynä oli androgeenideprivaation vaikutus. Potilailla, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa, havaittiin selvästi poikkeavia kaliumarvoja ( $\geq 5,8$  mmol/l), kreatiniiniarvoja ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) ja BUN-arvoja ( $\geq 10,7$  mmol/l) 6 %:lla, 2 %:lla ja 15 %:lla degareliksilla hoidetuista potilaista ja vastaavasti 3 %:lla, 2 %:lla ja 14 %:lla leuproreliinilla hoidetuista potilaista.

### Muutokset EKG-mittauksissa

Vuoden hoidon aikana konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) muutokset EKG-mittauksissa olivat samantyyppisiä degareliksilla ja GnRH-agonistilla (leuproreliinilla), jota käytettiin vertailuvalmisteena. Degareliksiryhmässä kolmella potilaalla 409 potilaasta (< 1 %) ja leuproreliiniryhmässä neljällä potilaalla 201 potilaasta (2 %) QTcF oli  $\geq 500$  msek. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut QTcF:n mediaanimuutos oli FIRMAGON-ryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek).

Perusteellisessa terveillä vapaaehtoisilla (N=80) tehdyssä QT-tutkimuksessa vahvistettiin, että degareliksillä ei ole luontaista vaikutusta sydämen repolarisaatioon (QTcF), sykkeeseen, AV-johtumiseen, sydämen depolarisaatioon eikä T tai U aaltojen morfologiaan. Tutkittaville annettiin degareliksia 60 minuuttia kestäväna suonensisäisenä infuusiona, jolla saavutettiin keskimääräinen 222 ng/mL  $C_{max}$ . Tämä on noin 3-4 kertainen  $C_{max}$  eturauhasen hoidossa saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia

pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*.

## 4.9 Yliannostus

Akuutin degareliksiyliannostuksen vaikutuksista ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata, ja hänelle on tarvittaessa annettava sopivia tukihoidoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX02

#### Vaikutusmekanismi

Degareliksi on selektiivinen gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n antagonisti, joka sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti aivolisäkkeen GnRH-reseptoreihin ja vähentää siten nopeasti gonadotropiinien eli lutropiinin (LH) ja follitropiinin (FSH) vapautumista, mikä taas johtaa kivesten testosteronin (T) erityksen vähenemiseen. Eturauhaskarsinooman tiedetään olevan androgeeniherkkä, ja se reagoi androgeenierityksen estävään hoitoon. GnRH-agonistien tiedetään aiheuttavan hoidon alussa LH-erityksen ohimenevää voimistumista, joka johtaa testosteronierityksen ohimenevään voimistumiseen, kiihdyttää kasvaimen kasvua ja johtaa mahdollisesti oireiden pahenemiseen. GnRH-antagonisteilla tätä ilmiötä ei esiinny.

Kun potilaalle annetaan 240 mg kerta-annos degareliksia ja tämän jälkeen joka kuukausi 80 mg ylläpitoannos, LH- ja FSH-pitoisuudet ja siten myös testosteronipitoisuus pienenevät nopeasti. Seerumin dihydrotestosteroni- eli DHT-pitoisuus pienenee samaan tapaan kuin testosteronipitoisuus.

Degareliksi suppressoi tehokkaasti testosteronipitoisuuden kemiallisella kastratiolla saavutettavia 0,5 ng/ml pitoisuuksia pienemmälle tasolle ja ylläpitää testosteronierityksen suppressiota. Kerran kuukaudessa annettava 80 mg ylläpitoannos ylläpitää testosteronierityksen suppressiota 97 %:lla potilaista vähintään vuoden ajan. Testosteronitason kohoamista ei havaittu injektioiden antamisen jälkeen degareliksihoidon aikana. Yhden hoitovuoden jälkeen testosteronipitoisuuksien mediaaniarvo oli 0,087 ng/ml (kvartiilivälin pituus 0,06–0,15), N = 167.

#### Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tulokset

Degareliksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin kuukausittain annostellun degareliksin kahden eri annoksen tehoa ja turvallisuutta eturauhassyöpöpotilaille, jotka tarvitsivat androgeenideprivaatiohoitoa. Molempiin hoitoihin kuului ensin 240 mg (40 mg/ml) aloitusannos, jonka jälkeen potilaille annettiin kerran kuukaudessa ihon alle joko 160 mg (40 mg/ml) tai 80 mg (20 mg/ml) degareliksia. Vertailuhoitona oli 7,5 mg leuproreliinia kerran kuukaudessa lihakseen. Yhteensä 620 potilasta satunnaistettiin johonkin kolmesta hoitoryhmästä, ja 504 heistä (81 %) suoritti tutkimuksen loppuun. 240/80 mg degareliksiryhmässä 41 potilasta (20 %) keskeytti tutkimuksen, leuproreliiniryhmässä taas 32 (16 %).

Tutkimuksessa hoidettiin 610 potilasta, joista

- 31 %:lla oli paikallinen eturauhassyöpä
- 29 %:lla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä
- 20 %:lla oli etäpesäkkeinen eturauhassyöpä
- 7 %:llä etäpesäkestatus ei ollut tiedossa
- 13 % oli aiemmin saanut kuratiiviseksi tarkoitettua leikkaus- tai sädehoitoa, ja heidän PSA-arvonsa oli nousussa

Lähtötilanteen demografiset tiedot olivat kaikissa ryhmissä samanlaiset. Mediaani-ikä oli 74 vuotta (vaihteluväli 47–98 v). Ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että degareliksi suppressoi tehokkaasti

testosteronipitoisuudet alle 0,5 ng/ml tasolle ja ylläpitää tätä suppressiota tehokkaasti 12 kk hoidon ajan. Pienin tehokas ylläpitoannos, 80 mg degareliksia, valittiin.

