

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

FIRMAGON 80 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 80 mg degarelixu (ako acetát). Po rozpustení obsahuje 1 ml roztoku 20 mg degarelixu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok: Biely až takmer biely prášok

Rozpúšťadlo: Číry bezfarebný roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

FIRMAGON je antagonist gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH) a je indikovaný na liečbu dospelých mužov s pokročilým hormonálne závislým karcinómom prostaty.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Štartovacia dávka	Udržiavacia dávka – podávaná v mesačných intervaloch
240 mg podaných ako dve samostatné subkutánne injekcie bezprostredne po sebe, každá s obsahom 120 mg	80 mg podaných ako jedna subkutánna injekcia

Prvá udržiavacia dávka sa má podať jeden mesiac po štartovacej dávke.

Terapeutický účinok degarelixu sa má monitorovať klinickými parametrami a meraním hladín prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére. Klinické štúdie ukázali, že supresia testosterónu (T) nastáva ihneď po podaní štartovacej dávky, u 96 % pacientov je hladina testosterónu v sére na úrovni kastračnej hladiny ( $T \leq 0,5$  ng/ml) po troch dňoch a u 100 % po jednom mesiaci. Dlhodobá liečba do 1 roka s udržiavacou dávkou ukázala, že u 97 % pacientov sa udržali znížené hladiny testosterónu ( $T \leq 0,5$  ng/ml).

V prípade, že klinická odpoveď pacienta nie je optimálna, je potrebné overiť, či hladiny testosterónu v sére zostávajú dostatočne znížené.

Pretože degarelix neindukuje zvýšenie testosterónu, nie je potrebné pridať antiandrogén na zabránenie jeho nárastu na začiatku liečby.

#### Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti, pacienti s poškodením funkcie pečene alebo obličiek:*

U starších pacientov alebo u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene alebo obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene alebo obličiek neboli vykonané štúdie, a preto je u nich potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Neexistuje relevantné použitie FIRMAGONU u detí a dospelých, pretože FIRMAGON sa používa na liečbu dospelých mužov s pokročilým hormonálne závislým karcinómom prostaty.

#### Spôsob podania

FIRMAGON sa musí pred podaním riediť. Návod na riedenie a podávanie je uvedený v časti 6.6.

**FIRMAGON sa podáva LEN subkutánne** a nesmie sa podávať intravenózne.

Intramuskulárne podanie sa neodporúča, nakoľko sa neskúmalo.

FIRMAGON sa podáva ako podkožná injekcia do oblasti brucha. Miesto podania injekcie sa má pravidelne meniť. Injekcie sa majú podávať do oblastí, ktoré nie sú vystavené tlaku, napr. nemajú sa podávať okolo pásu alebo opasku alebo do oblasti v blízkosti rebier.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Účinok na QT/QTc interval

Dlhodobá androgénová deprivácia môže predĺžiť QT interval. V konfirmačnej štúdiu porovnávajúcej FIRMAGON s leuprorelínom sa v pravidelných intervaloch (mesačne) robili elektrokardiogramy (EKG); v oboch liečebných postupoch sa ukázalo, že QT/QTc intervaly presiahli 450 ms u približne 20 % pacientov a 500 ms u 1 % pacientov liečených degarelixom a u 2 % pacientov liečených leuprorelínom (pozri časť 5.1).

Neboli vykonané štúdie s FIRMAGONOM u pacientov s anamnézou korigovaného QT intervalu nad 450 ms, u pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi pre *torsades de pointes* a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval. Preto sa u týchto pacientov musí dôkladne zvážiť pomer prospechu a rizika liečby FIRMAGONOM (pozri časti 4.5 a 4.8).

Podrobná QT štúdia nepreukázala vlastný účinok degarelixu na QT/QTc interval (pozri časť 4.8).

#### Poškodenie funkcie pečene

Do dlhodobých klinických štúdií s degarelixom neboli zaradení pacienti s potvrdeným alebo suspektným ochorením pečene. Pozorovalo sa mierne, prechodné zvýšenie ALT a AST, ktoré nebolo sprevádzané vzostupom bilirubínu alebo klinickými príznakmi. U pacientov s potvrdeným alebo suspektným ochorením pečene sa počas liečby odporúča sledovanie funkcie pečene. Farmakokinetika degarelixu sa skúmala po jednorazovom intravenóznom podaní u jednotlivcov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### Poškodenie funkcie obličiek

Neboli vykonané štúdie s degarelixom u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek, a preto sa odporúča u týchto pacientov opatrnosť.

#### Precitlivenosť

Degarelix sa neskúmalo u pacientov s anamnézou závažnej neliečenej astmy, anafylaktických reakcií alebo závažnej žihľavky alebo angioedému.

