

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FIRMAGON 80 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 80 mg di degarelix (in forma di acetato). Dopo ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 20 mg di degarelix.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: Polvere da bianca a biancastra.

Solvente: Soluzione limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

FIRMAGON è un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) indicato per il trattamento di pazienti maschi adulti con tumore della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

<b>Dose iniziale</b>	<b>Dose di mantenimento - somministrazione mensile</b>
240 mg somministrati in due iniezioni sottocutanee consecutive di 120 mg ciascuna	80 mg somministrati in unica iniezione sottocutanea

La prima dose di mantenimento deve essere somministrata un mese dopo la dose iniziale.

L'effetto terapeutico di degarelix deve essere monitorato per mezzo di parametri clinici e dei livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno mostrato che la soppressione dei livelli di testosterone (T) avviene immediatamente dopo la somministrazione della dose iniziale, con livelli sierici di testosterone corrispondenti a quelli di una castrazione medica ( $T \leq 0,5$  ng/ml) nel 96% dei pazienti dopo 3 giorni e nel 100% dei pazienti dopo un mese. Il trattamento a lungo termine fino ad un anno con la dose di mantenimento ha mostrato nel 97% dei pazienti un livello di soppressione del testosterone ( $T \leq 0,5$  ng/ml) sostenuto nel tempo.

In caso di pazienti con risposta sub-ottimale, deve essere confermato che i livelli sierici di testosterone restino soppressi in modo sufficiente.

Poichè degarelix non induce innalzamenti di testosterone, non è necessario associare un antiandrogeno quale protezione verso l'innalzamento all'inizio della terapia.

#### Popolazioni speciali

*Anziani, pazienti con compromissione epatica o renale:*

Non è necessario adattare la dose negli anziani o nei pazienti con compromissione epatica o renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica o renale grave e perciò si raccomanda cautela nel loro trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Non c'è un uso specifico di FIRMAGON nei bambini e negli adolescenti nel trattamento di adulti maschi con cancro prostatico ormono-dipendente.

#### Modo di somministrazione

FIRMAGON deve essere ricostituito prima della somministrazione. Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla ricostituzione e la somministrazione.

**FIRMAGON è SOLO per uso sottocutaneo**, non somministrare per via endovenosa.

La somministrazione per via intramuscolare non è raccomandata perchè non è stata studiata.

FIRMAGON si somministra per iniezione sottocutanea nella zona addominale. Il sito di iniezione deve essere cambiato periodicamente. Le iniezioni devono essere effettuate in aree non sottoposte a pressione, ad esempio lontano da cinture o elastici e non vicino alle coste.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati nel paragrafo 6.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti sull'intervallo QT/QTc

La terapia di deprivazione androgenica a lungo termine può prolungare l'intervallo QT. Nello studio di conferma che ha messo a confronto FIRMAGON con leuprorelina sono stati effettuati elettrocardiogrammi (ECG) periodici (mensili) di controllo; con entrambe le terapie è stato osservato un intervallo QT/QTc superiore a 450 msec in circa il 20% dei pazienti e superiori a 500 msec nell'1% e 2% rispettivamente dei pazienti del gruppo degarelix e leuprorelina (vedere paragrafo 5.1).

FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con anamnesi di intervallo QT corretto al di sopra di 450 msec, in pazienti con anamnesi positiva o fattori di rischio per torsione di punta e in pazienti in terapia concomitante con farmaci che possono prolungare l'intervallo QT. Pertanto, in tali pazienti deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento con FIRMAGON (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Uno studio approfondito sul QT ha mostrato che non vi era un effetto intrinseco di degarelix sull'intervallo QT/QTc (vedere paragrafo 4.8).

#### Compromissione epatica

Pazienti con problemi epatici noti o sospetti non sono stati inclusi negli studi clinici a lungo termine con degarelix. Sono stati osservati aumenti moderati, transitori di ALT e AST, non accompagnati da aumenti di bilirubina o da sintomi clinici. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti con disordini epatici noti o sospetti durante il trattamento. La farmacocinetica di degarelix è stata studiata dopo somministrazione singola endovenosa in soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Degarelix non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale grave, perciò in tali pazienti si raccomanda cautela.

#### Ipersensibilità

Degarelix non è stato studiato in pazienti con anamnesi di asma grave non trattata, reazioni anafilattiche o orticaria grave o angioedema.

#### Variazioni della densità ossea

Nella letteratura medica sono stati riportati casi di diminuzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con GnRH agonisti. Si può supporre che lunghi periodi di soppressione dei livelli di testosterone nell'uomo possano avere effetti sulla densità ossea. La densità ossea non è stata misurata in corso di trattamento con degarelix.

#### Tolleranza al glucosio

Una riduzione della tolleranza al glucosio è stata osservata in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con GnRH agonisti. Può essere osservato lo sviluppo o l'aggravamento di diabete, pertanto i pazienti diabetici devono essere sottoposti a più frequente monitoraggio dei livelli ematici di glucosio quando siano sottoposti a terapia di deprivazione androgenica. L'effetto di degarelix sui livelli di insulina e glucosio non è stato studiato.

#### Malattie cardiovascolari

In pazienti sottoposti a trattamento di deprivazione androgenica, sono state riportate in letteratura malattie cardiovascolari quali ictus e infarto del miocardio. Pertanto, si devono tenere in considerazione tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi formali di interazione tra farmaci.

Dato che il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QTc, deve essere attentamente valutato l'uso contemporaneo di degarelix con farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc o farmaci capaci di indurre torsione di punta, ad esempio farmaci antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, , moxifloxacina, antipsicotici, ecc. (vedere paragrafo 4.4).

Degarelix non è un substrato del sistema CYP450 umano e non ha mostrato alcuna induzione o inibizione *in vitro* di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5. Perciò sono improbabili interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra farmaci legate ai citati isoenzimi.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza e allattamento

Non ci sono indicazioni per l'uso di FIRMAGON nelle donne.

#### Fertilità

FIRMAGON può inibire la fertilità maschile finché il testosterone è soppresso.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

FIRMAGON non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Fatica e senso di barcollamento sono effetti indesiderati comuni che possono influenzare la capacità di guidare o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati durante il trattamento con degarelix in studi di conferma di fase III (N=409) sono dovuti agli effetti fisiologici attesi della soppressione di testosterone, e comprendono vampate e aumento di peso (osservati nel 25% e nel 7%, rispettivamente, dei pazienti trattati per un anno), o reazioni avverse al sito di iniezione. E' stata riportata la comparsa transitoria di brividi, febbre o sintomi simil-influenzali (rispettivamente nel 3%, 2% e 1% dei pazienti) qualche ora dopo la somministrazione.

Le reazioni avverse al sito di iniezione riportate sono state soprattutto dolore ed eritema, riportati nel 28% e 17% dei pazienti, rispettivamente, sono stati riportati con minore frequenza gonfiore (6%), indurimento (4%) e formazione di noduli (3%). Questi eventi si sono verificati soprattutto con la dose iniziale mentre durante la terapia di mantenimento alla dose di 80 mg l'incidenza di questi eventi ogni 100 iniezioni è stata: 3 per dolore e <1 per eritema, gonfiore, noduli e indurimento. Gli eventi avversi riportati sono stati per la maggior parte transitori, di intensità da lieve a moderata e hanno portato a pochi casi di interruzione (<1%). Sono state riportate molto raramente reazioni gravi al sito di iniezione quali infezioni al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione o necrosi al sito di iniezione che possono richiedere trattamento chirurgico/drenaggio.

#### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati sotto riportati è definita secondo le convenzioni seguenti:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Per ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine discendente di gravità.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse riportate in 1259 pazienti trattati per un totale di 1781 pazienti in un anno (studi di fase II e III) e dalle segnalazioni post-marketing

Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rare
Disordini del sistema ematico e linfatico		Anemia*		Febbre neutropenica
Disordini del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso*	Iperglicemia/Diabete mellito, aumento del colesterolo, diminuzione di peso, diminuzione dell'appetito, variazioni del calcio ematico	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione, diminuzione della libido*	
Disordini del Sistema Nervoso		Capogiri, cefalea	Alterazioni psichiche, ipoestesia	
Disordini dell'occhio			Visione offuscata	
Disturbi cardiaci			Aritmia cardiaca (compresa fibrillazione atriale), palpitazioni, prolungamento dell'intervallo QT* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Infarto del miocardio, insufficienza cardiaca
Disordini vascolari	Vampate*		Ipertensione, reazioni vasovagali (compresa ipotensione)	

Disordini dell'apparato respiratorio, toracico e del mediastino			Dispnea	
Disordini gastrointestinali		Diarrea, nausea	Costipazione, vomito, dolore addominale, disturbi addominali, secchezza della bocca	
Disordini epatobiliari		Aumento delle transaminasi epatiche	Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina	
Disordini della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi (compresa sudorazione notturna)*, eruzione cutanea	Orticaria, noduli cutanei, alopecia, prurito, eritema	
Disordini muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa		Dolore e disturbi muscoloscheletrici	Osteoporosi/osteopenia, artralgia, debolezza muscolare, spasmi muscolari, edema/rigidità articolare	
Disordini renali e urinari			Pollachiuria, urgenza minzionale, disuria, nicturia, compromissione renale, incontinenza	
Disordini dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia*, atrofia testicolare*, disfunzione erettile*	Dolore testicolare, dolore al seno, dolore pelvico, irritazione genitale, insufficienza eiaculatoria	
Disordini generali e al sito di somministrazione	Reazioni avverse al sito di iniezione	Brividi, febbre, fatica*, sindrome simil-influenzale	Malessere, edema periferico	

\*Conseguenza fisiologica nota della soppressione di testosterone

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Variazioni dei parametri di laboratorio*

Le variazioni dei parametri di laboratorio osservate durante un anno di trattamento nello studio di conferma di fase III (N=409) sono risultate nello stesso intervallo sia nel gruppo trattato con degarelix che in quello trattato con GnRH-agonista (leuprorelina) quale farmaco di confronto. Valori marcatamente anormali (>3\*LSN) delle transaminasi epatiche (ALT, AST e GGT) sono stati osservati nel 2-6% dei pazienti con valori normali all'inizio del trattamento dopo terapia con entrambi i farmaci. Nei pazienti con valori normali prima del trattamento, sono state osservate diminuzioni marcate dei valori ematologici, ematocrito ( $\leq 0,37$ ) ed emoglobina ( $\leq 115$  g/l), rispettivamente nel 40% e 13-15% dopo trattamento con entrambi i farmaci. Non è noto in quale misura tale diminuzione dei valori ematologici sia attribuibile alla patologia sottostante oppure sia conseguenza della terapia da deprivazione androgenica. Valori marcatamente anormali di potassio ( $\geq 5,8$  mmol/l), creatinina ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) e BUN ( $\geq 10,7$  mmol/l) in pazienti con valori normali prima del trattamento, sono stati osservati rispettivamente nel 6%, 2% e 15% dei pazienti trattati con degarelix e nel 3%, 2% e 14% dei pazienti trattati con leuprorelina.

##### *Variazioni nei valori ECG*

Le variazioni delle misurazioni ECG osservate durante un anno di trattamento nello studio di conferma di fase III (N=409) sono risultate nello stesso intervallo sia nel gruppo trattato con degarelix che in quello

trattato con GnRH-agonista (leuprorelina) quale farmaco di confronto. Tre pazienti (<1%) su 409 nel gruppo degarelix e 4 (2%) su 201 nel gruppo leuprorelina 7,5 mg, hanno avuto un QTcF $\geq$ 500 msec. Dai valori basali alla fine dello studio le variazioni medie del QTcF sono state di 12,0 msec nel gruppo degarelix e di 16,7 msec nel gruppo leuprorelina.

