



Firmagon[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
80 mg e 120 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Firmagon®
acetato de degarelix

APRESENTAÇÕES

Firmagon® 120 mg

Solução injetável de 120 mg de acetato de degarelix disponível em embalagens com 2 frascosampola de pó liofilizado, 2 frascosampola de diluente de 6 ml, 2 seringas de 5 ml com uma linha de marcação em 3,0 ml, 4 adaptadores de frascoampola e 2 agulhas de segurança para a injeção.

Firmagon® 80 mg

Solução injetável de 80 mg de acetato de degarelix disponível em embalagens com 1 frascoampola de pó liofilizado, 1 frascoampola de diluente de 6 ml, 1 seringa de 5,0 ml com duas linhas de marcação, sendo uma marcação em 4,0 ml e outra em 4,2 ml, 2 adaptadores de frascoampola e 1 agulha de segurança para a injeção.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frascoampola com pó liofilizado contém:

Firmagon® 120 mg

degarelix (na forma de acetato de degarelix) 128 mg

Excipiente: manitol

Firmagon® 80 mg

degarelix (na forma de acetato de degarelix) 88,2 mg

Excipiente: manitol

Cada frascoampola com líquido diluente contém:

água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Firmagon® é um antagonista de hormônio que libera gonadotropina (GnRH) é destinado ao tratamento de pacientes adultos do sexo masculino com câncer de próstata avançado dependente de hormônios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de degarelix foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, controlado por comparador ativo, de grupo paralelo. O estudo investigou a eficácia e a segurança de dois regimes diferentes de dosagem mensal 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 leuprorelina em pacientes com câncer de próstata que exigem terapia de privação de androgênio. 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 610 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 um aumento de PSA.

A demografia da linha basal foi semelhante entre os braços dos estudos. A média de idade foi de 74 anos (faixa de 47 a 98 anos). O objetivo principal foi demonstrar que degarelix é eficaz com relação a alcançar e manter a supressão de testosterona até abaixo de 0,5 ng/ml, durante 12 meses de tratamento. A menor dose de manutenção eficaz de 80 mg de degarelix foi escolhida.

Obtenção 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

O aumento foi definido como testosterona que excede a visita basal em $\geq 15\%$ dentro das primeiras 2 semanas.

Nenhum dos pacientes tratados com degarelix experimentou um aumento de testosterona; houve uma redução média de 94% na testosterona no dia 3. A maior parte dos pacientes tratados com leuprorrelina experimentou aumento da testosterona; houve um aumento médio de 65% na testosterona no dia 3. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Porcentagem da mudança na testosterona do Dia 0 ao 28