#### Zmeny denzity kostí

V medicínskej literatúre sa uvádza znížená denzita kostí u mužov po orchiektómii alebo po liečbe s GnRH agonistom. Predpokladá sa, že dlhodobá supresia testosterónu u mužov bude mať vplyv na denzitu kostí. Počas liečby degarelixom sa nemerala denzita kostí.

#### Glukózová tolerancia

U mužov po orchiektómii alebo po liečbe GnRH agonistom sa pozorovalo zníženie glukózovej tolerancie. Môže dôjsť k vývoju alebo zhoršeniu diabetes; preto u pacientov s diabetes, ktorí podstupujú androgénovú depriváciu liečbu, sa musí častejšie kontrolovať hladina glukózy v krvi. Účinok degarelixu na hladiny inzulínu a glukózy sa neskúmalo.

### Kardiovaskulárne ochorenie

V medicínskej literatúre sa uvádza kardiovaskulárne ochorenie ako mozgová príhoda a infarkt myokardu u pacientov, ktorí podstupujú androgénovú depriváciu liečbu. Preto treba zvážiť všetky kardiovaskulárne rizikové faktory.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pretože androgénová deprivácia môže predĺžiť QTc interval, je potrebné dôkladne zvážiť súbežné podávanie degarelixu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval alebo liekmi indukujúcimi *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď. (pozri časť 4.4).

Degarelix nie je substrátom pre ľudský CYP450 systém a za *in vitro* podmienok nepreukázal v žiadnom rozsahu indukciu alebo inhibíciu CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4/5. Preto klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie v metabolizme súvisiacom s týmito izoenzymami sú nepravdepodobné.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita a laktácia

Neexistuje klinicky relevantná indikácia pre použitie FIRMAGONU u žien.

#### Fertilita

FIRMAGON môže potláčať fertilitu u mužov počas celej doby supresie testosterónu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

FIRMAGON nemá žiaden alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak únava a závraty sú časté nežiaduce reakcie, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie počas liečby degarelixom v konfirmačnej štúdii fázy III (N=409), vzhľadom na očakávané fyziologické účinky supresie testosterónu, zahŕňali návaly tepla a zvýšenie telesnej hmotnosti (hlásené u 25 % a 7 % pacientov liečených počas jedného roka) alebo nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie. Hlásené boli prechodná zimnica, horúčka alebo chrípke podobné ochorenie, ktoré sa objavili hodiny po podaní (u 3 %, 2 % a 1 % pacientov).

Hlásené nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie boli predovšetkým bolesť a erytém, hlásené u 28 % a 17 % pacientov, menej často hlásené nežiaduce účinky boli opuch (6 %), indurácia (4 %) a hrčka (3 %). Tieto nežiaduce reakcie sa objavili hlavne po štartovacej dávke, pričom počas udržiavacej liečby s 80 mg dávkou incidencia nežiaducich reakcií na 100 injekcií bola: 3 pre bolesť a < 1 pre erytém, opuch, hrčku a induráciu. Hlásené nežiaduce účinky mali väčšinou prechodný charakter, ich intenzita bola mierna až stredne silná a len vo veľmi málo prípadoch viedli k ukončeniu liečby (< 1 %). Závažné reakcie v mieste podania injekcie, ako infekcia v mieste podania injekcie, absces v mieste podania injekcie alebo nekróza v mieste podania injekcie, ktoré môžu vyžadovať chirurgickú liečbu/drenáž, boli hlásené veľmi zriedkavo.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedená nižšie je definovaná podľa nasledovných konvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až < 1/10); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až < 1/100); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich účinkov hlásených u 1 259 pacientov liečených celkovo 1 781 pacientov-  
rokov (štúdie fázy II a III) a zo sledovaní po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA (SOC)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia*		neutropenická horúčka
Poruchy imunitného systému			precitlivosť	anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšenie telesnej hmotnosti*	hyperglykémia/ diabetes mellitus, zvýšenie cholesterolu, zníženie telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla, zmeny hladiny vápnika v krvi	
Psychické poruchy		insomnia	depresia, zníženie libida*	
Poruchy nervového systému		závraty, bolesť hlavy	mentálne poškodenie, hypoestézia	
Poruchy oka			rozmazané videnie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			arytmia srdca (vrátane fibrilácie predsieni), palpitácie, predĺženie QT intervalu* (pozri časti 4.4 a 4.5)	infarkt myokardu, zlyhanie srdca
Cievne poruchy	návaly tepla*		hypertenzia, vazovagálna reakcia (vrátane hypotenzie)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, nauzea	zápcha, vracanie, bolesť brucha, brušný diskomfort, sucho v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie pečeňových transamináz	zvýšenie bilirubínu, zvýšenie alkalickej fosfatázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		hyperhidróza (vrátane nočného potenia), vyrážka	urtikária, kožná hrčka, alopecia, pruritus, erytém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť svalov a kostí a diskomfort	osteoporóza/osteopénia, artralgia, svalová slabosť, svalové kŕče, opuch kĺbov/stuhnutosť	