La mancanza di effetto intrinseco di degarelix su ripolarizzazione cardiaca (QTcF), frequenza cardiaca, conduzione AV, depolarizzazione cardiaca, o sulla morfologia dell'onda T o U è stata confermata da uno studio approfondito sul QT in soggetti sani (N=80) che ricevevano un'infusione e.v. di degarelix nell'arco di 60 min, raggiungendo una C<sub>max</sub> media di 222 ng/ml, approssimativamente 3-4 volte la C<sub>max</sub> ottenuta durante il trattamento del cancro prostatico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette dopo che si verificano l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono esperienze cliniche sugli effetti di un sovradosaggio acuto di degarelix. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato e, se considerato necessario, deve essere somministrata una terapia di supporto.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Terapia endocrina, Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate; codice ATC: L02BX02

#### Meccanismo d'azione

Degarelix è un antagonista selettivo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che si lega in modo competitivo e reversibile ai recettori ipofisari per il GnRH, riducendo così rapidamente il rilascio delle gonadotropine, ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente riduzione della secrezione di testosterone (T) da parte dei testicoli. E' noto che il carcinoma prostatico è sensibile e risponde a trattamenti che rimuovono la fonte di androgeni. A differenza degli agonisti del GnRH, gli antagonisti del GnRH non inducono un incremento di LH con conseguente picco di testosterone/stimolazione del tumore e potenziale riacutizzazione sintomatica dopo l'inizio del trattamento.

Una dose singola di 240 mg di degarelix, seguita da una dose mensile di mantenimento di 80 mg, causa una rapida diminuzione delle concentrazioni di LH e FSH e, di conseguenza, di testosterone. Le concentrazioni sieriche di diidrotestosterone (DHT) diminuiscono allo stesso modo di quelle di testosterone. Degarelix è efficace nel raggiungere e mantenere la soppressione di testosterone ben al di sotto dei livelli di castrazione medica di 0,5 ng/ml. La dose mensile di mantenimento di 80 mg permette di sostenere la soppressione di testosterone nel 97% dei pazienti per almeno un anno. Non sono stati osservati micropicchi di testosterone dopo iniezioni successive alla prima durante trattamento con degarelix. I livelli mediani di testosterone dopo un anno di trattamento sono stati di 0,087 ng/ml (range interquartile 0,06-0,15) N=167.

#### Risultati dello studio di conferma di fase III

L'efficacia e la sicurezza di degarelix sono state valutate in uno studio aperto, multicentrico, randomizzato, contro farmaco attivo di controllo, a gruppi paralleli. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due regimi di dosaggio mensile di degarelix con una dose iniziale di 240 mg (40 mg/ml) seguita da una dose mensile sottocutanea di 160 mg (40 mg/ml) o di 80 mg (20 mg/ml), in confronto a una somministrazione mensile intramuscolare di 7,5 mg di leuprorelina in pazienti con tumore prostatico che richiedano terapia di deprivazione androgenica. In totale sono stati randomizzati 620 pazienti nei tre gruppi di trattamento, dei quali 504 (81%) pazienti hanno completato lo studio. Nel gruppo trattato con degarelix 240/80 mg, 41 (20%) pazienti hanno interrotto lo studio, contro 32 (16%) pazienti del gruppo trattato con leuprorelina.

Dei 610 pazienti trattati:

- 31% aveva tumore prostatico localizzato
- 29% aveva tumore prostatico localmente avanzato
- 20% aveva tumore prostatico metastatico
- 7% aveva uno stato delle metastasi non noto
- 13% erano stati trattati precedentemente con chirurgia o radiazioni o avevano aumento di PSA.

I dati demografici di base sono simili per tutti i gruppi. L'età media era 74 anni (intervallo tra 47 e 98 anni). L'obiettivo primario è stato dimostrare l'efficacia di degarelix nel raggiungere e mantenere la soppressione di testosterone al di sotto di 0,5 ng/ml nei 12 mesi di trattamento. E' stata scelta la più bassa dose efficace di mantenimento, pari a 80 mg di degarelix.

#### Raggiungimento di livelli di testosterone sierico (T) $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON è efficace nel raggiungimento rapido della soppressione di testosterone, vedere Tabella 2.

Tabella 2: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto  $T \leq 0,5$  ng/ml dopo l'inizio del trattamento.

Tempo	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Giorno 1	52%	0%
Giorno 3	96%	0%
Giorno 7	99%	1%
Giorno 14	100%	18%
Giorno 28	100%	100%

#### Evitata comparsa di innalzamenti improvvisi di testosterone

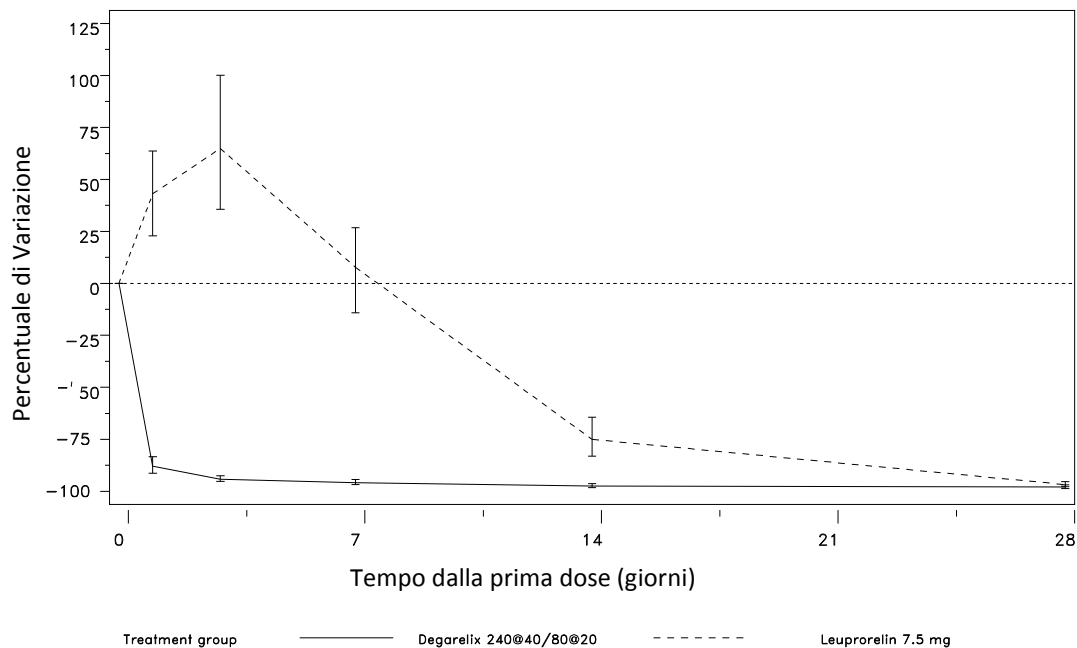
Per innalzamento improvviso si intende un superamento  $\geq 15\%$  del livello basale di testosterone nelle prime due settimane.

In nessuno dei pazienti trattati con degarelix è stato osservato un innalzamento improvviso di testosterone; si è registrata una diminuzione media di testosterone pari al 94% al giorno 3. La maggior parte dei pazienti trattati con leuprorelina ha avuto innalzamenti di testosterone, con un incremento medio dei suoi livelli del 65% al giorno 3. Queste differenze sono risultate statisticamente significative ( $p < 0,001$ ).

Figura 1: Variazione percentuale di testosterone rispetto al valore basale per gruppo di trattamento al giorno 28 (mediana con intervalli interquartile).



### Variatione percentuale di testosterone dal giorno 0 al giorno 28



L'end-point primario dello studio era il tasso di soppressione del testosterone dopo un anno di trattamento con degarelix o leuprorelina. Il beneficio clinico di degarelix in confronto a leuprorelina associata ad antiandrogeno nella fase iniziale del trattamento, non è stato dimostrato.

#### Ripristino dei livelli di testosterone

In uno studio che coinvolgeva pazienti con innalzamento del PSA dopo terapia localizzata (principalmente prostatectomia radicale e radioterapia), FIRMAGON è stato somministrato per un periodo di sette mesi seguito da un periodo di monitoraggio di sette mesi. Il tempo mediano al ripristino dei livelli di testosterone (>0,5 ng/ml, oltre i livelli di castrazione) dopo interruzione del trattamento era di 112 giorni (calcolato dall'inizio del periodo di monitoraggio, cioè 28 giorni dopo l'ultima iniezione). Il tempo mediano al raggiungimento di livelli di testosterone >1,5 ng/ml (superiore al limite inferiore del range di normalità) era di 168 giorni.

#### Efficacia a lungo termine

Nello studio è stato definito come successo terapeutico l'ottenimento di livelli di castrazione medica al giorno 28 e il mantenimento di concentrazioni di testosterone non superiori a 0,5 ng/ml in nessuno dei 364 giorni di trattamento.

Tabella 3: Probabilità cumulativa di testosterone  $\leq 0,5$  ng/ml dal giorno 28 al giorno 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
N. di pazienti responsivi	202	194
Tasso di risposta (intervalli di confidenza)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

\* Stime Kaplan Meier per gruppi

#### Ottenimento della riduzione dell'antigene prostatico specifico (PSA)

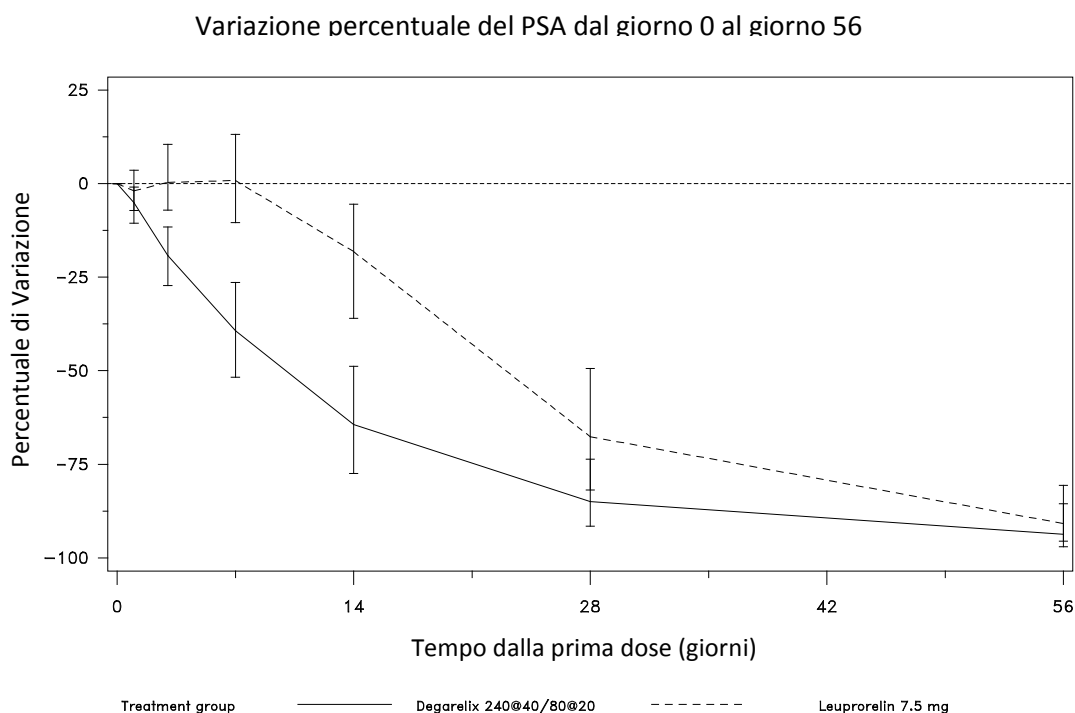
Durante lo studio clinico non sono state misurate direttamente le dimensioni del tumore ma si è avuta una risposta positiva indiretta del tumore dimostrabile come 95% di riduzione mediana di PSA con degarelix dopo 12 mesi.

La mediana dei valori di PSA nello studio al basale era:

- 19,8 ng/ml (range interquartile: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml) nel gruppo degarelix 240/80 mg

- 17,4 ng/ml (range interquartile: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml) nel gruppo trattato con leuprorelina 7,5 mg.

Figura 2: Variazioni percentuali di PSA rispetto al basale per gruppo di trattamento fino al giorno 56 (mediane con ranges interquartile).



Le differenze sono statisticamente significative ( $p < 0,001$ ) all'analisi predefinita ai giorni 14 e 28.

