

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FIRMAGON 80 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje degarelixum 80 mg (ve formě degarelixu acetat). Po rozředění obsahuje jeden ml roztoku degarelixum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek: bílý až bělavý prášek

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

FIRMAGON je antagonist gonadoliberinu (GnRH) indikovaný k léčbě dospělých mužů s pokročilým hormonálně závislým nádorovým onemocněním prostaty.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Úvodní dávka	Udržovací dávka – podávaná jednou měsíčně
240 mg aplikovaných ve dvou po sobě jdoucích subkutánních injekcích po 120 mg	80 mg aplikovaných v jedné subkutánní injekci

První udržovací dávku je třeba podat jeden měsíc po úvodní dávce.

Terapeutické účinky degarelixu je nutno monitorovat podle klinických parametrů a podle sérových hladin prostatického specifického antigenu (PSA). Jak vyplývá z klinických studií, dochází k poklesu hladin testosteronu (T) bezprostředně po podání úvodní dávky; přitom 96% pacientů má sérové hladiny testosteronu odpovídající medikamentózní kastraci ( $T \leq 0,5$  ng/ml) už po třech dnech a 100% pacientů po uplynutí jednoho měsíce. Dlouhodobá léčba formou udržovacích dávek v celkovém trvání až jeden rok ukazuje, že hladiny testosteronu zůstávají setrvale potlačeny u 97% mužů ( $T \leq 0,5$  ng/ml).

V případě nedostatečné klinické odovědi je nutno se ujistit, že hladiny sérového testosteronu zůstávají dostatečně nízké.

Vzhledem k tomu, že degarelix nevede k prudkému vzestupu hladin testosteronu, není na začátku léčby ani nutné podávat navíc antiandrogen jako ochranu proti jeho náhlému zvýšení.

#### Zvláštní skupiny populace

*Starší pacienti, osoby s poškozením jater nebo ledvin:*

Starším osobám či pacientům s mírně nebo středně poškozenou funkcí jater nebo ledvin není nutno dávkování upravovat (viz bod 5.2). Pacienti se závažným poškozením jater či ledvin nebyli předmětem zkoumání, a proto je na místě opatrnost (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku FIRMAGON u dětí a dospívajících při léčbě dospělých mužů s pokročilým hormonálně závislým nádorovým onemocněním prostaty.

#### Způsob podání

FIRMAGON je nutno před podáním rozředit. Pokyny pro rozředění a aplikaci přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

**FIRMAGON se aplikuje POUZE subkutánně**, nesmí se podávat intravenózně.

Nedoporučuje se podávat ho intramuskulárně, protože tento způsob aplikace není vyzkoušen.

FIRMAGON se aplikuje formou subkutánní injekce v oblasti břicha. Místa vpichu je třeba periodicky střídat. Pro aplikaci léku je nutno vybírat taková místa na těle pacienta, která nejsou vystavena tlaku, např. nepříliš blízko pasu, opasku a také nikoli v blízkosti žeber.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky na interval QT/QTc

Dlouhodobá léčba formou androgenní deprivace může vyvolat prodloužení intervalu QT. V registrační studii, která srovnávala FIRMAGON s leuprorelinem bylo pravidelně (měsíčně) měřeno elektrokardiogramem ( EKG); obě terapie ukázaly QT/QTc intervaly překračující 450 ms u přibližně 20% pacientů a 500 ms u 1% pacientů léčených degarelixem a 2% pacientů léčených leuprorelinem (viz bod 5.1). FIRMAGON nebyl zkoumán u pacientů, kteří mají v anamnéze prodloužení intervalu QT na více než 450 ms nebo torsades de pointes, kteří mají rizikové faktory pro torsades de pointes, a u pacientů, kteří současně užívají léky, jež by mohly QT prodlužovat. Proto u těchto pacientů se musí důkladně zhodnotit poměr přínos/riziko pro FIRMAGON (viz body 4.5 a 4.8).

Z detailní studie intervalu QT vyplynulo, že degarelix nemá žádný skutečný účinek na interval QT/QTc (viz bod 4.8).

#### Poruchy funkce jater

Pacienti se známou poruchou funkcí jater nebo s podezřením na ni nebyli zařazováni do dlouhodobých klinických studií s degarelixem. Byly sice pozorovány menší, přechodné vzestupy hodnot ALT a AST, ty však nebyly doprovázeny vzestupem hodnot bilirubinu ani klinickými příznaky. V průběhu léčby se doporučuje sledovat jaterní funkce u pacientů se zjištěnou jaterní poruchou nebo s podezřením na ni. Farmakokinetika degarelixu byla zkoumána po jednodávkovém intravenosním podání u osob s mírným až středně závažným postižením jater (viz bod 5.2).

#### Poruchy funkce ledvin

Degarelix nebyl testován u pacientů se závažným poškozením ledvin, a proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti u této skupiny pacientů.

#### Hypersenzitivita

Degarelix nebyl zkoumán u pacientů s anamnézou těžkého neléčeného astmatu, anafylaktických reakcí nebo závažné kopřivky či angioedému.

#### Změny v hustotě kostní hmoty

V lékařské literatuře se uvádějí případy snížené hustoty kostní hmoty u mužů, kteří prodělali orchiektomii nebo se léčili některým z agonistů hormonu GnRH. Dá se předpokládat, že dlouhodobá suprese testosteronu u mužů ovlivňuje hustotu kostní hmoty. Při léčbě degarelixem nebyla hustota kostní hmoty měřena.

#### Glukózová tolerance

Snížená glukózová tolerance byla pozorována u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo byli léčeni některým z agonistů GnRH. Vzhledem k tomu, že v takových případech může dojít k rozvoji nebo zhoršení cukrovky, mohou diabetici léčení metodou androgenní deprivace vyžadovat častější kontroly hladin cukru v krvi. Vliv degarelixu na hladinu insulinu a glukosy nebyl zkoumán.

#### Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění, jako jsou cévní mozkové příhody a infarkt myokardu byly hlášeny v lékařské literatuře u pacienta s léčbou androgenní deprivace. Z tohoto důvodu je třeba vzít v úvahu všechny rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Vzhledem k tomu, že léčba metodou androgenní deprivace může prodlužovat interval QTc, je třeba důkladně zvažovat podávání degarelixu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že tento interval prodlužují, nebo s léčivými přípravky schopnými vyvolat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin a disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika atd. (viz bod 4.4).

Degarelix není substrátem pro lidský systém CYP450 a neprokázalo se, že by *in vitro* ve větší míře indukoval nebo tlumil CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 či CYP3A4/5. Proto není pravděpodobné, že by vzhledem k těmto isoenzymům docházelo v metabolismu ke klinicky významným farmakokinetickým lékovým interakcím.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství a kojení

Pro podávání přípravku FIRMAGON ženám nejsou žádné odpovídající indikace.

#### Fertilita

FIRMAGON může inhibovat fertilitu u mužů, pokud je potlačena tvorba testosteronu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

FIRMAGON nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně únava a závratě jsou běžné nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky nejčastěji pozorované při léčbě degarelixem v registrační studii fáze III (N= 409) byly důsledkem očekávaného fyziologického působení suprese testosteronu; patřily mezi ně např. návaly horka a přibývání na váze (u 25%, resp. 7% pacientů léčených po dobu jednoho roku) nebo nežádoucí reakce v místě vpichu. Až několik hodin po podání léku byly hlášeny případy přechodné třesavky (u 3% pacientů), horečky (u 2% pacientů) nebo chřípku připomínajících onemocnění (u 1% pacientů).

Nežádoucí reakce v místě vpichu, převážně v podobě bolesti nebo zarudnutí, se vyskytovaly u 28%, resp. 17% pacientů; méně časté byly případy otoku (6%), indurace (4%) a zduření uzlin (3%). K těmto příhodám docházelo především po podání úvodní dávky, zatímco při udržovací terapii s dávkou 80 mg byla incidence na každých 100 injekcí: 3 případy bolesti a <1 případ erytému, otoku, zduření uzlin a indurace. Hlášené příhody byly vesměs přechodného rázu, malé nebo střední intenzity, a vyžadovaly jen málokdy přerušeni

léčby (<1%). Velmi vzácně byly hlášeny závažné reakce v místě vpichu, jako je infekce v místě vpichu, absces v místě vpichu nebo nekrózy v místě vpichu, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok /drenáž.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle četnosti klasifikovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Uvnitř každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí klesající závažnosti.

Tab. 1: Četnost nežádoucích účinků léčivého přípravku hlášených u 1259 pacientů léčených po dobu celkem 1781 pacient/roků ( studie fáze II a III) a z postmarketingových hlášení.

