

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Firmagon[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 80 mg/4 mL

INN: degareliks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 80 mg degareliksa (u obliku acetata). Nakon rastvaranja, svaki mililitar sadrži 20 mg degareliksa.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: beo do skoro beo prašak u obliku kolača.

Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Firmagon je antagonist gonadotropin oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotrophin releasing hormone* - GnRH). Indikovano je za lečenje odraslih muškaraca sa uznapredovalim, hormonski zavisnim karcinomom prostate.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Početna doza	Doza održavanja – mesečna doza
240 mg primenjeno u dve uzastopne supkutane injekcije od po 120 mg	80 mg primenjeno jednom supkutanom injekcijom

Prvu dozu održavanja treba dati mesec dana posle inicijalne doze.

Terapijski efekat degareliksa treba pratiti na osnovu kliničkih parametara i prostate specifičnog antigena (engl. *prostate specific antigen* - PSA) u serumu. Kliničke studije su pokazale da se supresija testosterona (T) javlja odmah po primeni početne doze, tako da kod 96% pacijenata koncentracije testosterona u plazmi odgovaraju koncentracijama kod medicinske kastracije ($T \leq 0,5$ nanograma/mL) posle tri dana, a kod 100% pacijenata posle mesec dana.

Dugotrajno lečenje dozom održavanja u trajanju do godinu dana pokazuje da 97% pacijenata ima ravnomernu supresiju testosterona ($T \leq 0,5$ nanograma/mL).

U slučaju suboptimalnog kliničkog odgovora pacijenta, treba potvrditi da su serumske koncentracije testosterona dovoljno suprimirane.

Pošto degareliks ne izaziva naglo lučenje testosterona nije potrebno dodavati anti-androgene kao dodatnu zaštitu od takvog lučenja na početku terapije.

Specijalne populacije pacijenata

Stariji pacijenti ili pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega:

Nema potrebe za prilagođavanje doze kod starijih ili pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (videti odeljak 5.2). Primena leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitivana i zbog toga je potreban oprez kod primene leka (vidi odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih indikacija za upotrebu leka Firmagon dece i adolescenata, jer je lek namenjen za lečenje odraslih pacijenata muškog pola sa uznapredovalim hormonski zavisnim karcinomom prostate.

Način primene

Firmagon se mora rekonstituisati pre primene. Uputstvo za rekonstituciju i primenu leka pogledajte u odeljku 6.6.

Lek se primenjuje SAMO supkutano, ne sme se primeniti intravenski.

Intramuskularna primena se ne preporučuje jer nije ispitana.

Firmagon se primenjuje kao supkutana injekcija u predelu abdomena. Kao i kod drugih lekova primenjenih supkutanim injekcijom, mesto primene injekcije treba periodično menjati. Injekcije treba davati u delove tela koji neće biti izložen pritiscima, npr. dalje od mesta gde se vezuje kaiš, dalje od pojasa i ne blizu rebara.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstvo na QT/QTc interval

Dugotrajna terapija androgenom deprivacijom može produžiti QT interval. U konfirmativnoj studiji koja je poredila Firmagon i leuprorelin, rađeni su periodični (mesečni) EKG snimci; oba leka su pokazala QT/QTc interval koji prelazi 450 milisekunde kod otprilike 20% pacijenata i 500 milisekunde kod 1% pacijenata na degareliksu i 2% na leuporelinu (videti odeljak 5.1).

Firmagon nije ispitivan kod pacijenata sa istorijom korigovanog QT intervala preko 450 milisekunde, kod pacijenata sa istorijom ili rizikom za *torsades de pointes* i kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju lekove koji mogu da produže QT interval. Zbog toga kod ovih pacijenata, odnos koristi i rizika prilikom primene leka Firmagon treba da bude potpuno ispitano (vidi 4.5 i 4.8).

Detaljna ispitivanja QT intervala su pokazala da nema intrinzičnog dejstva degareliksa na QT/QC interval (vidi 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa poznatim ili suspektim oštećenjem jetre nisu uključeni u dugotrajne kliničke studije sa degareliksom. Zabeležena su blaga, prolazna povećanja vrednosti ALT i AST koja nisu bila praćena porastom bilirubina ili kliničkim simptomima. Kod pacijenata sa poznatim ili potencijalnim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se da se u toku terapije prati funkcija jetre. Farmakokinetika degareliksa je ispitivana posle jedne intravenske primene kod osoba sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (vidi odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Degareliks nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i zato je potreban oprez.

Preosetljivost

Degareliks nije ispitivan kod pacijenata sa teškom nelečenom astmom, anafilaktičkim reakcijama ili teškom urtikarijom ili angioedemom u istoriji bolesti.

