

degarelix**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Firmagon[®]
degarelix

APRESENTAÇÕES**Firmagon[®] 120 mg**

Solução injetável de 120 mg de degarelix disponível em embalagens com 2 frascos-ampola de pó liofilizado, 2 seringas com 3 mL de diluente, 2 adaptadores de frascos-ampola, 2 agulhas de segurança para a injeção e 2 êmbolos.

Firmagon[®] 80 mg

Solução injetável de 80 mg de degarelix disponível em embalagens com 1 frascos-ampola de pó liofilizado, 1 seringa com 4,2 mL de diluente, 1 adaptador de frascos-ampola, 1 agulha de segurança para a injeção e 1 êmbolo.

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola com pó liofilizado contém:

Firmagon[®] 120 mg

degarelix 128 mg*

Excipiente: manitol

* É adicionado um excesso do ativo, de modo a garantir a administração da quantidade correta, considerando-se as perdas durante a preparação e administração do produto.

Firmagon[®] 80 mg

degarelix 88,2 mg*

Excipiente: manitol

* É adicionado um excesso do ativo, de modo a garantir a administração da quantidade correta, considerando-se as perdas durante a preparação e administração do produto.

Cada seringa com líquido diluente contém:

água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Firmagon é um bloqueador do receptor de GnRH, indicado para o tratamento de pacientes adultos do sexo masculino com câncer de próstata avançado sensível à privação androgênica. Isto inclui pacientes com PSA crescente após prostatectomia ou radioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de degarelix foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, controlado por comparador ativo, de grupos paralelos. O estudo investigou a eficácia e a segurança de dois regimes mensais de degarelix com uma dose inicial de 240 mg (40 mg/mL) seguida de administração subcutânea de doses mensais de 160 mg (40 mg/mL) ou 80 mg (20 mg/mL), em comparação com administração intramuscular de 7,5 mg de leuprorrelina em pacientes com câncer de próstata com indicação de privação androgênica. No total, 620 pacientes foram randomizados a um dos três grupos de tratamento, dos quais 504 (81%) pacientes concluíram o estudo. No grupo de tratamento de degarelix 240/80, 41 (20%) pacientes descontinuaram o estudo, em comparação com 32 (16%) pacientes no grupo de leuprorrelina.

Dos pacientes tratados,

- 31% tinham câncer de próstata localizado;
- 29% tinham câncer de próstata localmente avançado;
- 20% tinham câncer de próstata metastático;
- 7% tinham uma condição metastática desconhecida;
- 13% tinham cirurgia de intenção curativa ou radiação anterior e PSA crescente.

A demografia basal foi semelhante entre os braços do estudo. O objetivo principal foi demonstrar que degarelix é eficaz para alcançar e manter a supressão de testosterona abaixo de 0,5 ng/mL, durante 12 meses de tratamento.

A menor dose de manutenção eficaz de 80 mg de degarelix foi escolhida.

Supressão de testosterona sérica (T) ≤ 0,5 ng/mL

Firmagon[®] é eficaz para alcançar uma rápida supressão de testosterona, vide a Tabela a seguir:

Porcentagem de pacientes que obtém T ≤ 0,5 ng/mL após o início do tratamento.

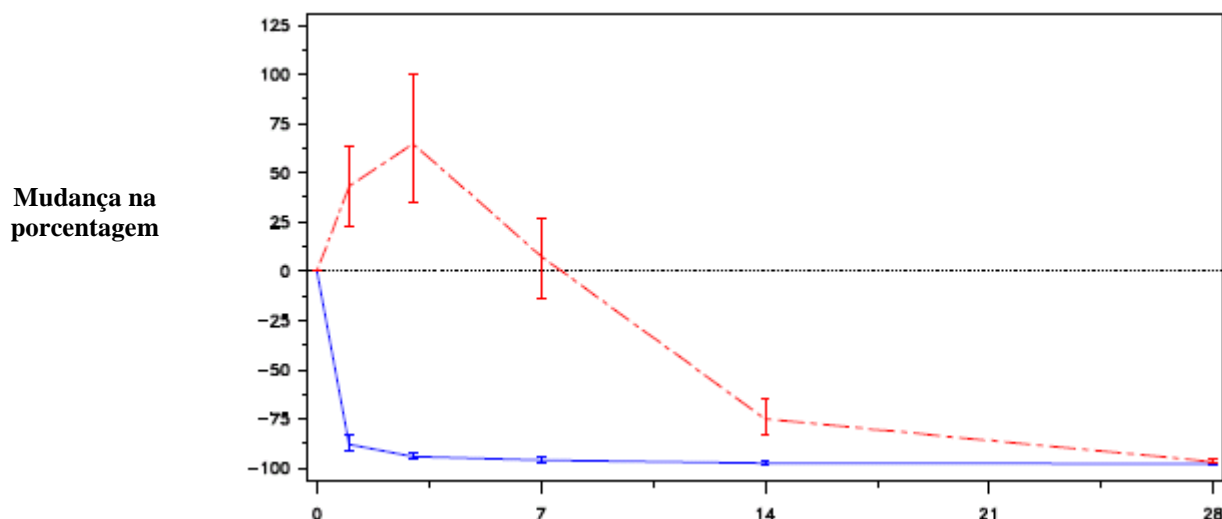
Tempo	Degarelix 240/80 mg	Leuprorrelina 7,5 mg
Dia 1	52%	0%
Dia 3	96%	0%
Dia 7	99%	1%
Dia 14	100%	18%
Dia 28	100%	100%