MedDRA systémová orgánová třída (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie*		Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Přibývání na váze*	Hyperglykemie/diabetes mellitus, zvýšený cholesterol, úbytek na váze, snížená chuť k jídlu, změny hladin vápníku v krvi	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Deprese, pokles libida*	
Poruchy nervového systému		Závratě, bolesti hlavy	Mentální porucha, hypestézie	
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), palpitace, prodloužení QT* (viz body 4.4 a 4.5)	Infarkt myokardu, srdeční selhání
Cévní poruchy	Návaly horka*		Hypertenze, vazovagální reakce (včetně hypotenze)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost	
Gastrointestinální poruchy		Průjem, nevolnost	Zácpa, zvracení, bolesti břicha, břišní potíže, sucho v ústech,	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní transaminázy	Zvýšený bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hyperhidróza (včetně nočního pocení)*, vyrážka	Kopřivka, kožní uzliny, alopecie, svědění erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Muskuloskeletální bolesti, a potíže	Osteoporóza/osteopenie, bolesti kloubů, svalová ochablost, svalové křeče, otoky/ztuhlost kloubů	

Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie, naléhavé močení, dysurie, nokturie, renální dysfunkce, inkontinence	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie*, testikulární atrofie*, erektilní dysfunkce*	Bolesti varlat, bolesti v prsu, bolesti v pánvi, podráždění genitálu, ejakulační selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Nežádoucí reakce v místě vpichu injekce	Třesavka, pyrexie, únava*, chřipku připomínající onemocnění	Nauzea, periferní edém	

\*Známy fyziologický následek snížené hladiny testosteronu

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Změny laboratorních ukazatelů*

Změny laboratorních hodnot zjištěné při jednoleté léčbě v rámci konfirmační studie fáze III (N= 409) se pohybovaly ve stejných mezích u degarelixu i u agonisty GnRH (leuproreluinu) použitého pro srovnání. U 2 – 6 % pacientů, kteří vykazovali před léčbou normální hodnoty, byly po léčbě oběma léky zjištěny výrazně abnormální (>3násobek horní meze normy) hodnoty jaterních transamináz (ALT, AST a GMT). Výrazný pokles hematologických hodnot - hematokritu ( $\leq 0,37$ ) a hemoglobinu ( $\leq 115\text{g/l}$ ) byl nalezen u 40%, resp. 13 – 15% pacientů, s normálními hodnotami naměřenými před léčbou, po léčbě oběma léky. Není známo, do jaké míry byl tento pokles hematologických ukazatelů způsoben přítomností rakoviny prostaty a do jaké míry byl důsledkem terapie formou androgenní deprivace. U pacientů léčených degarelixem a leuprorelinem, kteří vykazovali před léčbou normální hodnoty, byly zjištěny výrazně abnormální hodnoty draslíku ( $\geq 5,8\text{ mmol/l}$ ) u 6% léčených degarelixem a u 3% léčených leuprorelinem, kreatininu ( $\geq 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ) u 2% léčených degarelixem a u 2% léčených leuprorelinem a močovinového dusíku v krvi ( $\geq 10,7\text{ mmol/l}$ ) u 15% léčených degarelixem a u 14% léčených leuprorelinem.

#### *Změny v EKG měřeních*

Změny v EKG měřeních pozorované během jednorocní léčby v rámci konfirmační studie fáze III (N= 409) byly ve stejném rozsahu pro degarelix a agonistu GnRH (leuprorelin) použitého pro srovnání. Tři (<1%) z 409 pacientů léčených degarelixem a čtyři (2%) z 201 pacientů léčených leuprorelinem 7,5 mg mělo QTcF  $\geq 500\text{ ms}$ . Od zahájení studie až do jejího ukončení byla střední změna QTcF pro degarelix 12,0 ms a pro leuprorelin 16,7 ms.

Nedostatek skutečného účinku degarelixu na repolarizaci myokardu (QTcF), srdeční frekvenci, AV vedení, depolarizaci myokardu, či na morfologii vlny T nebo V potvrdila důkladná studie QT u zdravých probandů (N - 80) po i.v. infuzi degarelixu v trvání 60 minut, kdy bylo dosaženo 222 ng/ml střední hodnoty  $C_{\text{max}}$ , tedy hodnoty 3 až 4 krát větší než  $C_{\text{max}}$  při léčení karcinomu prostaty.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s účinky akutního předávkování degarelixem nejsou k dispozici. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a, pokud to bude považováno za nutné, zahájit vhodnou podpurnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX02

### Mechanismus účinku

Degarelix je selektivní antagonist gonadoliberinu (GnRH), který se kompetitivně a reverzibilně váže na hypofyzární receptory GnRH, a tím rychle redukuje uvolňování gonadotropinů, luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH), čímž snižuje sekreci testosteronu (T) ve varlatech. Je známo, že karcinom prostaty je citlivý na androgeny a reaguje na léčbu, která zdroj androgenů odstraňuje. Na rozdíl od agonistů GnRH nenavozují antagonisté GnRH po zahájení léčby náhlý vzestup LH s následným prudkým vzestupem hladin testosteronu prováženým stimulací nádoru a potenciálním vzplanutím symptomů.

Jedna dávka 240 mg degarelixu následovaná udržovací dávkou 80 mg měsíčně rychle vyvolá pokles hladin LH, FSH a poté i testosteronu. Podobně jako hladiny testosteronu klesají v séru i koncentrace dihydrotestosteronu (DHT).

Degarelix efektivně dosahuje a udržuje snížené koncentrace testosteronu bezpečně pod hladinou medikamentózní kastrace 0,5 ng/ml. Podávání měsíční udržovací dávky 80 mg vedlo u 97% pacientů k setrvale sníženým hladinám testosteronu po dobu nejméně jednoho roku. Během léčby degarelixem nebyly po reinjekci pozorovány žádné náhlé vzestupy hladin testosteronu. Střední hladiny testosteronu po jednorocní léčbě byly 0,087 ng/ml (v interkvartilním rozsahu 0,06-0,15) N=167.

### Výsledky registrační studie fáze III:

Účinnost a bezpečnost degarelixu byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii s paralelními skupinami. Studie zkoumala účinnost a bezpečnost degarelixu podávaného ve dvou různých režimech při zahajovací dávce 240 mg (40 mg/ml), po níž každý měsíc následovaly subkutánně aplikované dávky 160 mg (40 mg/ml) nebo 80 mg (20 mg/ml) oproti měsíčním, nitrosvalovým dávkám 7,5 mg leuproreluinu u pacientů s rakovinou prostaty vyžadující léčbu metodou androgenní deprivace. Celkem 620 pacientů bylo randomizovaně rozděleno do tří terapeutických skupin; z tohoto počtu 504 (81%) mužů studii dokončilo. Ve skupině léčené degarelixem 240/80 mg přerušilo studii 41 (20%) pacientů ve srovnání s 32 (16%) pacienty ve skupině užívající leuprorelin.

Z těchto 610 léčených pacientů

- 31% mělo lokalizovanou rakovinu prostaty
- 29% mělo místně pokročilou rakovinu prostaty
- 20 % mělo metastatickou rakovinu prostaty
- 7% mělo neznámý stav metastatického postižení
- 13% už dříve prodělalo kurativně cílenou operaci nebo ozařování a mělo stoupající PSA

Základní demografické údaje byly u všech podobné. Střední věk byl 74 let (v rozmezí 47 až 98). Primárním cílem bylo doložit, že degarelix je během 12 měsíců léčby účinný se zřetelem na dosažení a udržení suprese tvorby testosteronu pod hladinou 0,5 ng/ml. Zvolena byla nejnižší účinná udržovací dávka 80 mg degarelixu.

### Dosahování sérových hladin testosteronu (T) $\leq$ 0,5 ng/ml

FIRMAGON účinně a rychle potlačuje tvorbu testosteronu, viz Tab.2

Tab. 2: Procento pacientů dosahujících  $T \leq 0,5$  ng/ml po zahájení léčby.

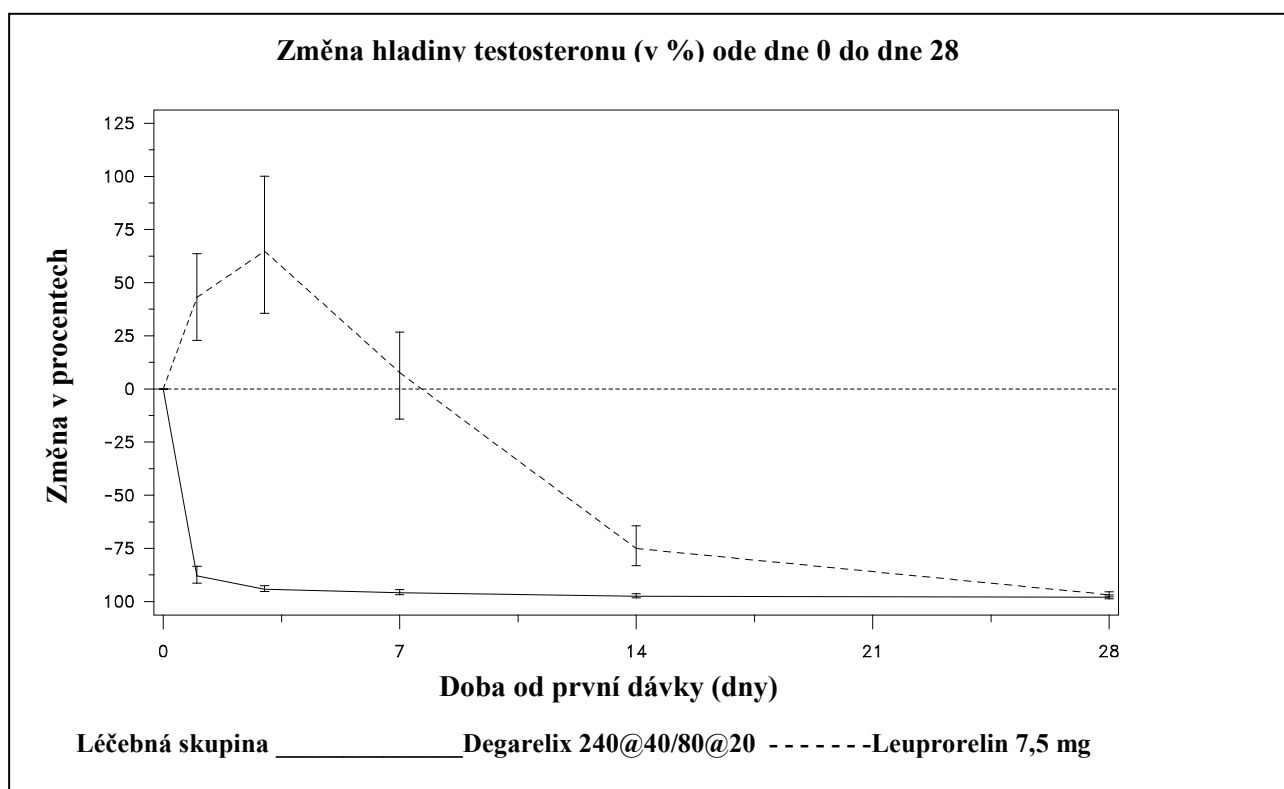
Doba	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Den 1	52%	0%
Den 3	96%	0%
Den 7	99%	1%

