1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat 80 mg degarelix (als acetaat). Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 20 mg degarelix.

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat 120 mg degarelix (als acetaat). Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 40 mg degarelix.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: wit tot gebroken wit poeder.
Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FIRMAGON is een gonadotrophin releasing hormone (GnRH)-antagonist en geïndiceerd:

- voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.
- voor de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde en lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker in combinatie met radiotherapie.
- als neo-adjuvante behandeling voorafgaand aan radiotherapie bij patiënten met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis	**Onderhoudsdosis – maandelijkse toediening**
240 mg toe te dienen door middel van twee opeenvolgende subcutane injecties van elk 120 mg	80 mg toe te dienen door middel van één subcutane injectie

De eerste onderhoudsdosis dient één maand na de aanvangsdosis toegediend te worden.

FIRMAGON kan worden gebruikt als neo-adjuvante of adjuvante behandeling in combinatie met radiotherapie bij hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker en lokaal gevorderde prostaatkanker.

Het therapeutisch effect van degarelix dient gemonitord te worden op basis van klinische parameters en de serumspiegel van het prostaatspecifiek antigeen (PSA). Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat er direct na toediening van de aanvangsdosis onderdrukking van testosteron (T) optreedt. Bij 96% van de patiënten is de serumtestosteronspiegel na drie dagen zodanig dat er sprake is van medische castratie (T ≤ 0,5 ng/ml). Na één maand is dit 100%. Bij langetermijnbehandeling met de onderhoudsdosering gedurende maximaal één jaar is gebleken dat de testosteronspiegel bij 97% van de patiënten laag blijft (T ≤ 0,5 ng/ml).

Indien de klinische respons van de patiënt suboptimaal is, dient bevestigd te worden dat de serumspiegels van testosteron voldoende onderdrukt worden.
Aangezien degarelix geen testosteronpieken veroorzaakt, is het niet nodig om bij aanvang van de behandeling een preventief anti-androgeen te gebruiken.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen, lever- en nierpatiënten
Het is niet nodig de dosering aan te passen voor ouderen of voor patiënten met een lichte of matige lever- of nieraandoening (zie rubriek 5.2). Er is geen onderzoek verricht naar patiënten met ernstige lever- of nieraandoeningen. Bij deze patiënten is daarom voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van FIRMAGON bij kinderen en adolescenten voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.

Wijze van toediening

FIRMAGON dient vóór toediening te worden gereconstitueerd. Voor instructies over reconstitutie en toediening, zie rubriek 6.6.

FIRMAGON is UITSLUITEND voor subcutaan gebruik, niet voor intraveneuze toediening.
Intramusculaire toediening wordt niet aangeraden omdat daarnaar geen onderzoek is verricht.

FIRMAGON wordt toegediend door middel van een subcutane injectie in de buikstreek. De plaats van injectie dient periodiek te variëren. De injecties dienen te worden toegediend op een plek waar de patiënt geen druk ervaart, bijvoorbeeld niet te dicht bij de tailleband of riem, en niet te dicht bij de ribben.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effect op QT/QTc-interval

Langetermijnbehandeling met androgeendeprivatie kan een verlenging van het QT-interval tot gevolg hebben. In een vergelijkend bevestigingsonderzoek van FIRMAGON met leuproreline werden periodiek (maandelijks) elektrocardiogrammen (ECG's) uitgevoerd, waarbij voor beide therapieën bij ongeveer 20% van de patiënten een QT/QTc-interval van meer dan 450 msec werd aangetoond, en 500 msec bij 1% van de degarelix patiënten respectievelijk 2% van de leuprorelinepatiënten (zie rubriek 5.1).
Er is geen onderzoek verricht naar FIRMAGON bij patiënten met een voorgeschiedenis van een gecorrigeerd QT-interval > 450 msec, bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op torsades de pointes, en bij patiënten met concomiterende geneesmiddelen die het QT-interval zouden kunnen verlengen. Daarom dient bij dergelijke patiënten de benefit/risk ratio zorgvuldig te worden afgewogen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Een gedetailleerd QT-onderzoek heeft aangetoond dat degarelix geen intrinsiek effect op het QT/QTc-interval heeft (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met een vermoedelijke of bekende leveraandoening zijn niet onderzocht in klinische langetermijnonderzoeken met degarelix. Er zijn lichte, tijdelijke toenames van ALT en AST geconstateerd. Deze vielen niet samen met een toename van bilirubine of klinische symptomen. Het monitoren van de leverfunctie bij patiënten met een vermoedelijke of bekende leveraandoening wordt geadviseerd tijdens de behandeling. De farmacokinetiek van degarelix is onderzocht na eenmalige intraveneuze toediening bij personen met licht tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Degarelix is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, en voorzichtigheid is daarom geboden.

