



Firmagon[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Solução injetável

120 mg

Solução injetável

80 mg

FIRMAGON®

degarelix



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FIRMAGON®

degarelix

APRESENTAÇÕES

FIRMAGON® 120 mg

Solução injetável de 120 mg de acetato de degarelix disponível em embalagens com 2 frascos-ampola de pó liofilizado, 2 seringas com 3,0 mL de diluente, 2 adaptadores de frasco-ampola, 2 agulhas para injeção e 2 êmbolos.

FIRMAGON® 80 mg

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frascoampola com pó liofilizado contém:

FIRMAGON® 120 mg

degarelix 128 mg*

Excipiente: manitol

* É adicionado um excesso de 6,7% 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 de 10,2% 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 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 leuprorrelina em pacientes com câncer de próstata que exige 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) \leq 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 \leq 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

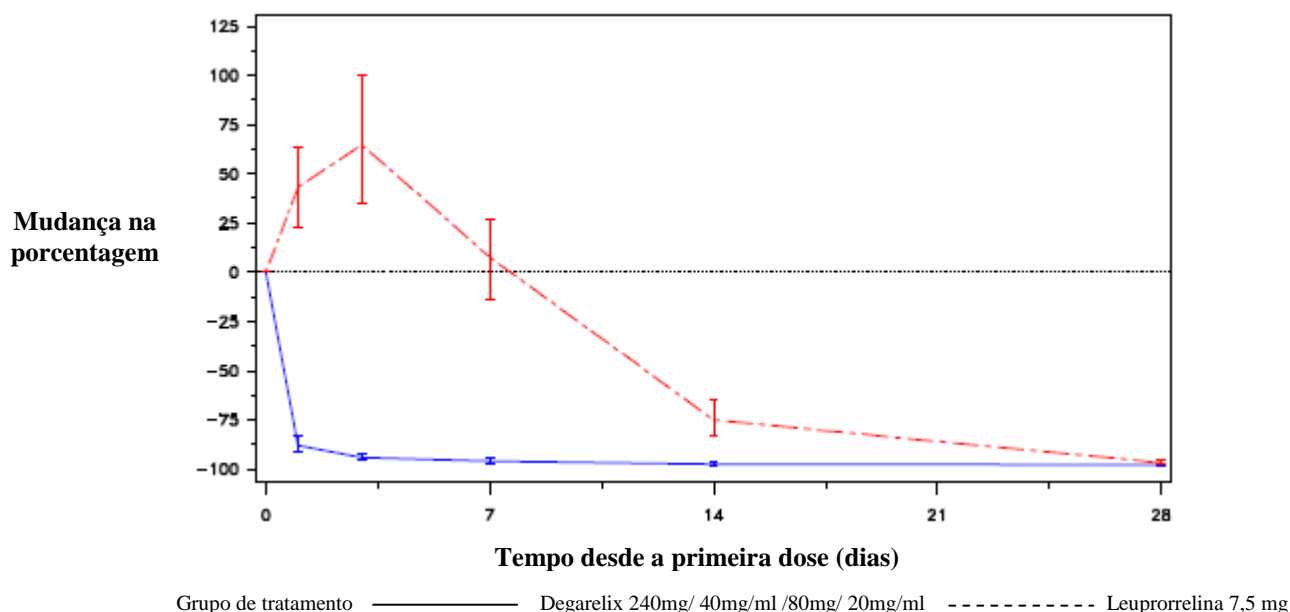


Figura 1: Alteração na porcentagem de testosterona a partir da visita basal por grupo de tratamento até o dia 28 (média com faixas entre quartis).

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 $\leq 0,5$ 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)