Seerumin testosteronipitoisuudet pienenevät tasolle  $\leq 0,5$  ng/ml

FIRMAGON suppressoi testosteronierityksen tehokkaasti ja nopeasti, ks. taulukko 2.

Taulukko 2: Potilaat, joiden testosteroniarvot pienenevät tasolle  $\leq 0,5$ ng/ml hoidon alun jälkeen, %.

Aika	Degareliksi 240/80 mg	Leuproreliini 7,5 mg
Päivä 1	52 %	0 %
Päivä 3	96 %	0 %
Päivä 7	99 %	1 %
Päivä 14	100 %	18 %
Päivä 28	100 %	100 %

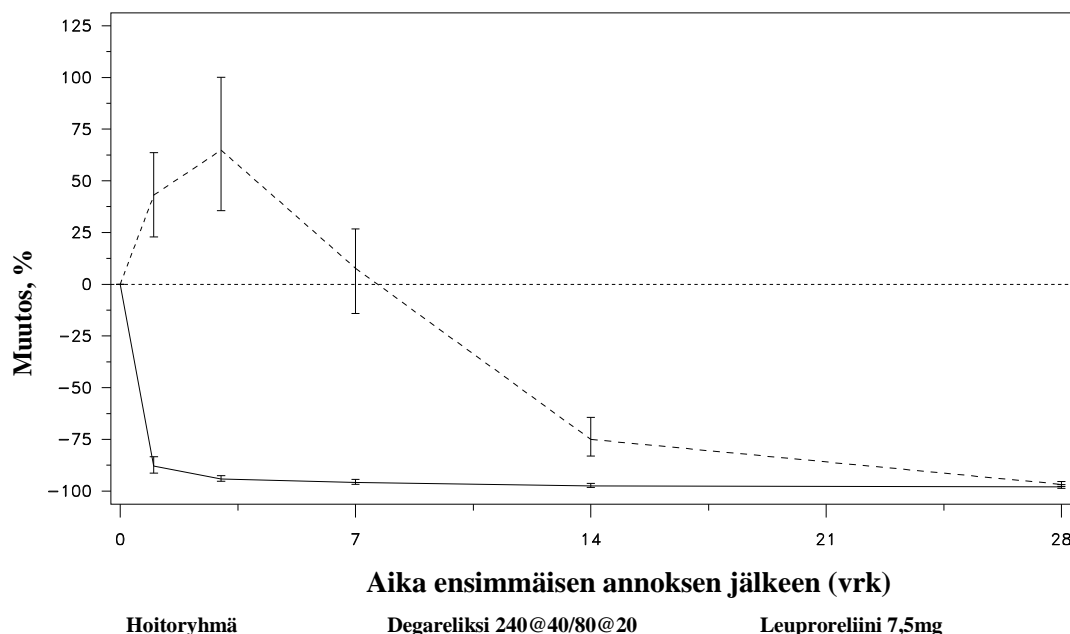
Testosteronipitoisuuksien ohimenevältä suurenemiselta vältyttiin

Testosteronipitoisuuksien ohimeneväksi suurenemiseksi määriteltiin tilanne, jossa testosteronipitoisuudet suurenevat  $\geq 15$  % lähtötilannetta suuremmiksi ensimmäisten 2 viikon aikana.

Kenelläkään degareliksihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista. Pitoisuudet pienenevät 94 % päivään 3 mennessä. Valtaosalla leuproreliinihoitoa saaneista potilaista taas esiintyi testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, pitoisuudet suurenevat keskimäärin 65 % päivään 3 mennessä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ).

Kuva 1: Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 28 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

**Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–28**



Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma oli selvittää testosteronin supressiotaso vuoden degareliksi- tai leuproreliinihoidon jälkeen. Kliinistä hyötyä degareliksin käytöstä verrattuna leuproreliiniin ja anti-androgeenin yhdistelmähoitoon hoidon alkuvaiheissa ei ole tutkittu.

**Testosteronitason palautuvuus**

Potilaita joiden PSA-arvot kohosivat paikallisen hoidon jälkeen (pääosin eturauhasen laaja poistoleikkaus ja sädetys) osallistui tutkimukseen, jossa annettiin Firmagonia seitsemän kuukauden seurantajakson ajan. Mediaani aika testosteronitason palautumiseen ( $>0.5$  ng/mL, yli kastrotiotason) hoidon lopettamisen jälkeen

oli 112 päivää (laskettuna seurantajakson alusta, eli 28 päivää viimeisen injektion jälkeen). Keskimääräinen aika testosteronitasoon >1.5 ng/mL (yli viitevälin alarajan ) oli 168 päivää.

### Pitkäaikaisteho

Tutkimuksessa vasteen saavuttaminen määriteltiin tilanteeksi, jossa kemiallinen kastraatio saavutettiin päivänä 28 ja säilyi päivään 364 asti niin, että testosteronipitoisuus ei missään vaiheessa ollut yli 0,5 ng/ml.

Taulukko 3: ≤ 0,5 ng/ml testosteronipitoisuuksien kumulatiivinen todennäköisyys päivästä 28 päivään 364.