Overgevoeligheid

Er is geen onderzoek naar degarelix verricht bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige onbehandelde astma, anafylactische reacties en ernstige netelroos of angio-oedeem.

Veranderingen in botdichtheid

In de medische literatuur wordt melding gemaakt van een verminderde botdichtheid bij mannen die een orchidectomie ondergaan hebben of die behandeld zijn met een GnRH-agonist. Lange periodes van testosterononderdrukking bij mannen zullen naar verwachting gevolgen hebben voor de botdichtheid. De botdichtheid is niet gemeten tijdens de behandeling met degarelix.

Glucosetolerantie

Bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of die behandeld zijn met een GnRH-agonist, is een vermindering van de glucosetolerantie geconstateerd. Er kan een ontwikkeling of verergering van diabetes optreden; bij diabetespatiënten kan het daarom nodig zijn de bloedsuikerspiegel regelmatiger te controleren indien zij androgeendeprivatietherapie ondergaan. Het effect van degarelix op insuline- en glucosespiegels is niet onderzocht.

Cardiovasculaire aandoeningen

In de medische literatuur wordt melding gemaakt van cardiovasculaire aandoeningen, zoals een hersen- of hartinfarct, bij patienten die androgeendeprivatietherapie ondergaan. Daarom moeten alle cardiovasculaire risicofactoren in acht worden genomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen officieel onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd.

Omdat androgeendeprivatietherapie het QTc-interval kan verlengen, dient gelijktijdig gebruik van degarelix en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen of geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren zoals antiaritmica van klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

Degarelix is geen substraat voor het menselijke CYP450-systeem. Het is niet aangetoond dat degarelix *in vitro* in grote mate CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 induceert of remt. Het is daarom ook niet waarschijnlijk dat er zich in de stofwisseling een klinisch significante farmacokinetische interactie tussen geneesmiddelen voordoet die is gerelateerd aan deze iso-enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen relevante toepassing van FIRMAGON bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

FIRMAGON kan de vruchtbaarheid van de man remmen zolang testosteron onderdrukt wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

FIRMAGON heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en duizeligheid zijn echter veel voorkomende bijwerkingen die de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling met degarelix die naar voren kwamen in het fase III-bevestigingsonderzoek (N = 409), waren te wijten aan de verwachte fysiologische effecten van de onderdrukking van testosteron, waaronder opvliegers, gewichtstoename (gemeld bij respectievelijk 25% en 7% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden), of bijwerkingen op de plaats van injectie. Enkele uren na toediening werd melding gemaakt van voorbijgaande rillingen, koorts en griepachtige ziekte (bij respectievelijk 3%, 2% en 1% van de patiënten).

De gemelde bijwerkingen op de plaats van injectie waren met name pijn en erytheem, gemeld bij respectievelijk 28% en 17% van de patiënten. Minder vaak werd er melding gemaakt van zwelling (6%), plaatselijke verharding (4%) en knobbels (3%). Van deze bijwerkingen was vooral sprake bij de aanvangsdosis. Tijdens de onderhoudsbehandeling met de 80 mg dosis was de incidentie van deze bijwerkingen per 100 injecties: 3 voor pijn en < 1 voor erytheem, zwelling, knobbels en verharding. De gemelde bijwerkingen waren grotendeels tijdelijk, van lichte tot matige intensiteit en leidden nauwelijks tot het beëindigen van de behandeling (< 1%). Ernstige reacties op de plaats van injectie, zoals injectieplaatsinfectie, injectieplaatsabces of injectieplaatsnecrose waarvoor chirurgisch ingrijpen of drainage nodig kan zijn, zijn zeer zelden gemeld.

Bijwerkingentabel

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie:
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen zoals gerapporteerd bij 1259 patiënten behandeld gedurende een totaal van 1781 patiëntenjaren (fase II- en III-onderzoeken) en uit postmarketingrapportages