Prevenção do aumento de testosterona

Nenhum dos pacientes tratados com FIRMAGON experimentou aumento de testosterona. Houve um decréscimo médio de 94% nos valores de testosterona no dia 3.

Dos pacientes tratados com leuprorrelina, a maioria experimentou aumento de testosterona. Houve um aumento médio de 65% na testosterona no dia 3. O aumento de testosterona foi definido como um excedente maior ou igual a 15% em relação ao nível basal de testosterona dentro das 2 primeiras semanas. Esta diferença foi estatisticamente significativa (p < 0.001)

Porcentagem da mudança na testosterona do Dia 0 ao 28



Grupo de tratamento ————— Degarelix 240mg (40mg/ml) /80mg (20mg/ml) ----- Leuprorrelina 7,5 mg

Figura 1: Alteração percentual de testosterona a partir do nível basal por grupo de tratamento até o dia 28 (média com faixas entre quartis).

Reversibilidade da testosterona

Em um estudo envolvendo pacientes com um aumento de PSA após a terapia localizada (principalmente prostatectomia e radiação) foi administrado Firmagon por sete meses seguido de um período de sete meses de monitoramento. O tempo médio para a recuperação da testosterona (>0,5 ng/mL, acima do nível de castração) após a descontinuação do tratamento foi de 112 dias (contados a partir do início do período de monitoramento, ou seja, 28 dias após a administração da última injeção). O tempo médio para o aumento da concentração acima de 1,5 ng/mL (acima do limite mínimo da concentração normal de testosterona) foi de 168 dias.

Efeito de longo prazo

A reação bem-sucedida no estudo foi definida como a obtenção de castração médica no dia 28 e manutenção até o dia 364 em que nenhuma concentração de testosterona tenha sido maior do que 0,5 ng/ml.

Probabilidade cumulativa de testosterona ≤0,5 ng/mL do Dia 28 ao Dia 364.

	FIRMAGON 240/80 mg N=207	Leuprorrelina 7,5 mg N=201
Nº de pacientes com resposta	202	194
Taxa de resposta (intervalos de confiança) *	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Estimativas de Kaplan Meier dentro do grupo

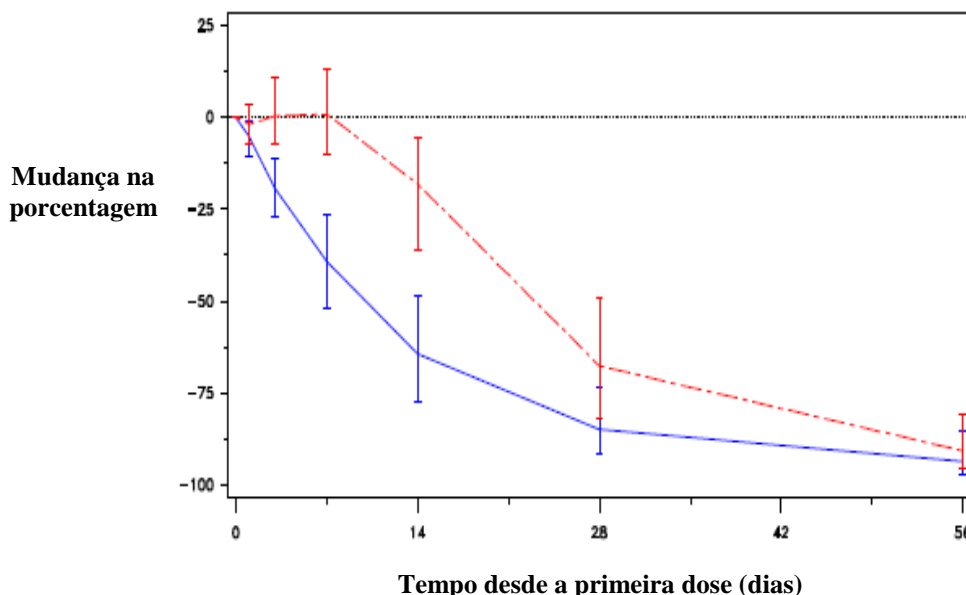
Redução de antígeno específico prostático (PSA)

O tamanho do tumor não foi medido diretamente durante o programa do estudo clínico, mas houve uma resposta benéfica indireta do tumor como demonstrado por uma redução de 95% após 12 meses no PSA médio para Firmagon.

