1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable
FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 80 mg de dégarélix (sous forme d'acétate). Après reconstitution, chaque ml de solution contient 20 mg de dégarélix.

FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 120 mg de dégarélix (sous forme d'acétate). Après reconstitution, chaque ml de solution contient 40 mg de dégarélix.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : poudre de couleur blanche à presque blanche.
Solvant : solution limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FIRMAGON est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué :

- dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, chez l'homme adulte;
- dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie;
- en traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Initiation du traitement	**Traitement d'entretien – administration mensuelle**
240 mg administrés en deux injections sous-cutanées consécutives de 120 mg chacune	80 mg administrés en une injection sous-cutanée

La première dose du traitement d'entretien doit être administrée 1 mois après la dose d'initiation du traitement.

FIRMAGON peut être administré en traitement néoadjuvant ou adjuvant à une radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse thérapeutique au dégarélix est évaluée par l'examen clinique et les dosages sanguins de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Les études cliniques ont montré que l'inhibition de la sécrétion de testostérone (T) débute immédiatement après l'administration de la dose d'initiation du traitement. Un taux sérique de testostérone correspondant à la castration médicale (T ≤ 0,5 ng/ml) est atteint trois jours après chez 96% des patients et un mois après, chez 100% des patients. Il a été montré qu'après 1 an de traitement à la dose d'entretien, la suppression de la sécrétion de testostérone (T ≤ 0,5 ng/ml) se maintenait chez 97% des patients.

En l'absence de réponse clinique optimale chez le patient, il faut s'assurer que le taux sérique de testostérone obtenu correspond bien à une suppression androgénique.
Le dégarélix n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène comme protection contre les pics lors de l'instauration du traitement.

Populations particulières

Patients âgés, insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). En l'absence de données chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, la prudence s'impose (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de FIRMAGON chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement du cancer de la prostate avancé hormono-dépendant.

Mode d'administration

Avant l'administration, il faut procéder à la reconstitution de FIRMAGON. Pour les instructions de reconstitution et d'administration, voir rubrique 6.6.

FIRMAGON doit être administré UNIQUEMENT par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse.
En l'absence d'étude, l'administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée.

L'administration de FIRMAGON s'effectue par injection sous-cutanée dans la région abdominale. Le site d'injection doit être modifié périodiquement. Les injections doivent être réalisées dans une partie du corps non exposée à la pression, par exemple à distance de la taille, de la ceinture ou des côtes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Le traitement prolongé de suppression androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Dans l'étude pivot comparant FIRMAGON à la leuproréline, des électrocardiogrammes périodiques (mensuels) ont été réalisés : les deux traitements ont montré des intervalles QT/QTc dépassant 450 msec chez environ 20% des patients et dépassant 500 msec chez respectivement 1% et 2% des patients ayant reçu du dégarélix ou de la leuproréline (voir rubrique 5.1).
FIRMAGON n'a pas été étudié chez les patients ayant eu des épisodes de QT corrigé supérieur à 450 msec, ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, ou traités par un médicament concomitant susceptible de prolonger l'intervalle QT. Le rapport bénéfice/risque de FIRMAGON doit donc être évalué d'une façon approfondie chez ces patients (voir rubriques 4.5 et 4.8).
Une étude approfondie de l'intervalle QT a montré qu'il n'y avait pas d'effet intrinsèque du dégarélix sur l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Les essais cliniques à long terme du dégarélix n'ont pas inclus de patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique. Une augmentation faible et transitoire des taux des transaminases ALAT et ASAT a été observée, sans élévation du taux de bilirubine ni survenue d'une symptomatologie clinique. Chez les patients ayant ou suspectés d'avoir une insuffisance hépatique, une surveillance de la fonction hépatique est recommandée durant le traitement. La pharmacocinétique du dégarélix a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée après administration d'une dose unique intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La prudence s'impose donc chez ces patients.

Hypersensibilité

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant des antécédents d'asthme sévère non traité, de manifestations anaphylactiques ou d'urticaire sévère ou d'angio-œdème.

Modification de la densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH. Des effets sur la densité osseuse sont prévisibles après inhibition prolongée de la sécrétion de testostérone. La densité osseuse n'a pas été mesurée lors du traitement par le dégarélix.

Tolérance au glucose

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH. La survenue ou l'aggravation d'un diabète est possible. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut donc être nécessaire chez les patients diabétiques recevant un traitement de suppression androgénique. L'effet du dégarélix sur les concentrations d'insuline ou de glucose n'a pas été étudié.