Den 14	100%	18%
Den 28	100%	100%

#### Prevence náhlého vzestupu testosteronu

Náhlý vzestup byl definován jako stav, kdy hladina testosteronu přestoupila během prvních dvou týdnů výchozí hodnotu o  $\geq 15\%$ . U žádného z pacientů léčených degarelixem k náhlému vzestupu testosteronu nedošlo; v den 3 byl zaznamenán průměrný pokles testosteronu o 94%. U většiny pacientů užívajících leuprorelin k náhlému vzestupu hladiny testosteronu došlo; v den 3 byl zaznamenán průměrný vzestup hladiny testosteronu o 65%. Tento rozdíl byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Obr.1: Změna hladiny testosteronu v jednotlivých léčebných skupinách (v%) během prvních 28 dnů (střední hodnota s interkvartilními rozsahy).



Primární end-point studie bylo potlačení hladiny testosteronu po jednorozční léčbě degarelixem nebo leuprorelinem. Klinický přínos pro degarelix ve srovnání s leuprorelinem plus antiandrogenem v počáteční fázi léčby nebyl zjištěn.

#### Reverzibilita testosteronu

Ve studii s pacienty, u nichž po lokální léčbě (zejména radikální prostatektomii a ozařování) došlo ke zvýšení antigenu PSA, byl po dobu sedmi měsíců podáván FIRMAGON; poté následovalo dalších sedm měsíců monitorování. Střední čas obnovení hladiny testosteronu ( $> 0,5$  ng/ml, nad úroveň kastrace) po vysazení léčby byl 112 dnů (počítáno od začátku monitorovacího období, tj. od doby 28 dnů po poslední injekci). Střední čas pro dosažení hladiny  $> 1,5$  ng/ml (nad dolní hranici normálního rozmezí) byl 168 dnů.

#### Dlouhodobý účinek

Za úspěšnou léčebnou odpověď bylo v klinickém hodnocení považováno dosažení medikamentózní kastrace ke dni 28 a její udržení až do dne 364, kdy ani jednou hladina testosteronu nepřestoupila hodnotu 0,5 ng/ml.



Tab. 3: Kumulativní pravděpodobnost udržení testosteronu  $\leq 0,5$  ng/ml ode dne 28 do dne 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Počet respondentů	202	194
Četnost odpovědí (intervaly spolehlivosti)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

\* Odhad ve skupině podle Kaplan a Meiera

#### Dosažení redukované hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA)

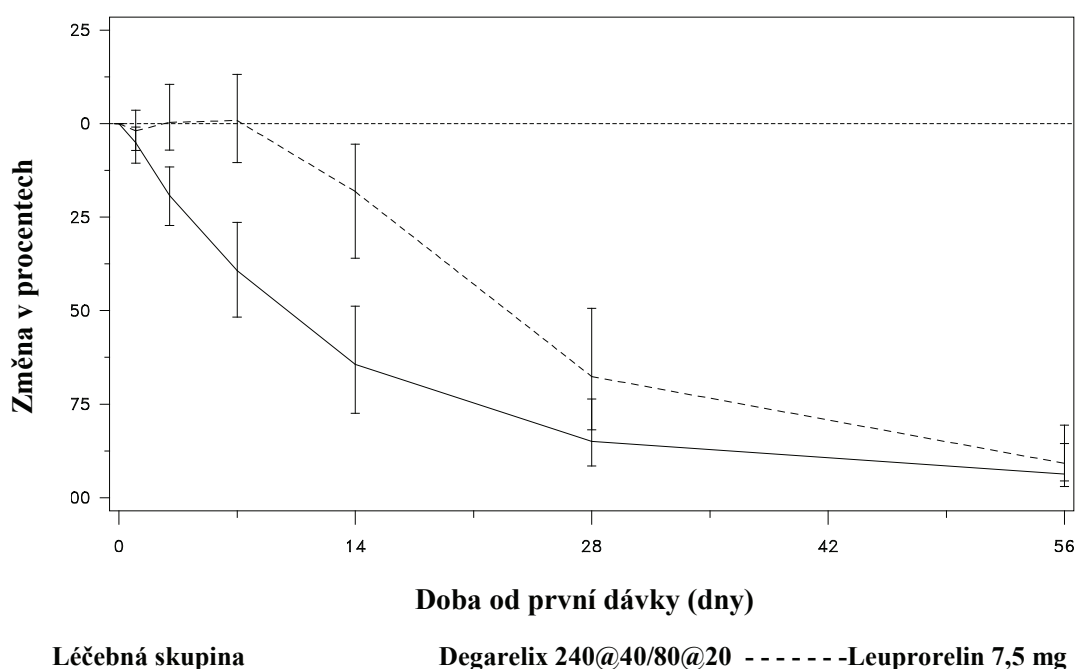
Velikost nádoru se neměřila přímo v rámci programu klinického hodnocení, nicméně nádor nepřímo vykazoval příznivou odezvu na léčbu, jak naznačuje po 12 měsících 95% redukce střední hodnoty PSA u degarelixu.

Výchozí hodnoty PSA (medián) ve studii činil:

- u skupiny léčené degarelixem 240/80 mg - 19,8 ng/ml (interkvartilní rozmezí : P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- u skupiny léčené leuprorelinem 7,5 mg – 17,4 ng/ml (interkvartilní rozmezí: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Obr. 2: Změna PSA (v %) v jednotlivých léčebných skupinách v prvních 56 dnech terapie.

#### **Změna PSA ode dne 0 do dne 56 (v%)**



Tento rozdíl byl při předběžné analýze ke dni 14 a ke dni 28 statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) byly po dvou týdnech léčby degarelixem sníženy o 64%, po jednom měsíci o 85%, po třech měsících o 95% a zůstaly potlačené (přibližně o 97%) po celou dobu jednoho roku léčby.

Pokud jde o snížení oproti výchozím hodnotám (v%) nebyly ode dne 56 do dne 364 zjištěny žádné významné rozdíly mezi degarelixem a komparátorem (srovnávací látkou).

#### Účinek na objem prostaty

Po třech měsících léčby degarelixem (v dávkovacím režimu 240/80 mg) bylo dosaženo 37% redukce objemu prostaty, měřené metodou TRUS (transrektální ultrazvukové snímkování), a to jak u pacientů vyžadujících

hormonální léčbu před ozařováním, tak u pacientů vybraných za kandidáty farmakologické kastrace. Zmenšení objemu prostaty bylo podobné hodnotám dosaženým při podávání goserelinu spolu s prevencí androgenního flare-up fenoménu pomocí antiandrogenů.

#### Vliv na QT/QTc intervaly

V rámci registrační studie porovnávací FIRMAGON s leuprorelinem byly periodicky pořizovány elektrokardiogramy. U obou terapií se ukázalo, že u zhruba 20% pacientů byly QT/QTc intervaly delší než 450 ms. Počítáno od výchozí hodnoty do konce klinického hodnocení, činila střední hodnota změny u přípravku FIRMAGON 12,0 ms, u leuprorelinu 16,7 ms.

#### Protilátky proti degarelixu

Po jednorocní léčbě přípravkem FIRMAGON byl u 10% pacientů pozorován rozvoj tvorby protilátek proti degarelixu a u 29 % pacientů léčených FIRMAGONEM po dobu až pěti a půl roku.. Nic však nenaznačuje, že tvorbou protilátek je nějak dotčena účinnost či bezpečnost léčby přípravkem FIRMAGON po pěti a půlleté léčbě.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem FIRMAGON u všech podskupin pediatrické populace (viz bod 4.2 Pediatrická populace).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Poté, co v pivotní studii CS21 bylo pacientům s rakovinou prostaty podkožně aplikováno 240 mg degarelixu při koncentraci 40 mg/ml, byla zjištěna hodnota  $AUC_{0-28 \text{ dnů}}$  635 (602-668) den\*ng/ml, hodnota  $C_{\max}$  66,0 (61,0-71,0) ng/ml byla naměřena při  $t_{\max}$  40 (37-42) hodin. Střední minimální hodnoty byly přibližně 11-12 ng/ml po zahajovací dávce a 11-16 ng/ml po udržovací dávce 80 mg při koncentraci 20 mg/ml.  $C_{\max}$  plasmatické hladiny degarelixu se dvoufázově snižuje tak, že střední terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) při udržovací dávce je 29 dnů. Dlouhý poločas u podkožní aplikace je důsledkem velmi pomalého uvolňování degarelixu z úložiště, které se vytvoří na místě vpichu /místech vpichů. Farmakokinetické chování léku je ovlivňováno jeho koncentrací v injekčním roztoku. V důsledku toho mají  $C_{\max}$  a biologická dostupnost tendenci klesat s rostoucí koncentrací dávky za současného prodloužení poločasu. Z toho důvodu se nemá používat jiných než doporučených koncentrací.