A média de PSA basal no estudo foi de:

- para o grupo de tratamento de degarelix 240/80 mg, 19,8 ng/ml (faixa entre quartis: P25 9,4 ng/mL, P75 46,4 ng/mL)
- para o grupo de tratamento de leuprorrelina 7,5 mg, 17,4 ng/ml (faixa entre quartis: P25 8,4 ng/mL, P75 56,5 ng/mL)

Figura 2: Alteração percentual no PSA basal por grupo de tratamento até o dia 56 (média com faixas entre quartis).



Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) para a análise pré-especificada no dia 14 e no dia 28.

Os níveis do antígeno específico prostático (PSA) são reduzidos em 64% duas semanas após a administração de degarelix, 85% após um mês, 95% após três meses e permaneceram suprimidos (aproximadamente 97%) ao longo de um ano de tratamento.

Do dia 56 ao dia 364, não houve diferenças significativas entre Firmagon e o comparador na alteração de porcentagem a partir do nível basal.

Efeito no volume prostático

Três meses de terapia com degarelix (regime de dose de 240/80 mg) resultou em uma redução de 37% no volume prostático que foi medido por ultrassom transretal (TRUS) em pacientes que necessitavam de terapia hormonal anteriormente à radioterapia, ou em pacientes que eram candidatos à castração farmacológica. A diminuição no volume prostático foi similar ao obtido com goserrelina com a proteção com antiandrogênio.

Efeito no intervalo QT/QTc

No estudo confirmatório que comparou Firmagon® à leuprorrelina, foram realizados eletrocardiogramas periódicos. Ambas as terapias apresentaram intervalos de QT/QTc que excediam 450 mseg em aproximadamente 20% dos pacientes. A partir da linha basal até o fim do estudo, a alteração média para Firmagon® foi de 12,3 mseg (3,2%) e para leuprorrelina, foi de 16,7 mseg (3,5%). Um estudo minucioso do intervalo QT demonstrou que não há efeito intrínseco de degarelix sobre o intervalo QT/QTc. A falta de efeitos intrínsecos de degarelix na repolarização cardíaca (QTcF), frequência cardíaca, condução AV, despolarização cardíaca, onda T ou U, foi confirmada em homens saudáveis (N=80) que receberam infusão intravenosa de degarelix a cima de 60 minutos, alcançando uma Cmax média de 222 ng/mL, aproximadamente 3-4 vezes a Cmax obtida durante o tratamento do câncer prostático.

Anticorpos anti-degarelix

O desenvolvimento de anticorpos anti-degarelix foi observado em 10% dos pacientes após o tratamento com Firmagon® por um ano e em 29% dos pacientes após 5,5 anos do tratamento com Firmagon®. Não há indicação de que a eficácia ou segurança do tratamento com Firmagon® seja afetada por formação de anticorpos após 5,5 anos de tratamento.

Referência bibliográfica

¹ Klotz L. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU International 2008 v.102, págs.1531-1538.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Terapia endócrina, outros hormônios antagonistas e agentes relacionados.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação:

Degarelix é um antagonista (bloqueador) seletivo do receptor de GnRH se liga competitiva e reversivamente receptores de GnRH da hipófise, assim reduzindo rapidamente a liberação de gonadotrofinas e, conseqüentemente, de testosterona (T). O câncer de próstata é sensível à privação de testosterona, um princípio básico no tratamento de câncer de próstata sensível a hormônio. Diferente dos agonistas de GnRH, os bloqueadores de receptores de GnRH não induzem um aumento nas concentrações de hormônio luteinizante (LH) com aumento subsequente de testosterona/estimulação tumoral e potencial manifestação sintomática (*flare*) após o início do tratamento.

Uma dose individual de 240mg de FIRMAGON, seguida pela dose de manutenção de 80mg, rapidamente causa uma queda nas concentrações de LH, hormônio folículo estimulante (FSH) e, subsequentemente, testosterona. A concentração plasmática de diidrotestosterona (DHT) cai de uma maneira similar à testosterona.