Maladie cardiovasculaire

Des maladies cardiovasculaires telles qu'accident vasculaire cérébral (AVC) et infarctus du myocarde ont été rapportées dans la littérature médicale chez des patients recevant un traitement de suppression androgénique. Par conséquent, tout facteur de risque cardiovasculaire doit être pris en compte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Compte tenu de la possible prolongation de l'intervalle QTc lors du traitement de suppression androgénique, l'utilisation concomitante du dégarélix avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (ex. quinidine, disopyramide) ou de classe III (ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc., doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Le dégarélix n'est pas un substrat pour le CYP450 humain. Il ne s'est avéré, *in vitro,* ni inducteur ni inhibiteur des CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ni des CYP3A4/5 à un niveau significatif. Une interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec d'autres médicaments métabolisés par ces systèmes enzymatiques est donc peu probable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

FIRMAGON n'est pas indiqué chez la femme.

Fertilité

FIRMAGON peut inhiber la fertilité masculine tant que la sécrétion de testostérone est supprimée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FIRMAGON n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et vertiges sont des événements indésirables fréquents susceptibles d'altérer l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profile de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III (N = 409) étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone, dont les bouffées de chaleur et la prise de poids (rapportés respectivement chez 25% et 7% des patients traités pendant un an), ainsi que des réactions au site d'injection. La survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement, de frissons, fièvre ou syndromes pseudo-grippaux, a été rapportée (chez respectivement 3%, 2% et 1% des patients).

Les principaux effets indésirables au site d'injection ont été une douleur et un érythème, rapportés respectivement chez 28% et 17% des patients. La survenue d'un gonflement (6%), d'une induration (4%) ou d'un nodule (3%) a été moins fréquemment rapportée. Ces événements sont survenus essentiellement à la phase d'initiation du traitement, alors que durant le traitement d'entretien (à la dose de 80 mg), l'incidence de ces événements a été, pour 100 injections, de 3 pour la douleur et < 1 pour la survenue d'un érythème, d'un gonflement, d'un nodule et d'une induration. Les événements rapportés ont été le plus souvent transitoires, d'intensité légère à modérée et n'ont conduit que très peu à l'arrêt du traitement (< 1%). De très rares cas de réactions graves au site d'injection ont été rapportés telles qu'une infection, un abcès ou une nécrose pouvant nécessiter un traitement chirurgical/un drainage.

Liste des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :
très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables rapportés chez 1259 patients traités sur un total de 1781 patients-années (études de phases II et III) et issue des données après commercialisation

Classification systèmes – organes MedDRA (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie*		neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids*	hyperglycémie/diabète sucré, augmentation du taux de cholestérol, perte de poids, perte d'appétit, modification de la calcémie	
Affections psychiatriques		insomnie	dépression, baisse de libido*	
Affections du système nerveux		vertiges, céphalées	ralentissement intellectuel, hypoesthésie	
Affections oculaires			vision trouble	
Affections cardiaques			arythmie cardiaque (y compris fibrillation auriculaire), palpitations, allongement du QT* (voir rubriques 4.4 et 4.5)	infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	bouffées de chaleur*		hypertension, réaction vasovagale (y compris hypotension)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée	
Affections gastro-intestinales		diarrhées, nausées	constipation, vomissements, douleur abdominale, gêne abdominale, sécheresse de la bouche	
Affections hépatobiliaires		augmentation des transaminases hépatiques	augmentation de la bilirubine, augmentation de la phosphatase alcaline	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose (dont sueurs nocturnes)*, rash	urticaire, nodule cutané, alopécie, prurit, érythème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleur et gêne musculo-squelettiques	ostéoporose/ostéopénie, arthralgie, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, gonflement/raideur des articulations	rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires			pollakiurie, mictions impérieuses, dysurie, nycturie, insuffisance rénale, incontinence	
Affections des organes de reproduction et du sein		gynécomastie*, atrophie testiculaire*, dysfonction érectile*	douleur testiculaire, douleur mammaire, douleur pelvienne, irritation génitale, trouble de l'éjaculation	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction au site d'injection	frissons, fièvre, fatigue*, syndromes pseudo-grippaux	malaise, œdème périphérique	

* Conséquence physiologique connue de la suppression de la sécrétion de testostérone