#### Distribuce

Distribuční objem u zdravých starších mužů je přibližně 1 l/kg. Vazba na plasmatické proteiny je odhadem asi 90%.

#### Biotransformace

Při průchodu hepatobiliární soustavou podléhá degarelix obvyklé peptidové degradaci a vylučuje se převážně v podobě peptidových fragmentů stolicí. Po subkutánní aplikaci se ve vzorcích plasmatu neobjevily žádné významné metabolity. Jak vyplývá ze studií *in vitro*, degarelix netvoří substrát pro lidský CYP450 systém.

#### Eliminace

U zdravých mužů se zhruba 20-30% jednotlivé nitrožilně podané dávky vyloučí močí; z toho plyne, že 70-80% se vyloučí přes hepatobiliární soustavu. Bylo zjištěno, že clearance degarelixu podaného zdravým starším mužům v jednotlivých intravenózních dávkách (0,864-49,4μg/kg) je 35-50 ml/h/kg.

#### Zvláštní skupiny populace

##### *Pacienti s postižením ledvinných funkcí*

Nebyly uskutečněny žádné farmakokinetické studie u pacientů s renálním postižením. Pouze asi 20-30% aplikované dávky degarelixu se v nezměněné podobě vylučuje renální cestou. Z populačně farmakokinetického rozboru údajů z registrační studie fáze III. vyplývá, že pacienti s mírným až středně závažným postižením funkce ledvin mají clearance degarelixu sniženou o přibližně 23%; z toho důvodu se u pacientů s mírným až středně závažným postižením ledvin úprava dávkování nedoporučuje. Vzhledem k

tomu, že údajů o pacientech se závažnými poruchami renálních funkcí je málo, je u této skupiny pacientů na místě opatrnost.

#### *Pacienti s postižením jaterních funkcí*

Degarelix byl zkoumán v rámci farmakokinetické studie u pacientů s mírným až středně závažným postižením funkcí jater. Ve srovnání se zdravými osobami nebyly u pacientů s postižením jaterních funkcí pozorovány žádné známky zvýšené expozice. U pacientů s mírným nebo středně závažným postižením funkcí jater není nutno dávkování upravovat. Pacienti se závažným postižením jaterních funkcí nebyli předmětem zkoumání, a z toho důvodu je u této skupiny na místě opatrnost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Jak ukázaly reprodukční pokusy na zvířatech, způsobuje degarelix neplodnost u samců. Ta je důsledkem farmakologického působení; tyto účinky jsou reverzibilní.

Studiemi reprodukční toxicity u samic se zjistilo, že degarelix působí tak, jak se při jeho farmakologických vlastnostech dalo očekávat. Vyvolával dávkově závislé prodloužení doby před pářením a zabřeznutím, snížení počtu žlutých tělísek *corpora lutea*, zvýšení počtu před- a po-implantačních ztrát, potratů, časné smrti zárodků/plodů, předčasných porodů a změn v trvání porodu.

Předklinické studie farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádná zvláštní rizika pro lidi. Jak *in vitro* tak i *in vivo* studie neprokázaly známky prodloužení QT.

Studie akutní, subakutní a chronické toxicity provedené na potkanech a opicích nezjistily po podkožní aplikaci degarelixu žádnou toxicitu pro cílové orgány. V souvislosti s tímto lékem bylo u zvířat pozorováno místní podráždění tam, kde degarelix byl do podkoží aplikován ve velkých dávkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Mannitol (E421)

#### Rozpouštědlo

Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění byla prokázána pro dobu 2 hodin při 25°C. Z mikrobiologického hlediska je přípravek určen k okamžitému použití, pokud způsob rozředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li přípravek použit okamžitě, nese odpovědnost za dobu a podmínky uchování přípravku po naředění sám uživatel.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička ze skla (typ I) s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým flip-off uzávěrem obsahující 80 mg prášku pro přípravu injekčního roztoku

Předplněná injekční stříkačka ze skla (typ I) s elastomerovým pístovým uzávěrem s víčkem a ryskou označující 4 ml obsahující 4,2 ml rozpouštědla

Táhlo pístu

Adaptér pro injekční lahvičky

Injekční jehla (25G 0,5 x 25 mm)

### Velikost balení

FIRMAGON se dodává ve 2 velikostech balení:

Balení s 1 tvarovanou plastovou vložkou obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou stříkačku s rozpouštědlem, 1 táhlo pístu, 1 adaptér pro injekční lahvičku a 1 jehlu.

Balení s 3 tvarovanými plastovými vložkami obsahuje: 3 injekční lahvičky s práškem, 3 předplněné stříkačky s rozpouštědlem, 3 táhla pístu, 3 adaptéry pro injekční lahvičky a 3 jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

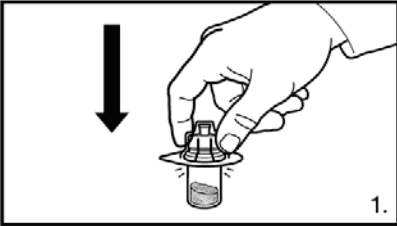
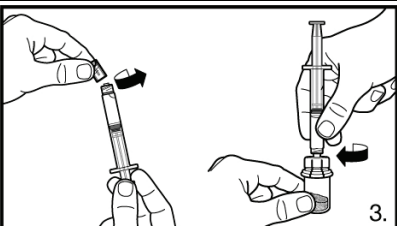
Návodem pro rozředění je třeba se pečlivě řídit.

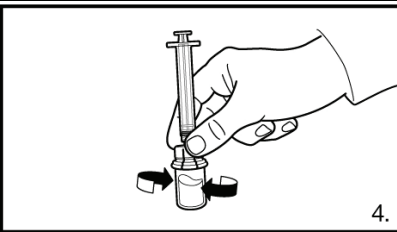
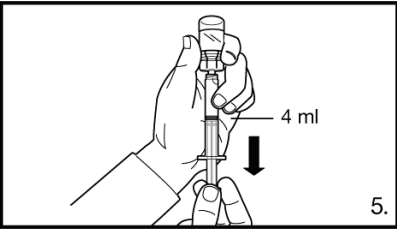
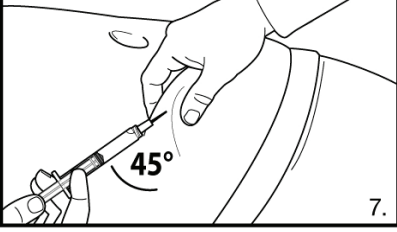
Podávat lék v jiných koncentracích se nedoporučuje, protože tvorbu depotního gelu ovlivňuje právě koncentrace. Rozředěný roztok musí být čirá tekutina bez nerozpuštěného prášku.

### **POZNÁMKA:**

- **INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI SE NESMÍ TŘEPAT**

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku prášku a jednu předplněnou stříkačku rozpouštědla, které je nutno připravit pro podkožní injekci.

	<p><b>1.</b> Odstraňte uzávěr z balení adaptéru injekční lahvičky. Adaptér na injekční lahvičky s práškem nasadíte stlačením adaptéru, dokud špička neprojde gumovým uzávěrem a adaptér nezapadne na místo.</p>
<p><b>2.</b> Připravte předplněnou stříkačku nasazením zapaštěného pístu.</p>	
	<p><b>3.</b> Odstraňte víčko z předplněné stříkačky. Našroubujte injekční lahvičku na adaptér injekční lahvičky s rozpouštědlem. <b>Rozpouštědlo přemístěte do injekční lahvičky s práškem.</b></p>

	<p><b>4.</b> S lahvičkou, stále připevněnou na adaptér opatrně kružte, dokud tekutina není čirá a bez nerozpuštěného prášku nebo částic. Pokud prášek přilne ke sklu nad hladinou, lze lahvičku mírně naklonit. <b>Netřepejte, aby se roztok nezpěnil.</b></p> <p>Kroužek vzduchových bublin na hladině tekutiny nevadí. Rozředění injekčního roztoku může v některých případech trvat několi minut, ale v některých případech může trvat až 15 minut,</p>
	<p><b>5.</b> Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru a natáhněte k rysce na předplněné stříkačce.</p> <p><b>Vždy se ujistěte, že odebíráte přesné množství bez vzduchových bublin.</b></p>
<p><b>6.</b> Oddělte stříkačku od adaptéru lahvičky a na stříkačku nasad'te jehlu pro aplikaci hluboké podkožní injekce. Opatrně vytlačte vzduchové bublinky.</p>	
	<p><b>7.</b> Pokračujte hlubokou podkožní injekcí. Uchopte kůži na břicho, povytáhněte podkožní tkáň a zasun'te jehlu hluboko pod úhlem alespoň <b>45 stupňů</b>. Bezprostředně po rekonstituci pomalu injikujte <b>4,0 ml</b> přípravku <b>FIRMAGON 80 mg</b>.</p>
<p><b>8.</b> Injekce se nemá aplikovat do míst, která jsou vystavena tlaku např. kolem pasu, opasku nebo blízko žeber. Neinjikujte roztok přímo do žíly. Opatrně povytáhněte píst stříkačky a ujistěte se, že se nenasála krev. Objeví-li se ve stříkačce krev, je přípravek dále nepoužitelný. Přeruš'te proceduru a stříkačku i s jehlou zlikvidujte (rekonstituuje pro pacienta novou dávku).</p>	

Žádné zvlášt'ní požadavky pro likvidaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:17/02/2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19/09/2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{dd/mm/yyyy}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FIRMAGON 120 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje degarelixum 120 mg (ve formě degarelixu acetátu). Po rozředění obsahuje jeden ml roztoku degarelixum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek: bílý až bělavý prášek

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

FIRMAGON je antagonist gonadoliberinu (GnRH) indikovaný k léčbě dospělých mužů s pokročilým hormonálně závislým nádorovým onemocněním prostaty.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Úvodní dávka	Udržovací dávka – podávaná jednou měsíčně
240 mg aplikovaných ve dvou po sobě jdoucích subkutánních injekcích po 120 mg	80 mg aplikovaných v jedné subkutánní injekci

První udržovací dávku je třeba podat jeden měsíc po úvodní dávce.