FIRMAGON é efetivo em atingir e manter a supressão de testosterona bem abaixo do nível médico de castração, de 0,5 ng/mL. A manutenção mensal de 80mg resultou em supressão de testosterona mantida em 97% dos pacientes por, pelo menos, 1 ano. A mediana dos níveis de testosterona após um ano de tratamento foi 0,087 ng/mL (faixa entre quartis de 0,06-0,15) N=167.)

Propriedades farmacocinéticas

A concentração da solução injetada fortemente influencia o comportamento farmacocinético. Portanto, nenhuma outra concentração por dose além da recomendada deve ser usada.

Absorção:

Firmagon forma um depósito (“depot”) após administração subcutânea que libera o degarelix na circulação sanguínea. Os resultados farmacocinéticos do estudo realizado com pacientes com câncer de próstata estão apresentados na tabela abaixo.

A média da concentração de degarelix na fase de manutenção com 80 mg na concentração de 20 mg/mL foi de 10.9 ng/mL.

Parâmetro Farmacocinético	FIRMAGON 240mg
C _{max} (ng/mL)	53.4
T _{max} (dias)	1.4
T _{1/2} (dias)	43
ASC (dia.ng/mL)	1240

Após a administração subcutânea de 240 mg de degarelix em uma concentração de 40 mg/ml para pacientes com câncer de próstata, degarelix é eliminado bifasicamente com uma meia-vida média de aproximadamente 43 dias para a dose inicial de 240 mg (40 mg/mL) e 28 dias de dose de manutenção de 80 mg (20 mg/mL). A longa meia-vida após a administração subcutânea é consequência de uma liberação muito lenta do degarelix do depósito (“depot”) formado no local da injeção. O comportamento farmacocinético da droga é influenciado pela sua concentração na suspensão para injeção.

Distribuição:

O volume de distribuição em homens idosos é aproximadamente 1 L/kg. A ligação de proteína plasmática é estimada em aproximadamente 90%.

Metabolismo:

O degarelix está sujeito a degradação peptídica comum durante a passagem do sistema hepato-biliar e é excretado principalmente como fragmentos peptídicos nas fezes. Nenhum metabólito significativo foi detectado nas amostras de plasma após a administração subcutânea. Estudos *in vitro* demonstraram que degarelix não é um substrato para o sistema CYP450 humano.

Excreção:

Em homens saudáveis, aproximadamente 20-30% de uma dose única administrada intravenosamente são excretados na urina, sugerindo que 70-80% são excretados por meio do sistema hepato-biliar. O “clearance” de degarelix em homens idosos saudáveis foi determinada em 35-50 mL/h/kg.

Tempo médio estimado para o início da ação terapêutica do medicamento:

Estudos clínicos demonstraram que a supressão da testosterona (T) ocorre imediatamente após a administração da dose inicial com 96% dos pacientes tendo os níveis plasmáticos de testosterona correspondente a castração médica ($T \leq 0,5$ ng/ml) após três dias e 100% após um mês.

Populações especiais:

Pacientes com comprometimento renal:

Nenhum estudo farmacocinético em pacientes com comprometimento renal foi conduzido. Apenas cerca de 20-30% de determinada dose de degarelix são excretados inalterados pelos rins. Uma análise de farmacocinética de população dos dados do estudo de Fase III confirmatório demonstrou que o “clearance” de degarelix em pacientes com comprometimento renal leve a moderado é reduzida em aproximadamente 20 a 30%; portanto, o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado não é recomendado. Dados sobre pacientes com comprometimento renal grave são escassos, sendo, portanto, aconselhável ter-se cuidado com essa população de pacientes ao utilizar o degarelix.

Pacientes com comprometimento hepático:

O degarelix foi investigado em um estudo farmacocinético em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Nenhum sinal de aumento da exposição nos indivíduos hepaticamente comprometidos foi observado em comparação com indivíduos saudáveis. Nenhuma mudança nos testes de função hepática foram observadas 24 horas pós-dose comparada com os valores basais em pacientes com comprometimento hepático. O ajuste da dose não é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Pacientes com disfunção hepática grave não foram estudados, sendo, portanto, aconselhável ter-se cuidado com esse grupo.

Idosos:

Os pacientes testados nos programas clínicos foi a típica população-alvo do câncer prostático. A idade média dos pacientes era de 74 anos (de 47 a 98 anos).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Firmagon[®] está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeito no intervalo QT/QTc:

Terapias de supressão de andrógenos a longo-prazo podem prolongar o intervalo QT. O médico deve analisar se os benefícios da terapia de privação androgênica se sobressaem ao possível risco para pacientes com valores de QTc > 450mseg, e pacientes que fazem uso de medicamentos antiarrítmicos de classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalol). Um estudo realizado com homens saudáveis avaliando o intervalo QT observou que não há efeito intrínseco de degarelix sobre o intervalo QT/QTc.