Poruchy obličiek a močových ciest			polakizúria, naliehavé nutkanie na močenie, dyzúria, noktúria, poškodenie funkcie obličiek, inkontinencia	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		gynekomastia*, atrofia semenníkov*, erektilná dysfunkcia*	bolesť v testes, bolesť prs, pelvická bolesť, podráždenie genitálií, zlyhanie ejakulácie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie	zimnica, pyrexia, únava*, chrípke podobné ochorenie	malátnosť, periférny edém	

\*Známy fyziologický dôsledok supresie testosterónu

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zmeny v laboratórnych parametroch*

Zmeny v laboratórnych hodnotách pozorované počas jedného roka liečby v konfirmačnej štúdií fázy III (N=409) sa nachádzali v rovnakom rozsahu pre degarelix a GnRH agonistu (leuprorelín), ktorý sa použil ako komparátor. Závažné zhoršenie (> 3-násobok hornej hranice normy) hodnôt pečeňových transamináz (ALT, AST a GMT) sa pozorovalo po liečbe s obidvoma liekmi u 2 – 6 % pacientov, ktorí mali normálne hodnoty pred liečbou. Výrazné zníženie hematologických hodnôt, hematokritu ( $\leq 0,37$ ) a hemoglobínu ( $\leq 115$  g/l) sa pozorovalo po liečbe obidvoma liekmi u 40 % a 13 – 15 % pacientov, ktorí mali normálne hodnoty pred liečbou. Nie je známe, v akom rozsahu bolo toto zníženie hematologických hodnôt spôsobené základným ochorením, rakovinou prostaty a v akom rozsahu to bol dôsledok androgénovej deprivačnej liečby. Patologické hodnoty draslíka ( $\geq 5,8$  mmol/l), kreatinínu ( $\geq 117$   $\mu$ mol/l) a močovínového dusíka v krvi (BUN) ( $\geq 10,7$  mmol/l), u pacientov s normálnymi hodnotami pred liečbou, sa pozorovali u 6 %, 2 % a 15 % pacientov liečených degarelixom a u 3 %, 2 % a 14 % pacientov liečených leuprorelínom.

#### *Zmeny v EKG meraniach*

Zmeny v EKG meraniach pozorované počas jedného roka liečby v konfirmačnej štúdií fázy III (N=409) sa nachádzali v rovnakom rozsahu pre degarelix a GnRH agonistu (leuprorelín), ktorý sa použil ako komparátor. Traja (< 1 %) zo 409 pacientov v skupine s degarelixom a štyria (2 %) z 201 pacientov v skupine s 7,5 mg leuprorelínu mali QTcF  $\geq 500$  ms. Od začiatku štúdie až do jej ukončenia bol medián zmeny QTcF u degarelixu 12,0 ms a u leuprorelínu 16,7 ms.

Nedostatok vlastného účinku degarelixu na repolarizáciu srdca (QTcF), srdcovú frekvenciu, AV kondukciu, depolarizáciu srdca alebo na morfológiu T alebo U vlny bol potvrdený v podrobnej QT štúdií na zdravých jedincoch (N=80), ktorí dostávali i.v. infúziu degarelixu viac ako 60 minút, pričom sa dosiahla priemerná  $C_{max}$  222 ng/ml, čo je približne 3 – 4 násobok  $C_{max}$  dosiahnutej počas liečby rakoviny prostaty.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V\*.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním degarelixom. Pri predávkovaní je potrebné pacienta sledovať a v prípade potreby mu podať podpornú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba. Iné hormonálne antagonisty a podobné látky, ATC kód: L02BX02

#### Mechanizmus účinku

Degarelix je selektívny antagonist gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH), ktorý sa kompetitívne a reverzibilne viaže na GnRH receptory hypofýzy, v dôsledku čoho dochádza k výraznej inhibícii sekrécie gonadotropínov, luteinizačného hormónu (LH) a folikuly stimulujúceho hormónu (FSH), čo má za následok zníženie sekrécie testosterónu (T) semenníkmi. O nádore prostaty je známe, že je androgén senzitívny a odpovedá na liečbu, pri ktorej sa odstráni zdroj androgénu. Na rozdiel od GnRH agonistov, GnRH antagonisty neindukujú po začatí liečby nárast hladiny LH s následným zvýšením hladiny testosterónu/stimulácia nádoru a možný symptomatický nárast.

Jednorazová dávka 240 mg degarelixu a následná udržiavacia dávka 80 mg spôsobujú prudké zníženie koncentrácie LH, FSH a následne testosterónu. Koncentrácia dihydrotestosterónu (DHT) v sére klesá podobným spôsobom ako u testosterónu.