Terapeutické účinky degarelixu je nutno monitorovat podle klinických parametrů a podle sérových hladin prostatického specifického antigenu (PSA). Jak vyplývá z klinických studií, dochází k poklesu hladin testosteronu (T) bezprostředně po podání úvodní dávky; přitom 96% pacientů má sérové hladiny testosteronu odpovídající medikamentózní kastraci ( $T \leq 0,5$  ng/ml) už po třech dnech a 100% pacientů po uplynutí jednoho měsíce. Dlouhodobá léčba formou udržovacích dávek v celkovém trvání až jeden rok ukazuje, že hladiny testosteronu zůstávají setrvale potlačeny u 97% mužů ( $T \leq 0,5$  ng/ml).

V případě nedostatečné klinické odovědi je nutno se ujistit, že hladiny sérového testosteronu zůstávají dostatečně nízké.

Vzhledem k tomu, že degarelix nevede k prudkému vzestupu hladin testosteronu, není na začátku léčby ani nutné podávat navíc antiandrogen jako ochranu proti jeho náhlému zvýšení.

#### Zvláštní skupiny populace

*Starší pacienti, osoby s poškozením jater nebo ledvin:*

Starším osobám či pacientům s mírně nebo středně poškozenou funkcí jater nebo ledvin není nutno dávkování upravovat (viz bod 5.2). Pacienti se závažným poškozením jater či ledvin nebyli předmětem zkoumání, a proto je na místě opatrnost (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku FIRMAGON u dětí a dospívajících při léčbě dospělých mužů s pokročilým hormonálně závislým nádorovým onemocněním prostaty.

#### Způsob podání

FIRMAGON je nutno před podáním rozředit. Pokyny pro rozředění a aplikaci přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

**FIRMAGON se aplikuje POUZE subkutánně**, nesmí se podávat intravenózně.

Nedoporučuje se podávat ho intramuskulárně, protože tento způsob aplikace není vyzkoušen.

FIRMAGON se aplikuje formou subkutánní injekce v oblasti břicha. Místa vpichu je třeba periodicky střídat. Pro aplikaci léku je nutno vybírat taková místa na těle pacienta, která nejsou vystavena tlaku, např. nepříliš blízko pasu, opasku a také nikoli v blízkosti žeber.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Účinky na interval QT/QTc

Dlouhodobá léčba formou androgenní deprivace může vyvolat prodloužení intervalu QT. V registrační studii, která srovnávala FIRMAGON s leuprorelinem bylo pravidelně (měsíčně) měřeno elektrokardiogramem (EKG); obě terapie ukázaly QT/QTc intervaly překračující 450 ms u přibližně 20% pacientů a 500 ms u 1% pacientů léčených degarelixem a 2% pacientů léčených leuprorelinem (viz bod 5.1). FIRMAGON nebyl zkoumán u pacientů, kteří mají v anamnéze prodloužení intervalu QT na více než 450 ms nebo torsades de pointes, které mají rizikové faktory pro torsades de pointes, a u pacientů, kteří současně užívají léky, jež by mohly QT prodlužovat. Proto u těchto pacientů se musí důkladně zhodnotit poměr přínos/riziko pro FIRMAGON (viz body 4.5 a 4.8).

Z detailní studie intervalu QT vyplynulo, že degarelix nemá žádný skutečný účinek na interval QT/QTc (viz bod 4.8).

#### Poruchy funkce jater

Pacienti se známou poruchou funkcí jater nebo s podezřením na ni nebyli zařazováni do dlouhodobých klinických studií s degarelixem. Byly sice pozorovány menší, přechodné vzestupy hodnot ALT a AST, ty však nebyly doprovázeny vzestupem hodnot bilirubinu ani klinickými příznaky. V průběhu léčby se doporučuje sledovat jaterní funkce u pacientů se zjištěnou jaterní poruchou nebo podezřením na ni. Farmakokinetika degarelixu byla zkoumána po jednodávkovém intravenosním podání u osob s mírným až středně závažným postižením jater (viz bod 5.2).

#### Poruchy funkce ledvin

Degarelix nebyl testován u pacientů se závažným poškozením ledvin a proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti u této skupiny pacientů.

#### Hypersenzitivita

Degarelix nebyl zkoumán u pacientů s anamnézou těžkého neléčeného astmatu, anafylaktických reakcí nebo závažné kopřivky či angioedému.

#### Změny v hustotě kostní hmoty

V lékařské literatuře se uvádějí případy snížené hustoty kostní hmoty u mužů, kteří prodělali orchiektomii nebo se léčili některým z agonistů hormonu GnRH. Dá se předpokládat, že dlouhodobá suprese testosteronu u mužů ovlivňuje hustotu kostní hmoty. Při léčbě degarelixem nebyla hustota kostní hmoty měřena.



### Glukózová tolerance

Snížená glukózová tolerance byla pozorována u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo byli léčeni některým z agonistů GnRH. Vzhledem k tomu, že v takových případech může dojít k rozvoji nebo zhoršení cukrovky, mohou diabetici léčení metodou androgenní deprivace vyžadovat častější kontroly hladin cukru v krvi. Vliv degarelixu na hladinu insulinu a glukosy nebyl zkoumán.

### Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění, jako jsou cévní mozkové příhody a infarkt myokardu byly hlášeny v lékařské literatuře u pacienta s léčbou androgenní deprivace. Z tohoto důvodu je třeba vzít v úvahu všechny rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Vzhledem k tomu, že léčba metodou androgenní deprivace může prodlužovat interval QTc, je třeba důkladně zvažovat podávání degarelixu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že tento interval prodlužují, nebo s léčivými přípravky schopnými vyvolat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin a disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika atd. (viz bod 4.4).

Degarelix není substrátem pro lidský systém CYP450 a neprokázalo se, že by *in vitro* ve větší míře indukoval nebo tlumil CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 či CYP3A4/5. Proto není pravděpodobné, že by vzhledem k těmto isoenzymům docházelo v metabolismu ke klinicky významným farmakokinetickým lékovým interakcím.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství a kojení

Pro podávání přípravku FIRMAGON ženám nejsou žádné odpovídající indikace.

### Fertilita

FIRMAGON může inhibovat fertilitu u mužů, pokud je potlačena tvorba testosteronu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

FIRMAGON nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně únava a závratě jsou běžné nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky nejčastěji pozorované při léčbě degarelixem v registrační studii fáze III (N= 409) byly důsledkem očekávaného fyziologického působení suprese testosteronu; patřily mezi ně např. návaly horka a přibývání na váze (u 25% resp. 7% pacientů léčených po dobu jednoho roku) nebo nežádoucí reakce v místě vpichu. Až několik hodin po podání léku byly hlášeny případy přechodné třesavky (u 3% pacientů), horečky (u 2% pacientů) nebo chřipku připomínajících onemocnění (u 1% pacientů).

Nežádoucí reakce v místě vpichu, převážně v podobě bolesti nebo zarudnutí, se vyskytovaly u 28%, resp. 17% pacientů; méně časté byly případy otoku (6%), indurace (4%) a zduření uzlin (3%). K těmto příhodám docházelo především po podání úvodní dávky, zatímco při udržovací terapii s dávkou 80 mg byla incidence na každých 100 injekcí: 3 případy bolesti a <1 případ erytému, otoku, zduření uzlin a indurace. Hlášené příhody byly vesměs přechodného rázu, malé nebo střední intenzity, a vyžadovaly jen málokdy přerušeni léčby (<1%). Velmi vzácně byly hlášeny závažné reakce v místě vpichu, jako je infekce v místě vpichu, absces v místě vpichu nebo nekrózy v místě vpichu, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok /drenáž.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle četnosti klasifikovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

Uvnitř každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí klesající závažnosti.