Em um estudo confirmatório comparando Firmagon[®] com leuprorrelina periódica (mensal), ECGs foram realizados; ambas as terapias apresentaram intervalos QT/QTc excedendo 450 mseg em aproximadamente 20% dos pacientes, e 500 mseg em 1% e 2% dos pacientes tratados com degarelix e leuprorrelina, respectivamente.

Firmagon[®] não foi estudado em pacientes com histórico corrigido de intervalo QT acima de 450 mseg, em pacientes com histórico ou que apresentem fatores de risco de “*torsades de pointes*” e em pacientes que estejam recebendo tratamentos com outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT. Portanto, nesses pacientes deve-se avaliar a razão risco/benefício para o tratamento com Firmagon[®].

Comprometimento hepático:

Estudos farmacocinéticos foram conduzidos em pacientes com comprometimento hepático leve à moderado. Não houve aumento de exposição, nos pacientes hepatopatas, à efeitos adversos em relação aos saudáveis. Não houve mudança nos marcadores de função hepática nesses pacientes nas 24 horas que seguiram a administração da dose, se comparadas às linhas de base desses marcadores em pacientes hepatopatas. Ajuste de dose não é necessário em pacientes com hepatopatias leves ou moderadas. Pacientes com hepatopatias severas não foram estudados e, portanto, devem ser lidados com cautela.

Alterações na densidade óssea:

Redução na densidade óssea foi relatada na literatura médica em homens que tiveram orquiectomia ou que foram tratados com um agonista de GnRH (hormônio liberador de gonadotropina). Pode-se prever que longos períodos de supressão de testosterona em homens terão efeitos sobre a densidade óssea.

Tolerância a glicose:

Uma redução na tolerância a glicose foi observada em homens que tiveram orquiectomia ou que foram tratados com um agonista de GnRH (hormônio liberador de gonadotropina). Desenvolvimento ou agravamento da diabetes pode ocorrer; portanto, pacientes diabéticos podem exigir um monitoramento mais frequente de glicose sanguínea quando receberem terapia de privação do androgênio. O efeito de degarelix sobre os níveis de insulina e glicose não foi estudado.

Cuidados e advertências para populações especiais

Não há necessidade de se ajustar a dose para idosos ou pacientes com comprometimento leve ou moderado da função hepática ou renal. Pacientes com comprometimento grave hepático ou renal não foram estudados, sendo, portanto, aconselhável ter-se cuidado. Não há indicação relevante de uso de Firmagon® em mulheres, crianças e adolescentes.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo foi realizado com Firmagon® para avaliar a se existe efeito na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, como a ocorrência de cansaço e tonturas são reações adversas comuns associadas ao tratamento ou são resultantes da doença, estas podem influenciar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamento-medicamento foi realizado.

Degarelix não é um substrato do sistema CYP450 humano e não demonstrou induzir ou inibir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 em grandes extensões *in vitro*. Também não houve interação de degarelix com nenhum dos transportadores de drogas de efluxo ou influxo testados. Portanto, interações farmacocinéticas clinicamente significativas medicamento-medicamento no metabolismo com relação a essas isoenzimas são improváveis.

Alterações em exames laboratoriais

O tratamento com Firmagon® resulta na supressão do sistema pituitário gonadal. Os resultados dos testes das funções pituitárias e gonadais durante e após o tratamento com Firmagon® podem ser alterados.

As alterações nos valores laboratoriais observadas durante um ano de tratamento estiveram na mesma faixa para degarelix e agonista de GnRH (leuprorrelina) usada como comparador. Valores acentuadamente anormais de transaminase hepática (>3X do Limite Superior Normal) (ALT, AST e GGT) foram observados em 2-6% dos pacientes com valores normais antes do tratamento, seguindo o tratamento com ambos os produtos medicinais. Uma redução acentuada nos valores hematológicos, hematócritos ($\leq 0,37$) e hemoglobina (≤ 115 g/l) foi observada em 40% e 13-15%, respectivamente, de pacientes com valores normais antes do tratamento, após o tratamento com ambos os medicamentos. Não se sabe até onde essa redução dos valores hematológicos foi causada pelo câncer de próstata subjacente e até onde foi uma consequência da terapia de privação do androgênio. Valores

acentuadamente anormais de potássio ($\geq 5,8$ mmol/l), creatinina (≥ 177 μ mol/l) e ureia (≥ 180 mg/dl) em pacientes com valores normais antes do tratamento, foram observados em 6%, 2% e 15% dos pacientes tratados com degarelix e 3%, 2% e 14% dos pacientes tratados com leuprorrelina, respectivamente.