Description de certains événements indésirables

Modifications des valeurs biologiques
Les modifications des valeurs biologiques observées au cours d'une année de traitement dans l'étude pivot de phase III (N = 409) ont été similaires avec les 2 produits : dégarélix et un agoniste à la GnRH (leuproréline) utilisé comme comparateur. Des valeurs des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT et GGT) nettement anormales (> 3 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire) étaient observées chez 2-6% des patients ayant des valeurs normales avant le traitement. Une diminution marquée de l'hématocrite (≤ 0,37) et du taux d'hémoglobine (≤ 115 g/l) a été observée chez respectivement 40% et 13 à 15% des patients ayant des valeurs normales avant le traitement. La part qui revient au cancer de la prostate sous-jacent ou au traitement de suppression androgénique pour expliquer cette diminution des valeurs hématologiques n'est pas clairement définie. Chez les patients ayant des valeurs normales avant le traitement, des valeurs nettement anormales de kaliémie (≥ 5,8 mmol/l), de créatininémie (≥ 177 µmol/l) et d'urée sanguine (≥ 10,7 mmol/l) ont été observées respectivement chez 6%, 2% et 15% des patients traités par dégarélix et chez 3%, 2% et 14% des patients traités par leuproréline.

Modifications de l'électrocardiogramme
Les modifications observées à l'ECG au cours d'une année de traitement dans l'étude pivot de phase III (N = 409) ont été similaires avec les 2 produits : dégarélix et un agoniste à la GnRH (leuproréline) utilisé comme comparateur. Un QTcF ≥ 500 msec a été observé chez trois (< 1%) des 409 patients du groupe dégarélix et chez quatre (2%) des 201 patients du groupe leuproréline 7,5 mg. La médiane de modification du QTcF tout au long de l'étude a été de 12,0 msec avec le dégarélix et de 16,7 msec avec la leuproréline.
L'absence d'effets intrinsèques du dégarélix sur la repolarisation cardiaque (QTcF), le rythme cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire, la dépolarisation cardiaque, ou la morphologie de l'onde T ou de l'onde U a été confirmée dans une étude approfondie de l'intervalle QT chez des sujets sains (N = 80) ayant reçu une perfusion IV de dégarélix de 60 minutes, atteignant une C_{max} de 222 ng/ml approximativement 3 à 4 fois la C_{max} obtenue pendant le traitement du cancer de la prostate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles	Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou

site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience clinique sur les éventuels effets d'un surdosage aigu avec le dégarélix. En cas de surdosage, une surveillance du patient s'impose et, si besoin, des traitements symptomatiques appropriés seront administrés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapie endocrinienne - Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés. Code ATC : L02BX02.

Mécanisme d'action

Le dégarélix est un antagoniste sélectif de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH). Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH de l'hypophyse, entraînant ainsi rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH), et donc de la sécrétion de testostérone (T) par les testicules. Le cancer de la prostate, androgéno-dépendant, répond au traitement qui inhibe la production d'androgène. Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH n'induisent pas de pic de LH, responsable du pic de testostérone/d'une stimulation de la tumeur et d'une possible exacerbation des symptômes (effet "flare up"), après l'initiation du traitement.

Une dose unique de 240 mg de dégarélix, suivie d'une dose d'entretien mensuelle de 80 mg entraîne la diminution rapide des taux de LH, de FSH et par conséquent, de testostérone. La concentration sérique de dihydrotestostérone (DHT) diminue de manière similaire à celle de la testostérone.

Le dégarélix est efficace pour obtenir une suppression de la sécrétion de testostérone et la maintenir sous le seuil équivalent à une castration médicale (0,5 ng/ml). Le traitement d'entretien à la dose mensuelle de 80 mg assure le maintien de la suppression de la sécrétion de testostérone pendant au moins un an chez 97% des patients. Aucun pic de testostérone n'a été observé lors des réinjections durant le traitement par le dégarélix. La valeur médiane du taux de testostérone après un an de traitement était de 0,087 ng/ml (intervalle interquartile 0,06 – 0,15) N = 167.

Résultats de l'étude pivot de phase III

L'efficacité et la sécurité du dégarélix ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique, randomisée, comparative, avec groupes parallèles. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de deux doses différentes du dégarélix, administrées une fois par mois, par voie sous-cutanée; une dose initiale (initiation du traitement) de 240 mg (40 mg/ml), suivie de doses mensuelles de 160 mg (40 mg/ml) ou de 80 mg (20 mg/ml), comparativement à un traitement par la leuproréline 7,5 mg administrée une fois par mois par voie intramusculaire, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et requérant un traitement de suppression androgénique. Au total 620 patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement et 504 des patients (81%) ont terminé l'étude. 41 patients (20%) du groupe dégarélix à la dose de 240/80 mg et 32 patients (16%) du groupe leuproréline sont sortis prématurément de l'étude.

Parmi les 610 patients traités

- 31% avaient un cancer de la prostate localisé
- 29% avaient un cancer de la prostate localement avancé
- 20% avaient un cancer de la prostate métastatique
- 7% avaient un stade métastatique inconnu
- 13% avaient subi précédemment une chirurgie ou une radiothérapie à but curatif et présentaient une augmentation des PSA.