Tab. 1: Četnost nežádoucích účinků léčivého přípravku hlášených u 1259 pacientů léčených po dobu celkem 1781 pacient/roků (studie fáze II a III) a z postmarketingových hlášení

MedDRA systémová orgánová třída (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie*		Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Přibývání na váze*	Hyperglykemie/diabetes mellitus, zvýšený cholesterol, úbytek na váze, snížená chuť k jídlu, změny hladin vápníku v krvi	
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Deprese, pokles libida*	
Poruchy nervového systému		Závratě, bolesti hlavy	Mentální porucha, hypestézie	
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), palpitace, prodloužení QT* (viz body 4.4 a 4.5)	
Cévní poruchy	Návaly horka*		Hypertenze, vazovagální reakce (včetně hypotenze)	Infarkt myokardu, srdeční selhání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost	
Gastrointestinální poruchy		Průjem, nevolnost	Zácpa, zvracení, bolesti břicha, břišní potíže, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní transaminázy	Zvýšený bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hyperhidróza (včetně nočního pocení)*, vyrážka	Kopřivka, kožní uzliny, alopecie, svědění, erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Muskuloskeletální bolesti a potíže	Osteoporóza/osteopenie, bolesti kloubů, svalová ochablost, svalové křeče, otoky/ztuhlost kloubů	
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie, naléhavé močení, dysurie, nokturie, renální dysfunkce, inkontinence	

Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie*, testikulární atrofie*, erektilní dysfunkce*	Bolesti varlat, bolesti v prsu, bolesti v pánvi, podráždění genitálu, ejakulační selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Nežádoucí reakce v místě vpichu injekce	Třesavka, pyrexie, únava*, chřipku připomínající onemocnění	Nevolnost, periferní edém	

\*Známy fyziologický následek snížené hladiny testosteronu

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Změny laboratorních ukazatelů*

Změny laboratorních hodnot zjištěné při jednoleté léčbě v rámci konfirmační studie fáze III (N= 409) se pohybovaly ve stejných mezích u degarelixu i u agonisty GnRH(leuproreluinu) použitého pro srovnání. U 2 – 6 % pacientů, kteří vykazovali před léčbou normální hodnoty, byly po léčbě oběma léky zjištěny výrazně abnormální (>3násobek horní meze normy) hodnoty jaterních transamináz (ALT, AST a GMT). Výrazný pokles hematologických hodnot - hematokritu ( $\leq 0,37$ ) a hemoglobinu ( $\leq 115\text{g/l}$ ) byl nalezen u 40%, resp. 13 – 15% pacientů, s normálními hodnotami naměřenými před léčbou, po léčbě oběma léky. Není známo, do jaké míry byl tento pokles hematologických ukazatelů způsoben přítomností rakoviny prostaty a do jaké míry byl důsledkem terapie formou androgenní deprivace. U pacientů léčených degarelixem a leuprorelinem, kteří vykazovali před léčbou normální hodnoty, byly zjištěny výrazně abnormální hodnoty draslíku ( $\geq 5,8\text{ mmol/l}$ ) u 6% léčených degarelixem a u 3% léčených leuprorelinem, kreatininu ( $\geq 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ) u 2% léčených degarelixem a u 2% léčených leuprorelinem a močovinnového dusíku v krvi ( $\geq 10,7\text{ mmol/l}$ ) u 15% léčených degarelixem a u 14% léčených leuprorelinem.

#### *Změny v EKG měřeních*

Změny v EKG měřeních pozorované během jednorocní léčby v rámci konfirmační studie fáze III (N= 409) byly ve stejném rozsahu pro degarelix a agonistu GnRH (leuprorelin) použitého pro srovnání. Tři (<1%) z 409 pacientů léčených degarelixem a čtyři (2%) z 201 pacientů léčených leuprorelinem 7,5 mg mělo QTcF  $\geq 500$  ms. Od zahájení studie až do jejího ukončení byla střední změna QTcF pro degarelix 12,0 ms a pro leuprorelin 16,7 ms.

Nedostatek skutečného účinku degarelixu na repolarizaci myokardu (QTcF), srdeční frekvenci, AV vedení, depolarizaci myokardu, či na morfologii vlny T nebo V potvrdila důkladná studie QT u zdravých probandů (n = 80) po i.v. infuzi degarelixu v trvání 60 minut, kdy bylo dosaženo 222 ng/ml střední hodnoty  $C_{\text{max}}$ , tedy hodnoty 3 až 4 krát větší než  $C_{\text{max}}$  při léčení karcinomu prostaty.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**

## **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s účinky akutního předávkování degarelixem nejsou k dispozici. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a, pokud to bude považováno za nutné, zahájit vhodnou podpurnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX02

### Mechanismus účinku

Degarelix je selektivní antagonist gonadoliberinu (GnRH), který se kompetitivně a reverzibilně váže na hypofyzární receptory GnRH, a tím rychle redukuje uvolňování gonadotropinů, luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH), čímž snižuje sekreci testosteronu (T) ve varlatech. Je známo, že karcinom prostaty je citlivý na androgeny a reaguje na léčbu, která zdroj androgenů odstraňuje. Na rozdíl od agonistů GnRH nenavozují antagonisté GnRH po zahájení léčby náhlý vzestup LH s následným prudkým vzestupem hladin testosteronu provázeným stimulací nádoru a potenciálním vzplanutím symptomů.

Jedna dávka 240 mg degarelixu následovaná udržovací dávkou 80 mg měsíčně rychle vyvolá pokles hladin LH, FSH a poté i testosteronu. Podobně jako hladiny testosteronu klesají v séru i koncentrace dihydrotestosteronu (DHT).

Degarelix efektivně dosahuje a udržuje snížené koncentrace testosteronu bezpečně pod hladinou medikamentozní kastrace 0,5ng/ml. Podávání měsíční udržovací dávky 80 mg vedlo u 97% pacientů k setrvale sníženým hladinám testosteronu po dobu nejméně jednoho roku. Během léčby degarelixem nebyly po reinjekci pozorovány žádné náhlé vzestupy hladin testosteronu.

Střední hladiny testosteronu po jednorocí léčbě byly 0,087 ng/ml (v interkvartilním rozsahu 0,06-0,15) N=167.

### Výsledky registrační studie fáze III:

Účinnost a bezpečnost degarelixu byly hodnoceny v otevřené, multicentrické, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii s paralelními skupinami. Studie zkoumala účinnost a bezpečnost degarelixu podávaného ve dvou různých režimech při zahajovací dávce 240 mg (40 mg/ml), po níž každý měsíc následovaly subkutánně aplikované dávky 160 mg (40 mg/ml) nebo 80 mg (20 mg/ml) oproti měsíčním, nitrosvalovým dávám 7,5 mg leuprorelinu u pacientů s rakovinou prostaty vyžadující léčbu metodou androgenní deprivace. Celkem 620 pacientů bylo randomizovaně rozděleno do tří terapeutických skupin; z tohoto počtu 504 (81%) mužů studii dokončilo. Ve skupině léčené degarelixem 240/80 mg přerušilo studii 41 (20%) pacientů ve srovnání s 32 (16%) pacienty ve skupině užívající leuprorelin.

Z těchto 610 léčených pacientů

- 31% mělo lokalizovanou rakovinu prostaty
- 29% mělo místně pokročilou rakovinu prostaty
- 20 % mělo metastatickou rakovinu prostaty
- 7% mělo neznámý stav metastatického postižení
- 13% už dříve prodělalo kurativně cílenou operaci nebo ozařování a mělo stoupající PSA

Základní demografické údaje byly u všech podobné. Střední věk byl 74 let (v rozmezí 47 až 98). Primárním cílem bylo doložit, že degarelix je během 12 měsíců léčby účinný se zřetelem na dosažení a udržení suprese tvorby testosteronu pod hladinou 0,5 ng/ml. Zvolena byla nejnižší účinná udržovací dávka 80 mg degarelixu.

### Dosahování sérových hladin testosteronu (T) < 0,5 ng/ml

FIRMAGON účinně a rychle potlačuje tvorbu testosteronu, viz Tab.2

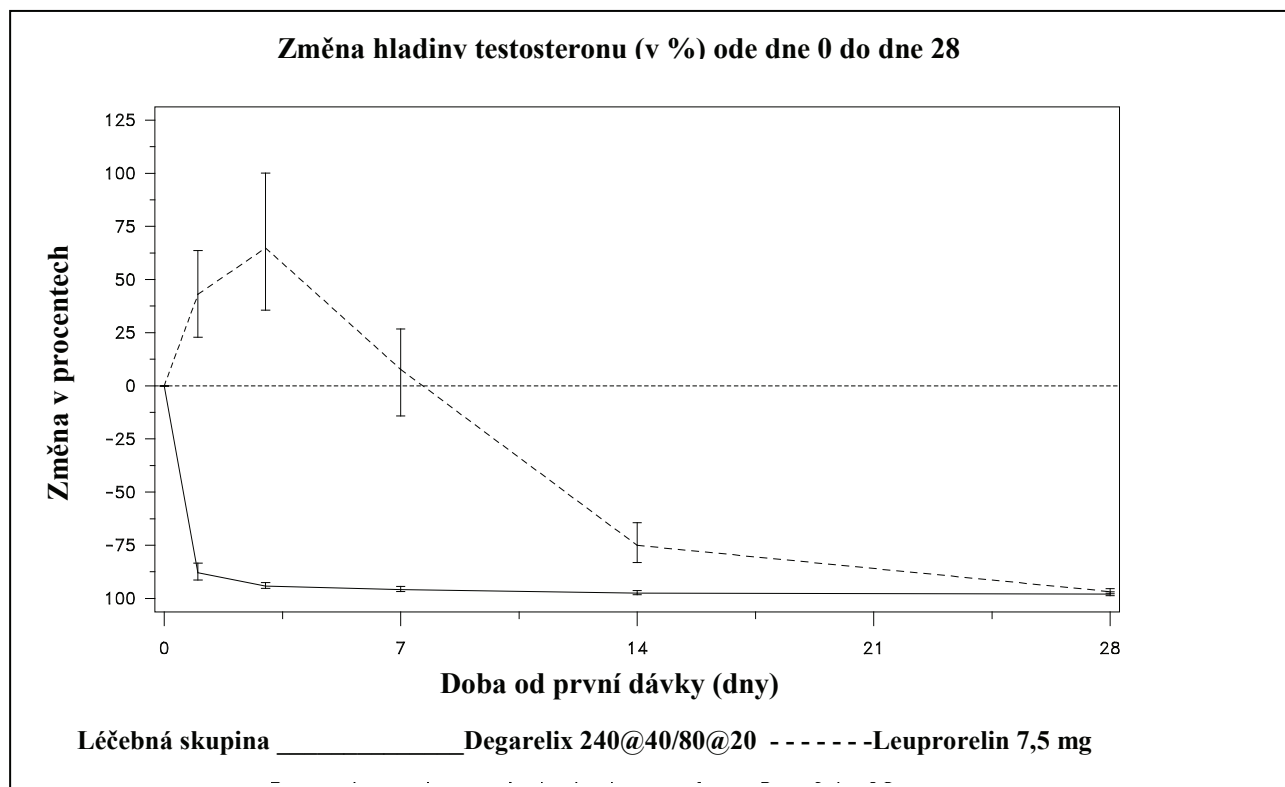
Tab. 2: Procento pacientů dosahujících T<0,5 ng/ml po zahájení léčby.