I livelli di antigene prostatico specifico (PSA) sono risultati ridotti del 64% dopo due settimane dalla somministrazione di degarelix, dell'85% dopo un mese e del 95% dopo tre mesi, rimanendo soppressi (approssimativamente 97%) per un periodo di trattamento di un anno.

Dal giorno 56 al giorno 364 non ci sono state differenze significative nelle percentuali di variazione rispetto ai valori basali tra degarelix e il farmaco di confronto.

#### Effetti sul volume prostatico

Tre mesi di terapia con degarelix (regime posologico 240/80 mg) determinavano una riduzione del 37% del volume prostatico misurato tramite ecografia trans-rettale in pazienti che richiedevano terapia ormonale prima della radioterapia e in pazienti candidati alla castrazione medica. La riduzione del volume prostatico era simile a quella raggiunta con goserelina più la protezione anti-androgena.

#### Effetti sugli intervalli QT/QTc

Nello studio di conferma che ha messo a confronto FIRMAGON con leuprorelina sono stati effettuati periodicamente elettrocardiogrammi di controllo. Con entrambe le terapie è stato osservato un intervallo QT/QTc superiore a 450 msec in circa il 20% dei pazienti. Dai valori basali alla fine dello studio le variazioni mediane misurate con FIRMAGON sono state di 12,0 msec e con leuprorelina di 16,7 msec.

#### Anticorpi anti-degarelix

Lo sviluppo di anticorpi anti-degarelix è stato osservato nel 10% dei pazienti dopo un anno di trattamento con FIRMAGON e nel 29% dei pazienti dopo trattamento con FIRMAGON fino a 5,5 anni. Non ci sono indicazioni che la formazione di tali anticorpi abbia influenza sull'efficacia e la sicurezza di FIRMAGON fino a 5,5 anni di trattamento.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato FIRMAGON dall'obbligo di presentare i risultati di studi in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito della somministrazione sottocutanea di 240 mg di degarelix a concentrazione di 40 mg/ml a pazienti con tumore prostatico nello studio pilota CS21, l' $AUC_{0-28 \text{ giorni}}$  è stata 635 (602-668) die\*ng/ml,  $C_{\text{max}}$  è stata 66,0 (61,0-71,0) ng/ml ed è stata raggiunta a  $T_{\text{max}}$  40 (37-42) ore. I valori medi sono stati approssimativamente 11-12 ng/ml dopo la dose iniziale e 11-16 ng/ml dopo la dose di mantenimento di 80 mg a concentrazioni di 20 mg/ml. Dopo la  $C_{\text{max}}$ , la concentrazione plasmatica di degarelix diminuisce in modo bifasico con emivita finale media ( $t_{1/2}$ ) di 29 giorni con la dose di mantenimento. La lunga emivita per somministrazione sottocutanea è conseguenza di un rilascio di degarelix molto lento dal deposito che si forma al sito di iniezione. Il comportamento farmacocinetico del farmaco è influenzato dalla sua concentrazione nella soluzione iniettabile. Pertanto, la  $C_{\text{max}}$  e la biodisponibilità tendono a diminuire con l'aumento della concentrazione della dose mentre l'emivita tende ad aumentare. Perciò non si deve utilizzare nessuna concentrazione di dose differente da quella raccomandata.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione in uomini sani anziani è di circa 1 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è stimato essere circa 90%.

### Biotrasformazione

Degarelix è soggetto alla comune degradazione peptidica durante il passaggio nel sistema epato-biliare ed è escreto principalmente come frammenti peptidici nelle feci. Non sono stati rilevati metaboliti significativi nei campioni plasmatici dopo somministrazione sottocutanea. Studi *in vitro* hanno dimostrato che degarelix non è un substrato del sistema CYP450 dell'uomo.

### Eliminazione

Negli uomini sani, circa il 20-30% di una dose singola somministrata per via endovenosa è escreta nelle urine, suggerendo che il 70-80% è escreto attraverso il sistema epato-biliare. La clearance di degarelix somministrato come dose singola endovenosa (0,864-49,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) in uomini anziani sani è risultata 35-50 ml/h/kg.

### Popolazioni speciali:

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con disfunzioni renali. Solo circa il 20-30% della dose di degarelix somministrata viene escreta in forma immodificata attraverso i reni. Un'analisi dei dati farmacocinetici di popolazione dello studio di conferma di fase III ha dimostrato che la clearance di degarelix in pazienti con compromissione renale lieve o moderata è ridotta di circa il 23%; pertanto non si raccomanda alcun adattamento di dose in tali pazienti. I dati su pazienti con compromissione renale grave sono scarsi e perciò in questi pazienti si raccomanda cautela.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Degarelix è stato valutato in uno studio di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono stati osservati segni di sovraesposizione in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani. Non sono necessari adattamenti di dosaggio in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata. Pazienti con disfunzioni epatiche gravi non sono stati studiati, pertanto si raccomanda cautela in questo gruppo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di riproduzione animale hanno mostrato che degarelix provoca infertilità negli animali maschi. Ciò a causa dell'effetto farmacologico che è reversibile.

Negli studi di tossicità sulla riproduzione nelle femmine, degarelix ha dato risultati attesi per le sue caratteristiche farmacologiche. Causa un prolungamento dose dipendente del tempo di accoppiamento e di

gravidanza, un numero ridotto di *corpora lutea*, e un aumento delle perdite pre- e post- impianto, di aborto, di morti precoci embrio/fetali, parti prematuri e durata del parto.

Studi preclinici farmacologici di sicurezza, studi di tossicità ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno mostrato rischi particolari per la specie umana. In particolare, sia gli studi *in vitro* che *in vivo* non hanno mostrato prolungamento del QT.

Non è stata osservata tossicità organo specifica in studi acuti, subacuti o cronici in ratti e scimmie, dopo somministrazione sottocutanea di degarelix. E' stata notata irritazione locale legata al farmaco quando degarelix è stato somministrato in animali per via sottocutanea ad alti dosaggi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo (E421)

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità non miscelare questo prodotto con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### Dopo ricostituzione

E' stata dimostrata stabilità chimico-fisica durante l'uso per 2 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e sigillo flip-off in alluminio contenente 80 mg di polvere per soluzione iniettabile

Siringa pre-riempita in vetro (tipo I) con pistone in elastomero, tappo e linea di marcatura a 4 ml contenente 4,2 ml di solvente

Stantuffo

Adattatore per flaconcino

Ago per iniezione (25G 0,5 x 25 mm)

#### Confezioni

FIRMAGON è disponibile in due confezionamenti:

Confezione da 1 vassoio contenente: 1 flaconcino di polvere, 1 siringa pre-riempita di solvente, 1 stantuffo, 1 adattatore per flaconcino e 1 ago.

Confezione da 3 vassoi contenente: 3 flaconcini di polvere, 3 siringhe pre-riempite di solvente, 3 stantuffi, 3 adattatori per flaconcino e 3 aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano presenti sul mercato.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

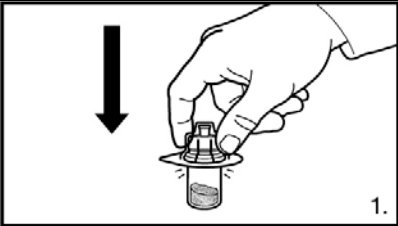
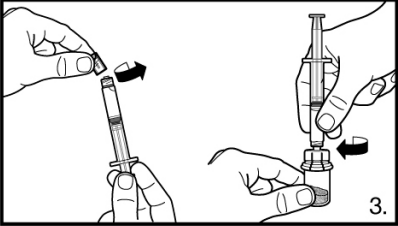
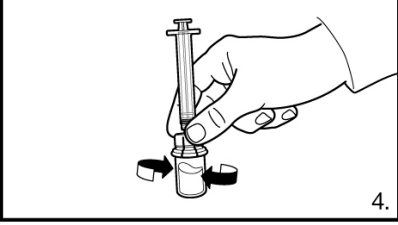
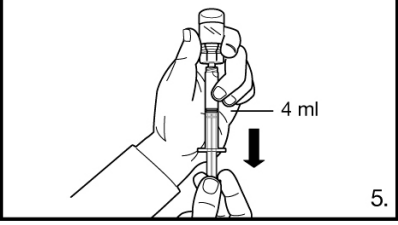
Seguire attentamente le istruzioni per la ricostituzione.

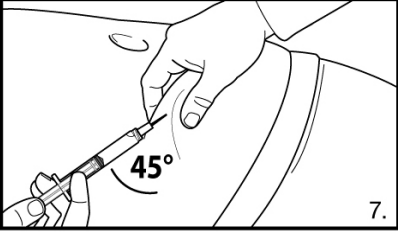
La somministrazione di concentrazioni diverse non è raccomandata poichè la formazione del deposito di gel è influenzato dalla concentrazione. La soluzione ricostituita deve essere un liquido trasparente, privo di particelle non disciolte.

### NOTA:

- **NON SCUOTERE I FLACONCINI**

La confezione contiene un flaconcino di polvere e una siringa pre-riempita di solvente che devono essere preparati per l'iniezione sottocutanea.

	<p><b>1.</b> Rimuovere la copertura della confezione dell'adattatore per flaconcino. Attaccare l'adattatore al flaconcino della polvere premendo in basso finchè la punta passa attraverso il tappo di gomma e l'adattatore scatta in posizione.</p>
	<p><b>2.</b> Preparare la siringa pre-riempita inserendo lo stantuffo</p> <p><b>3.</b> Rimuovere il tappo della siringa pre-riempita. Attaccare la siringa al flaconcino di polvere avvitandola sull'adattatore. <b>Trasferire tutto il solvente nel flaconcino di polvere.</b></p>
	<p><b>4.</b> Mantenendo la siringa inserita nell'adattatore, ruotare delicatamente finchè il liquido appare trasparente e privo di particelle o polvere non dissolta. Nel caso in cui la polvere aderisca al flaconcino al di sopra della superficie del liquido, il flaconcino può essere inclinato leggermente. <b>Evitare lo scuotimento per prevenire la formazione di schiuma.</b></p> <p>La formazione di un anello di piccole bolle d'aria sulla superficie del liquido è accettabile. La procedura di ricostituzione di solito richiede pochi minuti ma, in alcuni casi può necessitare fino a 15 minuti.</p>
	<p><b>5.</b> Capovolgere il flaconcino e aspirare fino alla linea di marcatura della siringa per iniezione.</p> <p><b>Assicurarsi sempre di aspirare il volume esatto</b> e regolare per le eventuali bolle d'aria.</p>

<p><b>6.</b> Staccare la siringa dall'adattatore e inserire l'ago per iniezione sottocutanea profonda alla siringa.</p>	
	<p><b>7.</b> Effettuare una iniezione sottocutanea profonda. Per fare ciò: afferrare la cute dell'addome, sollevare il tessuto sottocutaneo e inserire l'ago in profondità con una angolazione <b>non inferiore a 45 gradi</b>.</p> <p>Iniettare lentamente <b>4 ml di FIRMAGON 80 mg</b> immediatamente dopo la ricostituzione.</p>
<p><b>8.</b> Non devono essere praticate iniezioni in aree in cui il paziente può essere sottoposto a pressioni, ad esempio nella zona della cintura, ove ci siano fasce o vicino alle coste.</p> <p>Non iniettare direttamente in vena. Tirare indietro delicatamente il pistone della siringa per controllare se sia stato aspirato sangue. In caso ci sia sangue nella siringa, il medicinale non deve essere più usato, interrompere la procedura ed eliminare siringa e ago (ricostituire una nuova dose per il paziente).</p>	

Non sono necessarie disposizioni particolari per l'eliminazione.

**7. TITOLARE DELL'A.I.C.**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 17/02/2009  
 Data dell'ultimo rinnovo: 19/09/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG/MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FIRMAGON 120 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 120 mg di degarelix (in forma di acetato). Dopo ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 40 mg di degarelix.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: Polvere da bianca a biancastra.

Solvente: Soluzione limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

FIRMAGON è un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) indicato per il trattamento di pazienti maschi adulti con tumore della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

<b>Dose iniziale</b>	<b>Dose di mantenimento - somministrazione mensile</b>
240 mg somministrati in due iniezioni sottocutanee consecutive di 120 mg ciascuna	80 mg somministrati in unica iniezione sottocutanea

La prima dose di mantenimento deve essere somministrata un mese dopo la dose iniziale.