Alterações nas medições de ECG:

As alterações nas medições de ECG observadas durante um ano de tratamento estiveram na mesma faixa para degarelix e um agonista de GnRH (leuprorrelina) usado como comparador. Três (<1%) de 409 pacientes no grupo de degarelix e quatro (2%) de 201 pacientes no grupo de leuprorrelina 7,5 mg tiveram um QTcF ≥ 500 msec. A partir da linha basal até o final do estudo, a alteração média no QTcF para degarelix foi de 12,0 msec e para leuprorrelina de 16,7 msec.

Efeito sobre intervalo de QT/QTc:

A terapia de privação do androgênio de longo prazo pode prolongar o intervalo de QT. No estudo confirmatório que compara Firmagon[®] com leuprorrelina periódica (mensal), foram realizados ECGs (Eletrocardiogramas); ambas as terapias apresentaram intervalos de QT/QTc que excediam 450 msec em aproximadamente 20% dos pacientes e 500 msec. Em 1% e 2% dos pacientes de degarelix e leuprorrelina, respectivamente.

Firmagon[®] não foi estudado em pacientes com histórico de intervalo de QT corrigido em 450 msec, em pacientes com histórico de fatores de risco para “*torsades de pointes*” e em pacientes que recebiam medicamentos concomitantes que poderiam prolongar o intervalo de QT. Portanto, nesses pacientes, a proporção risco/benefício de Firmagon[®] deve ser rigorosamente avaliada.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Firmagon[®] com alimentos e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Firmagon[®] injetável deve ser conservado em local fresco (temperatura máxima de 30°C) ao abrigo da luz. Seu prazo de validade é de 24 meses (dois anos) a partir da data de fabricação (marcado na embalagem externa). Não usar medicamento com prazo de validade vencido, pois seu efeito não será o desejado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Pó liofilizado e diluente (solução injetável).

Características organolépticas

Pó liofilizado: pó, branca ou quase branca.

Solução injetável: líquido incolor e transparente.

A solução reconstituída deve ser transparente e livre de material não dissolvido.

Após a reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente. A estabilidade físico-química de uso da suspensão reconstituída foi demonstrada por 2 horas após a adição do solvente. Do ponto de vista microbiológico, uma vez reconstituído, o produto deve ser administrado imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Firmagon[®] é administrado como injeção subcutânea na região abdominal. Assim como quaisquer outros medicamentos administrados por injeção subcutânea, o local da injeção deve variar periodicamente. Injeções devem ser dadas em áreas em que o paciente não recebe pressão, como nas proximidades da cintura e próximos às costelas.

APENAS para uso subcutâneo, não deve ser administrado intravenosamente. A administração intramuscular não é recomendada por não ter sido estudada.

Instruções de uso:

As instruções para reconstituição devem ser seguidas cuidadosamente.

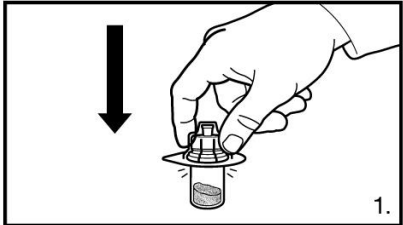
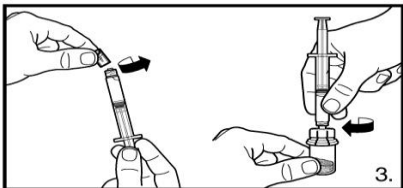
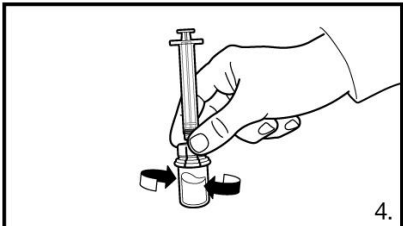
A administração de outras concentrações não é recomendada uma vez que a formação de depósito (“depot”) de gel é influenciada pela concentração. A solução reconstituída deve ser um líquido transparente, isento de material não dissolvido.

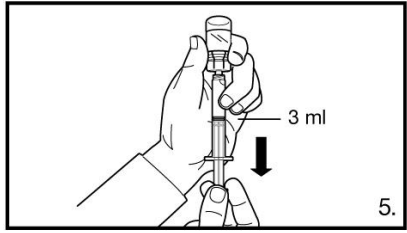
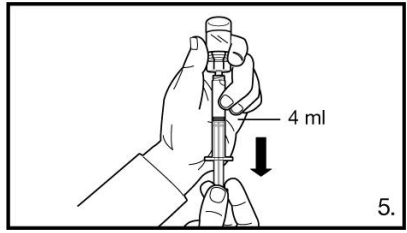
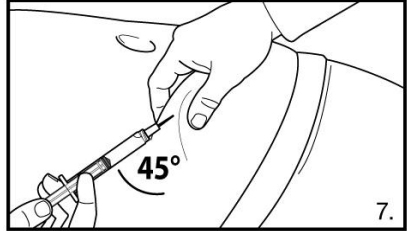
Após a reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

OBSERVAÇÃO:

- **OS FRASCOS NÃO DEVEM SER AGITADOS**

A embalagem da concentração de 120 mg contém 2 conjuntos de pó e diluente que devem ser preparados para injeção subcutânea. Portanto, as instruções abaixo devem ser repetidas uma segunda vez.