Degarelix je účinný na dosiahnutie a udržanie supresie testosterónu pod kastročnou úrovňou 0,5 ng/ml. Udržiavacie mesačné dávky 80 mg vedú k udržaniu supresie testosterónu u 97 % pacientov po dobu najmenej jedného roka. Po opätovnom podávaní degarelixu sa nepozoroval prechodný nárast testosterónu nad kastročnú hladinu ("microsurges"). Medián hladín testosterónu po jednom roku liečby bol 0,087 ng/ml (medzikvartilové rozpätie 0,06 – 0,15) pre N=167.

#### Výsledky konfirmačnej štúdie fázy III

Účinnosť a bezpečnosť degarelixu sa hodnotila v otvorenej, multicentrickej, randomizovanej, aktívnym komparátorom porovnávacej štúdiu s paralelnou skupinou. Štúdia skúmala účinnosť a bezpečnosť degarelixu v dvoch rozdielnych mesačných dávkovacích režimoch so štartovacou dávkou 240 mg (40 mg/ml) a následnými mesačnými dávkami 160 mg (40 mg/ml) alebo 80 mg (20 mg/ml) podávanými subkutánne v porovnaní s mesačným intramuskulárnym podávaním 7,5 mg leuprorelínu u pacientov s rakovinou prostaty, ktorí si vyžadovali androgénovú depriváciu liečbu. Celkovo 620 pacientov bolo randomizovaných do jednej z troch skupín, z nich 504 (81 %) pacientov ukončilo štúdiu. V skupine liečenej degarelixom 240/80 mg štúdiu predčasne ukončilo 41 (20 %) pacientov a v skupine s leuprorelínom 32 (16 %) pacientov.

Zo 610 liečených pacientov

- 31 % malo lokalizovaný nádor prostaty
- 29 % malo lokálne pokročilý nádor prostaty
- 20 % malo metastatický nádor prostaty
- 7 % nebol zisťovaný výskyt metastáz
- 13 % po predchádzajúcom chirurgickom zásahu alebo rádioterapii a vzrastajúcom PSA

Základné demografické údaje medzi skupinami boli podobné. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 47 až 98 rokov). Hlavným cieľom bolo preukázať, že degarelix je účinný na dosiahnutie a udržanie supresie testosterónu pod hranicou 0,5 ng/ml počas 12 mesiacov liečby.

Vybrala sa najnižšia účinná udržiavacia dávka 80 mg degarelixu.

#### Dosiahnutie hladiny testosterónu (T) v sére $\leq 0,5$ ng/ml

FIRMAGON je účinný na dosiahnutie rýchlej supresie testosterónu, pozri tabuľku 2.

Tabuľka 2: Percento pacientov s  $T \leq 0,5$  ng/ml po začatí liečby.

Čas	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelín 7,5 mg
Deň 1	52 %	0 %

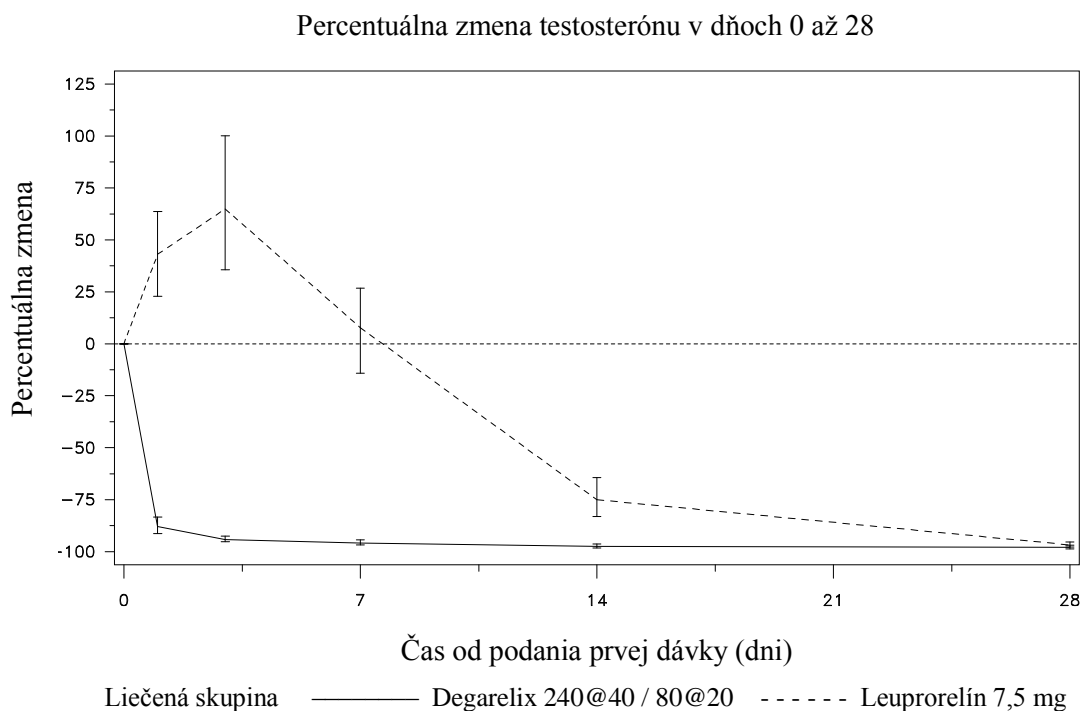
Deň 3	96 %	0 %
Deň 7	99 %	1 %
Deň 14	100 %	18 %
Deň 28	100 %	100 %