Promene gustine kostiju

U medicinskoj literaturi je zabeležena smanjena gustina kostiju kod muškaraca koji su imali orhiektomiju ili koji su upotrebljavali agoniste GnRH. Može se očekivati da će duži period supresije testosterona kod muškaraca imati uticaj na gustinu kostiju. Gustina kostiju nije bila merena tokom lečenja degareliksom.

Tolerancije glukoze

Smanjenje tolerancije glukoze je zapaženo kod muškaraca koji su imali orhiektomiju ili koji su upotrebljavali agoniste GnRH. Može doći do razvoja ili pogoršanja dijabetesa; zato je kod pacijenata sa dijabetesom potrebna češća kontrola glukoze u krvi prilikom androgene deprivacije. Dejstvo degareliksa na insulin i nivo glukoze nije ispitivan.

Kardiovaskularna oboljenja

Kardiovaskularne bolesti, kao što su moždani udar i infarkt miokarda, zabeleženi su u medicinskoj literaturi kod pacijenata na terapiji androgenom deprivacijom. Stoga treba uzeti u obzir sve kardiovaskularne faktore rizika.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađena formalna ispitivanja interakcije lekova sa degareliksom.

S obzirom da terapija androgenom deprivacijom može produžiti QTc interval, potrebno je pažljivo proceniti potrebu za istovremenu primenu degareliksa sa lekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval ili lekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (na primer amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidi odeljak 4.4).

Degareliks nije supstrat za humani CYP450 sistem i nije pokazano da indukuje ili inhibira CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 u velikoj meri u *in vitro* uslovima. Zbog toga, klinički značajne farmakokinetičke interakcije lekova koji se metabolišu pomoću ovih izoenzimima nisu verovatne.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Ne postoji relevantna indikacija za upotrebu leka Firmagon kod žena.

Plodnost:

Firmagon može inhibirati plodnost kod muškaraca sve dok traje supresija testosterona.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Firmagon nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Malaksalost i vrtoglavica su česta neželjena dejstva koja mogu uticati na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjena dejstva tokom terapije degareliksom u konfirmativnoj kliničkoj studiji faze III (N = 409) bila su zbog očekivanog fiziološkog efekta supresije testosterona, uključujući napade crvenila i povećanje telesne mase (25% i 7%, pacijenata koji su primali terapiju jednu godinu) ili neželjene reakcije na mestu primene. Prolazna drhtavica, groznica ili oboljenje slično gripu zabeleženi su 1 h posle primene leka (kod 3%, 2% i 1% pacijenata).

Neželjene reakcije na mestu primene su uglavnom bile bol i eritem kod 28% odnosno 17% pacijenata, manje često je zabeležen otok (6%), induracije (4%) i noduli (3%). Ovi događaji su se javili prvenstveno sa primenom početne doze, dok je tokom terapije održavanja sa 80 mg, učestalost ovih događaja na 100 injekcija bila: 3 za bol i <1 za eritem, otok, nodule i induracije. Prijavljeni događaji su uglavnom prolaznog karaktera, blagog do umerenog intenziteta i doveli su do vrlo retkog prekida terapije (<1%). Ozbiljne neželjene reakcije na mestu primene, poput infekcije, apscesa ili nekroze mesta primene, koje bi mogle zahtevati hirurško lečenje ili drenažu su prijavljivane veoma retko.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava navedenih u nastavku je definisana korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10000$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su predstavljena od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tabela 1: Učestalost neželjenih reakcija kod 1259 pacijenata lečenih ukupno 1781 pacijent/godina (faza II i III kliničke studije) i nakon stavljanja leka u promet.

MedDRA Sistem klasifikacije organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija*		Neutropenijska groznica
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost	Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećanje telesne mase*	Hiperglikemija/Dijabetes melitus, povećanje holesterola, sniženje telesne mase, smanjenje apetita, promene u koncentraciji kalcijuma u krvi	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija	Depresija, smanjenje libida*	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, glavobolja	Mentalni poremećaj, hipoestezija	
Poremećaji oka			Zamagljenje vida	
Kardiološki poremećaji			Srčane aritmije (uključujući atrijalnu fibrilaciju), palpitacije, produženje QT intervala* (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Infarkt miokarda, zastoje srca
Vaskularni poremećaji	Navale vrućine*		Hipertenzija, vazovagalne reakcije (uključujući hipotenziju)	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja	

Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja, nauzeja	Konstipacija, povraćanje, abdominalni bol, abdominalna nelagodnost, suva usta	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećan nivo transaminaza jetre	Povećan nivo bilirubina, povećan nivo alkalne fosfataze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza (uključujući noćno preznojavanje)*, osip	Urtikarija, noduli na koži, alopecija, pruritus, eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićno-koštani bol i nelagodnost	Osteoporoza/osteopenija, artralgiya, mišićna slabost, grčevi mišića, oticanje i ukočenost zglobova	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Učestalo mokrenje (polakiurija), nagon ka hitnom mokrenju, dizurija, noćno mokrenje, oštećenje funkcije bubrega, inkontinencija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Ginekomastija*, atrofija testisa*, erektilna disfunkcija*	Bol u testisima, bolne dojke, pelvični bol, genitalna iritacija, poremećaj ejakulacije	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Neželjena dejstva na mestu primene injekcije	Drhtavica, pireksija, malaksalost*, oboljenje slično gripu	Malaksalost, periferni edem	

* Poznate fiziološke posledice supresije testosterona

Opis odabranih neželjenih reakcija

Promene laboratorijskih parametara

Promene laboratorijskih vrednosti koje su zabeležene tokom jedne godine lečenja u konfirmativnoj studiji III faze (N = 409) bile su u istom opsegu za degareliks i GnRH agonist - (leuprorelin) koji se koristio kao komparator. Posle primene oba leka, izrazito abnormalne ($> 3^* \text{ ULN}$) vrednosti transaminaza jetre (ALT, AST i GGT) zabeležene su kod 2-6% pacijenata sa normalnim vrednostima pre lečenja. Posle terapije sa oba leka, značajno smanjenje hematoloških vrednosti, hematokrita ($\leq 0,37$) i hemoglobina ($\leq 115 \text{ g/L}$) je zabeležen kod 40% odnosno 13-15% pacijenata koji su pre terapije imali normalne vrednosti. Nije poznato koliko je ovakvo smanjenje hematoloških vrednosti posledica karcinoma prostate, a u kojoj meri je to posledica terapije androgenom deprivacijom. Izrazito abnormalne vrednosti kalijuma ($\geq 5,8 \text{ milimola/L}$), kreatinina ($\geq 177 \text{ mikromola/L}$) i BUN ($\geq 10,7 \text{ milimola/L}$) su zabeležene kod pacijenata sa normalnim vrednostima pre započinjanja terapije, i to kod 6%, 2% i 15% pacijenata lečenih degareliksom i 3%, 2% i 14% pacijenata lečenih leuprorelinom.

Promene u EKG-u

Promene u EKG-u koje su zabeležene tokom jedne godine lečenja u konfirmativnoj kliničkoj studiji faze III (N = 409), bile su u istom opsegu za degareliks i GnRH agonist - leuprorelin, koji se koristio kao komparator. Tri (<1%) od 409 pacijenata u degareliks grupi i četiri (2%) od 201 pacijenata u leuprorelin

7,5 mg grupi, imala su QTcF \geq 500 milisekunde. U poređenju sa vrednostima na početku studije, srednja vrednost promene za degareliks je iznosila 12,0 milisekunde, a za leuprorelin 16,7 milisekunde.

Nedostatak intrinzičnog delovanja degareliksa na srčanu repolarizaciju (QTcF), srčanu frekvenciju, AV provodljivost, srčanu depolarizaciju ili morfologiju T ili U talasa potvrđeno je u detaljnom ispitivanju QT intervala na zdravim ispitanicima (N=80) koji su primili *i.v.* infuziju degareliksa tokom 60 minuta i kod kojih je dostignuta srednja vrednost C_{max} od 222 nanograma/mL, što je približno 3 do 4 puta više od vrednosti C_{max} postignute tokom lečenja karcinoma prostate.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema kliničkog iskustva sa efektima akutnog predoziranja lekom degareliks. U slučaju predoziranja pacijenta treba pratiti i primeniti, ako je potrebno odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Endokrinološka terapija. Ostali hormonski antagonisti i srodni lekovi.

ATC šifra: L02BX02

Mehanizam dejstva

Degareliks je selektivni antagonist gonadotropin oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotrophin releasing hormone* - GnRH) koji se kompetitivno i reverzibilno vezuje za GnRH receptore hipofize, čime se naglo smanjuje oslobađanje gonadotropina, luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone* - LH) i folikulostimulirajućeg hormona (engl. *follicle stimulating hormone* - FSH), što dovodi do smanjenja sekrecije testosterona (T) u testisima. Poznato je da je karcinom prostate osetljiv na androgene i reaguje na terapiju kojom se uklanja izvor androgena. Za razliku od GnRH agonista, GnRH antagonisti ne indukuju sekreciju LH sa posledičnim izlučivanjem testosterona/stimulacijom tumora i potencijalno simptomatsko pogoršanje posle započinjanja lečenja.