	<p>1. Remova a embalagem do adaptador de frasco-ampola. Insira o adaptador no frasco-ampola do pó pressionando o adaptador para baixo até que o tampão de borracha seja rompido e o adaptador fique preso.</p>
<p>2. Prepare a seringa do diluente inserindo o êmbolo.</p>	
	<p>3. Remova a tampa da seringa. Conecte e gire a seringa no adaptador do frasco-ampola do pó. Transfira todo o diluente para o frasco do pó.</p>
	<p>4. Com a seringa conectada ao adaptador, gire gentilmente até que o líquido fique transparente e sem pó ou partículas não dissolvidas. Caso o pó se prenda ao frasco acima da superfície líquida, o frasco pode ser levemente inclinado. EVITE AGITAR PARA PREVENIR A FORMAÇÃO DE ESPUMA. Um anel de pequenas bolhas de ar sobre a superfície do líquido é aceitável. O procedimento de reconstituição normalmente leva poucos minutos, porém pode demorar até 15 minutos.</p>

 <p>FIRMAGON® 120 mg</p>  <p>FIRMAGON® 80 mg</p>	<p>5. Vire o frasco de cabeça para baixo e retire a solução até a marca da linha da seringa para injeção. Para FIRMAGON 120 mg: Retire 3,0 mL da solução com a seringa. Para FIRMAGON 80 mg: Retire 4,0 mL da solução com a seringa.</p> <p>Tenha sempre certeza de que o volume exato foi retirado e tenha cuidado com a presença de bolhas de ar.</p>
<p>6. Desconecte a seringa do adaptador do frasco-ampola e conecte a agulha de segurança para administração subcutânea profunda. Realize a administração do produto imediatamente após a reconstituição.</p>	
	<p>7. O produto deve ser administrado por injeção subcutânea profunda. Aperte a pele do abdômen, eleve o tecido subcutâneo. Insira a agulha profundamente em um ângulo de, no mínimo, 45 graus. Para FIRMAGON 120 mg: Injete 3,0 mL da solução, lentamente, imediatamente após reconstituição. Para FIRMAGON 80 mg: Injete 4,0 mL da solução, lentamente, imediatamente após reconstituição.</p>
<p>8. Injeções não devem ser aplicadas em regiões onde o paciente pode ser exposto à pressão, como na região da cintura e próximo às costelas. Não aplique diretamente em uma veia. Com cuidado, puxe o êmbolo para checar se o sangue foi aspirado. Se sangue aparecer na seringa, o produto não pode mais ser usado. Pare o procedimento e descarte a seringa e agulha (reconstituir uma nova dose para o paciente).</p>	
<p>9. FIRMAGON 120 mg: Repita o procedimento de reconstituição para a segunda dose. Escolha um local diferente para a injeção e injete 3,0 mL.</p>	

A reconstituição deve ser feita utilizando o líquido diluente que acompanha a embalagem.

O volume final da solução reconstituída que será administrada de Firmagon® 120 mg é de 3,0 ml e após a reconstituição, cada ml possui 40 mg de degarelix.

O volume final da solução reconstituída que será administrada de Firmagon® 80 mg é de 4,0 ml e após a reconstituição, cada ml possui 20 mg de degarelix.

OBSERVAÇÃO:

- Nenhuma injeção deve ser aplicada em áreas do paciente que serão expostas a pressão, como por exemplo na cintura ou perto das costelas.

Posologia

Firmagon[®] deve ser administrado pela via subcutânea.

Dose inicial	Dose de manutenção – administração mensal
240 mg administrados com duas injeções subcutâneas de 120 mg cada	80 mg administrados com uma injeção subcutânea

A primeira dose de manutenção deve ser dada um mês após a dose inicial.

O efeito terapêutico de degarelix deve ser monitorado por parâmetros clínicos e níveis séricos de antígeno específico de próstata (PSA). Estudos clínicos demonstraram que a supressão da testosterona (T) ocorre imediatamente após a administração da dose inicial com 96% dos pacientes com níveis de testosterona correspondentes a castração médica ($T \leq 0,5$ ng/mL) após três dias e 100% após um mês. O tratamento de longo prazo com a dose de manutenção de até 1 ano demonstra que 97% dos pacientes têm níveis de testosterona suprimidos mantidos ($T \leq 0,5$ ng/mL).