Les données démographiques de base de la population à l'inclusion étaient comparables dans chaque bras de l'étude. L'âge médian était de 74 ans (extrêmes : 47 – 98). L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'efficacité du dégarélix en termes d'obtention et de maintien de la suppression de la sécrétion de testostérone à un seuil inférieur à 0,5 ng/ml, pendant une durée de traitement de 12 mois.
C'est la dose d'entretien du dégarélix la plus faible, 80 mg, qui a été retenue.

Obtention de taux sériques de testostérone (T) ≤ 0,5 ng/ml

FIRMAGON est efficace pour obtenir une suppression rapide de la sécrétion de testostérone, voir Tableau 2.

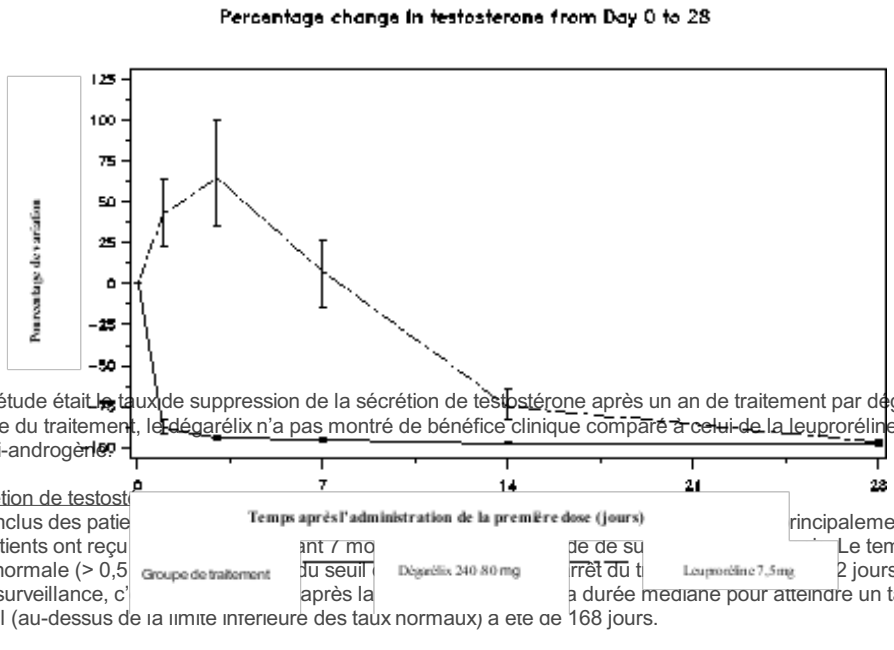
Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant une testostéronémie T ≤ 0,5 ng/ml après l'instauration du traitement

Temps	Dégarélix 240/80 mg	Leuproréline 7,5 mg
Jour 1	52%	0%
Jour 3	96%	0%
Jour 7	99%	1%
Jour 14	100%	18%
Jour 28	100%	100%

Prévention des pics de testostérone

Le pic était défini par une augmentation ≥ 15% du taux de testostérone, par rapport aux valeurs de base, au cours des 2 premières semaines. Aucun des patients traités par dégarélix n'a présenté de pic de testostérone. Une diminution moyenne de 94% de la concentration en testostérone a été observée à J3. Chez la plupart des patients traités par leuproréline, des pics de testostérone sont survenus; une augmentation moyenne de 65% de la concentration en testostérone était observée à J3. La différence était statistiquement significative (p < 0,001).

Figure 1 : Évolution du taux de testostérone, exprimée en pourcentage, de J0 à J28 dans chaque groupe de traitement (valeur médiane avec intervalles interquartiles)



Le critère principal de l'étude était le taux de suppression de la sécrétion de testostérone après un an de traitement par dégarélix ou leuproréline. Au cours de la phase initiale du traitement, le dégarélix n'a pas montré de bénéfice clinique comparé à celui de la leuproréline administrée en association avec un anti-androgène.

Réversibilité de la sécrétion de testost
Dans une étude ayant inclus des patie rincipalement prostatectomie radicale et radiothérapie), les patients ont reçu ant 7 mo de de su Le temps médian pour un retour à une testostéronémie normale (> 0,5 du seuil rrêt du t 2 jours (comptés à partir du début de la période de surveillance, c' après la a durée médiane pour atteindre un taux sérique de testostérone > 1,5 ng/ml (au-dessus de la limite inférieure des taux normaux) a été de 168 jours.