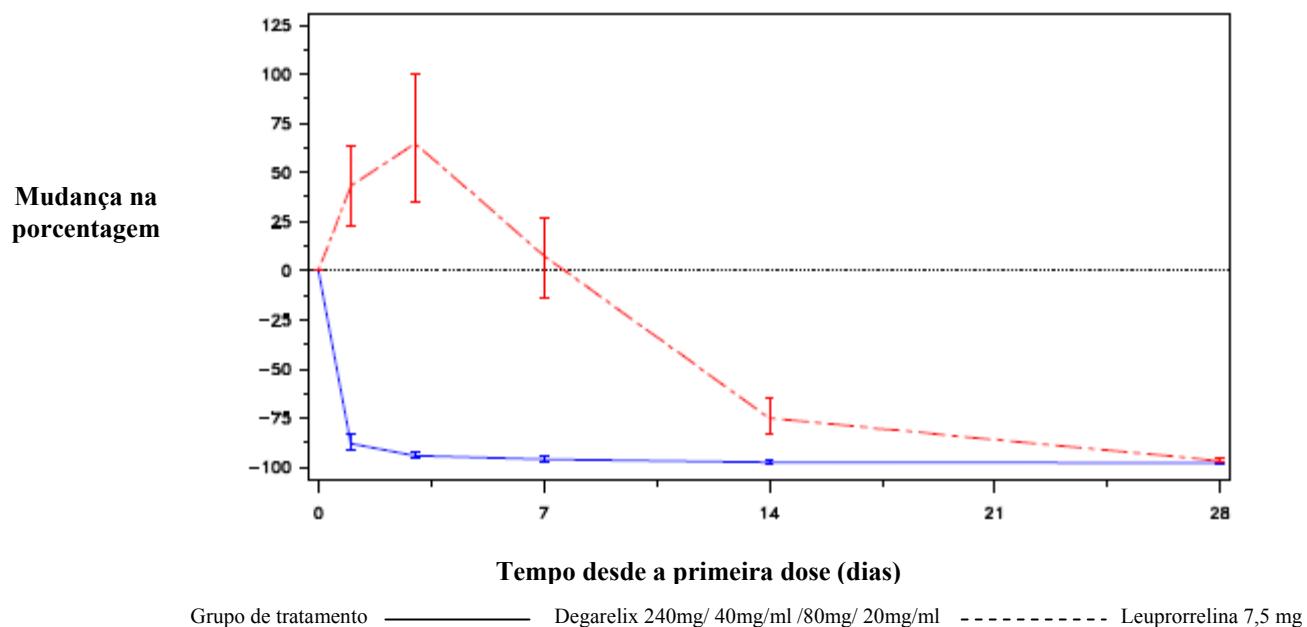


Figura 1: Alteração na porcentagem de testosterona a partir da visita basal por grupo de tratamento até o dia 28 (média com faixas entre quartis).

O objetivo primário do estudo foram as taxas de supressão de testosterona após um ano do tratamento com degarelix ou leuprorrelina. O benefício clínico para degarelix em comparação com leuprorrelina mais anti-androgênio na fase inicial do tratamento não foi demonstrado.

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.

	degarelix 240/80 mg N=207	leuprorrelina 7,5 mg N=201
Nº de reagentes	202	194
Taxa de Reação (intervalos de confiança)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Estimativas de Kaplan Meier dentro do grupo

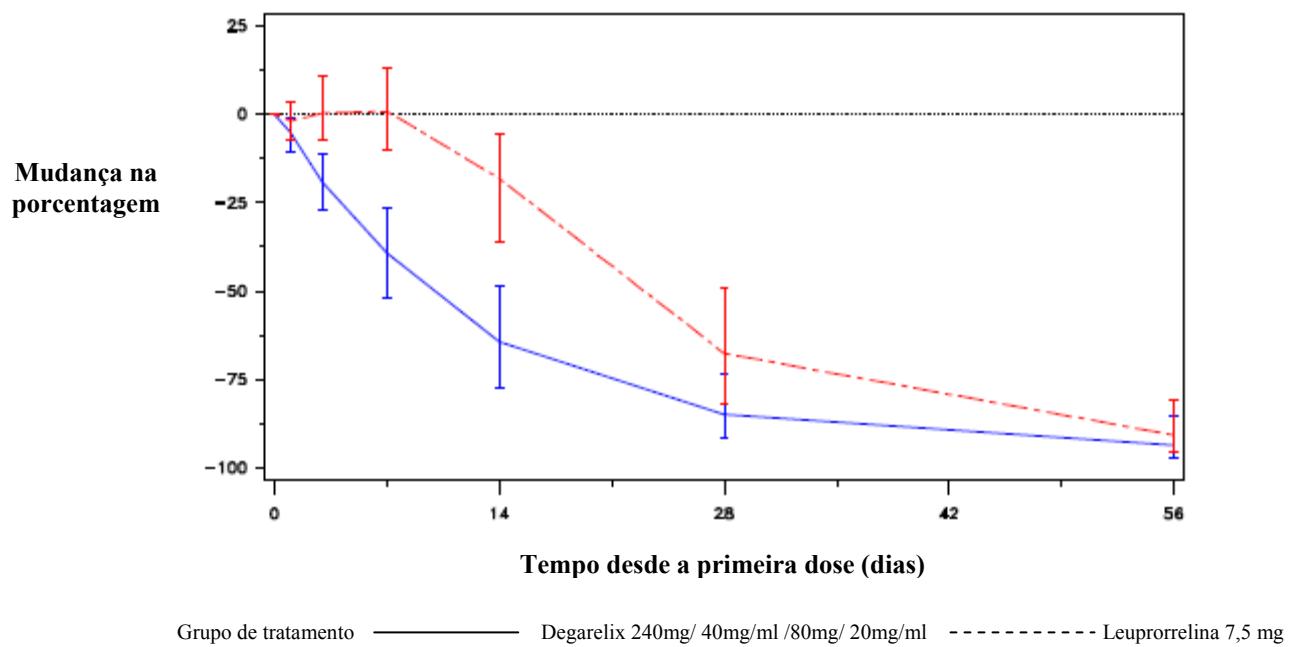
Obtenção de redução de antígeno específico prostático (PSA)

O tamanho do tumor não foi medido diretamente durante o programa do estudo clínico, mas houve uma reação do tumor benéfica indireta conforme demonstrado por uma redução de 95% após 12 meses em PSA médio para degarelix.