#### Zamedzenie nárastu testosterónu

Nárast bol definovaný ako prekročenie východiskovej hodnoty testosterónu o  $\geq 15\%$  počas prvých 2 týždňov.

U žiadneho z pacientov liečených degarelixom sa nezaznamenalo zvýšenie hladiny testosterónu; preukázalo sa v priemere 94 % zníženie hladiny testosterónu na deň 3. U väčšiny pacientov liečených leuprorelínom sa zaznamenalo zvýšenie hladiny testosterónu; preukázalo sa v priemere 65 % zvýšenie hladiny testosterónu na deň 3. Rozdiel bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Obrázok 1: Percentuálna zmena testosterónu v liečenej skupine počas prvých 28 dní (medián s medzikvartilovým rozpätím).



Hlavným cieľom štúdie bolo zistenie miery supresie testosterónu po jednom roku liečby s degarelixom alebo leuprorelínom. Klinický prínos degarelixu v porovnaní s leuprorelínom plus antiandrogén v počiatočnej fáze liečby nebol dosiaľ preukázaný.

#### Reverzibilita testosterónu

Pacientom zahrnutým v štúdiu, ktorí mali stúpajúce hodnoty PSA po tzv. lokalizovanej liečbe (najmä po radikálnej prostatektómii a rádioterapii) sa podával FIRMAGON sedem mesiacov a následne sa sedem mesiacov monitoroval ich stav. Medián času obnovenia hladín testosterónu ( $> 0,5$  ng/ml, nad kastračnú úroveň) po ukončení liečby bol 112 dní (počítaný od začiatku monitorovania, t.j. 28 dní po podaní poslednej injekcie). Medián času testosterónu  $> 1,5$  ng/ml (nad dolný limit normálneho rozsahu) bol 168 dní.

#### Dlhodobý účinok

Úspešná odpoveď v štúdiu bola definovaná ako dosiahnutie kastračnej hladiny na deň 28 a jej udržanie počas 364 dní, kedy ani jedna zo stanovených hodnôt koncentrácie testosterónu nebola vyššia ako 0,5 ng/ml.



Tabuľka 3: Kumulatívna pravdepodobnosť udržania hladiny testosterónu  $\leq 0,5$  ng/ml odo dňa 28 do dňa 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelín 7,5 mg N=201
Počet respondentov	202	194
Miera odpovedí (interval spoľahlivosti)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

\*Hodnotenie podľa Kaplan Meiera v rámci skupiny

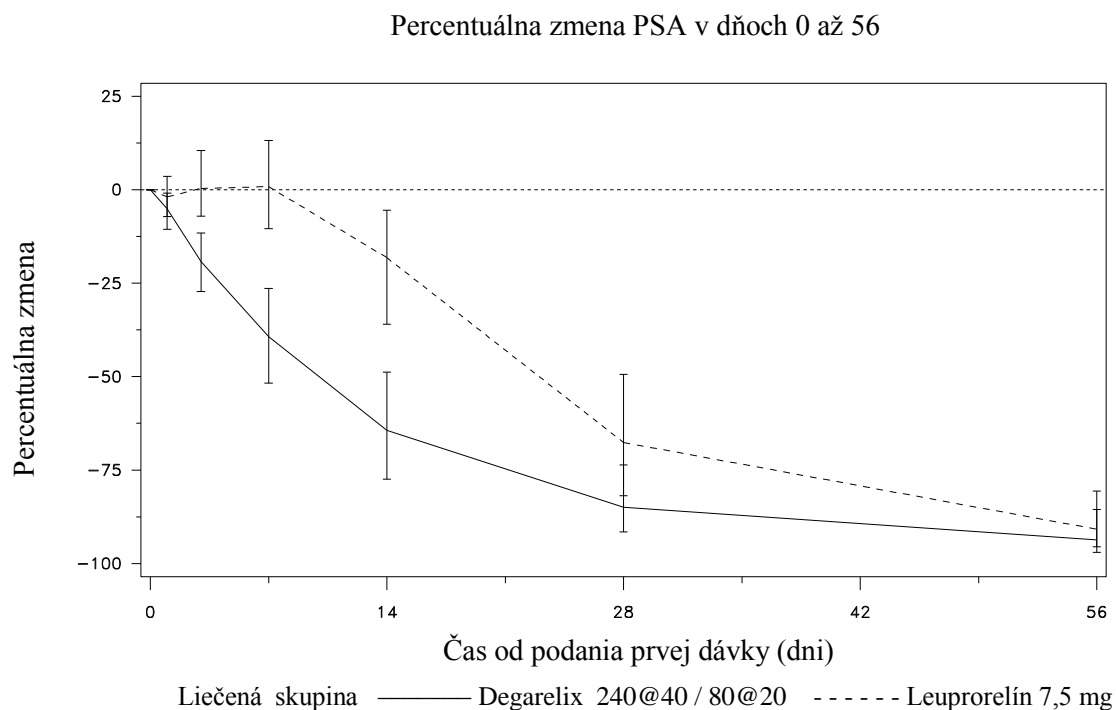
#### Dosiahnutie redukcie špecifického prostatického antigénu (PSA)