Effet à long terme

Le succès en termes de réponse était défini comme l'obtention d'une castration médicale à J28 et son maintien sur une période de 364 jours, période pendant laquelle aucune concentration de testostérone ne devait être supérieure à 0,5 ng/ml.

Tableau 3 : Probabilité cumulée d'une concentration sérique de testostérone ≤ 0,5 ng/ml de J28 à J364

	Dégarélix 240/80 mg N = 207	Leuproréline 7,5 mg N = 201
Nombre de répondeurs	202	194
Taux de réponse (intervalles de confiance)*	97,2% (93,5 – 98,8%)	96,4% (92,5 – 98,2%)

* Valeurs estimées par une méthode de Kaplan Meier dans chaque groupe

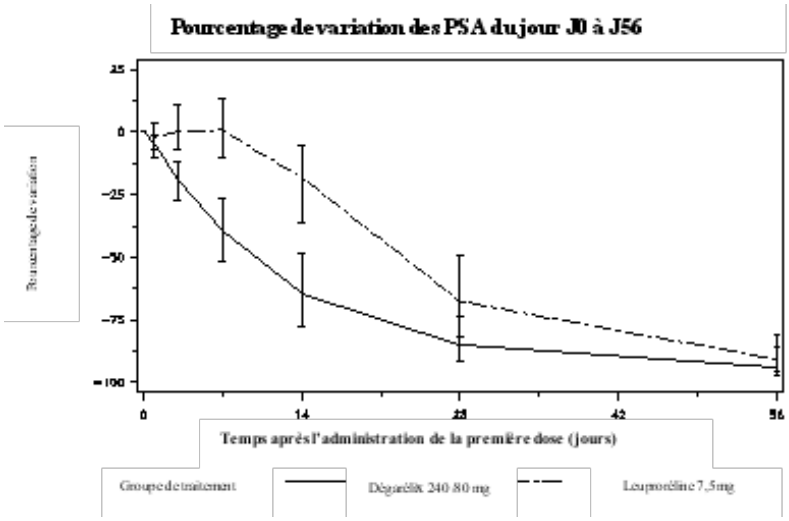
Baisse de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement au cours de l'étude clinique mais la réduction de 95% de la valeur médiane des PSA après 12 mois de traitement par le dégarélix témoigne indirectement d'une réponse bénéfique sur la tumeur.

Dans l'étude, la valeur médiane de base du PSA était :

- pour le groupe de traitement par le dégarélix (240/80 mg) : 19,8 ng/ml (intervalle interquartile : P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- pour le groupe de traitement par la leuproréline 7,5 mg : 17,4 ng/ml (intervalle interquartile : P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Figure 2 : Évolution du taux de PSA, exprimée en pourcentage, de J0 à J56, dans chaque groupe de traitement (valeur médiane avec intervalles interquartiles)



Aux jours prédéterminés d'analyse, J14 et J28, cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Le taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) avait diminué de 64% 2 semaines après l'administration de dégarélix, de 85% après 1 mois, de 95% après 3 mois, et la suppression du PSA (environ 97%) s'est maintenue pendant toute la durée (1 an) du traitement.
De J56 à J364, il n'y avait pas de différence significative en pourcentage d'évolution par rapport aux valeurs initiales, entre le dégarélix et le comparateur.

Effet sur le volume de la prostate, la mortalité liée à la maladie et l'augmentation de la survie sans récidive

Le traitement de suppression androgénique néoadjuvant à une radiothérapie a eu un effet sur la réduction du volume de la prostate, a réduit la mortalité liée à la maladie et a augmenté la survie sans récidive chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé (études RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02, et Mason M *et al.* Clinical Oncology 2013).
Dans une étude randomisée en ouvert, contrôlée *versus* comparateur actif, en groupes parallèles, menée chez 244 hommes présentant un cancer de la prostate de stade T2 (b ou c)/T3/T4, N0, M0 selon la classification TNM de l'UICC (Union for International Cancer Control) et ayant un score de Gleason > 7 ou un taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) > 10 ng/ml et un volume prostatique total > 30, trois mois de traitement avec le dégarélix (240/80 mg) ont entraîné une réduction de 37% du volume de la prostate mesuré par échographie transrectale chez des patients nécessitant une hormonothérapie avant radiothérapie et chez des patients candidats à une castration médicale. La réduction du volume de la prostate était similaire à celle atteinte avec la goséréline associée à un anti-androgène pour éviter le flare-up (Mason *et al.* Clinical Oncology 2013).