Caso a resposta clínica do paciente pareça abaixo do ideal, deve-se confirmar se os níveis séricos de testosterona permanecem suficientemente suprimidos.

Como degarelix não induz a um aumento de testosterona, não é necessário adicionar um antiandrogênio como proteção contra aumento no início da terapia.

A Organização Mundial de Saúde definiu que a dose diária de degarelix é de 2,7 mg, no entanto tal dado não é aplicável visto que Firmagon[®] deve ser utilizado com administração mensal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente observadas durante a terapia de degarelix no estudo de fase III confirmatório foram devidas aos efeitos fisiológicos esperados da supressão de testosterona, incluindo rubores e aumento do peso (relatados em 25% e 7%, respectivamente, dos pacientes que receberam tratamento por um ano), ou eventos adversos no local da injeção.

Os eventos adversos no local da injeção relatados foram principalmente dor e eritema, relatados em 28% e 17% dos pacientes, respectivamente, menos frequentemente relatados foram inchaço (6%), enrijecimento (4%) e nódulo (3%). Esses eventos ocorreram principalmente com a dose inicial, enquanto durante a terapia de manutenção com dose de 80 mg a incidência desses eventos por 100 injeções foi de: 3 para dor e <1 para eritema, inchaço, nódulo e enrijecimento. Os eventos relatados foram, em sua maioria, transitórios, de intensidade leve a moderada, e levaram a poucas descontinuações (<1%). Reações sérias no local da injeção foram muito raramente reportadas, como por exemplo infecção, abscesso ou necrose no local da injeção, que necessitassem procedimentos cirúrgicos ou drenagem.

A frequência de efeitos indesejáveis listada abaixo se encontra definida usando-se a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ para $<1/10$); não-comuns ($\geq 1/1.000$ para $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Classificação Sistema-Órgão - MedDRA	Muito Comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$);	Não-comuns ($\geq 1/1.000$ para $< 1/100$)
Distúrbios do Sistema Linfático e Sangue			Queda na hemoglobina
Distúrbios do Sistema Imunológico			Hipersensibilidade
Distúrbios Psiquiátricos		Insônia	Perda de Libido

Distúrbios do Sistema Nervoso		Tontura, cefaleia	
Distúrbios Vasculares	Rubor		Hipertensão
Distúrbios Gastrointestinais		Náusea, constipação	Diarreia
Distúrbios Hepato-biliares		Aumento das Transaminases Hepáticas	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos		Suores noturnos	Urticária, Hiperidrose, hiperpigmentação cutânea
Distúrbios no Sistema reprodutor e mastológicos			Disfunção erétil, atrofia testicular, ginecomastia
Distúrbios gerais e condições em local de administração	Efeitos adversos no local de administração	Arrepios, pirexia, astenia, fadiga	Sintomas “Flu-like”
Investigações		Aumento de peso*	

* Consequência fisiológica conhecida da supressão de testosterona

Hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, urticária e angioedema, foram raramente reportadas pós-comercialização do FIRMAGON.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica com os efeitos de uma superdose aguda com degarelix. A maioria dos eventos está relacionada aos efeitos da falta do andrógeno, portanto não estão relacionadas às doses.

Em caso de uma superdose, o paciente deve ser monitorado e tratamento de suporte apropriado deve ser dado, caso seja considerado necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2876.0017

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana – CRF/SP 38.932

Fabricado por (pó): Ferring GmbH
Wittland 11 - D-24109 – Kiel, Alemanha.

Fabricado por (diluente):
Ferring GmbH
Wittland 11 - D-24109 – Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA
Chemin de la Vergognausaz, 1162 - St. Prex, Suíça.

Importado, comercializado e registrado por: Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (xx/xx/xx)

SPC



BUL_FIR_SOL_INJ_VPS_02-1

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/06/2014	0443654/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? -COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? -QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? -COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 80 mg e 120 mg
-	-	-	30/08/2012	0703863/12-1	1488 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de novo acondicionamento	18/05/2015	- APRESENTAÇÕES - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 80 mg e 120 mg

25/09/2017	2016523/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- INDICAÇÕES - RESULTADOS E EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS	VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 80 mg e 120 mg
	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2018	0013021/18-4	11038 – RDC 73/2016 – NOVO – Substituição de local de fabricação de medicamento estéril	05/03/2018	- DIZERES LEGAIS (LOCAL DE FABRICAÇÃO)	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 80 mg e 120 mg