A média de PSA no estudo na visita basal 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)

Porcentagem da mudança na testosterona do Dia 0 ao 56



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

Figura 2: Alteração de porcentagem em PSA da visita basal por grupo de tratamento ao 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 degarelix e o comparador na alteração de porcentagem a partir da linha basal.

No estudo confirmatório que comparou Firmagon® a leuprorelin, foram realizados eletrocardiogramas periódicos. Ambas as terapias apresentaram intervalos de QT/QTc que excedia 450 msec em aproximadamente 20% dos pacientes. A partir da linha basal até o fim do estudo, a alteração média para Firmagon® foi de 12,0 msec e para leuprorelin, foi de 16,7 msec.

O desenvolvimento de anticorpos anti-degarelix foi observado em 10% dos pacientes após o tratamento com Firmagon® por um ano. Não há indicação de que a eficácia ou segurança do tratamento com Firmagon® é afetado por formação de anticorpos após um ano de tratamento. Os dados de eficácia e segurança com relação ao desenvolvimento de anticorpos além de um ano não estão disponíveis.¹

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

Propriedades farmacodinâmicas

Degarelix é um hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) seletivo que se liga competitivamente e reversivelmente aos receptores de GnRH pituitários, reduzindo assim rapidamente a liberação de gonadotropinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), reduzindo a secreção de testosterona (T) pelos testículos. Sabe-se que o carcinoma prostático é sensível ao androgênio e responde a tratamentos que removem a fonte do androgênio. Diferente dos agonistas de GnRH (hormônio liberador de gonadotropina), os antagonistas de GnRH não induzem um aumento de

LH com subsequente aumento de testosterona/estímulo de tumor e dilatação sintomática potencial após o início do tratamento.

Uma dose única de 240 mg de degarelix, seguida de uma dose de manutenção mensal de 80 mg, causa rapidamente uma redução nas concentrações de LH, FSH e subsequentemente da testosterona. A concentração de plasma de dehidrotestosterona (DHT) é reduzida de maneira semelhante à testosterona.

O degarelix é eficaz na obtenção e manutenção de supressão de testosterona, muito abaixo do nível de castração médica de 0,5 ng/ml. A dosagem mensal de manutenção de 80 mg resultou em uma sustentação da supressão de testosterona em 97% dos pacientes por pelo menos um ano. Os níveis médios de testosterona após um ano de tratamento foram de 0,087 ng/ml (faixa entre quartis de 0,06-0,15) N=167.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após a administração subcutânea de 240 mg de degarelix em uma concentração de 40 mg/ml para pacientes com câncer de próstata no estudo pivotal CS21, $\text{ASC}_{0-28\text{ dias}}$ foi de 635 (602-668) dia*ng/ml, a C_{\max} foi de 66,0 (61,0-71,0) ng/ml e ocorreu um T_{\max} de 40 (37-42) horas. A média entre os valores foi de aproximadamente 11-12 ng/ml após a dose inicial e 11-16 ng/ml após a dosagem de manutenção de 80 mg em uma concentração de 20 mg/ml. O degarelix é eliminado de forma bifásica, com meia-vida terminal ($t_{1/2}$) média de aproximadamente 43 dias para a dose inicial ou 28 dias para a dose de manutenção, conforme estimado com base no modelo farmacocinético de população. A longa meia-vida após administração subcutânea é uma consequência de uma liberação muito lenta de degarelix do depósito (“depot”) formado no(s) local(is) de injeção. O comportamento farmacocinético do medicamento é influenciado por sua concentração na solução para injeção. Assim, a C_{\max} e a biodisponibilidade tendem a diminuir com o aumento da concentração da dose enquanto a meia-vida é aumentada. Portanto, nenhuma outra concentração da dose, além da recomendada, deve ser usada.

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 quando administrado como doses intravenosas únicas (0,864-49,4 mcg/kg) 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 23%; 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. 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.

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:

Terapias de supressão de andrógenos a longo prazo podem prolongar o intervalo QT. Em um estudo confirmatório comparando Firmagon® com leuprorrelina periódica (mensal), ECGs foram realizados; ambas as terapias apresentaram intervalos QT/QTc excedendo 450 msec em aproximadamente 20% dos pacientes, e 500 msec 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 msec, 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:

Pacientes com distúrbio hepático suspeitado ou conhecido não foram incluídos nos estudos clínicos de longo prazo com degarelix. Aumentos leves, transitórios em ALT e AST foram observados, não tendo sido acompanhados por um aumento de bilirrubina ou dos sintomas clínicos. O monitoramento da função hepática em pacientes com distúrbio hepático suspeitado ou conhecido é aconselhado durante o tratamento. A farmacocinética de degarelix foi investigada após a administração intravenosa única em indivíduos com comprometimento hepático leve a moderado.