Pojedinačna doza od 240 mg degareliksa, posle koje sledi mesečna doza održavanja od 80 mg, izaziva ubrzano smanjenje koncentracije LH, FSH i posledično testosterona. Koncentracija dihidrotestosterona (DHT) u plazmi se smanjuje na sličan način kao i testosteron.

Degareliks je efikasan u postizanju i održavanju supresije testosterona ispod nivoa medicinske kastracije od 0,5 nanograma/mL. Mesečna doza održavanja od 80 mg je kod 97% pacijenata dovela do održive supresije testosterona, za najmanje godinu dana. Nisu uočeni nagli manji porasti nivoa testosterona nakon ponovne injekcije tokom lečenja degareliksom. Medijana vrednosti testosterona posle godinu dana lečenja iznosi 0,087 nanograma/mL (0,06-0,15 interkvartilni opseg) N = 167.

Rezultati konfirmativne kliničke studije III faze

Efikasnost i bezbednost degareliksa procenjivana je u otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj, kliničkoj studiji, paralelnih grupa, kontrolisanoj aktivnim komparatorom. U studiji je ispitivana efikasnost i bezbednost dva različita mesečna režima doziranja: početna doza od 240 mg (40 mg/mL), praćeno mesečnim supkutanim dozama od 160 mg (40 mg/mL) ili od 80 mg (20 mg/mL), u poređenju sa mesečnom intramuskularnom primenom 7,5 mg leuprorelina kod pacijenata sa karcinomom prostate, kod kojih je bila potrebna terapija androgenom deprivacijom. Ukupno 620 pacijenata je randomizovano u jednu od tri terapijske grupe, od kojih je 504 (81%) završilo studiju. U grupi pacijenata koji su primali degareliks 240/80 mg 41 (20%) pacijent je prekinuo studiju, u poređenju sa 32 (16%) pacijenta u leuprorelin grupi.

Od 610 lečenih pacijenata

- 31% je imalo lokalizovani karcinom prostate
- 29% je imalo lokalno uznapredovali karcinom prostate
- 20% je imalo metastatski karcinom prostate
- 7% je nepoznatog metastatskog statusa
- 13% je imalo prethodnu hiruršku intervenciju ili zračenje i porast PSA

Osnovni demografski podaci su bili slični u grupama. Medijana starosti je bila 74 godine (raspon 47 do 98 godina). Primarni cilj je bio da se pokaže da je degareliks efikasan u odnosu na postizanje i održavanje supresije testosterona ispod 0,5 nanograma/mL tokom 12 meseci lečenja.

Izabrana je najniža efikasna doza održavanja od 80 mg degareliksa.

Postizanje koncentracije testosterona u serumu (T) <0,5 nanograma/mL

Firmagon je efikasan u postizanju brze supresije testosterona, vidi tabelu 2.

Tabela 2: Procenat pacijenata koji su postigli $T \leq 0,5$ nanograma/mL nakon početka lečenja.

Vreme	Degareliks 240/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Dan 1	52%	0%
Dan 3	96%	0%
Dan 7	99%	1%
Dan 14	100%	18%
Dan 28	100%	100%