L'effetto terapeutico di degarelix deve essere monitorato per mezzo di parametri clinici e dei livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno mostrato che la soppressione dei livelli di testosterone (T) avviene immediatamente dopo la somministrazione della dose iniziale, con livelli sierici di testosterone corrispondenti a quelli di una castrazione medica ( $T \leq 0,5$  ng/ml) nel 96% dei pazienti dopo 3 giorni e nel 100% dei pazienti dopo un mese. Il trattamento a lungo termine fino ad un anno con la dose di mantenimento ha mostrato nel 97% dei pazienti un livello di soppressione del testosterone ( $T \leq 0,5$  ng/ml) sostenuto nel tempo.

In caso di pazienti con risposta sub-ottimale, deve essere confermato che i livelli sierici di testosterone restino soppressi in modo sufficiente.

Poichè degarelix non induce innalzamenti di testosterone, non è necessario associare un antiandrogeno quale protezione verso l'innalzamento all'inizio della terapia.

#### Popolazioni speciali

*Anziani, pazienti con compromissione epatica o renale:*

Non è necessario adattare la dose negli anziani o nei pazienti con compromissione epatica o renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica o renale grave e perciò si raccomanda cautela nel loro trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Non c'è un uso specifico di FIRMAGON nei bambini e negli adolescenti nel trattamento di adulti maschi con cancro prostatico ormono-dipendente.

#### Modo di somministrazione

FIRMAGON deve essere ricostituito prima della somministrazione. Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla ricostituzione e la somministrazione.

**FIRMAGON è SOLO per uso sottocutaneo**, non somministrare per via endovenosa.

La somministrazione per via intramuscolare non è raccomandata perché non è stata studiata.

FIRMAGON si somministra per iniezione sottocutanea nella zona addominale. Il sito di iniezione deve essere cambiato periodicamente. Le iniezioni devono essere effettuate in aree non sottoposte a pressione, ad esempio lontano da cinture o elastici e non vicino alle coste.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati nel paragrafo 6.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti sull'intervallo QT/QTc

La terapia di deprivazione androgenica a lungo termine può prolungare l'intervallo QT. Nello studio di conferma che ha messo a confronto FIRMAGON con leuprorelina sono stati effettuati elettrocardiogrammi (ECG) periodici (mensili) di controllo; con entrambe le terapie è stato osservato un intervallo QT/QTc superiore a 450 msec in circa il 20% dei pazienti e superiori a 500 msec nell'1% e 2% rispettivamente dei pazienti del gruppo degarelix e leuprorelina (vedere paragrafo 5.1).

FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con anamnesi di intervallo QT corretto al di sopra di 450 msec, in pazienti con anamnesi positiva o fattori di rischio per torsione di punta e in pazienti in terapia concomitante con farmaci che possono prolungare l'intervallo QT. Pertanto, in tali pazienti deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento con FIRMAGON (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Uno studio approfondito sul QT ha mostrato che non vi era un effetto intrinseco di degarelix sull'intervallo QT/QTc (vedere paragrafo 4.8).

#### Compromissione epatica

Pazienti con problemi epatici noti o sospetti non sono stati inclusi negli studi clinici a lungo termine con degarelix. Sono stati osservati aumenti moderati, transitori di ALT e AST, non accompagnati da aumenti di bilirubina o da sintomi clinici. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti con disordini epatici noti o sospetti durante il trattamento. La farmacocinetica di degarelix è stata studiata dopo somministrazione singola endovenosa in soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Degarelix non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale grave, perciò in tali pazienti si raccomanda cautela.

#### Ipersensibilità

Degarelix non è stato studiato in pazienti con anamnesi di asma grave non trattata, reazioni anafilattiche o orticaria grave o angioedema.



### Variazioni della densità ossea

Nella letteratura medica sono stati riportati casi di diminuzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con GnRH agonisti. Si può supporre che lunghi periodi di soppressione dei livelli di testosterone nell'uomo possano avere effetti sulla densità ossea. La densità ossea non è stata misurata in corso di trattamento con degarelix.

### Tolleranza al glucosio

Una riduzione della tolleranza al glucosio è stata osservata in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con GnRH agonisti. Può essere osservato lo sviluppo o l'aggravamento di diabete, pertanto i pazienti diabetici devono essere sottoposti a più frequente monitoraggio dei livelli ematici di glucosio quando siano sottoposti a terapia di deprivazione androgenica. L'effetto di degarelix sui livelli di insulina e glucosio non è stato studiato.

### Malattie cardiovascolari

In pazienti sottoposti a trattamento di deprivazione androgenica, sono state riportate in letteratura malattie cardiovascolari quali ictus e infarto del miocardio. Pertanto, si devono tenere in considerazione tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi formali di interazione tra farmaci.

Dato che il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QTc, deve essere attentamente valutato l'uso contemporaneo di degarelix con farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc o farmaci capaci di indurre torsione di punta, ad esempio farmaci antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, , moxifloxacina, antipsicotici, ecc. (vedere paragrafo 4.4).

Degarelix non è un substrato del sistema CYP450 umano e non ha mostrato alcuna induzione o inibizione *in vitro* di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5. Perciò sono improbabili interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra farmaci legate ai citati isoenzimi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza e allattamento

Non ci sono indicazioni per l'uso di FIRMAGON nelle donne.

### Fertilità

FIRMAGON può inibire la fertilità maschile finché il testosterone è soppresso.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

FIRMAGON non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Fatica e senso di barcollamento sono effetti indesiderati comuni che possono influenzare la capacità di guidare o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati durante il trattamento con degarelix in studi di conferma di fase III (N=409) sono dovuti agli effetti fisiologici attesi della soppressione di testosterone, e comprendono vampate e aumento di peso (osservati nel 25% e nel 7%, rispettivamente, dei pazienti trattati per un anno), o reazioni avverse al sito di iniezione. E' stata riportata la comparsa transitoria di brividi, febbre o sintomi simil-influenzali (rispettivamente nel 3%, 2% e 1% dei pazienti) qualche ora dopo la somministrazione.

Le reazioni avverse al sito di iniezione riportate sono state soprattutto dolore ed eritema, riportati nel 28% e 17% dei pazienti, rispettivamente, sono stati riportati con minore frequenza gonfiore (6%), indurimento (4%) e formazione di noduli (3%). Questi eventi si sono verificati soprattutto con la dose iniziale mentre durante la terapia di mantenimento alla dose di 80 mg l'incidenza di questi eventi ogni 100 iniezioni è stata: 3 per dolore e <1 per eritema, gonfiore, noduli e indurimento. Gli eventi avversi riportati sono stati per la maggior parte transitori, di intensità da lieve a moderata e hanno portato a pochi casi di interruzione (<1%). Sono state riportate molto raramente reazioni gravi al sito di iniezione quali infezioni al sito di iniezione, ascesso al sito di iniezione o necrosi al sito di iniezione che possono richiedere trattamento chirurgico/drenaggio.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati sotto riportati è definita secondo le convenzioni seguenti:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Per ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine discendente di gravità.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse riportate in 1259 pazienti trattati per un totale di 1781 pazienti in un anno (studi di fase II e III) e dalle segnalazioni post-marketing.

Sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari
Disordini del sistema ematico e linfatico		Anemia*		Febbre neutropenica
Disordini del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso*	Iperglicemia/Diabete mellito, aumento del colesterolo, diminuzione di peso, diminuzione dell'appetito, variazioni del calcio ematico	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione, diminuzione della libido*	
Disordini del Sistema Nervoso		Capogiri, cefalea	Alterazioni psichiche, ipoestesia	
Disordini dell'occhio			Visione offuscata	
Disturbi cardiaci			Aritmia cardiaca (compresa fibrillazione atriale), palpitazioni, prolungamento dell'intervallo QT* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Infarto del miocardio, insufficienza cardiaca

Disordini vascolari	Vampate*		Ipertensione, reazioni vasovagali (compresa ipotensione)	
Disordini dell'apparato respiratorio, toracico e del mediastino			Dispnea	
Disordini gastrointestinali		Diarrea, nausea	Costipazione, vomito, dolore addominale, disturbi addominali, secchezza della bocca	
Disordini epatobiliari		Aumento delle transaminasi epatiche	Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina	
Disordini della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi (compresa sudorazione notturna)*, eruzione cutanea	Orticaria, noduli cutanei, alopecia, prurito, eritema	
Disordini muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa		Dolore e disturbi muscoloscheletrici	Osteoporosi/osteopenia, artralgia, debolezza muscolare, spasmi muscolari, edema/rigidità articolare	
Disordini renali e urinari			Pollachiuria, urgenza minzionale, disuria, nicturia, compromissione renale, incontinenza	
Disordini dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia*, atrofia testicolare*, disfunzione erettile*	Dolore testicolare, dolore al seno, dolore pelvico, irritazione genitale, insufficienza eiaculatoria	
Disordini generali e al sito di somministrazione	Reazioni avverse al sito di iniezione	Brividi, febbre, fatica*, sindrome simil-influenzale	Malessere, edema periferico	

\*Conseguenza fisiologica nota della soppressione di testosterone

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Variazioni dei parametri di laboratorio*

Le variazioni dei parametri di laboratorio osservate durante un anno di trattamento nello studio di conferma di fase III (N=409) sono risultate nello stesso intervallo sia nel gruppo trattato con degarelix che in quello trattato con GnRH-agonista (leuprorelina) quale farmaco di confronto. Valori marcatamente anormali (>3\*LSN) delle transaminasi epatiche (ALT, AST e GGT) sono stati osservati nel 2-6% dei pazienti con

valori normali all'inizio del trattamento dopo terapia con entrambi i farmaci. Nei pazienti con valori normali prima del trattamento, sono state osservate diminuzioni marcate dei valori ematologici, ematocrito ( $\leq 0,37$ ) ed emoglobina ( $\leq 115$  g/l), rispettivamente nel 40% e 13-15% dopo trattamento con entrambi i farmaci. Non è noto in quale misura tale diminuzione dei valori ematologici sia attribuibile alla patologia sottostante oppure sia conseguenza della terapia da deprivazione androgenica. Valori marcatamente anormali di potassio ( $\geq 5,8$  mmol/l), creatinina ( $\geq 177$   $\mu$ mol/l) e BUN ( $\geq 10,7$  mmol/l) in pazienti con valori normali prima del trattamento, sono stati osservati rispettivamente nel 6%, 2% e 15% dei pazienti trattati con degarelix e nel 3%, 2% e 14% dei pazienti trattati con leuprorelina.

#### *Variazioni nei valori ECG*

Le variazioni delle misurazioni ECG osservate durante un anno di trattamento nello studio di conferma di fase III (N=409) sono risultate nello stesso intervallo sia nel gruppo trattato con degarelix che in quello trattato con GnRH-agonista (leuprorelina) quale farmaco di confronto. Tre pazienti (<1%) su 409 nel gruppo degarelix e 4 (2%) su 201 nel gruppo leuprorelina 7,5 mg, hanno avuto un QTcF $\geq 500$  msec. Dai valori basali alla fine dello studio le variazioni medie del QTcF sono state di 12,0 msec nel gruppo degarelix e di 16,7 msec nel gruppo leuprorelina.

La mancanza di effetto intrinseco di degarelix su ripolarizzazione cardiaca (QTcF), frequenza cardiaca, conduzione AV, depolarizzazione cardiaca, o sulla morfologia dell'onda T o U è stata confermata da uno studio approfondito sul QT in soggetti sani (N=80) che ricevevano un'infusione e.v. di degarelix nell'arco di 60 min, raggiungendo una C<sub>max</sub> media di 222 ng/ml, approssimativamente 3-4 volte la C<sub>max</sub> ottenuta durante il trattamento del cancro prostatico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono esperienze cliniche sugli effetti di un sovradosaggio acuto di degarelix. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato e, se considerato necessario, deve essere somministrata una terapia di supporto.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Terapia endocrina, Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate; codice ATC: L02BX02

#### Meccanismo d'azione

Degarelix è un antagonista selettivo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che si lega in modo competitivo e reversibile ai recettori ipofisari per il GnRH, riducendo così rapidamente il rilascio delle gonadotropine, ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente riduzione della secrezione di testosterone (T) da parte dei testicoli. E' noto che il carcinoma prostatico è sensibile e risponde a trattamenti che rimuovono la fonte di androgeni. A differenza degli agonisti del GnRH, gli antagonisti del GnRH non inducono un incremento di LH con conseguente picco di testosterone/stimolazione del tumore e potenziale riacutizzazione sintomatica dopo l'inizio del trattamento.