	Degareliksi 240/80 mg N=207	Leuproreliini 7,5 mg N=201
Vasteen saaneiden määrä	202	194
Vasteprosentti (luottamusväli)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

\* Ryhmien sisäiset Kaplan–Meier-estimaatit

### PSA-arvot pienenevät

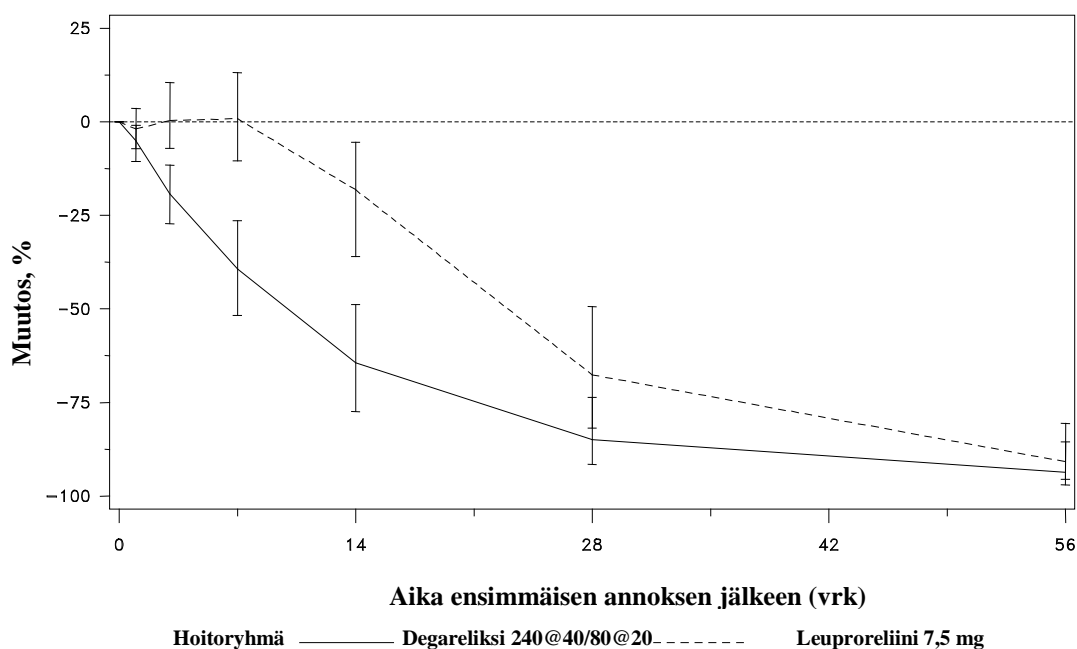
Kasvainten kokoa ei mitattu suoraan kliinisen tutkimusohjelman aikana, mutta hoidon aikana saavutettiin kuitenkin suotuisa epäsuora kasvainvaste, sillä PSA-mediaaniarvojen todettiin pienentyneen 12 kk degareliksihoidon aikana 95 %.

Tutkimuksen lähtötilanteessa mediaaninen PSA-arvo oli

- 240/80 mg degareliksia saaneessa ryhmässä 19,8 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 9,4 ng/ml, 75. persentiili 46,4 ng/ml)
- 7,5 mg leuproreliinia saaneessa ryhmässä 17,4 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 8,4 ng/ml, 75. persentiili 56,5 ng/ml)

Kuva 2: PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 56 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

**PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–56**



Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ) etukäteen spesifioidussa analyysissä päivien 14 ja 28 kohdalla.

PSA-pitoisuudet pienenevät 64 % kahdessa viikossa degareliksin annostelun jälkeen, 85 % yhden kuukauden kuluttua ja 95 % kolmen kuukauden kuluttua ja pysyvät suppressoituina (noin 97 % suppressio) koko 1 vuoden hoidon ajan.

Päivien 56 ja 364 välillä degareliksin ja vertailuvalmisteen välillä ei ollut merkitseviä eroja lähtötilanteeseen nähden tapahtuneen muutoksen suhteen.

#### Vaikutus eturauhasen kokoon

Kolmen kuukauden degareliksihoidolla (240/80mg hoito-ohjelmalla) saavutettiin eturauhasen koon 37% pieneneminen. Tämä mitattiin ultraäänitutkimuksessa peräaukon kautta potilailla, jotka tarvitsevat hormonaalista hoitoa ennen sädehoitoa ja potilailla joille harkittiin lääketieteellistä kastratiota. Eturauhasen koon pieneneminen oli samanlainen joka saavutetaan kun testesteronitasoa pidetään matalalla gosereliinilla ja antiandrogenilla.

#### Vaikutus QT/QTc-aikaan

Konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa FIRMAGONia verrattiin leuproreliiniin, tehtiin säännöllisesti EKG-tutkimuksia. Molempien hoitojen yhteydessä todettiin yli 450 msek pituisia QT/QTc-aikoja noin 20 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut mediaanimuutos oli FIRMAGON-ryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek.

#### Degareliksivasta-aineet

Degareliksivasta-aineiden muodostumista on todettu 10 %:lla potilaista yhden vuoden pituisen FIRMAGON-hoidon jälkeen ja 29 %:lla potilaista jotka ovat käyttäneet FIRMAGONia 5,5 vuoteen saakka. 5,5 vuoden hoidon jälkeen mikään ei viittaa siihen, että vasta-ainemuodostus vaikuttaisi FIRMAGON-hoidon tehoon tai turvallisuuteen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Firmagon-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Kun CS21-avaintutkimuksessa eturauhassyöpöpotilaille annettiin 240 mg degareliksia 40 mg/ml pitoisuuksina ihon alle,  $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$  oli 635 (602–668) ng/ml x vrk.  $C_{\max}$  oli 66,0 (61,0–71,0) ng/ml ja  $t_{\max}$  taas 40 (37–42) tuntia. Minimiarvot olivat aloitusannoksen jälkeen keskimäärin noin 11–12 ng/ml ja ylläpitoannosten (80 mg annettuna 20 mg/ml pitoisuuksina) jälkeen noin 11–16 ng/ml.