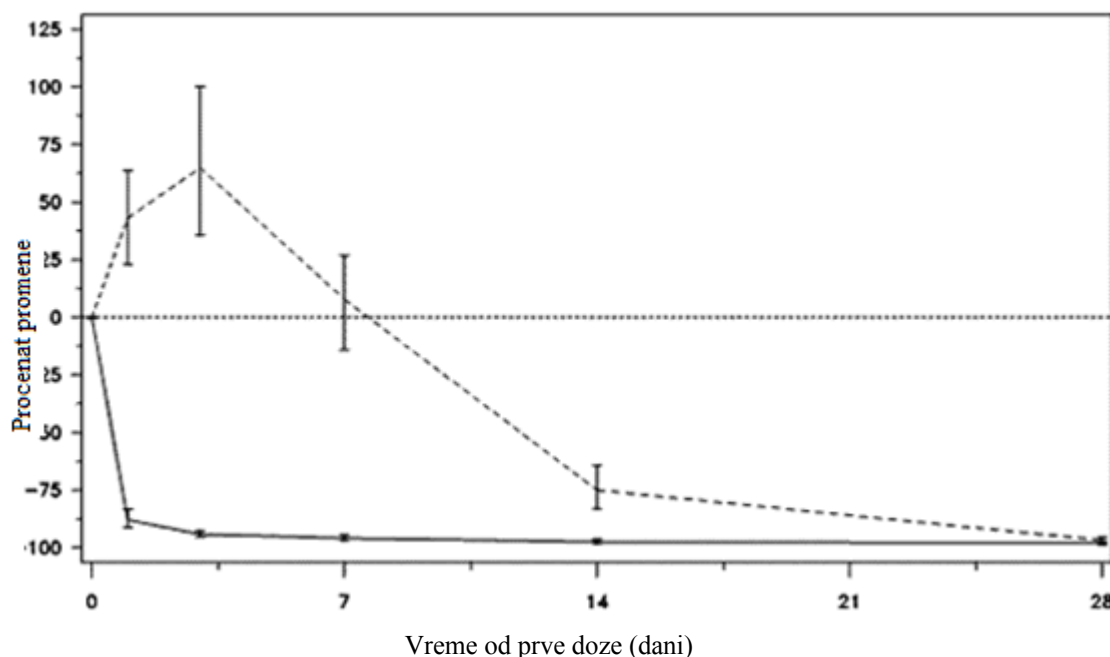
Izbegavanje naglog porasta testosterona

Nagli porast testosterona (talas) je definisan kao porast koncentracije testosterona preko osnovnih vrednosti za 15%, u prve 2 nedelje.

Nijedan od pacijenata lečenih degareliksom nije imao talas naglog porasta testosterona; došlo je do prosečnog smanjenja testosterona za 94% trećeg dana. Većina pacijenata lečenih leuprorelinom je imala porast koncentracije testosterona (talas), došlo je prosečnog povećanja testosterona za 65% trećeg dana. Razlika je bila statistički značajna ($p < 0,001$).

Slika 1: Procenat promena koncentracije testosterona u odnosu na početak terapije do 28 dana (medijana vrednost sa interkvartalnim opsezima).

Procenat promene testosterona od 0 do 28 dana



Terapijska grupa _____ Degarelik 240@40/80@20 -----Leuprorelin 7,5 mg

Primarni cilj studije je bio stepen supresije testosterona posle jedne godine terapije degarelikom i leuprorelinom. Nije pokazano kliničko poboljšanje kod pacijenata koji su primali degarelik u poređenju sa pacijentima koji su primali leuprorelin i anti-androgenu terapiju u inicijalnoj fazi lečenja.

Reverzibilnost testosterona

U ispitivanju koje je uključivalo pacijente sa rastućim PSA vrednostima nakon lokalizovane terapije (uglavnom radikalna prostatektomija i zračenje), Firmagon je primenjivan tokom sedam meseci nakon čega je sledio period praćenja od sedam meseci. Medijana vremena za oporavak testosterona (>0,5 nanograma/mL, iznad nivoa kod kastracije) nakon prekida lečenja iznosila je 112 dana (računajući od početka perioda praćenja, tj. 28 dana nakon poslednje injekcije). Medijana vremena do postizanja nivoa testosterona >1,5 nanograma/mL (iznad donje granice normalnog raspona) iznosila je 168 dana.

Dugotrajna terapija

Uspešna terapija u studiji je definisana kao održavanje medicinske kastracije 28. dana i odražavanje tokom 364 dana, a da pri tome nije zabeležena koncentracija testosterona veća od 0,5 ng/m

Tabela 3: Kumulativna verovatnoća $T \leq 0,5$ nanograma/mL od 28 to 364 dana.

	Degarelik 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Broj pacijenata koji su odgovorili na terapiju	202	194
Stepen odgovora na terapiju (intervali poverenja)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Procena na osnovu *Kaplan Meier*-ove krive u okviru grupe