Una dose singola di 240 mg di degarelix, seguita da una dose mensile di mantenimento di 80 mg, causa una rapida diminuzione delle concentrazioni di LH e FSH e, di conseguenza, di testosterone. Le concentrazioni sieriche di diidrotestosterone (DHT) diminuiscono allo stesso modo di quelle di testosterone. Degarelix è efficace nel raggiungere e mantenere la soppressione di testosterone ben al di sotto dei livelli di castrazione medica di 0,5 ng/ml. La dose mensile di mantenimento di 80 mg permette di sostenere la soppressione di testosterone nel 97% dei pazienti per almeno un anno. Non sono stati osservati micropicchi di testosterone

dopo iniezioni successive alla prima durante trattamento con degarelix. I livelli mediani di testosterone dopo un anno di trattamento sono stati di 0,087 ng/ml (range interquartile 0,06-0,15) N=167.

### Risultati dello studio di conferma di fase III

L'efficacia e la sicurezza di degarelix sono state valutate in uno studio aperto, multicentrico, randomizzato, contro farmaco attivo di controllo, a gruppi paralleli. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due regimi di dosaggio mensile di degarelix con una dose iniziale di 240 mg (40 mg/ml) seguita da una dose mensile sottocutanea di 160 mg (40 mg/ml) o di 80 mg (20 mg/ml), in confronto a una somministrazione mensile intramuscolare di 7,5 mg di leuprorelina in pazienti con tumore prostatico che richiedano terapia di deprivazione androgenica. In totale sono stati randomizzati 620 pazienti nei tre gruppi di trattamento, dei quali 504 (81%) pazienti hanno completato lo studio. Nel gruppo trattato con degarelix 240/80 mg, 41 (20%) pazienti hanno interrotto lo studio, contro 32 (16%) pazienti del gruppo trattato con leuprorelina.

Dei 610 pazienti trattati:

- 31% aveva tumore prostatico localizzato
- 29% aveva tumore prostatico localmente avanzato
- 20% aveva tumore prostatico metastatico
- 7% aveva uno stato delle metastasi non noto
- 13% erano stati trattati precedentemente con chirurgia o radiazioni o avevano aumento di PSA

I dati demografici di base sono simili per tutti i gruppi. L'età media era 74 anni (intervallo tra 47 e 98 anni). L'obiettivo primario è stato dimostrare l'efficacia di degarelix nel raggiungere e mantenere la soppressione di testosterone al di sotto di 0,5 ng/ml nei 12 mesi di trattamento. E' stata scelta la più bassa dose efficace di mantenimento, pari a 80 mg di degarelix.

### Raggiungimento di livelli di testosterone sierico (T) $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON è efficace nel raggiungimento rapido della soppressione di testosterone, vedere Tabella 2.

Tabella 2: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto  $T \leq 0,5$  ng/ml dopo l'inizio del trattamento.

Tempo	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Giorno 1	52%	0%
Giorno 3	96%	0%
Giorno 7	99%	1%
Giorno 14	100%	18%
Giorno 28	100%	100%

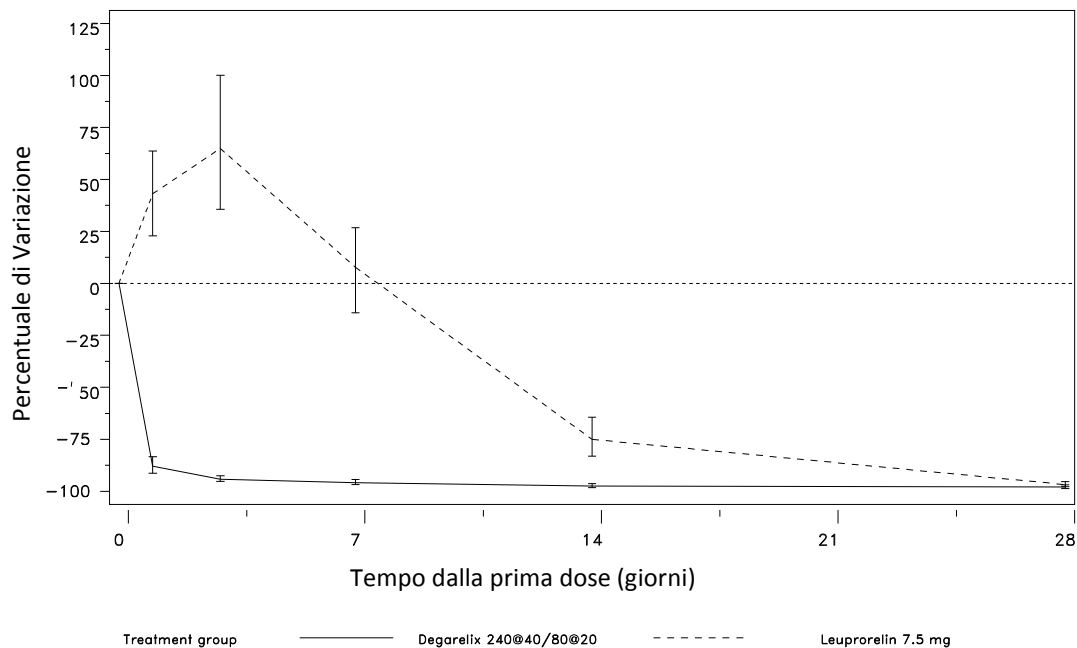
### Evitata comparsa di innalzamenti improvvisi di testosterone

Per innalzamento improvviso si intende un superamento  $\geq 15\%$  del livello basale di testosterone nelle prime due settimane.

In nessuno dei pazienti trattati con degarelix è stato osservato un innalzamento improvviso di testosterone; si è registrata una diminuzione media di testosterone pari al 94% al giorno 3. La maggior parte dei pazienti trattati con leuprorelina ha avuto innalzamenti di testosterone, con un incremento medio dei suoi livelli del 65% al giorno 3. Queste differenze sono risultate statisticamente significative ( $p < 0,001$ ).

Figura 1: Variazione percentuale di testosterone rispetto al valore basale per gruppo di trattamento al giorno 28 (mediana con intervalli interquartile).

### Variatione percentuale di testosterone dal giorno 0 al giorno 28



L'end-point primario dello studio era il tasso di soppressione del testosterone dopo un anno di trattamento con degarelix o leuprorelina. Il beneficio clinico di degarelix in confronto a leuprorelina associata ad antiandrogeno nella fase iniziale del trattamento, non è stato dimostrato.

#### Ripristino dei livelli di testosterone

In uno studio che coinvolgeva pazienti con innalzamento del PSA dopo terapia localizzata (principalmente prostatectomia radicale e radioterapia), FIRMAGON è stato somministrato per un periodo di sette mesi seguito da un periodo di monitoraggio di sette mesi. Il tempo mediano al ripristino dei livelli di testosterone (>0,5 ng/ml, oltre i livelli di castrazione) dopo interruzione del trattamento era di 112 giorni (calcolato dall'inizio del periodo di monitoraggio, cioè 28 giorni dopo l'ultima iniezione). Il tempo mediano al raggiungimento di livelli di testosterone >1,5 ng/ml (superiore al limite inferiore del range di normalità) era di 168 giorni.

#### Efficacia a lungo termine

Nello studio è stato definito come successo terapeutico l'ottenimento di livelli di castrazione medica al giorno 28 e il mantenimento di concentrazioni di testosterone non superiori a 0,5 ng/ml in nessuno dei 364 giorni di trattamento.

Tabella 3: Probabilità cumulativa di testosterone  $\leq 0,5$  ng/ml dal giorno 28 al giorno 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
N. di pazienti responsivi	202	194
Tasso di risposta (intervalli di confidenza)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

\* Stime Kaplan Meier per gruppi

#### Obtentione della riduzione dell'antigene prostatico specifico (PSA)

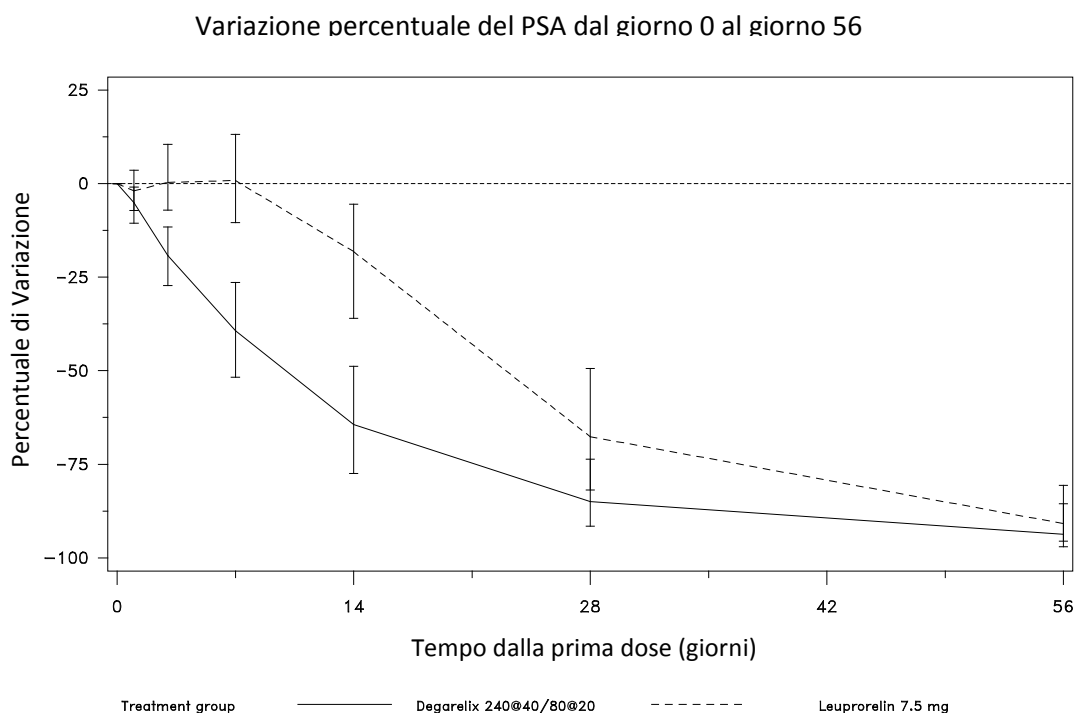
Durante lo studio clinico non sono state misurate direttamente le dimensioni del tumore ma si è avuta una risposta positiva indiretta del tumore dimostrabile come 95% di riduzione mediana di PSA con degarelix dopo 12 mesi.

La mediana dei valori di PSA nello studio al basale era:

- 19,8 ng/ml (range interquartile: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml) nel gruppo degarelix 240/80 mg

- 17,4 ng/ml (range interquartile: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml) nel gruppo trattato con leuprorelina 7,5 mg.

Figura 2: Variazioni percentuali di PSA rispetto al basale per gruppo di trattamento fino al giorno 56 (mediane con ranges interquartile).



Le differenze sono statisticamente significative ( $p < 0,001$ ) all'analisi predefinita ai giorni 14 e 28.

I livelli di antigene prostatico specifico (PSA) sono risultati ridotti del 64% dopo due settimane dalla somministrazione di degarelix, dell'85% dopo un mese e del 95% dopo tre mesi, rimanendo soppressi (approssimativamente 97%) per un periodo di trattamento di un anno.

Dal giorno 56 al giorno 364 non ci sono state differenze significative nelle percentuali di variazione rispetto ai valori basali tra degarelix e il farmaco di confronto.