Maksimikonsentraation jälkeen degareliksin pitoisuus plasmassa laskee kaksivaiheisesti. Sen terminaalinen puoliintumisaika ylläpitoannoksen jälkeen on keskimäärin 29 vrk. Ihon alle tapahtuvan annostelun jälkeisen puoliintumisaajan pituus johtuu siitä, että valmiste muodostaa injektiokohtaan tai -kohtiin lääkevaraston, josta degareliksi vapautuu hyvin hitaasti elimistöön. Liuosmuotoisen injektionesteeseen lääkepitoisuus vaikuttaa lääkevalmisteen farmakokinetiikkaan.  $C_{\max}$  ja biologinen hyötyosuus pyrkivät pienenemään, kun annoksen pitoisuutta nostetaan, ja samalla puoliintumisaika pitenee. Näin ollen muita kuin suositeltuja pitoisuuksia ei pidä käyttää.

#### Jakautuminen

Terveillä iäkkäillä miehillä jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on arviolta noin 90-prosenttista.

#### Biotransformaatio

Degareliksi hajoaa samaan tapaan kuin muutkin peptidit ja eliminoituu maksa- ja sappiteitse lähinnä peptidifragmenttien muodossa ulosteeseen. Plasmanäytteissä ei havaittu merkitseviä metaboliitteja, kun lääke annettiin ihon alle. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että degareliksi ei ole ihmisen CYP450-järjestelmän substraatti.

#### Eliminaatio

Terveillä miehillä noin 20–30 % laskimoon annetusta kerta-annoksesta erittyy virtsaan, mikä viittaa siihen, että 70–80 % erittyy maksan ja sapen kautta. Kun degareliksi annettiin kerta-annoksina (0,864–49,4 mikrog/kg) laskimoon, sen puhdistuman todettiin olevan 35–50 ml/h/kg.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Vain noin 20–30 % annetusta degareliksiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tiedoista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että degareliksin puhdistuma pienenee noin 23 %, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Näin ollen annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja on vähän, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Degareliksia tutkittiin farmakokinetiikan tutkimuksessa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoimintapotilailla ei todettu mitään altistuksen lisääntymisen merkkejä verrattuna terveisiin henkilöihin. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset osoittivat, että degareliksi aiheutti uroksille hedelmättömyyttä. Tämä korjautuva vaikutus johtui lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta.

Naarailla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa degareliksin vaikutukset vastasivat niitä, joita sen farmakologisen vaikutuksen perusteella voidaan myös olettaa esiintyvän. Lääke pidensi annosriippuvaisesti paritteluun ja tiinehtymiseen kuluvaa aikaa, pienensi keltarauhasten määrää, lisäsi ennen implantaatiota ja sen jälkeen tapahtuvia alkiokuolemia, keskenmenoja, varhaisia alkio-/sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä sekä pidensi synnytyksen kestoa.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset eivät antaneet merkkejä QT-ajan pidentymisestä.

Rotalla ja apinalla tehdyissä akuuttia, subakuuttia ja kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, joissa degareliksia annettiin ihon alle, toksisuuden ei havaittu kohdistuvan mihinkään tiettyyn kohde-elimeen. Eläimillä todettiin lääkkeen aiheuttamaa paikallista ärsytystä, kun degareliksia annettiin suurina annoksina ihon alle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Mannitoli (E421)

#### Liutin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.



### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

#### Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei mikrobikontaminaation riskiä voida lääkkeen käyttöönvalmistustavan vuoksi sulkea pois. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiset (tyyppi I) injektiopullot, joissa bromobutylikumitulppa ja alumiinisuojaus.

Injektiopullot sisältävät 120 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.  
Esitätetyt lasiset (tyyppi I) liuotinruiskut, joissa elastomeerinen männän tulppa, kärjen suojuksen ja merkkiviiva 3,0 ml kohdalla. Esitätetyt ruiskut sisältävät 3 ml liuotinta.  
Männän varret  
Injektiopullon adapterit  
Injektioneulat (25 G, 0,5 x 25 mm)

#### Pakkauskoko

Pakkauskoko 2 sisältää: 2 injektiopulloa kuiva-ainetta, 2 esitätettyä liuotinruiskua, 2 männän vartta, 2 injektiopullon adapteria ja 2 injektioneulaa.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

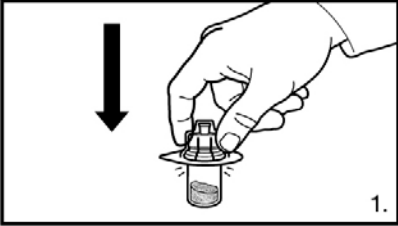
Käyttöönvalmistusohjeita on noudatettava tarkoin.

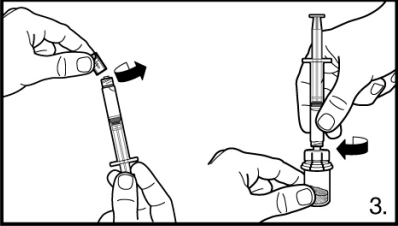
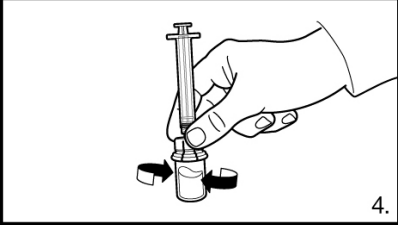
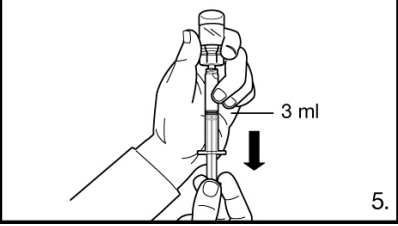
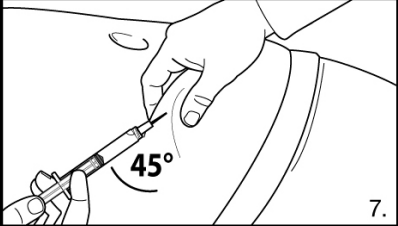
Muiden pitoisuuksien antamista ei suositella, sillä pitoisuus vaikuttaa lääkkeen varastoitumiseen geelin muodossa. Käyttövalmiin liuoksen tulee olla kirkas neste, jossa ei ole liukenematonta ainesta.