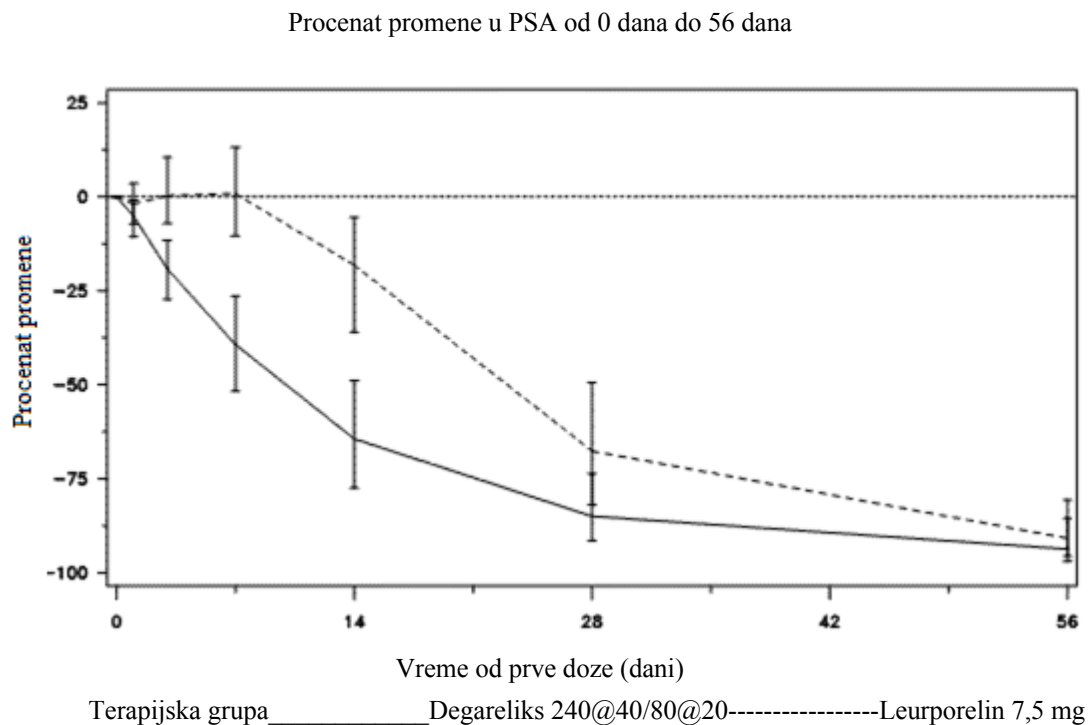
Održavanje smanjenja prostata specifičnog antigena (PSA)

Veličina tumora nije merena direktno tokom kliničkog ispitivanja, ali je postojao povoljan indirektan tumorski odgovor, što je pokazano kao smanjenje medijane PSA degareliksa za 95% posle 12 meseci.

Medijana vrednosti PSA u studiji na početku je bila:

- 19,8 nanograma/mL za grupu lečenu degareliksom 240/80 mg (interkvartilni opseg: P25 9,4 nanograma/mL, P75 46,4 nanograma /mL)
- 17,4 nanograma/mL za grupu lečenu leuprorelinom 7,5 mg (interkvartilni opseg: P25 8,4 nanograma/mL, P75 56,5 nanograma/mL).

Slika 2: Procenat promene vrednosti PSA, od početne vrednosti do 56. dana (medijana sa interkvartilnim opsezima) po grupi lečenja.



Razlika je bila statistički značajna ($p < 0,001$) za prethodno određenu analizu 14 i 28 dana.

Nivoi PSA su sniženi za 64% dve nedelje posle primene degareliksa, 85% posle prvog meseca, i 95% posle tri meseca i ostali su suprimirani (oko 97%) tokom jedne godine terapije

Od 54. do 364. dana nije zabeležena značajna razlika između degareliksa i komparatora u procentu promene u odnosu na početak terapije.

Dejstvo na volumen prostate

Tromesečna terapija degareliksom (režim doziranja 240/80 mg) dovela je smanjenja volumena prostate od 37%, mereno transrektalnim ultrazvučnim snimanjem (engl. *trans-rectal ultrasound scan* - TRUS) kod pacijanata kojima je bila potrebna hormonska terapija pre radioterapije i kod pacijanata koji su bili kandidati za medicinsku kastraciju. Smanjenje volumena prostate bilo je slično onom koje je postignuto sa gosarelinom uz primenu antiandrogene zaštite.

Dejstvo na QT/QTc interval

U konfirmativnoj studiji kojom je poreden Firmagon i leuprorelin rađeni su periodični elektrokardiogrami. Oba leka su pokazala QT/QTc intervale koji su prelazili 450 milisekunde kod približno 20% pacijanata.

Od početka terapije do kraja studije medijana promene je iznosila 12,0 milisekunde za Firmagon i 16,7 milisekunde za leuprorelin.

Antidegareliks antitela

Tokom jedne godine terapije lekom Firmagon, kod 10 % pacijenata je zabeležena pojava antidegareliks antitela, a kod 29% pacijenata nakon terapije lekom Firmagon tokom 5,5 godina. Ne postoje indicije da pojava antitela nakon perioda do 5,5 godina terapije utiče na efikasnost ili bezbednost leka Firmagon.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Firmagon u svim podgrupama pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle supkutane primene 240 mg degareliksa u koncentraciji od 40 mg/mL kod pacijenata sa karcinomom prostate u pivotalnoj studiji CS21, vrednost PIK_{0-28} dana iznosila je 635 (602-668) dan*nanograma/mL, C_{max} 66,0 (61,0-71,0) nanograma/mL i javila se pri t_{max} od 40 (37-42) časova. Srednje vrednosti koncentracije leka u krvi pred narednu dozu bile su oko 11-12 nanograma/mL nakon početne doze i 11-16 ng/mL nakon doze održavanja od 80 mg pri koncentraciji od 20 mg/mL. C_{max} degareliksa u plazmi se smanjuje bifazno, sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije ($t_{1/2}$) od 29 dana za dozu održavanja. Dugo poluvreme eliminacije nakon supkutane primene je posledica veoma sporog otpuštanja degareliksa iz depoa koji se formira na mestu (mestima) primene injekcije. Na farmakokinetička ponašanje leka utiče njegova koncentracija u rastvoru za injekciju. Dakle, povećanjem doze leka, C_{max} i biorasploživost pokazuju tendenciju smanjenja dok se poluvreme eliminacije leka povećava.