Počas klinickej štúdie sa veľkosť nádoru nemerala priamo, ale sa použila nepriama odpoveď nádoru, ktorá poukázala na 95 % redukcii mediánu PSA po 12 mesiacoch užívania degarelixu.

Medián východiskovej hodnoty PSA v štúdiu bol nasledovný

- v skupine liečenej 240/80 mg degarelixu 19,8 ng/ml (medzikvartilové rozpätie: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- v skupine liečenej 7,5 mg leuprorelínu 17,4 ng/ml (medzikvartilové rozpätie: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Obrázok 2: Percentuálna zmena PSA v liečenej skupine počas prvých 56 dní (medián s medzikvartilovým rozpätím).



Tento rozdiel bol pri predbežnej analýze štatisticky významný ( $p < 0,001$ ) v deň 14 a 28.

Hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) sa znížili o 64 % po 2 týždňoch po podaní degarelixu, o 85 % po jednom mesiaci, o 95 % po troch mesiacoch a zostali znížené (približne o 97 %) počas jedného roka liečby.

Odo dňa 56 až po deň 364 sa nepozorovali signifikantné rozdiely medzi degarelixom a porovnávacím liekom vyjadrené ako percentuálna zmena východiskovej hodnoty.

#### Účinok na objem prostaty

3-mesačná liečba degarelixom (dávkovací režim 240/80 mg) mala za následok 37 % redukcii objemu prostaty, čo bolo zistené transrektálnou ultrasonografiou (TRUS) u pacientov s potrebou hormonálnej liečby

pred rádioterapiou a u pacientov, ktorých stav si vyžadoval medikamentóznou kastráciou. Redukcia objemu prostaty bola porovnateľná s gosarelinom, ktorý sa podával spolu s antiandrogénom k zabráneniu prvotného nárastu hladín testosterónu ("flare up" efektu).

#### Účinok na QT/QTc intervaly

V konfirmačnej štúdií porovnávajúcej FIRMAGON s leuprorelínom sa v pravidelných intervaloch robili elektrokardiogramy. V obidvoch liečebných postupoch sa ukázalo, že QT/QTc intervaly presiahli 450 ms približne u 20 % pacientov. Od začiatku až do konca štúdie bol medián zmeny u FIRMAGONU 12,0 ms a u leuprorelínu 16,7 ms.

#### Protilátky proti degarelixu

Vznik protilátok proti degarelixu sa pozoroval u 10 % pacientov liečených FIRMAGONOM počas jedného roka a u 29 % pacientov liečených FIRMAGONOM až do 5,5 roka. Nepreukázal sa vplyv protilátok na účinnosť a bezpečnosť liečby FIRMAGONOM po 5,5 rokoch liečby.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s FIRMAGONOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po subkutánnom podaní 240 mg degarelixu s koncentráciou 40 mg/ml pacientom s rakovinou prostaty v pivotnej štúdií CS21 bola  $AUC_{0-28 \text{ dní}}$  635 (602 – 668) deň\*ng/ml,  $C_{\text{max}}$  bola 66,0 (61,0 – 71,0) ng/ml a dosiahla sa pri  $t_{\text{max}}$  40 (37 – 42) hodín. Priemerné hodnoty poklesu boli približne 11– 12 ng/ml po štartovacej dávke a 11 – 16 ng/ml po udržiavacom dávkovaní 80 mg s koncentráciou 20 mg/ml.  $C_{\text{max}}$  klesá koncentrácia degarelixu v plazme bifázickým spôsobom, pričom priemerný terminálny polčas ( $t_{1/2}$ ) je 29 dní pre udržiavaciu dávku. Dlhý polčas po subkutánnom podaní je v dôsledku veľmi pomalého uvoľňovania degarelixu z depotnej formy v mieste podania injekcie. Farmakokinetické správanie lieku je ovplyvnené jeho koncentráciou v injekčnom roztoku. Preto  $C_{\text{max}}$  a biologická dostupnosť majú tendenciu klesať so vzrastajúcou koncentráciou dávky, pričom polčas sa zvyšuje. Z toho dôvodu sa nesmie používať žiadna iná ako odporúčaná koncentrácia dávky.