#### Effetti sul volume prostatico

Tre mesi di terapia con degarelix (regime posologico 240/80 mg) determinavano una riduzione del 37% del volume prostatico misurato tramite ecografia trans-rettale in pazienti che richiedevano terapia ormonale prima della radioterapia e in pazienti candidati alla castrazione medica. La riduzione del volume prostatico era simile a quella raggiunta con goserelina più la protezione anti-androgena.

#### Effetti sugli intervalli QT/QTc

Nello studio di conferma che ha messo a confronto FIRMAGON con leuprorelina sono stati effettuati periodicamente elettrocardiogrammi di controllo. Con entrambe le terapie è stato osservato un intervallo QT/QTc superiore a 450 msec in circa il 20% dei pazienti. Dai valori basali alla fine dello studio le variazioni mediane misurate con FIRMAGON sono state di 12,0 msec e con leuprorelina di 16,7 msec.

#### Anticorpi anti-degarelix

Lo sviluppo di anticorpi anti-degarelix è stato osservato nel 10% dei pazienti dopo un anno di trattamento con FIRMAGON e nel 29% dei pazienti dopo trattamento con FIRMAGON fino a 5,5 anni. Non ci sono indicazioni che la formazione di tali anticorpi abbia influenza sull'efficacia e la sicurezza di FIRMAGON fino a 5,5 anni di trattamento.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato FIRMAGON dall'obbligo di presentare i risultati di studi in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito della somministrazione sottocutanea di 240 mg di degarelix a concentrazione di 40 mg/ml a pazienti con tumore prostatico nello studio pilota CS21, l' $AUC_{0-28 \text{ giorni}}$  è stata 635 (602-668) die\*ng/ml,  $C_{\text{max}}$  è stata 66,0 (61,0-71,0) ng/ml ed è stata raggiunta a  $T_{\text{max}}$  40 (37-42) ore. I valori medi sono stati approssimativamente 11-12 ng/ml dopo la dose iniziale e 11-16 ng/ml dopo la dose di mantenimento di 80 mg a concentrazioni di 20 mg/ml. Dopo  $C_{\text{max}}$  la concentrazione plasmatica di degarelix diminuisce in modo bifasico con emivita finale media ( $t_{1/2}$ ) di circa 29 giorni con la dose di mantenimento. La lunga emivita per somministrazione sottocutanea è conseguenza di un rilascio di degarelix molto lento dal deposito che si forma al sito di iniezione. Il comportamento farmacocinetico del farmaco è influenzato dalla sua concentrazione nella soluzione iniettabile. Pertanto, la  $C_{\text{max}}$  e la biodisponibilità tendono a diminuire con l'aumento della concentrazione della dose mentre l'emivita tende ad aumentare. Perciò non si deve utilizzare nessuna concentrazione di dose differente da quella raccomandata.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione in uomini sani anziani è di circa 1 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è stimato essere circa 90%.

### Biotrasformazione

Degarelix è soggetto alla comune degradazione peptidica durante il passaggio nel sistema epato-biliare ed è escreto principalmente come frammenti peptidici nelle feci. Non sono stati rilevati metaboliti significativi nei campioni plasmatici dopo somministrazione sottocutanea. Studi *in vitro* hanno dimostrato che degarelix non è un substrato del sistema CYP450 dell'uomo.

### Eliminazione

Negli uomini sani, circa il 20-30% di una dose singola somministrata per via endovenosa è escreta nelle urine, suggerendo che il 70-80% è escreto attraverso il sistema epato-biliare. La clearance di degarelix somministrato come dose singola endovenosa (0,864-49,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) in uomini anziani sani è risultata 35-50 ml/h/kg.

### Popolazioni speciali:

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con disfunzioni renali. Solo circa il 20-30% della dose di degarelix somministrata viene escreta in forma immodificata attraverso i reni. Un'analisi dei dati farmacocinetici di popolazione dello studio di conferma di fase III ha dimostrato che la clearance di degarelix in pazienti con compromissione renale lieve o moderata è ridotta di circa il 23%; pertanto non si raccomanda alcun adattamento di dose in tali pazienti. I dati su pazienti con compromissione renale grave sono scarsi e perciò in questi pazienti si raccomanda cautela.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Degarelix è stato valutato in uno studio di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono stati osservati segni di sovraesposizione in pazienti con disfunzione epatica rispetto ai soggetti sani. Non sono necessari adattamenti di dosaggio in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata. Pazienti con disfunzioni epatiche gravi non sono stati studiati, pertanto si raccomanda cautela in questo gruppo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di riproduzione animale hanno mostrato che degarelix provoca infertilità negli animali maschi. Ciò a causa dell'effetto farmacologico che è reversibile.

Negli studi di tossicità sulla riproduzione nelle femmine, degarelix ha dato risultati attesi per le sue caratteristiche farmacologiche. Causa un prolungamento dose dipendente del tempo di accoppiamento e di



gravidanza, un numero ridotto di *corpora lutea*, e un aumento delle perdite pre- e post- impianto, di aborto, di morti precoci embrio/fetali, parti prematuri e durata del parto.

Studi preclinici farmacologici di sicurezza, studi di tossicità ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno mostrato rischi particolari per la specie umana. In particolare, sia gli studi *in vitro* che *in vivo* non hanno mostrato prolungamento del QT.

Non è stata osservata tossicità organo specifica in studi acuti, subacuti o cronici in ratti e scimmie, dopo somministrazione sottocutanea di degarelix. E' stata notata irritazione locale legata al farmaco quando degarelix è stato somministrato in animali per via sottocutanea ad alti dosaggi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo (E421)

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità non miscelare questo prodotto con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### Dopo ricostituzione

E' stata dimostrata stabilità chimico-fisica durante l'uso per 2 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini in vetro (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e sigillo flip-off in alluminio contenenti 120 mg di polvere per soluzione iniettabile

Siringhe pre-riempite in vetro (tipo I) con pistone in elastomero, tappo e linea di marcatura a 3 ml contenenti 3 ml di solvente

Stantuffi

Adattatori per flaconcino

Aghi per iniezione (25G 0,5 x 25 mm)

#### Confezione

Confezione da 2 vassoi contenente: 2 flaconcini di polvere, 2 siringhe pre-riempite di solvente, 2 stantuffi, 2 adattatori per flaconcino e 2 aghi.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

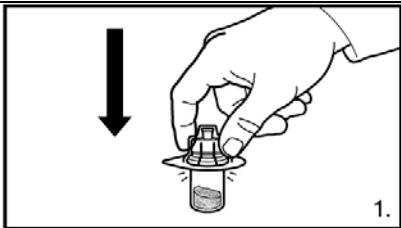
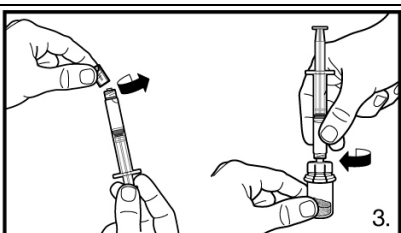
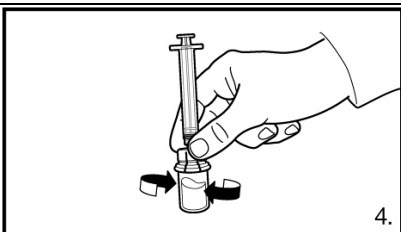
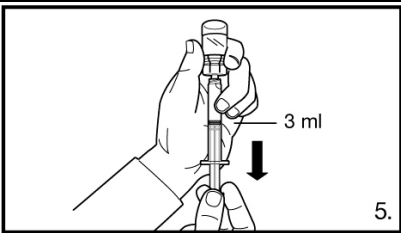
Seguire attentamente le istruzioni per la ricostituzione.

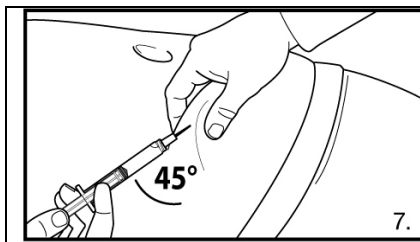
La somministrazione di concentrazioni diverse non è raccomandata poiché la formazione del deposito di gel è influenzata dalla concentrazione. La soluzione ricostituita deve essere un liquido trasparente, privo di particelle non disciolte.

**NOTA:**

- **NON SCUOTERE I FLACONCINI**

La confezione contiene due flaconcini di polvere e due siringhe pre-riempite di solvente che devono essere preparati per l'iniezione sottocutanea. Perciò la procedura sottoriportata deve essere ripetuta una seconda volta.

	<p><b>1.</b> Rimuovere la copertura della confezione dell'adattatore per flaconcino. Attaccare gli adattatori al flaconcino della polvere premendo in basso finché la punta passa attraverso il tappo di gomma e l'adattatore scatta in posizione.</p>
	<p><b>2.</b> Preparare la siringa pre-riempita inserendo lo stantuffo</p> <p><b>3.</b> Rimuovere il tappo della siringa pre-riempita. Attaccare la siringa al flaconcino di polvere avvitandola sull'adattatore. <b>Trasferire tutto il solvente nel flaconcino di polvere.</b></p>
	<p><b>4.</b> Mantenendo la siringa inserita nell'adattatore, ruotare delicatamente finché il liquido appare trasparente e privo di particelle o polvere non dissolta. Nel caso in cui la polvere aderisca al flaconcino al di sopra della superficie del liquido, il flaconcino può essere inclinato leggermente. <b>Evitare lo scuotimento per prevenire la formazione di schiuma.</b></p> <p>La formazione di un anello di piccole bolle d'aria sulla superficie del liquido è accettabile. La procedura di ricostituzione di solito richiede pochi minuti ma, in alcuni casi, può necessitare fino a 15 minuti.</p>
	<p><b>5.</b> Capovolgere il flaconcino e aspirare fino alla linea di marcatura della siringa per iniezione.</p> <p><b>Assicurarsi sempre di aspirare il volume esatto e regolare per le eventuali bolle d'aria.</b></p>
<p><b>6.</b> Staccare la siringa dall'adattatore e inserire l'ago per iniezione sottocutanea profonda alla siringa.</p>	



**7.** Effettuare una iniezione sottocutanea profonda. Per fare ciò: afferrare la cute dell'addome, sollevare il tessuto sottocutaneo e inserire l'ago in profondità con una angolazione **non inferiore a 45 gradi**.

Iniettare lentamente **3 ml di FIRMAGON 120 mg** immediatamente dopo la ricostituzione.

**8.** Non devono essere praticate iniezioni in aree in cui il paziente può essere sottoposto a pressioni, ad esempio nella zona della cintura, ove ci siano fasce o vicino alle coste.

Non iniettare direttamente in vena. Tirare indietro delicatamente il pistone della siringa per controllare se sia stato aspirato sangue. In caso ci sia sangue nella siringa, il medicinale non deve essere più usato, interrompere la procedura ed eliminare siringa e ago (ricostituire una nuova dose per il paziente).

**9.** Ripetere la procedura di ricostituzione per la seconda dose. Scegliere un sito di iniezione differente e **iniettare 3 ml**.

Non sono necessarie disposizioni particolari per l'eliminazione.

#### **7. TITOLARE DELL'A.I.C.**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/504/002

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 17/02/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 19/09/2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG/MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Germany

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quarter, par.7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un programma educativo e lo metterà in atto a livello nazionale per assicurare che prima di dar luogo alla prescrizione tutti i medici ricevano un pacchetto informativo comprensivo di:

- Materiale educativo
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), foglio illustrativo ed etichettatura.