Comprometimento renal:

Degarelix não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave, sendo, portanto, aconselhável ter-se cuidado ao administrar degarelix nestes pacientes.

Hipersensibilidade:

Degarelix não foi estudado em pacientes com histórico de asma grave não tratada, reações anafiláticas ou urticária ou angioedema grave.

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. A densidade óssea não foi medida durante o tratamento com degarelix.

Devido à ausência de estudos, não é conhecido o risco de fraturas durante o tratamento com degarelix.

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 dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamento-medicamento foi realizado.

Como o tratamento de terapia de privação do androgênio pode prolongar o intervalo de QTc, o uso concomitante de degarelix com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo de QTc ou medicamentos capazes de induzir “torsades de pointes” como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (como quinidina, disopiramida) ou classe III (como amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, cisaprida, moxifloxacina, etc. deve ser cuidadosamente avaliado.

Degarelix não é um substrato para o sistema CYP450 humano e não demonstrou induzir ou inibir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 em grandes extensões *in vitro*. 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 mcmol/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 leuprorelina 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 mseg em aproximadamente 20% dos pacientes e 500 mseg. 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 mseg, 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: pastilha, 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.

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.

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.

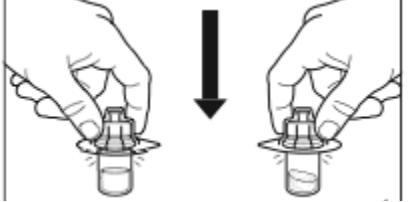
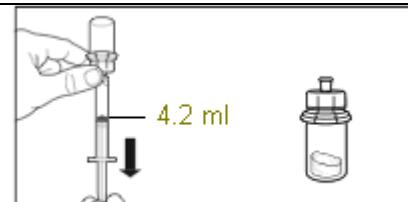
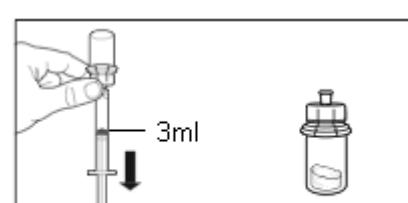
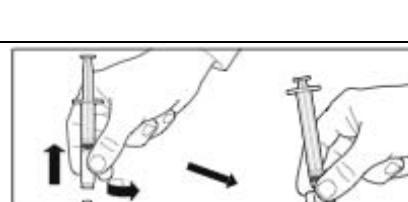
A administração de outras concentrações não é recomendada uma vez que a formação de depósito (“depot”) de gel é influenciada pela concentração. A solução reconstituída deve ser um líquido transparente, isento de material não dissolvido.

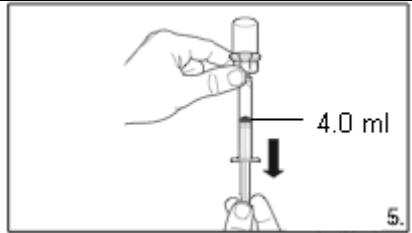
Após a reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

OBSERVAÇÃO:

- OS FRASCOS NÃO DEVEM SER AGITADOS

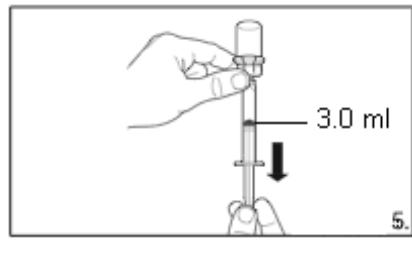
A embalagem da concentração de 120 mg contém 2 conjuntos de pó e diluente que devem ser preparados para injeção subcutânea. Portanto, as instruções abaixo devem ser repetidas uma segunda vez.

 <p>Diluente Pó</p>	<p>1. Remova a embalagem do adaptador de frascoampola. Insira os adaptadores no frascoampola do diluente e no frascoampola do pó pressionando o adaptador para baixo até que o tampão de borracha seja rompido e o adaptador fique preso.</p>
 <p>2.</p>	<p>2. Remova a embalagem da seringa. Conectar e girar a seringa no adaptador do frascoampola do diluente.</p>
 <p>3.</p>	<p>3. Vire o frascoampola de cabeça para baixo. Para Firmagon 80 mg: Retire 4,2 ml do diluente com a seringa. Para Firmagon 120 mg: Retire 3,0 ml do diluente com a seringa.</p> <p>Certifique-se que a quantidade exata do diluente foi retirada, pois a quantidade de diluente afeta a reconstituição do produto.</p>
 <p>3.</p>	<p>Retirar a seringa do adaptador e descartar o frascoampola com a quantidade remanescente do diluente.</p>
 <p>4.</p>	<p>4. Conectar a seringa ao adaptador do frascoampola do pó liofilizado. Transferir o diluente para o frascoampola do pó. Com a seringa conectada ao adaptador girar gentilmente até que o líquido fique transparente e sem pó ou partículas não dissolvidas. Caso o pó se prenda ao frasco sobre a superfície líquida, o frasco pode ser levemente inclinado. EVITE AGITAR PARA PREVENIR A FORMAÇÃO DE ESPUMA.</p> <p>Um anel de pequenas bolhas de ar sobre a superfície do líquido é aceitável. O procedimento de reconstituição pode demorar, em alguns casos, até 15 minutos, mas normalmente demora poucos minutos.</p>