#### Distribúcia

Distribučný objem u zdravých starších mužov je približne 1 l/kg. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje približne na 90 %.

#### Biotransformácia

Degarelix počas prechodu hepatobiliárnym systémom podlieha bežnej degradácii peptidov a peptidové fragmenty sa vylučujú najmä stolicou. Vo vzorkách plazmy sa po subkutánnom podaní nestanovili žiadne významne dôležité metabolity. *In vitro* štúdie ukázali, že degarelix nie je substrátom pre ľudský CYP450 systém.

#### Eliminácia

U zdravých mužov sa po podaní jednorazovej intravenózne dávky vylučuje močom približne 20 – 30 %, čo poukazuje na 70 – 80 % vylučovanie hepatobiliárnym systémom. Klírens degarelixu po podaní jednorazových intravenózných dávok (0,864 – 49,4 µg/kg) zdravým starším mužom bol 35 – 50 ml/h/kg.

#### Osobitné populácie

##### *Pacienti s poškodením funkcie obličiek*

Nevykonal sa žiadne farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Len približne 20 – 30 % podanej dávky degarelixu sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami. Populačná farmakokinetická analýza údajov z konfirmačnej štúdie fázy III ukázala, že klírens degarelixu u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa znížil približne o 23 %; preto sa neodporúča úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek. Údaje u pacientov

s ťažkým poškodením funkcie obličiek sú nedostatočné, a preto u tejto skupiny pacientov je potrebná opatrnosť.

#### *Pacienti s poškodením funkcie pečene*

Degarelix sa skúmal vo farmakokinetickej štúdiu u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Nezaznamenali sa žiadne príznaky zvýšenej expozície u pacientov s poškodením funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami. Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Neboli vykonané štúdie u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene, preto u tejto skupiny pacientov je potrebná opatrnosť.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Reprodukčné štúdie na zvieratách ukázali, že degarelix spôsobuje infertilitu u samcov. Je to z dôvodu jeho farmakologického účinku; tento účinok je reverzibilný.

U samičiek štúdie reprodukčnej toxicity s degarelixom potvrdili očakávané zistenia, ktoré vyplývajú z jeho farmakologických vlastností. Spôsobuje od dávky závislé predĺženie času párenia a gravidity, zníženie počtu *corpora lutea*, zvýšenie počtu pred- a poimplantačných strát, potratov, skorých embryonálnych/fetálnych úmrtí, predčasných pôrodov a doby pôrodu.

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko u ľudí. Obidve *in vitro* a *in vivo* štúdie nepreukázali žiadne znaky predĺženia QT intervalu.

Na základe akútnych, subakútnych a chronických štúdií toxicity na potkanoch a opiciach sa po subkutánnom podaní degarelixu nepozorovala žiadna toxicita cieľových orgánov. Lokálne podráždenie závisiace od lieku sa pozorovalo u zvierat, ktorým sa degarelix podával subkutánne vo vysokých dávkach.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

Manitol (E421)

#### Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku bola preukázaná počas 2 hodín pri teplote 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, pokiaľ spôsob prípravy lieku nevyvlúčil riziko mikrobiologickej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania nariadeného roztoku zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklená (typ I) injekčná liekovka s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým odklápacím uzáverom s obsahom 80 mg prášku na injekčný roztok

Sklená (typ I) naplnená injekčná striekačka s elastomérovým piestovým uzáverom, koncovým uzáverom a ryskou označujúcou 4 ml obsahujúca 4,2 ml rozpúšťadla

Piest

Adaptér na injekčnú liekovku

Injekčná ihla (25G 0,5 x 25 mm)

### Veľkosť balenia

FIRMAGON je dostupný v dvoch veľkostiach balenia:

Balenie s 1 tvarovanou plastovou vložkou obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 piest, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu.