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

### Prevence náhlého vzestupu testosteronu

Náhly vzestup byl definován jako stav, kdy hladina testosteronu přestoupila během prvních dvou týdnů výchozí hodnotu o  $\geq 15\%$ . U žádného z pacientů léčených degarelixem k náhlému vzestupu testosteronu nedošlo; v den 3 byl zaznamenán průměrný pokles testosteronu o 94%. U většiny pacientů užívajících leuprorelin k náhlému vzestupu hladiny testosteronu došlo; v den 3 byl zaznamenán průměrný vzestup hladiny testosteronu o 65%. Tento rozdíl byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Obr.1: Změna hladiny testosteronu v jednotlivých léčebných skupinách (v%) během prvních 28 dnů (střední hodnota s interkvartilními rozsahy).



Primární end-point studie bylo potlačení hladiny testosteronu po jednoroční léčbě degarelixem nebo leuprorelinem. Klinický přínos pro degarelix ve srovnání s leuprorelinem plus antiandrogenem v počáteční fázi léčby nebyl zjištěn.

#### Reverzibilita testosteronu

Ve studii s pacienty, u nichž po lokální léčbě (zejména radikální prostatektomii a ozařování) došlo ke zvýšení antigenu PSA, byl po dobu sedmi měsíců podáván FIRMAGON; poté následovalo dalších sedm měsíců monitorování. Střední čas obnovení hladiny testosteronu ( $>0,5$  ng/ml, nad úroveň kastrace) po vysazení léčby byl 112 dnů (počítáno od začátku monitorovacího období, tj. od doby 28 dnů po poslední injekci). Střední čas pro dosažení hladiny  $>1,5$  ng/ml (nad dolní hranici normálního rozmezí) byl 168 dnů.

#### Dlouhodobý účinek

Za úspěšnou léčebnou odpověď bylo v klinickém hodnocení považováno dosažení medikamentózní kastrace ke dni 28 a její udržení až do dne 364, kdy ani jednou hladina testosteronu nepřestoupila hodnotu 0,5 ng/ml.

Tab. 3: Kumulativní pravděpodobnost udržení testosteronu  $\leq 0,5$  ng/ml ode dne 28 do dne 364.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Počet respondentů	202	194

Četnost odpovědí (intervaly spolehlivosti)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)
--	------------------------	------------------------

\* Odhad ve skupině podle Kaplanova a Meiera

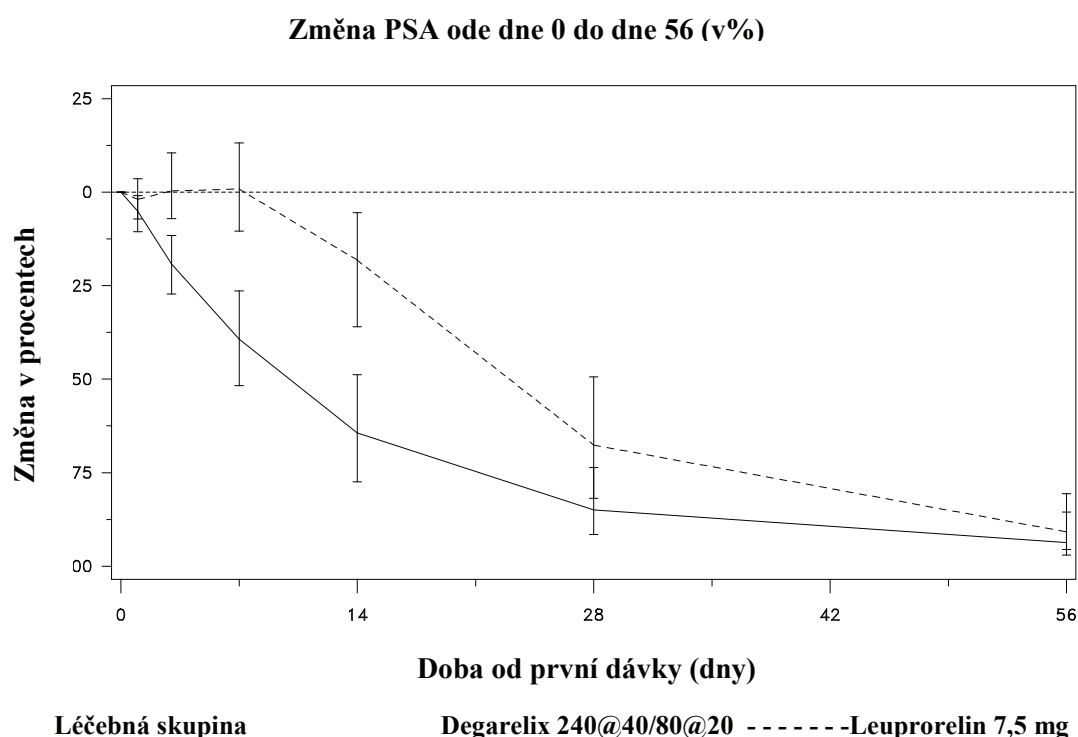
### Dosažení redukované hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA)

Velikost nádoru se neměřila přímo v rámci programu klinického hodnocení, nicméně nádor nepřímo vykazoval příznivou odezvu na léčbu, jak naznačuje po 12 měsících 95% redukce střední hodnoty PSA u degarelixu.

Výchozí hodnoty PSA (medián) ve studii činil:

- u skupiny léčené degarelixem 240/80 mg - 19,8 ng/ml (interkvartilní rozmezí : P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- u skupiny léčené leuprorelinem 7,5 mg – 17,4 ng/ml (interkvartilní rozmezí: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Obr. 2: Změna PSA (v %) v jednotlivých léčebných skupinách v prvních 56 dnech terapie.



Tento rozdíl byl při předběžné analýze ke dni 14 a ke dni 28 statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) byly po dvou týdnech léčby degarelixem sníženy o 64%, po jednom měsíci o 85%, po třech měsících o 95% a zůstaly potlačené (přibližně o 97%) po celou dobu jednoho roku léčby.

Pokud jde o snížení oproti výchozím hodnotám (v%) nebyly ode dne 56 do dne 364 zjištěny žádné významné rozdíly mezi degarelixem a komparátorem (srovnávací látkou).

### Účinek na objem prostaty

Po třech měsících léčby degarelixem (v dávkovacím režimu 240/80 mg) bylo dosaženo 37% redukce objemu prostaty, měřené metodou TRUS (transrektální ultrazvukové snímkování), a to jak u pacientů vyžadujících hormonální léčbu před ozařováním, tak u pacientů vybraných za kandidáty farmakologické kastrace. Zmenšení objemu prostaty bylo podobné hodnotám dosaženým při podávání goserelinu spolu s prevencí androgenního flare-up fenoménu pomocí antiandrogenů.

### Vliv na QT/QTc intervaly

V rámci registrační studie porovnávající FIRMAGON s leuprorelinem byly periodicky pořizovány elektrokardiogramy. U obou terapií se ukázalo, že u zhruba 20% pacientů byly QT/QTc intervaly delší než 450 ms. Počítáno od výchozí hodnoty do konce klinického hodnocení, činila střední hodnota změny u přípravku FIRMAGON 12,0 ms, u leuprorelinu 16,7 ms.

#### Protilátky proti degarelixu

Po jednorroční léčbě přípravkem FIRMAGON byl u 10% pacientů pozorován rozvoj tvorby protilátek proti degarelixu a u 29 % pacientů léčených FIRMAGONEM po dobu až pěti a půl roku.. Nic však nenaznačuje, že tvorbou protilátek je nějak dotčena účinnost či bezpečnost léčby přípravkem FIRMAGON po pěti a půlleté léčbě.

#### Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem FIRMAGON u všech podskupin pediatriká populace ( viz bod 4.2 Pediatriká populace).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Poté, co v pivotní studii CS21 bylo pacientům s rakovinou prostaty podkožně aplikováno 240 mg degarelixu při koncentraci 40 mg/ml, byla zjištěna hodnota  $AUC_{0-28 \text{ dnů}}$  635 (602-668) den\*ng/ml, hodnota  $C_{\text{max}}$  66,0 (61,0-71,0) ng/ml byla naměřena při  $t_{\text{max}}$  40 (37-42) hodin. Střední minimální hodnoty byly přibližně 11-12 ng/ml po zahajovací dávce a 11-16 ng/ml po udržovací dávce 80 mg při koncentraci 20 mg/ml.  $C_{\text{max}}$  s plazmatické hladiny degarelixu se dvoufázově snižuje tak, že střední terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) při udržovací dávce je 29 dnů.. Dlouhý poločas u podkožní aplikace je důsledkem velmi pomalého uvolňování degarelixu z úložiště, které se vytvoří na místě vpichu/místech vpichů. Farmakokinetické chování léku je ovlivňováno jeho koncentrací v injekčním roztoku. V důsledku toho mají  $C_{\text{max}}$  a biologická dostupnost tendenci klesat s rostoucí koncentrací dávky za současného prodlužování poločasu. Z toho důvodu se nemá používat jiných než doporučených koncentrací.