#### **HUOM:**

- **INJEKTIO PULLO EI SAA RAVISTAA**

Pakkaus sisältää kaksi injektiopulloa kuiva-ainetta ja kaksi esitätettyä ruiskua liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten. Seuraavat vaiheet tulee siis toistaa kahteen kertaan.

	<p><b>1.</b> Poista adapteripakkauksen suojuksen. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepullon painamalla adapteria alaspäin kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.</p>
<p><b>2.</b> Kiinnitä männän varsi esitätettyyn ruiskuun.</p>	

	<p><b>3.</b> Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. <b>Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.</b></p>
	<p><b>4.</b> Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. <b>Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa.</b></p> <p>Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minutteja, mutta voi joskus kestää jopa 15 minuuttia.</p>
	<p><b>5.</b> Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti.</p> <p><b>Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.</b></p>
<p><b>6.</b> Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.</p>	
	<p><b>7.</b> Injiso liuos syväälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta japistä neula ihon alle <b>vähintään 45 asteen kulmassa.</b></p> <p>Injiso hitaasti <b>3 ml FIRMAGON 120 mg-</b>liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.</p>
<p><b>8.</b> Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.</p> <p>Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).</p>	
<p><b>9.</b> Toista käyttöönvalmistusvaiheet toista annosta varten. Valitse uusi pistoskohta <b>ja injiso 3,0 ml.</b></p>	

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/504/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17/02/2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19/09/2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{PP/KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA (T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Saksa

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee sopia koulutusohjelman yksityiskohdista yhdessä toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa ja ohjelma tulee ottaa käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että ennen lääkkeen määräämistä kaikki lääkettä määräävät lääkärit varustetaan terveydenhuollon ammattilaisten tietopakettilla, joka sisältää seuraavat tiedot:

- Koulutusaineisto
- Valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja merkitsemiset

### Avainasiat, jotka tulee sisällyttää koulutusaineistoon

- Annostus
- Ohjeet lääkkeen antamisesta
- Tiedot geelivaraston muodostumisesta ja mahdollisista pistoskohdan reaktioista

- Tiedot tunnistetuista ja mahdollisista riskeistä

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS, jossa FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
degareliksi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 80 mg degareliksia.  
Käyttöönvalmistuksen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 20 mg degareliksia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421), injektioneesteisiin käytettävä vesi (aq. ad iniect.)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 1 sisältää:

- 1 injektiopullo, jossa 80 mg degareliksia (kuiva-aine)
- 1 esitäytetty ruisku, jossa 4,2 ml liuotinta
- 1 männän varsi
- 1 injektiopullon adapteri
- 1 injektioneula

Pakkauskoko 3 sisältää:

- 3 injektiopulloa, jossa 80 mg degareliksia (kuiva-aine)
- 3 esitäytettyä ruiskua, joissa 4,2 ml liuotinta
- 3 männän vartta
- 3 injektiopullon adapteria
- 3 injektioneulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/504/001 pakkauskoko 1  
EU/1/08/504/003 pakkauskoko 3

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO, jossa FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine  
degareliksi  
Vain ihon alle.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

80 mg

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ESITÄYTETTY LIUOTINRUISKU, jossa 4,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin FIRMAGONia varten  
Aq. ad iniect.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

4,2 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS, jossa FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
degareliksi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 120 mg degareliksia.  
Käyttöönvalmistuksen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 40 mg degareliksia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421), injektionesteisiin käytettävä vesi (aq. ad iniect.).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 2 sisältää:  
2 injektiopulloa, joissa 120 mg degareliksia (kuiva-aine)  
2 esitäytettyä ruiskua, joissa 3 ml liuotinta  
2 männän vartta  
2 injektiopullon adapteria  
2 injektioneulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/08/504/002

**13. ERÄNUMERO**

Batch:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO, jossa FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine  
degareliksi  
Vain ihon alle.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

120 mg

**6. MUUTA**



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ESITÄYTETTY LIUOTINRUISKU, jossa 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin FIRMAGONia varten  
Aq. ad iniect.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Batch:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **FIRMAGON 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten** Degareliksi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä FIRMAGON on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät FIRMAGONia
3. Miten FIRMAGONia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FIRMAGONin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä FIRMAGON on ja mihin sitä käytetään**

FIRMAGONin vaikuttava aine on degareliksi.

Degareliksi on eturauhassyövän hoitoon käytettävä synteettinen hormoni antagonistista aikuisille miespotilaille. Degareliksi jäljittelee elimistössä luontaisesti esiintyvän gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n toimintaa ja estää elimistön oman hormonin vaikutuksen. Tällöin eturauhassyövän kasvua edistävän mieshormoni testosteronin pitoisuus pienenee.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät FIRMAGONia**

##### **Älä käytä FIRMAGONia**

- Jos olet allerginen degareliksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa (rytmihäiriö) tai käytät lääkkeitä tähän vaivaan. FIRMAGON saattaa suurentaa rytmihäiriöiden riskiä.
- Diabetes mellitus. Sokeritaudin pahentumista tai puhkeamista saattaa esiintyä. Jos sinulla on sokeritauti, voi olla että joudut mittaamaan veren glukoosiarvoja useammin.
- Maksasairaus. Maksan toimintaa saatetaan joutua seuraamaan.
- Munuaissairaus. Firmagonin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaistautia sairastavilla potilailla.
- Osteoporoosi tai muu sairaus joka vaikuttaa luustosi vahvuuteen. Testosteronitason lasku voi aiheuttaa luuston kalsiumin vähenemistä (luuston heikkenemistä).
- Vaikea yliherkkyys. Firmagonin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita yliherkkyysreaktioita.

##### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkevalmistetta lapsille tai nuorille.

##### **Muut lääkevalmisteet ja FIRMAGON**

FIRMAGON saattaa vaikuttaa joidenkin rytmihäiriölääkkeiden tehoon (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai muiden lääkkeiden tehoon, joilla voi olla vaikutusta sydämen rytmiin (esim.

metadoni (käytetään kipulääkkeenä sekä osana huumevieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), psykoosilääkkeet).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Väsymys ja huimaus ovat yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyyn. Nämä haittavaikutukset saattavat olla seurausta lääkehoidosta tai ne voivat olla perussairauden aiheuttamia.

### **3. Miten FIRMAGONia käytetään**

Tämän lääkkeen pistää tavallisesti sairaanhoitaja tai lääkäri.

Suosittelu aloitusannos on kaksi peräkkäistä 120 mg injeksiota. Tämän jälkeen tulet saamaan kuukausittain yhden 80 mg injektion. Pistoksena annettavasta nesteestä muodostuu geeli, josta vapautuu yhden kuukauden ajan degareliksia.

FIRMAGONia tulee pistää AINOASTAAN ihon alle. FIRMAGONia EI saa antaa suonensisäisenä pistoksena. Varovaisuutta on noudatettava, jotta FIRMAGONia ei vahingossa pistetä laskimoon. On todennäköistä, että pistoksia annetaan eri kohtiin vatsan alueella.

### **Jos unohdat käyttää FIRMAGONia**

Jos luulet, että et ole saanut kuukausittaista FIRMAGON-annostasi, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia tällä lääkevalmisteella.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle muodostuu ihottuma, kutinaa tai hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion oireita.

#### Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

Kuumat aallot, pistoskohdan kipu ja punoitus. Pistoskohdan haittavaikutuksia esiintyy yleisimmin aloitusannoksen yhteydessä ja harvemmin ylläpitoannoksen yhteydessä.

#### Yleiset (yli 1 käyttäjällä sadasta)

- pistoskohdan turvotus, kyhmy ja kovettuminen
- vilunväreet, kuume tai flunssan kaltaiset oireet injektion jälkeen
- nukkumisvaikeudet, väsymys, huimaus, päänsärky
- painonnousu, pahoinvointi, ripuli, tiettyjen maksaentsyymiarvojen suureneminen
- voimakas hikoilu (myös yöhikoilu), ihottuma
- anemia
- lihas-/luukipu ja -vaivat
- kivesten pieneneminen, miesten rintojen suureneminen, impotenssi

#### Melko harvinaiset (alle 1 käyttäjällä sadasta)

- seksuaalinen haluttomuus, kiveskipu, lantion kipu, siemensyöksyn epäonnistuminen, sukupuolielinten ärsytys, rintojen kipu
- masentuneisuus, psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen

- ihon punoitus, hiustenlähtö, ihokyyhmy, tunnottomuus
- allergiset reaktiot, nokkosihottuma, kutina
- ruokahalun vähentyminen, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat, verensokeriarvojen kohoaminen / diabetes mellitus, kolesteroliarvojen kohoaminen, veren kalsiumarvojen muutokset, painon lasku
- verenpaineen kohoaminen, sydänyrmin muutokset, EKG-muutokset (QT-ajan pidentyminen), epänormaalien sydämensykkeiden tuntemukset, hengenahdistus, perifeerinen (raajojen) turvotus
- lihasheikkous, lihaskrampit, nivelten turvotus/jäykkyys, osteoporoosi/osteopenia (luukato), nivelkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsapakko (tarve päästä nopeasti virtsaamaan), kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätysvaikeudet
- näön hämärtyminen
- heikotus pistoksen yhteydessä mukaan lukien verenpaineen alentuminen ja sydämensykkeen hidastuminen (vasovagaalinen reaktio)
- yleinen huonovointisuus

#### Harvinaiset (alle 1 käyttäjällä tuhannesta)

- kuumeinen neutropenia (hyvin pieni veren valkosolupitoisuus sekä kuume), sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta

#### Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- injektiokohdan tulehdus, paise, nekroosi

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriillesi. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. FIRMAGONin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopulloissa, ruiskuissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Tämä lääkevalmiste on stabiili 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobikontaminaation riskin vuoksi tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, on käyttö käyttäjän vastuulla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä FIRMAGON sisältää**

- Vaikuttava aine on degareliksi. Jokainen injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia määrän, joka vastaa 80 mg degareliksia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen 1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 20 mg degareliksia.
- Kuiva-aineen toinen aine on mannitoli (E421).
- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävää vettä.

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

FIRMAGON on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Liuotin on kirkas, väritön liuos.

Firmagonista on saatavilla 2 pakkauskokoa:

Pakkauskoko 1 sisältää:

1 injektiopullo kuiva-ainetta, joka sisältää 80 mg degareliksia ja 1 esitäytetty liuotinruisku, joka sisältää 4,2 ml liuotinta. 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri ja 1 injektioneula.