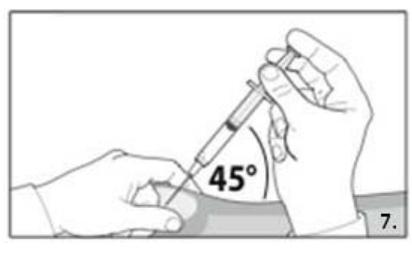


5. Virar o frasco de cabeça para baixo e **segurar na vertical**.
Para **Firmagon 80 mg**: Retire **4,0 ml** da solução com a seringa.
Para **Firmagon 120 mg**: Retire **3,0 ml** da solução com a seringa.

**Tenha sempre certeza de que o volume exato foi retirado.
Pode ser necessário que o frasco seja levemente inclinado.**



6. Desconectar a seringa do adaptador do frascoampola e conectar a agulha de segurança para administração subcutânea profunda. Cuidadosamente remova quaisquer bolhas de ar.
Realizar a administração do produto imediatamente após a reconstituição.



7. Aperte a pele do abdômen, eleve o tecido subcutâneo. Realize uma injeção subcutânea profunda. Para isso, insira a agulha profundamente em um ângulo de até **45 graus**.

8. Firmagon 120 mg Repita o procedimento de reconstituição para a segunda dose. Escolha um local diferente para a injeção e **injeté 3,0 ml**.

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 antiandrógeno 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 (N=409) 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. Calafrios, febre ou sintomas “flu-like” transitórios foram relatados como tendo ocorrido horas após a dose (em 3%, 2% e 1% dos pacientes, respectivamente).

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%).

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.

Reação muito comum ($> 1/10$): Rubor* e; eventos adversos no local da injeção

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Anemia*; aumento do peso*; insônia; tontura; enxaqueca; diarreia; náusea; aumento das transaminases hepáticas; hiperidrose (inclusive suor noturno)*; erupção; dor músculo-esquelética e desconforto; ginecomastia*, atrofia testicular*, disfunção erétil*; calafrios; pirexia; astenia; fadiga* e; sintomas “flu-like”.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): Hipersensibilidade; hiperglicemia/Diabetes mellitus; aumento do colesterol; diminuição do peso; redução do apetite; alterações no cálcio sanguíneo; diminuição da libido*; depressão; transtornos mentais; hipoestesia; visão turva; arritmia cardíaca (incluindo fibrilação atrial); palpitações; prolongação de QT*; hipertensão; reação vasovagal (incluindo hipotensão); dipnéia; constipação; vômito; dor abdominal; desconforto abdominal; boca seca; aumento da bilirrubina; aumento da fosfatase alcalina; urticária; nódulo na pele; alopecia; prurido; eritema; osteoporose/osteopenia; artralgia; fraqueza muscular; espasmos musculares; inchaço e enrijecimento nas articulações; polaquiúria; urgência de micturação; disúria; noctúria; comprometimento renal; incontinência; dor testicular; dor no peito; dor pélvica; irritação genital; falência da ejaculação; mal-estar e; edema localizado.

* Consequência fisiológica conhecida da supressão de testosterona

Os seguintes eventos foram relatados, pois estão relacionados ao tratamento de um único paciente: neutropenia febril, infarto do miocárdio e falência cardíaca congestiva.

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. Nenhum estudo clínico demonstrou que após a administração subcutânea de degarelix algum órgão seja alvo de toxicidade sistêmica. Altas doses de degarelix foram investigadas em estudos clínicos, no entanto não houve a indicação de efeito das doses quanto à segurança (a não ser para as reações locais). 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.: Dra. Helena Satie Komatsu – CRF/SP 19.714

Fabricado por: Rentschler Biotechnologie GmbH

Erwin Rentschler Strasse, 21, D-88471

Laupheim - 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 27/01/2011

SPC