### **Elementi indispensabili da inserire nel materiale educativo**

- Posologia
- Istruzioni per la somministrazione
- Informazioni sulla formazione del gel depot e possibili reazioni al sito di iniezione

- Informazioni sui rischi noti e potenziali.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO per FIRMAGON 80 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FIRMAGON 80 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
degarelix

### **2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 80 mg di degarelix (sottoforma di acetato). Dopo ricostituzione ogni ml di soluzione contiene 20 mg di degarelix.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo (E421), acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

#### **Confezione da 1 vassoio contenente**

1 flaconcino con 80 mg di degarelix (polvere)  
1 siringa pre-riempita con 4,2 ml di solvente  
1 stantuffo  
1 adattatore per flaconcino  
1 ago per iniezione

#### **Confezione da 3 vassoi contenente**

3 flaconcini con 80 mg di degarelix (polvere)  
3 siringhe pre-riempite con 4,2 ml di solvente  
3 stantuffi  
3 adattatori per flaconcino  
3 x 1 aghi per iniezione

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.  
Solo per uso sottocutaneo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MATERIALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/504/001 Confezione da 1 vassoio  
EU/1/08/504/003 Confezione da 3 vassoi

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per il non inserimento del braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO FIRMAGON 80 mg polvere per soluzione iniettabile**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

FIRMAGON 80 mg polvere per iniezione  
degarelix  
Solo uso s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

80 mg

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE 4.2 ml acqua per preparazioni iniettabili**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per FIRMAGON

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

4.2 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO per FIRMAGON 120 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FIRMAGON 120 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
degarelix

### **2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 120 mg di degarelix (sottoforma di acetato). Dopo ricostituzione ogni ml di soluzione contiene 40 mg di degarelix.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo (E421), acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Confezione da 2 vassoi contenente

2 flaconcini con 120 mg di degarelix (polvere)

2 siringhe pre-riempite con 3 ml di solvente

2 stantuffi

2 adattatori per flaconcino

2 aghi per iniezione

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Solo per uso sottocutaneo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLAPORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MATERIALE, SE NECESSARIO,**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/504/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per il non inserimento del braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO di FIRMAGON 120 mg polvere per soluzione iniettabile**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

FIRMAGON 120 mg polvere per iniezione  
degarelix  
Solo uso s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

120 mg

**6. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRE-RIEMPITA DI SOLVENTE 3 ml acqua per preparazioni iniettabili**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per FIRMAGON

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

3 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **FIRMAGON 80 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Degarelix

#### **Legga attentamente il foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è FIRMAGON e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare FIRMAGON
3. Come usare FIRMAGON
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FIRMAGON
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è FIRMAGON e a che cosa serve**

FIRMAGON contiene degarelix.

Degarelix è un bloccante ormonale prodotto per sintesi chimica usato nel trattamento del cancro della prostata in pazienti maschi adulti. Degarelix imita un ormone naturale (ormone di rilascio delle gonadotropine, GnRH) e blocca direttamente il suo effetto. Facendo ciò, degarelix riduce immediatamente il livello dell'ormone maschile testosterone che stimola il cancro della prostata.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare FIRMAGON**

##### **Non usi FIRMAGON**

- Se è allergico a degarelix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

##### **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico se si trova nelle seguenti condizioni:

- Soffre di qualsiasi problema cardiovascolare o del ritmo cardiaco (aritmia) o sta usando medicinali per trattare tale problema. I problemi al ritmo cardiaco possono aggravarsi con l'uso di FIRMAGON.
- Soffre di diabete mellito. Si può verificare un peggioramento o la comparsa di diabete. Se è diabetico, deve essere sottoposto più frequentemente alla misurazione del glucosio nel sangue.
- Soffre di problemi al fegato. Potrebbe aver bisogno di controllare la funzionalità del fegato.
- Soffre di malattie ai reni. L'uso di FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con gravi malattie dei reni.
- Soffre di osteoporosi o di qualsiasi altra condizione che influisce sulla robustezza delle sue ossa. Livelli di testosterone ridotti possono causare una riduzione del calcio nelle ossa (assottigliamento delle ossa).
- Soffre di ipersensibilità grave. L'uso di FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con reazioni di ipersensibilità gravi.

##### **Bambini e adolescenti**

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti.

##### **Altri medicinali e FIRMAGON**

FIRMAGON potrebbe interferire con alcuni medicinali usati per i problemi di ritmo cardiaco (ad es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o con altri farmaci che possono influire sul ritmo cardiaco (ad es. metadone (usato per il sollievo del dolore e come parte di cure di disintossicazione da dipendenza da droghe), , moxifloxacin (un antibiotico), antipsicotici).

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

### **Per chi svolge attività sportiva**

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Senso di fatica e capogiri sono effetti indesiderati comuni che possono alterare la capacità di guidare e di usare macchinari. Questi effetti possono essere dovuti al trattamento o alla malattia stessa.

## **3. Come usare FIRMAGON**

Solitamente questo medicinale deve essere somministrato da parte di un medico o di un infermiere.

La dose iniziale raccomandata è di due iniezioni consecutive da 120 mg. Di seguito le sarà effettuata una iniezione da 80 mg al mese. Il liquido iniettato forma un gel che rilascia degarelix per un periodo di un mese.

FIRMAGON deve essere iniettato SOLO sotto la cute (via sottocutanea). FIRMAGON NON deve essere iniettato in un vaso sanguigno (endovena). Si devono usare precauzioni per evitare iniezioni accidentali in vena. Il punto di iniezione deve essere variato all'interno della zona addominale.

### **Se dimentica di usare FIRMAGON**

Se pensa di aver dimenticato la sua dose mensile di FIRMAGON, informi il medico. Se ha altre domande per l'uso di questo medicinale, chiedi al medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi a questo farmaco sono rare. Si rivolga con urgenza al medico se sviluppa una eruzione cutanea grave, prurito o respiro corto o difficoltoso. Questi possono essere sintomi di una reazione allergica grave.

### Molto comuni (possono interessare più di 1 utilizzatore su 10)

Vampate, dolore e arrossamento al punto di iniezione. Effetti indesiderati al sito di iniezione sono più comuni con la dose iniziale e meno comuni con la dose di mantenimento.

### Comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10)

- tumefazione, noduli e indurimento al sito di iniezione
- brividi, febbre o sindrome simil-influenzale dopo l'iniezione
- disturbi del sonno, stanchezza, capogiri, mal di testa
- aumento di peso, nausea, diarrea, livelli elevati di alcuni enzimi del fegato
- sudorazione eccessiva (comprese sudate notturne), eruzione cutanea
- anemia
- dolore e disturbi muscoloscheletrici
- riduzione del volume testicolare, rigonfiamento del seno, impotenza.

#### Non comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100)

- perdita del desiderio sessuale, dolore ai testicoli, dolore pelvico, insufficienza eiaculatoria, irritazione genitale, dolore al seno
- depressione, alterazioni psichiche
- arrossamento cutaneo, perdita di capelli, noduli cutanei, torpore
- reazioni allergiche, orticaria, prurito
- diminuzione dell'appetito, costipazione, vomito, secchezza della bocca, dolori e disturbi addominali, aumento degli zuccheri nel sangue/diabete mellito, aumento del colesterolo, variazioni del calcio nel sangue, diminuzione di peso
- aumento della pressione sanguigna, variazioni del ritmo cardiaco, variazioni dell'ECG (prolungamento dell'intervallo QT), sensazione di battito cardiaco anomalo, dispnea, edema periferico
- debolezza muscolare, spasmi muscolari, gonfiore/rigidità articolare, osteoporosi/osteopenia, dolore articolare
- bisogno frequente di urinare, urgenza di urinare, difficoltà o dolore ad urinare, minzione notturna, compromissione renale, incontinenza
- visione offuscata
- fastidio al sito di iniezione compresi diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (reazione vasovagale)
- malessere

#### Rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1000)

- Neutropenia febbrile (numero di globuli bianchi molto basso in combinazione con febbre) attacco cardiaco, insufficienza cardiaca.

#### Molto rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10.000)

- Infezione, ascesso e necrosi al sito di iniezione

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare FIRMAGON**

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini, sulle siringhe e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

#### Dopo ricostituzione

Questo medicinale è stabile per 2 ore a 25°C.

A causa del rischio di contaminazione microbica, questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'uso di questo medicinale è responsabilità dell'utilizzatore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene FIRMAGON**

- La sostanza attiva è degarelix. Ogni flaconcino contiene 80 mg di degarelix (sottoforma di acetato). Dopo ricostituzione 1 ml della soluzione ricostituita contiene 20 mg di degarelix.

- L'altro ingrediente della polvere è mannitolo (E421).
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

### **Come appare e cosa contiene la scatola di FIRMAGON**

FIRMAGON è polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere ha un aspetto da bianco a biancastro. Il solvente è una soluzione limpida, incolore.

FIRMAGON è disponibile in due confezioni.

#### Confezione da 1 vassoio contenente:

1 flaconcino di polvere contenente 80 mg di degarelix e 1 siringa pre-riempita contenente 4,2 ml di solvente, 1 stantuffo, 1 adattatore per flaconcino e 1 ago per iniezione.

#### Confezione da 3 vassoi contenente:

3 flaconcini di polvere contenenti 80 mg di degarelix e 3 siringhe pre-riempite contenenti 4,2 ml di solvente, 3 stantuffi, 3 adattatori per flaconcino e 3 aghi per iniezione.

Non tutte le confezioni potrebbero essere in vendita.

### **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

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

### **Produttore**

Ferring GmbH  
 Wittland 11  
 D-24109 Kiel  
 Germany

Per ogni informazione relativa a questo medicinale contattare il rappresentante locale del titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

#### **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 Lægemedler A/S  
 Tlf: +45 88 16 88 17

#### **Malta**

E.J. Busuttil Ltd.  
 Tel: +356 21447184

info@ejbusutil.com

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 68 43 449

### **España**

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

### **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  
Tālrs: +371 674 50497  
centralpharma@centralpharma.lv

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

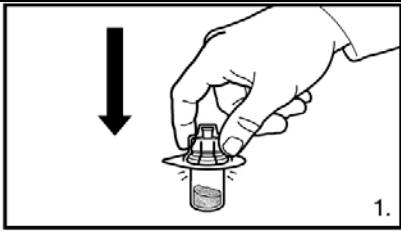
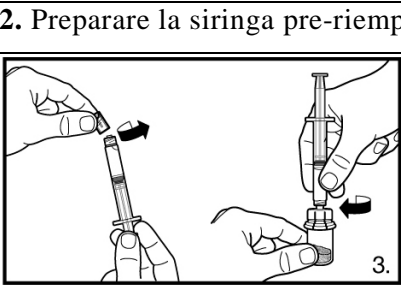
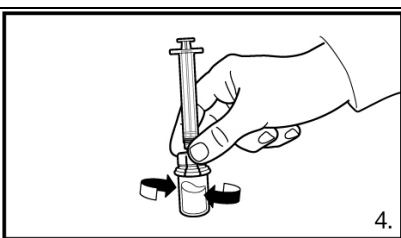

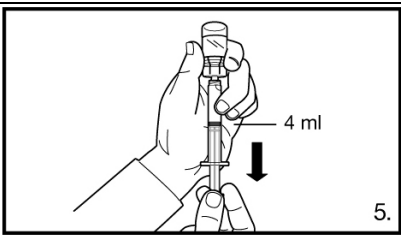
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### Istruzioni per un uso corretto

#### NOTA:

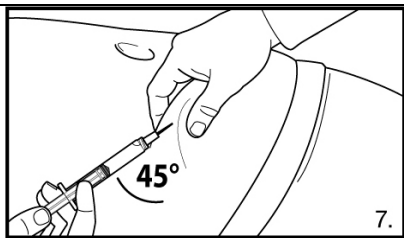
- **NON SCUOTERE I FLACONCINI**

La confezione contiene un flaconcino di polvere e una siringa pre-riempita di solvente che devono essere preparati per l'iniezione sottocutanea.