Pakkauskoko 3 sisältää:

3 injektiopulloa kuiva-ainetta, joka sisältää 80 mg degareliksia ja 3 esitäytettyä liuotinruiskua, jotka sisältävät 4,2 ml liuotinta. 3 männän vartta, 3 injektiopullon adapteria ja 3 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

## **Myyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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  
Tel/Tél: +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: +372 674 50497  
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

**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

**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

**Portugal**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

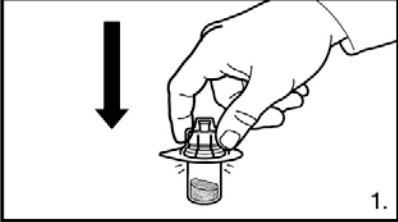
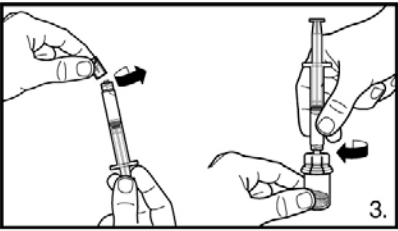
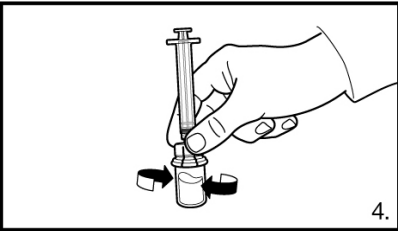
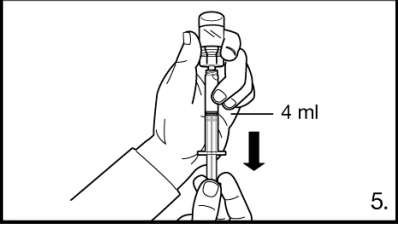
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## Käyttöohjeet

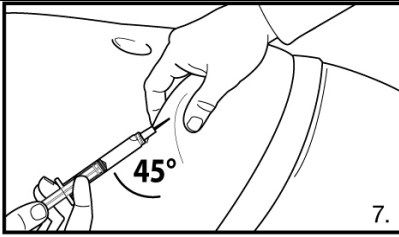
### HUOM.

- **INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA**

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon kuiva-ainetta ja yhden esitäytetyn ruiskun liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten.

 <p>1.</p>	<p><b>1.</b> Poista adapteripakkauksen suojus. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.</p>
<p><b>2.</b> Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.</p>	
 <p>3.</p>	<p><b>3.</b> Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. <b>Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.</b></p>
 <p>4.</p>	<p><b>4.</b> Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. <b>Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa.</b></p>
<p>Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus viedä jopa 15 minuuttia.</p>	
 <p>4 ml</p> <p>5.</p>	<p><b>5.</b> Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti. <b>Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.</b></p>
<p><b>6.</b> Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.</p>	





**7.** Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula syvälle ihon alle **vähintään 45 asteen kulmassa.**

Injisoi hitaasti **4 ml FIRMAGON 80 mg**-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen\*.

**8.** Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

\* Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttöönvalmistustapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **FIRMAGON 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten** Degareliksi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä FIRMAGON on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät FIRMAGONia
3. Miten FIRMAGONia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FIRMAGONin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä FIRMAGON on ja mihin sitä käytetään**

FIRMAGONin vaikuttava aine on degareliksi.

Degareliksi on eturauhassyövän hoitoon käytettävä synteettinen hormoni antagonistista aikuisille miespotilaille. Degareliksi jäljittelee elimistössä luontaisesti esiintyvän gonadotropiini vapauttajahormonin eli GnRH:n toimintaa ja estää elimistön oman hormonin vaikutuksen. Tällöin eturauhassyövän kasvua edistävän mieshormoni testosteronin pitoisuus pienenee.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät FIRMAGONia**

##### **Älä käytä FIRMAGONia**

- Jos olet allerginen degareliksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärille, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa (rytmihäiriö) tai käytät lääkkeitä tähän vaivaan. FIRMAGON saattaa suurentaa rytmihäiriöiden riskiä.
- Diabetes mellitus. Sokeritaudin pahentumista tai puhkeamista saattaa esiintyä. Jos sinulla on sokeritauti, voi olla että joudut mittaamaan veren glukoosiarvoja useammin.
- Maksasairaus. Maksan toimintaa saatetaan joutua seuraamaan.
- Munuaissairaus. Firmagonin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaistautia sairastavilla potilailla.
- Osteoporoosi tai muu sairaus joka vaikuttaa luustosi vahvuuteen. Testosteronitason lasku voi aiheuttaa luuston kalsiumin vähenemistä (luuston heikkenemistä).
- Vaikea yliherkkyys. Firmagonin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita yliherkkyysreaktioita.

##### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkevalmistetta lapsille ja nuorille.

##### **Muut lääkevalmisteet ja FIRMAGON**

FIRMAGON saattaa vaikuttaa joidenkin rytmihäiriölääkkeiden tehoon (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai muiden lääkkeiden tehoon, joilla voi olla vaikutusta sydämen rytmiin (esim. metadoni (käytetään kipulääkkeenä sekä osana huumevieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), psykoosilääkkeet).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Väsytys ja huimaus ovat yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyyn. Nämä haittavaikutukset saattavat olla seurausta lääkehoidosta tai ne voivat olla perussairausten aiheuttamia.

## **3. Miten FIRMAGONia käytetään**

Tämän lääkkeen pistää tavallisesti sairaanhoitaja tai lääkäri.

Suosittelun aloitusannos on kaksi peräkkäistä 120 mg injektiota. Tämän jälkeen tulet saamaan kuukausittain yhden 80 mg injektion. Pistoksena annettavasta nesteestä muodostuu geeli, josta vapautuu yhden kuukauden ajan degareliksia.

FIRMAGONia tulee pistää AINOASTAAN ihon alle. FIRMAGONia EI saa antaa suonensisäisenä pistoksena. Varovaisuutta on noudatettava, jotta FIRMAGONia ei vahingossa pistetä laskimoon. On todennäköistä, että pistoksia annetaan eri kohtiin vatsan alueella.