En association avec la radiothérapie

L'effet du dégarélix en association à la radiothérapie a été déterminé par une comparaison indirecte avec les données d'efficacité des analogues de la GnRH en utilisant des critères de substitution de l'efficacité clinique; les résultats en termes de suppression de la sécrétion de testostérone et de diminution du taux de PSA ont démontré la non-infériorité par rapport aux analogues de la GnRH et ont permis d'établir indirectement l'efficacité.

Chez les patients présentant un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques randomisées à long terme apportent des arguments du bénéfice du traitement de suppression androgénique (TSA) en association avec la radiothérapie (RT) par rapport à la RT seule (études RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

Les données cliniques d'une étude de phase III (EORTC 22961) menée chez 970 patients présentant un cancer de la prostate localement avancé (principalement de stades T2c à T4 avec certains patients atteints d'un cancer de stade T1c à T2b avec envahissement des ganglions régionaux) ont montré que la radiothérapie suivie d'un traitement au long cours (3 ans) est préférable à un traitement de courte durée (6 mois). Globalement, les taux de mortalité totale à 5 ans dans les groupes hormonothérapie de courte durée et hormonothérapie de longue durée étaient respectivement de 19,0% et 15,2%, avec un risque relatif de 1,42 (limite supérieure de l'IC à 95,71% unilatéral = 1,79, ou IC à 95,71% bilatéral = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ pour la non-infériorité et $p = 0,0082$ pour le test *post hoc* de la différence entre les groupes de traitement). Les taux de mortalité à 5 ans liée spécifiquement au cancer de la prostate dans les groupes hormonothérapie de courte durée et hormonothérapie de longue durée étaient respectivement de 4,78% et 3,2%, avec un risque relatif de 1,71 (IC à 95%= [1,14; 2,57], $p = 0,002$).

La durée du traitement de suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales pour les patients présentant une maladie de stade T3 à T4 recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans.

Les données étayant l'indication de cancer de la prostate localisé à haut risque sont fondées sur différentes études publiées portant sur l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 et D'Amico *et al.,* JAMA 2004); elles montrent toutes un bénéfice avec l'association d'analogues de la GnRH et de la

radiothérapie.

Il n'était pas possible de différencier clairement les populations respectives pour les indications de cancer de la prostate localement avancé et de cancer de la prostate localisé à haut risque dans les études publiées.

Effets sur les intervalles QT/QTc

Dans l'étude pivot comparant FIRMAGON à la leuproréline, des ECG ont été réalisés périodiquement. Des intervalles QT/QTc supérieurs à 450 msec ont été observés chez environ 20% des patients avec les deux traitements. Entre le début et la fin de l'étude, l'allongement médian a été de 12,0 msec avec FIRMAGON et de 16,7 msec avec la leuproréline.

Anticorps anti-dégarélix

L'apparition d'anticorps anti-dégarélix a été observée chez 10% des patients après le traitement par FIRMAGON d'une durée d'un an et des anticorps anti-dégarélix ont été observés chez 29% des patients traités par FIRMAGON pendant une durée pouvant aller jusqu'à 5,5 ans. Rien n'indique que l'efficacité ou la sécurité du traitement par FIRMAGON puisse être affectée par la formation d'anticorps après jusqu'à 5,5 années de traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FIRMAGON dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans l'étude pivot CS21, après l'administration sous-cutanée, à des patients souffrant d'un cancer de la prostate, de 240 mg de dégarélix, à la concentration de 40 mg/ml, l'$ASC_{0\text{-}28\ jours}$ était de 635 (602 – 668) jour*ng/ml, la C_{max} de 66,0 (61,0 – 71,0) ng/ml et le t_{max} de 40 (37 – 42) heures. Les valeurs résiduelles moyennes étaient d'environ 11-12 ng/ml après l'initiation du traitement et 11 – 16 ng/ml avec le traitement d'entretien à la dose de 80 mg, à la concentration de 20 mg/ml. La concentration maximale (C_{max}) plasmatique de dégarélix diminue selon un modèle biphasique, avec une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) moyenne de 29 jours pour la dose d'entretien. La longue demi-vie après administration sous-cutanée est une conséquence de la très lente libération de dégarélix à partir du dépôt formé au(x) site(s) d'injection. Le comportement pharmacocinétique du médicament est influencé par sa concentration dans la solution injectable. Ainsi, la C_{max} et la biodisponibilité tendent à diminuer avec l'augmentation de la concentration de la dose alors que la demi-vie augmente. Il en résulte que seule la dose à la concentration recommandée doit être utilisée.

Distribution

Le volume de distribution chez l'homme sain âgé est approximativement de 1 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à environ 90%.