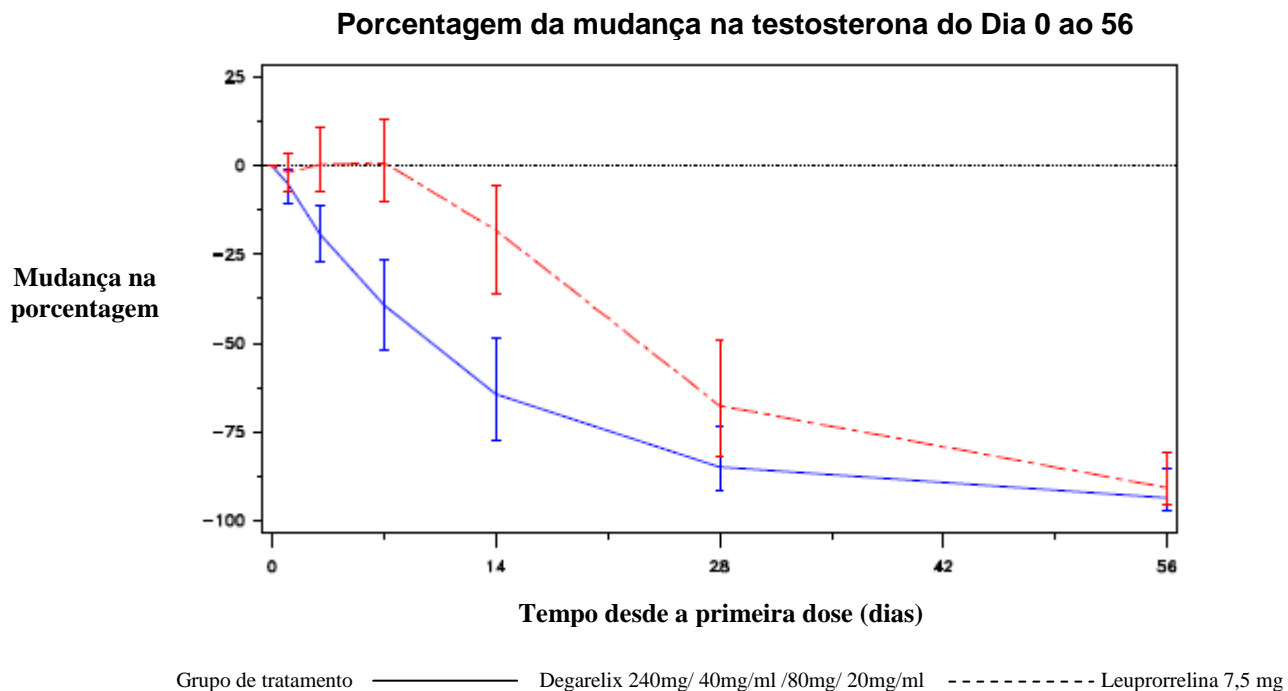


Figura 2: Alteração de porcentagem em PSA da visita basal por grupo de tratamento ao dia 56 (média com faixas entre quartis).

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 leuprorrelina, 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 leuprorrelina, 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, ASC_{0-28 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 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:

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 mcmmol/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 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.

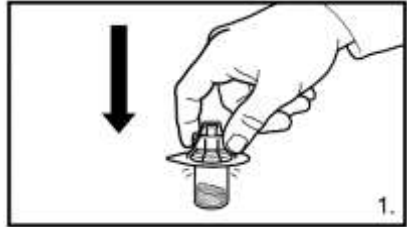
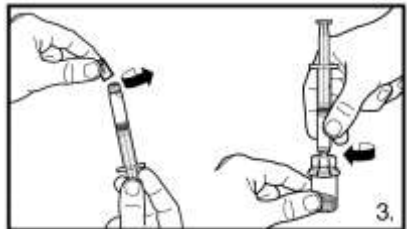
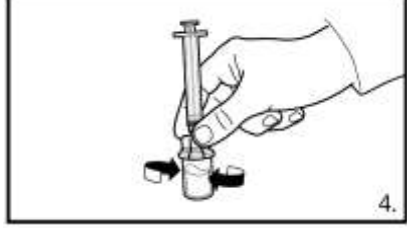
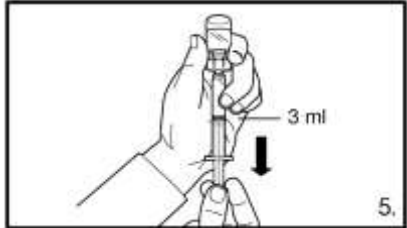
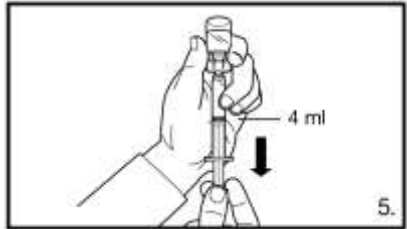
A administração de outras concentrações não é recomendada uma vez que a formação de depósito (“depot”) de gel é influenciada pela concentração. A solução reconstituída deve ser um líquido transparente, isento de material não dissolvido.


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>1. Remova a embalagem do adaptador de frascoampola. 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. 3. Remova a tampa da seringa. Conecte e gire a seringa no adaptador do frascoampola 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>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 até 45 graus. Para FIRMAGON 120 mg: Injete 3,0 mL da solução. Para FIRMAGON 80 mg: Injete 4,0 mL da solução.</p>
<p>8. 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 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); dispnéia; 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 micção; 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 (pó): Rentschler Biotechnologie GmbH

Erwin Rentschler Strasse, 21, D-88471

Laupheim - Alemanha.

Fabricado por (diluyente):

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



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

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