#### Distribuce

Distribuční objem u zdravých starších mužů je přibližně 1 l/kg. Vazba na plasmatické proteiny je odhadem asi 90%.

#### Biotransformace

Při průchodu hepatobiliární soustavou podléhá degarelix obvyklé peptidové degradaci a vylučuje se převážně v podobě peptidových fragmentů stolicí. Po subkutánní aplikaci se ve vzorcích plasmatu neobjevily žádné významné metabolity. Jak vyplývá ze studií *in vitro*, degarelix netvoří substrát pro lidský CYP450 systém.

#### Eliminace

U zdravých mužů se zhruba 20-30% jednotlivé nitrožilně podané dávky vyloučí močí; z toho plyne, že 70-80% se vyloučí přes hepatobiliární soustavu. Bylo zjištěno, že clearance degarelixu podaného zdravým starším mužům v jednotlivých intravenózních dávkách (0,864-49,4μg/kg) je 35-50 ml/h/kg.

#### Zvláštní skupiny populace:

##### *Pacienti s postižením ledvinných funkcí*

Nebyly uskutečněny žádné farmakokinetické studie u pacientů s renálním postižením. Pouze asi 20-30% aplikované dávky degarelixu se v nezměněné podobě vylučuje renální cestou. Z populačně farmakokinetického rozboru údajů z registrační studie fáze III. vyplývá, že pacienti s mírným až středně závažným postižením funkce ledvin mají clearance degarelixu sniženou o přibližně 23%; z toho důvodu se u pacientů s mírným až středně závažným postižením ledvin úprava dávkování nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že údajů o pacientech se závažnými poruchami renálních funkcí je málo, je u této skupiny pacientů na místě opatrnost.

##### *Pacienti s postižením jaterních funkcí*

Degarelix byl zkoumán v rámci farmakokinetické studie u pacientů s mírným až středně závažným postižením funkcí jater. Ve srovnání se zdravými osobami nebyly u pacientů s postižením jaterních funkcí

pozorovány žádné známky zvýšené expozice. U pacientů s mírným nebo středně závažným postižením funkcí jater není nutno dávkování upravovat. Pacienti se závažným postižením jaterních funkcí nebyli předmětem zkoumání, a z toho důvodu je u této skupiny na místě opatrnost.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak ukázaly reprodukční pokusy na zvířatech, způsobuje degarelix neplodnost u samců. Ta je důsledkem farmakologického působení; tyto účinky jsou reverzibilní.

Studiemi reprodukční toxicity u samic se zjistilo, že degarelix působí tak, jak se při jeho farmakologických vlastnostech dalo očekávat. Vyvolával dávkově závislé prodloužení doby před pářením a zabřeznutím, snížení počtu žlutých tělísek *corpora lutea*, zvýšení počtu před- a po- implantačních ztrát, potratů, časně smrti zárodků/plodů, předčasných porodů a změn v trvání porodu.

Předklinické studie farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádná zvláštní rizika pro lidi. Jak *in vitro* tak i *in vivo* studie neprokázaly známky prodloužení QT.

Studie akutní, subakutní a chronické toxicity provedené na potkanech a opicích nezjistily po podkožní aplikaci degarelixu žádnou toxicitu pro cílové orgány. V souvislosti s tímto lékem bylo u zvířat pozorováno místní podráždění tam, kde degarelix byl do podkoží aplikován ve velkých dávkách.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

Manitol (E421)

#### Rozpouštědlo

Voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění byla prokázána pro dobu 2 hodin při 25°C. Z mikrobiologického hlediska je přípravek určen k okamžitému použití, pokud způsob rozředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li přípravek použit okamžitě, nese odpovědnost za dobu a podmínky uchování přípravku prvním otevření sám uživatel.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení



Injekční lahvička ze skla (typ I) s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým flip-off uzávěrem obsahující 120 mg prášku pro přípravu injekčního roztoku  
 Předplněná injekční stříkačka ze skla (typ I) s elastomerovým uzávěrem s víčkem a ryskou označující 3 ml obsahující 3 ml rozpouštědla  
 Táhlo pístu  
 Adaptér pro injekční lahvičky  
 Injekční jehla (25G 0,5 x 25mm)

#### Velikost balení

Balení s 2 tvarovanými plastovými vložkami obsahuje 2 injekční lahvičky s práškem, 2 předplněné stříkačky s rozpouštědlem, 2 táhla pístu, 2 adaptéry pro injekční lahvičky a 2 jehly.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návodem pro rozředění je třeba se pečlivě řídit.

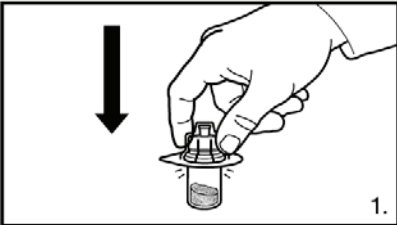
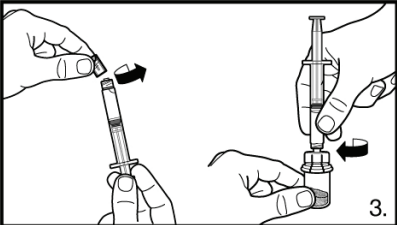
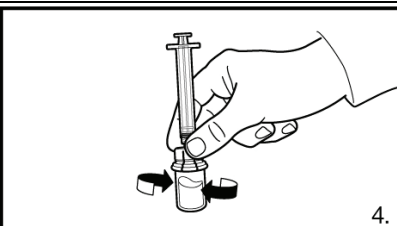
Podávat lék v jiných koncentracích se nedoporučuje, protože tvorbu depotního gelu ovlivňuje právě koncentrace. Rozředěný roztok musí být čirá tekutina bez nerozpuštěného prášku.

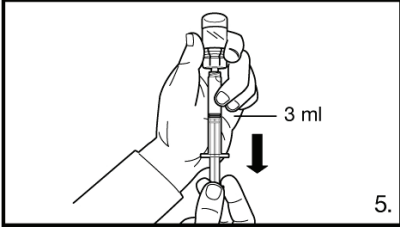
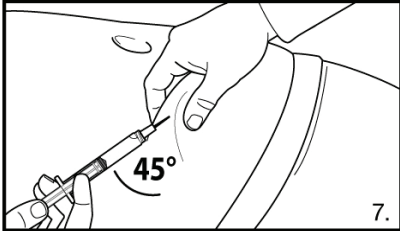
#### POZNÁMKA:

- **INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI SE NESMÍ TŘEPAT**

Balení obsahuje dvě injekční lahvičky prášku a dvě předplněné stříkačky s rozpouštědlem, které je nutno připravit pro podkožní injekci.

Z toho důvodu je třeba ještě jednou zopakovat níže uvedené pokyny.

	<p>1. Odstraňte uzávěr z balení adaptéru injekční lahvičky. Adaptéry na injekční lahvičky s práškem nasadíte stlačením adaptéru, dokud špička neprojde gumovým uzávěrem a adapter nezapadne na místo.</p>
<p>2. Připravte předplněnou stříkačku nasazením zapuštěného pístu.</p>	
	<p>3. Odstraňte víčko z předplněné stříkačky. Našroubujte injekční lahvičku na adaptér injekční lahvičky s rozpouštědlem. <b>Rozpouštědlo přemístěte do injekční lahvičky s práškem.</b></p>
	<p>4. S lahvičkou, stále připevněnou na adaptér opatrně kroužte, dokud tekutina není čirá a bez nerozpuštěného prášku nebo částic. Pokud prášek přilne ke sklu nad hladinou, lze lahvičku mírně naklonit. <b>Netřepejte, aby se roztok nezpěnil.</b></p>
<p>Kroužek vzduchových bublin na hladině tekutiny nevadí. Rozředění injekčního roztoku může v některých případech trvat několika minut, ale v některých případech může trvat až 15 minut,</p>	

	<p><b>5.</b> Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru a natáhněte k rysce na předplněné stříkačce.</p> <p><b>Vždy se ujistěte, že odebíráte přesné množství bez vzduchových bublin.</b></p>
<p><b>6.</b> Oddělte stříkačku od adaptéru lahvičky a na stříkačku nasadte jehlu pro aplikaci hluboké podkožní injekce. Opatrně vytlačte vzduchové bublinky.</p>	
	<p><b>7.</b> Pokračujte hlubokou podkožní injekcí. Uchopte kůži na břicho, povytáhněte podkožní tkáň a zasuňte jehlu hluboko pod úhlem alespoň <b>45 stupňů</b>.</p> <p>Bezprostředně po rekonstituci injikujte <b>3,0 ml</b> přípravku <b>FIRMAGON 120 mg</b>.</p>
<p><b>8.</b> Injekce se nemá aplikovat do míst, která jsou vystavena tlaku např. kolem pasu, opasku nebo blízko žeber.</p> <p>Neinjikujte roztok přímo do žíly. Opatrně povytáhněte píst stříkačky a zkontrolujte, zda se nenasála krev. Objeví-li se ve stříkačce krev, je přípravek dále nepoužitelný. Přerušete proceduru a stříkačku i s jehlou zlikvidujte (je nutno rekonstituovat pro pacienta novou dávku).</p>	
<p><b>9.</b> Pro přípravu druhé dávky opakujte rekonstituci. Zvolte jiné místo vpichu a <b>injikujte 3,0 ml</b>.</p>	

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/504/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17/02/2009  
 Datum posledního prodloužení registrace: 19/09/2013

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

{21/11/2014}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.