Biotransformation

Le dégarélix fait l'objet d'une dégradation commune aux peptides durant son passage dans le système hépato-biliaire. Il est principalement excrété dans les fécès sous forme de fragments peptidiques. Aucun métabolite significatif n'a été détecté dans les prélèvements plasmatiques après administration sous-cutanée. Les études *in vitro* ont montré que le dégarélix n'est pas un substrat pour le CYP450 humain.

Élimination

Chez l'homme sain, après une injection unique intraveineuse de dégarélix, environ 20 à 30% sont excrétés dans les urines, ce qui suggère que 70 à 80% sont excrétés via le système hépato-biliaire. Chez l'homme sain âgé, la clairance de dégarélix après injection unique intraveineuse (0,864 – 49,4 mcg/kg) est de 35 – 50 ml/h/kg.

Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance rénale
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Seulement environ 20% à 30% de la dose administrée de dégarélix sont excrétés par le rein, sous forme inchangée. Une analyse des paramètres pharmacocinétiques à partir des données issues de l'étude pivot de phase III a montré que, chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance du dégarélix est réduite d'environ 23%; en conséquence, il n'est pas recommandé d'ajustement de dose chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, les données sont insuffisantes et donc, la prudence s'impose chez ce type de patient.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique
La pharmacocinétique du dégarélix a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Par comparaison avec les sujets sains, aucun signe d'augmentation de l'exposition n'a été observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères. La prudence s'impose donc chez ce type de patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que le dégarélix entraînait une infertilité chez les mâles. Cet effet, dû à l'action pharmacologique du produit, était réversible.

Chez la femelle, les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le dégarélix ont donné les résultats attendus, du fait des propriétés pharmacologiques du produit. Le dégarélix a entraîné une augmentation, dose-dépendante, du délai jusqu'à l'accouplement et la grossesse, un nombre réduit de corps jaune, ainsi qu'une augmentation du nombre d'échecs en phase pré- et post-implantatoire, d'avortements, de morts précoces d'embryons/fœtus, d'accouchements prématurés et une augmentation de la durée du travail.

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'éléments en faveur d'un allongement du QT.

Chez le rat et le singe, les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique réalisées après administration sous-cutanée de dégarélix n'ont pas mis en évidence de toxicité d'organe-cible. Chez l'animal, une irritation locale liée au produit, est apparue après l'administration par voie sous-cutanée de dégarélix à fortes doses.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Mannitol (E421)

Solvant
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée, prête à l'emploi a été démontrée pendant 2 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas de non utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, sauf en cas de reconstitution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable

Flacon en verre (type I) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une capsule en aluminium "Flip-off", contenant 80 mg de poudre pour solution injectable.
Seringue en verre (type I) préremplie avec un joint de piston en élastomère, un capuchon de protection et une ligne de marquage à 4 ml, contenant 4,2 ml de solvant.
Tige de piston.
Adaptateur-flacon.
Aiguille pour injection (25 G 0,5 x 25 mm).

FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable

Flacon en verre (type I) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une capsule en aluminium "Flip-off", contenant 120 mg de poudre pour solution injectable.
Seringue en verre (type I) préremplie avec un joint de piston en élastomère, un capuchon de protection et une ligne de marquage à 3 ml, contenant 3 ml de solvant.
Tiges de piston.
Adaptateurs-flacons.
Aiguilles pour injection (25 G 0,5 x 25 mm).

Présentations

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable

Une boîte contenant une barquette de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 tige de piston, 1 adaptateur-flacon et 1 aiguille.
Une boîte contenant 3 barquettes de 3 flacons de poudre, 3 seringues préremplies de solvant, 3 tiges de piston, 3 adaptateurs-flacons et 3 aiguilles.

FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable

Une boîte contenant 2 barquettes de 2 flacons de poudre, 2 seringues pré-remplies de solvant, 2 tiges de piston, 2 adaptateurs-flacons et 2 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

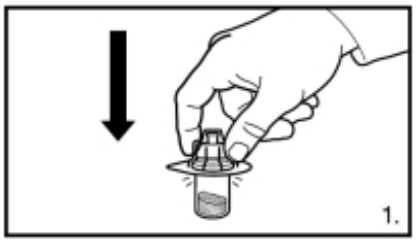
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions de reconstitution doivent être soigneusement respectées.

L'administration d'autres concentrations n'est pas recommandée car la formation du gel dépôt est influencée par la concentration. La solution reconstituée doit être limpide, sans particule visible.

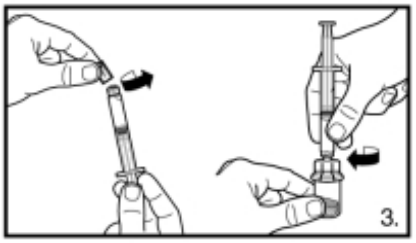
NOTE : LES FLACONS NE DOIVENT PAS ÊTRE SECOUÉS.