### **Jos unohdat käyttää FIRMAGONia**

Jos luulet, että et ole saanut kuukausittaista FIRMAGON-annostasi, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia tällä lääkevalmisteella. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle muodostuu ihottuma, kutinaa tai hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion oireita.

### Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

Kuumat aallot, pistoskohdan kipu ja punoitus. Pistoskohdan haittavaikutuksia esiintyy yleisimmin aloitusannoksen yhteydessä ja harvemmin ylläpitoannoksen yhteydessä.

### Yleiset (yli 1 käyttäjällä sadasta)

- pistoskohdan turvotus, kyhmy ja kovettuminen
- vilunväreet, kuume tai flunssan kaltaiset oireet injektion jälkeen
- nukkumisvaikeudet, väsymys, huimaus, päänsärky
- painonnousu, pahoinvointi, ripuli, tiettyjen maksaentsyymiarvojen suureneminen
- voimakas hikoilu (myös yöhikoilu), ihottuma
- anemia
- lihas-/luukipu ja -vaivat
- kivesten pieneneminen, miesten rintojen suureneminen, impotenssi

### Melko harvinaiset (alle 1 käyttäjällä sadasta)

- seksuaalinen haluttomuus, kiveskipu, lantion kipu, siemensyöksyn epäonnistuminen, sukupuolielinten ärsytys, rintojen kipu

- masentuneisuus, psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen
- ihon punoitus, hiustenlähtö, ihokyhmy, tunnottomuus
- allergiset reaktiot, nokkosihottuma, kutina
- ruokahalun vähentyminen, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu ja –vaivat, verensokeriarvojen kohoaminen / diabetes mellitus, kolesteroliarvojen kohoaminen, veren kalsiumarvojen muutokset, painon lasku
- verenpaineen kohoaminen, sydänrhythmin muutokset, EKG-muutokset (QT-ajan pidentyminen), epänormaalien sydämensykkeiden tuntemukset, hengenahdistus, perifeerinen (raajojen) turvotus
- lihasheikkous, lihaskrampit, nivelten turvotus/jäykkyys, osteoporoosi/osteopenia (luukato), nivelkipu
- tihtynyt virtsaamistarve, virtsapakko (tarve päästä nopeasti virtsaamaan), kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, tihtynyt virtsaamistarve yöllä, munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätysvaikeudet
- näön hämärtyminen
- heikotus pistoksen yhteydessä mukaan lukien verenpaineen alentuminen ja sydämensykkeen hidastuminen (vasovagaalinen reaktio)
- yleinen huonovointisuus

#### Harvinaiset (alle 1 käyttäjällä tuhannesta)

- kuumeinen neutropenia (hyvin pieni veren valkosolupitoisuus sekä kuume), sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta

#### Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- injektiokohdan tulehdus, paise, nekroosi

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriillesi. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. FIRMAGONin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopulloissa, ruiskuissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Tämä lääkevalmiste on stabiili 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobikontaminaation riskin vuoksi tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi on käyttö käyttäjän vastuulla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **Mitä FIRMAGON sisältää**

- Vaikuttava aine on degareliksi. Jokainen injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia määrän, joka vastaa 120 mg degareliksia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen 1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 40 mg degareliksia.
- Kuiva-aineen toinen aine on mannitoli (E421).
- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävää vettä.

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

FIRMAGON on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Liuotin on kirkas, väritön liuos.

Pakkauskoko 2 sisältää:

2 injektiopulloa kuiva-ainetta, joka sisältää 120 mg degareliksia ja 2 esitäytettyä liuotinruiskua, jotka sisältävät 3 ml liuotinta. 2 männän vartta, 2 injektiopullon adapteria ja 2 injektioneulaa.

## **Myyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

## **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  
Tel/Tél: +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**

## **Österreich**

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 68 43 449

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

### **España**

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

### **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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL  
Tel: +40 356 113 270

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

### **Slovenská republika**

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

### **Italia**

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

### **Suomi/Finland**

Ferring Lääkkeet Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 440  
info@ferring.fi

### **Κύπρος**

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

### **Sverige**

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

### **Latvija**

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

### **United Kingdom**

Ferring Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 844 931 0050  
contact2@ferring.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

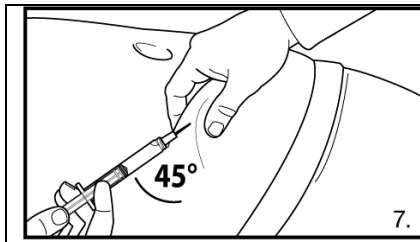
### **Käyttöohjeet**

### **HUOM.**

▪ **INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA**

Pakkaus sisältää kaksi injektiopulloa kuiva-ainetta ja kaksi esitäytettyä ruiskua liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten. Seuraavat vaiheet tulee siis toistaa kahteen kertaan.

	<p><b>1.</b> Poista adapteripakkauksen suojus. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.</p>
<p><b>2.</b> Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.</p>	
	<p><b>3.</b> Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. <b>Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.</b></p>
	<p><b>4.</b> Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. <b>Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa.</b></p> <p>Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus kestää jopa 15 minuuttia.</p>
	<p><b>5.</b> Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti.</p> <p><b>Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.</b></p>
<p><b>6.</b> Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.</p>	



**7.** Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula ihon alle **vähintään 45 asteen kulmassa.**

Injisoi hitaasti **3 ml FIRMAGON 120 mg**-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen\*.

**8.** Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

**9.** Toista käyttöönvalmistusvaiheet toista annosta varten. Valitse uusi pistoskohta **ja injisoi 3,0 ml.**

\* Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttöönvalmistustapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.