Balenie s 3 tvarovanými plastovými vložkami obsahuje: 3 injekčné liekovky s práškom, 3 naplnené injekčné striekačky s rozpúšťadlom, 3 piesty, 3 adaptéry na injekčnú liekovku a 3 injekčné ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

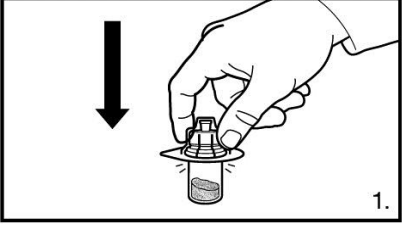
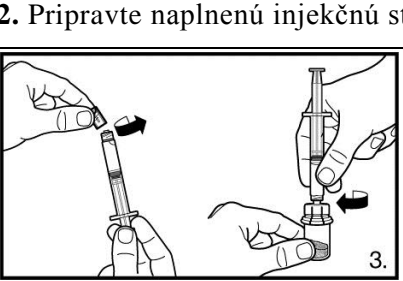
Pokyny na použitie sa musia dôsledne dodržiavať.

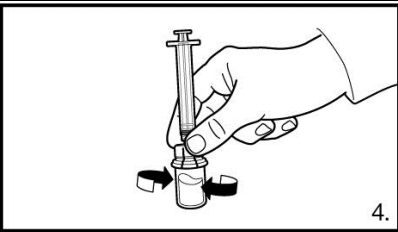
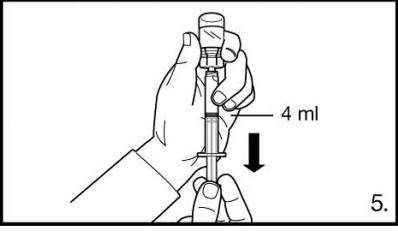
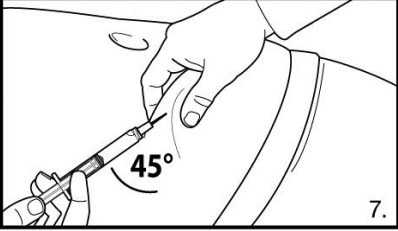
Podanie iných koncentrácií sa neodporúča, pretože koncentrácia vplyva na tvorbu gélovej depotnej formy. Pripravený roztok má byť číry bez nerozpustených častíc.

### **UPOZORNENIE:**

- **INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI NETREPTE**

Balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom a jednu naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, ktoré treba použiť na prípravu injekcie na subkutánne podanie.

 <p>1.</p>	<p>1. Vyberte adaptér na injekčnú liekovku z obalu. Pripojte adaptér na injekčnú liekovku s práškom tak, že zatlačíte na adaptér smerom dolu, až kým hrot adaptéra neprepichne gumovú zátku a adaptér nezapadne na miesto.</p>
 <p>3.</p>	<p>2. Pripravte naplnenú injekčnú striekačku tak, že k nej pripevníte piest.</p> <p>3. Odstráňte koncový uzáver z naplnenej injekčnej striekačky. Naskrutkujte injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky s práškom. <b>Vytlačte celý objem rozpúšťadla do injekčnej liekovky s práškom.</b></p>

	<p><b>4.</b> Injekčnú striekačku ponechajte pripojenú k adaptéru a opatrne otáčajte injekčnou liekovkou, až kým kvapalina nebude číra a bez nerozpusteného prášku alebo čiastočiek. Ak sa prášok zachytí na stene injekčnej liekovky nad povrchom kvapaliny, liekovku možno opatrne nakloniť. <b>Vyhýbajte sa pretrepávaniu, aby nedošlo k speneniu roztoku.</b></p> <p>Malé vzduchové bubliny na povrchu kvapaliny sú prípustné. Postup riedenia obyčajne trvá len niekoľko minút, ale v niektorých prípadoch môže trvať až 15 minút.</p>
	<p><b>5.</b> Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a odoberte roztok po rysku na injekčnej striekačke.</p> <p><b>Vždy sa uistite, že ste odobrali presný objem</b> a odstráňte akékoľvek vzduchové bubliny.</p>
<p><b>6.</b> Oddel'te injekčnú striekačku od adaptéra a nasad'te na ňu ihlu na podanie injekcie hlboko pod kožu.</p>	
	<p><b>7.</b> Podajte subkutánnu injekciu hlboko pod kožu. Postupujte nasledovne: uchopte kožu na bruchu, vytvorte kožný záhyb a vpichnete ihlu hlboko pod uhlom <b>nie menej ako 45 stupňov</b>.</p> <p>Podajte <b>4 ml FIRMAGONU 80 mg</b> pomaly, ihneď po nariedení.</p>
<p><b>8.</b> Injekcie sa nesmú podať do oblastí, ktoré sú vystavené tlaku, napr. okolo pásu alebo opasku alebo v blízkosti rebier.</p> <p>Nepodávajte priamo do žily. Pomaly povytiahnite piest injekčnej striekačky, aby ste sa presvedčili, že sa nenasala krv. Ak sa v injekčnej striekačke objaví krv, liek sa viac nesmie použiť. Prerušte postup a zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu (pre pacienta pripravte novú dávku).</p>	

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17/02/2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19/09/2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

21.11.2014

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.