La boîte contient un flacon de poudre et une seringue préremplie de solvant qu'il faut préparer pour l'injection sous-cutanée.

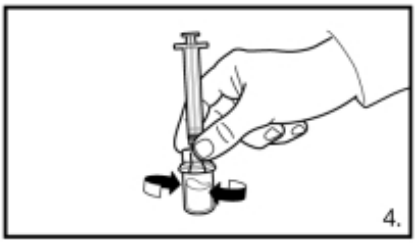


1. Retirez l'emballage de protection de l'adaptateur-flacon. Fixez l'adaptateur sur le flacon de poudre en exerçant une pression jusqu'à ce que le perforateur de l'adaptateur perce le bouchon du flacon et que vous entendiez le déclic de mise en place de l'adaptateur.

2. Préparez la seringue préremplie en fixant la tige de piston.

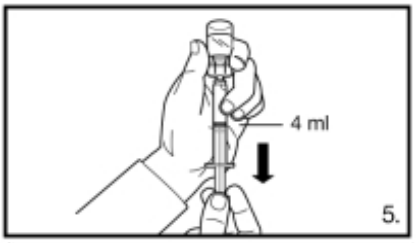


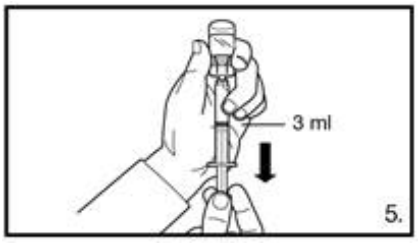
3. Retirez le capuchon de protection de la seringue préremplie. Fixez la seringue au flacon de poudre en la vissant sur l'adaptateur. **Transférez tout le solvant dans le flacon de poudre.**



4. Avec la seringue encore fixée à l'adaptateur, effectuez en douceur des rotations jusqu'à ce que le liquide paraisse limpide sans poudre ou particules visibles. Si la poudre adhère à la paroi du flacon au-dessus de la surface du liquide, le flacon peut être légèrement incliné. **Évitez de secouer pour prévenir la formation de mousse.**

Un anneau de petites bulles d'air à la surface du liquide est acceptable. La procédure de reconstitution prend habituellement quelques minutes, mais peut prendre jusqu'à 15 minutes dans certains cas.





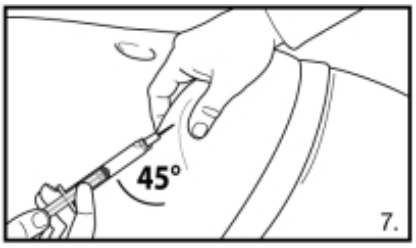
5. Renversez le flacon la tête en bas, en le tenant en position verticale. Prélevez jusqu'à la ligne de marquage de la seringue pour l'injection.

Faites très attention de toujours prélever exactement le volume précisé et tenir compte d'éventuelles bulles d'air.

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable : **jusqu'à la ligne de marquage de 4 ml**.

FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable : **jusqu'à la ligne de marquage de 3 ml**.

6. Retirez la seringue de l'adaptateur-flacon et fixez l'aiguille destinée à l'injection sous-cutanée profonde sur la seringue.

	**7.** Effectuez une injection sous-cutanée profonde. Pour cela : Pincez la peau de l'abdomen, tirez vers le haut le tissu sous-cutané et insérez profondément l'aiguille sous un angle d'**au moins 45°**. FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable : Injectez **4 ml de FIRMAGON 80 mg** lentement immédiatement après reconstitution. FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable : Injectez **3 ml de FIRMAGON 120 mg** lentement immédiatement après reconstitution.
8. Ne pas faire d'injection dans les parties du corps exposées à une pression par exemple à proximité de la ceinture, de la taille ou près des côtes. Ne pas injecter directement dans une veine. Remontez doucement le piston pour vérifier si du sang est aspiré. Si du sang apparaît dans la seringue, le produit ne peut plus être utilisé. Stoppez la manipulation et jetez la seringue et l'aiguille. (Procédez à la reconstitution d'une nouvelle dose pour le patient.)	
9. FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable Répétez la procédure de reconstitution pour une seconde dose. Choisissez un site d'injection différent et **injectez 3 ml**.	

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring Pharmaceuticals A/S, Amager Strandvej 405, 2770 Kastrup, Danemark
Tél : +45 88 33 88 34

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

FIRMAGON 120 mg poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/08/504/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17/02/2009.
Date du dernier renouvellement : 13/11/2013.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2022.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (http://www.ema.europa.eu).