Na osnovu navedenog, ne preporučuje se primena drugačije doze leka od one koja je propisana.

Distribucija

Volumen distribucije kod zdravih starijih muškaraca je oko 1 L/kg. Vezivanje za proteine plazme se procenjuje na oko 90%.

Biotransformacija

Degareliks je podložan uobičajenoj peptidnoj degradaciji prilikom prolaska kroz hepatobilijarni sistem i uglavnom se izlučuje u obliku peptidnih fragmenata u fecesu. Nakon supkutane primene u uzorcima plazme nisu nađeni značajni metaboliti. *In vitro* studije su pokazala da degareliks nije supstrat za humani CYP450 sistem.

Eliminacija

Kod zdravih muškaraca, oko 20-30% pojedinačne intravenske doze se izlučuje urinom, što upućuje na to da se 70-80% izlučuje putem hepatobilijarnog sistema. Klirens degareliksa posle pojedinačnih intravenskih doza (0,864-49,4 mikrograma/kg) kod zdravih starijih muškaraca je 35-50 mL/h/kg.

Posebne populacije pacijenata:

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije kod pacijenata sa renalnim oštećenjem. Samo oko 20-30% date doze degareliksa se izlučuje nepromenjeno urinom. Analiza farmakokinetičkih podataka kod populacije iz konfirmativne studije III faze je pokazala da je klirens degareliksa kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega smanjen za oko 23%; Zato se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega su retki, tako da je potreban oprez kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Degareliks je ispitivan u farmakokinetičkoj studiji kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema znakova povećane izloženosti leku kod pacijenata sa oštećenjem hepatičke funkcije u poređenju sa zdravim osobama. Podešavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani i zato je opravdan oprez u ovoj grupi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivne studije na životinjama su pokazale da degareliks izaziva neplodnost kod mužjaka ispitivanih životinja. To je zbog farmakološkog dejstva leka i ovaj efekat je reverzibilan.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod ženki, degareliks je pokazao rezultate kakvi se očekuju na osnovu njegovih farmakoloških svojstava. To je izazvalo dozno zavisno produženje vremena parenja i skotnog perioda, smanjen broj žutih tela, kao i povećanje broja pre - i post - implantacionih gubitaka, abortusa, ranih embrio/fetalnih smrti, preranih okota i trajanja perioda okota.

Pretkliničke studije farmakološke bezbednosti, studije ponavljane toksičnosti, genotoksičnosti i studije karcinogenog potencijala nisu pokazale nikakav poseban rizik za ljude. I u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nisu zabeleženi znaci produženja QT intervala.

Nije zabeležena toksičnost ciljanog organa tokom akutnih, subakutnih i hroničnih studija toksičnosti na pacovima i majmunima posle supkutane primene degareliksa. Kod supkutane primene degareliksa u visokim dozama na životinjama zabeležena je lokalna iritacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak: Manitol (E 421)

Rastvarač: Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

S obzirom da nema studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije:

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost rekonstituisanog rastvora u toku 2 sata na temperaturi do 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah osim ukoliko način otvaranja bočice i rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Prašak za rastvor za injekciju

Staklena bočica (tip I) sa čepom od brombutilne gume i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem, koja sadrži 80 mg praška za rastvor za injekciju.