 <p>1.</p>	<p><b>1.</b> Rimuovere la copertura della confezione dell'adattatore per flaconcino. Attaccare l'adattatore al flaconcino della polvere premendo in basso finché la punta passa attraverso il tappo di gomma e l'adattatore scatta in posizione.</p>
 <p>3.</p>	<p><b>2.</b> Preparare la siringa pre-riempita inserendo lo stantuffo</p> <p><b>3.</b> Rimuovere il tappo della siringa pre-riempita. Attaccare la siringa al flaconcino di polvere avvitandola sull'adattatore. <b>Trasferire tutto il solvente nel flaconcino di polvere.</b></p>
 <p>4.</p>	<p><b>4.</b> Mantenendo la siringa inserita nell'adattatore, ruotare delicatamente finché il liquido appare trasparente e privo di particelle o polvere non dissolta. Nel caso in cui la polvere aderisca al flaconcino al di sopra della superficie del liquido, il flaconcino può essere inclinato leggermente. <b>Evitare lo scuotimento per prevenire la formazione di schiuma.</b></p>
 <p>4 ml</p> <p>5.</p>	<p>La formazione di un anello di piccole bolle d'aria sulla superficie del liquido è accettabile. La procedura di ricostituzione di solito richiede pochi minuti ma, in alcuni casi, può necessitare fino a 15 minuti.</p> <p><b>5.</b> Capovolgere il flaconcino e aspirare fino alla linea di marcatura della siringa per iniezione.</p>
 <p>4 ml</p> <p>5.</p>	<p><b>Assicurarsi sempre di aspirare il volume esatto e regolare per le eventuali bolle.</b></p>



**6.** Staccare la siringa dall'adattatore e inserire l'ago per iniezione sottocutanea profonda alla siringa.



**7.** Effettuare una iniezione sottocutanea profonda. Per fare ciò: afferrare la cute dell'addome, sollevare il tessuto sottocutaneo e inserire l'ago in profondità con una angolazione **non inferiore a 45 gradi**.

Iniettare lentamente **4 ml di FIRMAGON 80 mg** immediatamente dopo la ricostituzione.\*

**8.** Non devono essere praticate iniezioni in aree nelle quali il paziente può essere esposto a pressioni, ad esempio nella zona della cintura, ove ci siano fasce o vicino alle coste.

Non iniettare direttamente in vena. Tirare indietro delicatamente il pistone della siringa per controllare se sia stato aspirato sangue. In caso ci sia sangue nella siringa, il medicinale non deve essere più usato, interrompere la procedura ed eliminare siringa e ago (ricostituire una nuova dose per il paziente).

\* E' stata dimostrata stabilità chimico-fisica durante l'uso per 2 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### FIRMAGON 120 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Degarelix

**Legga attentamente il foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è FIRMAGON e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare FIRMAGON
3. Come usare FIRMAGON
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FIRMAGON
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è FIRMAGON e a che cosa serve**

FIRMAGON contiene degarelix.

Degarelix è un bloccante ormonale prodotto per sintesi chimica usato nel trattamento del cancro della prostata in pazienti maschi adulti. Degarelix imita un ormone naturale (ormone di rilascio delle gonadotropine, GnRH) e blocca direttamente il suo effetto. Facendo ciò, degarelix riduce immediatamente il livello dell'ormone maschile testosterone che stimola il cancro della prostata.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare FIRMAGON**

##### **Non usi FIRMAGON**

- Se è allergico a degarelix o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

##### **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico se si trova nelle seguenti condizioni:

- Soffre di qualsiasi problema cardiovascolare o del ritmo cardiaco (aritmia) o sta usando medicinali per trattare tale problema. I problemi al ritmo cardiaco possono aggravarsi con l'uso di FIRMAGON.
- Soffre di diabete mellito. Si può verificare un peggioramento o la comparsa di diabete. Se è diabetico, deve essere sottoposto più frequentemente alla misurazione del glucosio nel sangue.
- Soffre di problemi al fegato. Potrebbe aver bisogno di controllare la funzionalità del fegato.
- Soffre di malattie ai reni. L'uso di FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con gravi malattie dei reni.
- Soffre di osteoporosi o di qualsiasi altra condizione che influisce sulla robustezza delle sue ossa. Livelli di testosterone ridotti possono causare una riduzione del calcio nelle ossa (assottigliamento delle ossa).
- Soffre di ipersensibilità grave. L'uso di FIRMAGON non è stato studiato in pazienti con reazioni di ipersensibilità gravi.

##### **Bambini e adolescenti**

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti.

## **Altri medicinali e FIRMAGON**

FIRMAGON potrebbe interferire con alcuni medicinali usati per i problemi di ritmo cardiaco (ad es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o con altri farmaci che possono influire sul ritmo cardiaco (ad es. metadone (usato per il sollievo del dolore e come parte di cure di disintossicazione da dipendenza da droghe), , moxifloxacin (un antibiotico), antipsicotici).

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

### **Per chi svolge attività sportiva**

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Senso di fatica e capogiri sono effetti indesiderati comuni che possono alterare la capacità di guidare e di usare macchinari. Questi effetti possono essere dovuti al trattamento o alla malattia stessa.

### **3. Come usare FIRMAGON**

Solitamente questo medicinale deve essere somministrato da parte di un medico o di un infermiere.

La dose iniziale raccomandata è di due iniezioni consecutive da 120 mg. Di seguito vi sarà effettuata una iniezione da 80 mg al mese. Il liquido iniettato forma un gel che rilascia degarelix per un periodo di un mese.

FIRMAGON deve essere iniettato SOLO sotto la cute (via sottocutanea). FIRMAGON NON deve essere iniettato in un vaso sanguigno (endovena). Si devono usare precauzioni per evitare iniezioni accidentali in vena. Il punto di iniezione deve essere variato all'interno della zona addominale.

### **Se dimentica di usare FIRMAGON**

Se pensa di aver dimenticato la sua dose mensile di FIRMAGON, informi il medico. Se ha altre domande per l'uso di questo medicinale, chieda al medico.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi a questo farmaco sono rare. Si rivolga con urgenza al medico se sviluppa una eruzione cutanea grave, prurito o respiro corto o difficoltoso. Questi possono essere sintomi di una reazione allergica grave.

#### Molto comuni (possono interessare più di 1 utilizzatore su 10)

Vampate, dolore e arrossamento al punto di iniezione. Effetti collaterali al sito di iniezione sono più comuni con la dose iniziale e meno comuni con la dose di mantenimento.

#### Comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10)

- tumefazione, noduli e indurimento al sito di iniezione
- brividi, febbre o sindrome simil-influenzale dopo l'iniezione
- disturbi del sonno, stanchezza, capogiri, mal di testa
- aumento di peso, nausea, diarrea, livelli elevati di alcuni enzimi del fegato
- sudorazione eccessiva (comprese sudate notturne), eruzione cutanea

- anemia
- dolore e disturbi muscoloscheletrici
- riduzione del volume testicolare, rigonfiamento del seno, impotenza.

**Non comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100)**

- perdita del desiderio sessuale, dolore ai testicoli, dolore pelvico, insufficienza eiaculatoria, irritazione genitale, dolore alle mammelle
- depressione, alterazioni psichiche
- arrossamento cutaneo, perdita di capelli, noduli cutanei, torpore
- reazioni allergiche, orticaria, prurito
- diminuzione dell'appetito, costipazione, vomito, secchezza della bocca, dolori e disturbi addominali, aumento degli zuccheri nel sangue/diabete mellito, aumento del colesterolo, variazioni del calcio nel sangue, diminuzione di peso
- aumento della pressione sanguigna, variazioni del ritmo cardiaco, variazioni dell'ECG (prolungamento dell'intervallo QT), sensazione di battito cardiaco anomalo, dispnea, edema periferico
- debolezza muscolare, spasmi muscolari, gonfiore/rigidità articolare, osteoporosi/osteopenia, dolore articolare
- bisogno frequente di urinare, urgenza di urinare, difficoltà o dolore ad urinare, minzione notturna, compromissione renale, incontinenza
- visione offuscata
- fastidio al sito di iniezione compresi diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (reazione vasovagale)
- malessere.

**Rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1000)**

- Neutropenia febbrile (numero di globuli bianchi molto basso in combinazione con febbre) attacco cardiaco, insufficienza cardiaca.

**Molto rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10.000)**

- Infezione, ascesso e necrosi al sito di iniezione

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare FIRMAGON**

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini, sulle siringhe e sulla scatola.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

**Dopo ricostituzione**

Questo medicinale è stabile per 2 ore a 25°C.

A causa del rischio di contaminazione microbica, questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'uso di questo medicinale è responsabilità dell'utilizzatore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

## **Cosa contiene FIRMAGON**

- La sostanza attiva è degarelix. Ogni flaconcino contiene 120 mg di degarelix (sottoforma di acetato). Dopo ricostituzione 1 ml della soluzione ricostituita contiene 40 mg di degarelix.
- L'altro ingrediente della polvere è mannitolo (E421).
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

## **Come appare e cosa contiene la scatola di FIRMAGON**

FIRMAGON è polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere ha un aspetto da bianco a biancastro. Il solvente è una soluzione limpida, incolore.

### La confezione da 2 vassoi contiene:

2 flaconcini di polvere contenenti 120 mg di degarelix e 2 siringhe pre-riempite contenenti 3 ml di solvente, 2 stantuffi, 2 adattatori per flaconcino e 2 aghi per iniezione.

## **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

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

## **Produttore**

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Germany

Per ogni informazione relativa a questo medicinale contattare il rappresentante locale del titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

### **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 Lægemedler A/S  
Tlf: +45 88 16 88 17

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Ferring Arzneimittel GmbH

### **Nederland**

Ferring B.V.

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 68 43 449

#### **España**

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

#### **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

Tel: +31 235680300  
infoNL@ferring.com

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

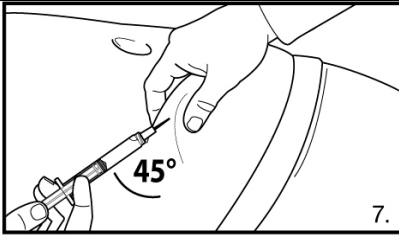
### Istruzioni per un uso corretto

#### NOTA:

- **NON SCUOTERE I FLACONCINI**

La confezione contiene due flaconcini di polvere e due siringhe pre-riempite di solvente che devono essere preparati per l'iniezione sottocutanea. Perciò la procedura sottoriportata deve essere ripetuta una seconda volta.

	<p><b>1.</b> Rimuovere la copertura della confezione dell'adattatore per flaconcino. Attaccare l'adattatore al flaconcino della polvere premendo in basso finchè la punta passa attraverso il tappo di gomma e l'adattatore scatta in posizione.</p>
	<p><b>2.</b> Preparare la siringa pre-riempita inserendo lo stantuffo.</p> <p><b>3.</b> Rimuovere il tappo della siringa pre-riempita. Attaccare la siringa al flaconcino di polvere avvitandola sull'adattatore. <b>Trasferire tutto il solvente nel flaconcino di polvere.</b></p>
	<p><b>4.</b> Mantenendo la siringa inserita nell'adattatore, ruotare delicatamente finchè il liquido appare trasparente e privo di particelle o polvere non dissolta. Nel caso in cui la polvere aderisca al flaconcino al di sopra della superficie del liquido, il flaconcino può essere inclinato leggermente.</p> <p><b>Evitare lo scuotimento per prevenire la formazione di schiuma.</b></p>
	<p><b>5.</b> Capovolgere il flaconcino e aspirare fino alla linea di marcatura della siringa per iniezione.</p> <p><b>Assicurarsi sempre di aspirare il volume esatto e regolare per le eventuali bolle d'aria.</b></p>
<p><b>6.</b> Staccare la siringa dall'adattatore e inserire l'ago per iniezione sottocutanea profonda alla siringa.</p>	



**7.** Effettuare una iniezione sottocutanea profonda. Per fare ciò: afferrare la cute dell'addome, sollevare il tessuto sottocutaneo e inserire l'ago in profondità con una angolazione **non inferiore a 45 gradi**.

Iniettare lentamente **3 ml di FIRMAGON 120 mg** immediatamente dopo la ricostituzione.\*

**8.** Non devono essere praticate iniezioni in aree in cui il paziente può essere esposto a pressioni, ad esempio nella zona della cintura, ove ci siano fasce o vicino alle coste.

Non iniettare direttamente in vena. Tirare indietro delicatamente il pistone della siringa per controllare se sia stato aspirato sangue. In caso ci sia sangue nella siringa, il medicinale non deve essere più usato, interrompere la procedura ed eliminare siringa e ago (ricostituire una nuova dose per il paziente).

**9.** Ripetere la procedura di ricostituzione per la seconda dose. Scegliere un sito di iniezione differente e **iniettare 3 ml**.

\* E' stata dimostrata stabilità chimico-fisica durante l'uso per 2 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.