Rastvarač za rastvor za injekciju

Napunjen stakleni injekcioni špric (tip I) sa čepom klipa od elastomera, zaštitnom kapicom i oznakom za 4 mL koji sadrži 4,2 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje sadrži:

plastični uložak sa poklopcem u kojem se nalazi:

- 1 bočica sa praškom,
- 1 napunjeni injekcioni špric,
- 1 klip za špric,
- 1 adapter za bočicu i
- 1 igla za injekciju (25 G 0,5 x 25 mm),

i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za upotrebu:

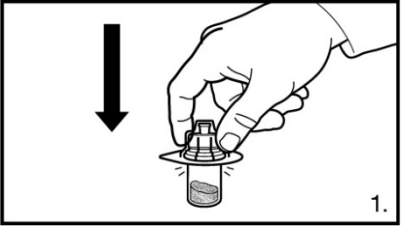
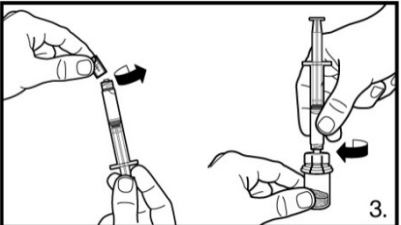
Uputstvo za upotrebu treba pažljivo slediti.

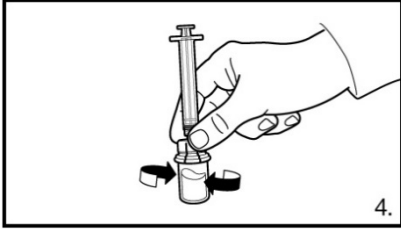
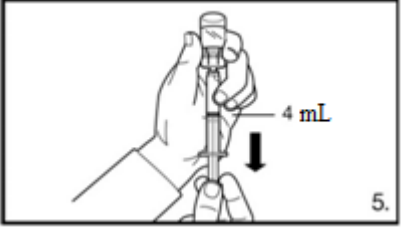
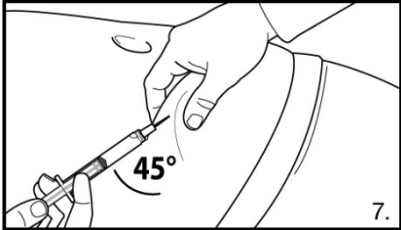
Ne preporučuje se primena drugih koncentracija od propisanih jer koncentracija utiče na stvaranje gel depoa. Pripremljen rastvor treba da bude bistra, bezbojna tečnost, bez nerastvorenih čestica.

Upozorenje:

• BOČICE NE TREBA MUČKATI

Pakovanje sadrži: 1 bočicu sa praškom, 1 napunjeni injekcioni špric, 1 klip za špric, 1 adapter za bočicu i 1 iglu za injekciju.

 <p>1.</p>	<p>1. Uklonite poklopac sa adaptera bočice. Spojite adapter na bočicu sa praškom pritiskom na dole, sve dok šiljak ne probije gumeni zatvarač i adapter ne dođe na svoje mesto.</p>
<p>2. Pripremite napunjeni injekcioni špric tako što ćete ga spojiti sa klipom.</p>	
 <p>3.</p>	<p>3. Uklonite zaštitnu kapicu napunjenog injekcionog šprica. Zavrtnjem šprica na adapter bočice sa praškom, pričvrstite špric na bočicu.</p> <p>Istisnite sav rastvarač u bočicu sa praškom.</p>

	<p>4. Mešajte lagano dok se prašak potpuno ne rekonstituiše i dok tečnost ne postane bezbojna bez vidljivih čestica praška. U slučaju da se prašak zalepi za zid bočice, bočicu lagano nagnite na tu stranu.</p> <p>Izbegavajte mućkanje kako biste sprečili stvaranje pene. Pojava malih mehurića na površini tečnosti je prihvatljiva. Za proceduru rekonstitucije obično je potrebno nekoliko minuta, ali u nekim slučajevima može potrajati i do 15 minuta.</p>
	<p>5. Okrenite bočicu naopako i izvucite klip do oznake na špricu za injekciju.</p> <p>Uvek pazite da izvučete preciznu količinu i da sprovedete postupak bez stvaranja vazdušnih mehurića.</p>
<p>6. Odvojite špric od adaptera za bočicu i spojite ga sa iglom za duboku supkutanu upotrebu.</p>	
	<p>7. Uhvatite kožu trbuha, podignite supkutano tkivo.</p> <p>Ubodite iglu duboko pod uglom ne manjim od 45 stepeni.</p> <p>Ubrizgajte 4 mL leka Firmagon 80 mg polako, odmah nakon rekonstitucije.</p>
<p>8. Nemojte davati injekciju u delove tela koji će biti izloženi pritisku, na primer oko struka, pojasa ili blizu rebara.</p> <p>Nemojte davati injekciju intravenski. Lagano aspirirajte da vidite da li ima krvi. Ako se krv pojavi u špricu, lek se više ne može upotrebiti. Prekinite sa davanjem i bacite špric i iglu (pripremite novu dozu za pacijenta).</p>	

7. NOSILAC DOZVOLE

GOODWILL PHARMA D.O.O. SUBOTICA, Matije Gupca 14, Subotica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00543-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

30.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2017.