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		anemie*		neutropene koorts
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		gewichtstoename*	hyperglykemie/diabetes mellitus, verhoogd cholesterol, gewichtsafname, verminderde eetlust, veranderingen in bloedcalcium	
Psychische stoornissen		insomnia	depressie, verminderd libido*	
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn	mentale stoornissen, hypo-esthesie	
Oogaandoeningen			troebel zicht	
Hartaandoeningen			hartritmestoornissen (incl. atriumfibrilleren), hartkloppingen, QT-verlenging* (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	myocardinfarct, hartfalen
Bloedvataandoeningen	opvliegers*		hypertensie, vasovagale reactie (incl. hypotensie)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		diarree, misselijkheid	obstipatie, braken, buikpijn, buikklachten, droge mond	
Lever- en galaandoeningen		verhoogde levertransaminase	verhoogd bilirubine, verhoogd alkalisch fosfatase	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		hyperhidrose (incl. nachtelijk zweten)*, uitslag	urticaria, huidknobbels, alopecia, pruritus, erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		pijn en ongemak van het bewegingsapparaat	osteoporose/osteopenie, artralgie, spierzwakte, spierspasmen, zwelling/stijfheid van de gewrichten	rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen			pollakisurie, mictiedrang, dysurie, nycturie, nierfunctiestoornissen, incontinentie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		gynaecomastie*, testiculaire atrofie*, impotentie*	testiculaire pijn, pijnlijke borsten, bekkenpijn, irritatie van de genitaliën, uitblijven van de ejaculatie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	bijwerkingen rond injectieplaats	rillingen, pyrexie, vermoeidheid*, griepachtige ziekte	malaise, perifeer oedeem	

* Bekende fysiologische gevolgen van testosterononderdrukking

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in laboratoriumparameters
Veranderingen in de laboratoriumwaarden die tijdens één behandeljaar tijdens het fase III bevestigingsonderzoek (N = 409) werden geconstateerd waren vergelijkbaar voor degarelix en een GnRH-agonist (leuproreline) die als comparator werd gebruikt. Bij 2 – 6% van de patiënten die vóór de behandeling normale waarden hadden en met beide geneesmiddelen behandeld zijn, werden aanzienlijk afwijkende levertransaminasewaarden (ALT, AST en GGT) geconstateerd (> 3*ULN). Een aanzienlijke afname werd na behandeling met beide geneesmiddelen geconstateerd in de hematologische waarden hematocriet (≤ 0,37) en hemoglobine (≤ 115 g/l) bij respectievelijk 40% en 13 – 15% van de patiënten die voorafgaand aan de behandeling normale waarden hadden. Het is onbekend in hoeverre deze afname van hematologische waarden veroorzaakt wordt door de onderliggende prostaatkanker en in hoeverre het een gevolg is van de androgeendeprivatietherapie. Bij respectievelijk 6%, 2% en 15% van met degarelix behandelde patiënten en respectievelijk 3%, 2% en 14% van de patiënten die met leuproreline waren behandeld, werden duidelijk afwijkende waarden van kalium (≥ 5,8 mmol/l), creatinine (≥ 177 µmol/l) en BUN (≥ 10,7 mmol/l) gezien bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling normale waarden hadden.

Veranderingen in ECG metingen
Veranderingen in de ECG metingen die tijdens één behandeljaar tijdens het fase III-bevestigingsonderzoek (N = 409) werden geconstateerd waren vergelijkbaar voor degarelix en een GnRH-agonist (leuproreline) die als comparator werd gebruikt. Drie (< 1%) van de 409 patiënten in de degarelix groep en vier (2%) van 201 patiënten in de leuproreline 7,5 mg groep, hadden een QTcF ≥ 500 msec. Van het begin tot het eind van het onderzoek bedroeg de gemiddelde verandering van QTcF 12,0 msec voor degarelix en 16,7 msec voor leuproreline.
Het ontbreken van een intrinsiek effect van degarelix op cardiale repolarisatie (QTcF), hartslag, AV-geleiding, cardiale depolarisatie, of T of U golf morfologie is bevestigd in een gedetailleerd QT-onderzoek bij gezonde vrijwilligers (N = 80). Er werd gedurende 60 minuten een i.v. infuus met degarelix gegeven, waarbij een gemiddelde C_{max} van 222 ng/ml werd bereikt, wat ongeveer 3-4 keer de C_{max} is die tijdens behandeling van prostaatkanker wordt bereikt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 Brussel	Postbus 97 1000 Brussel Madou

website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er bestaat geen klinische ervaring met de gevolgen van een acute overdosis van degarelix. Bij een overdosis dient de patiënt gecontroleerd te worden en, indien nodig, dient een geschikte behandeling te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, overige hormoonantagonisten en verwante stoffen. ATC-code: L02BX02.

Werkingsmechanisme

Degarelix is een selectieve gonadotrophin releasing hormone (GnRH)-antagonist die zich competitief en reversibel aan de GnRH-receptoren in de hypofyse bindt. Dit veroorzaakt een snelle afname van de gonadotrofines, luteïniserend hormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH), waardoor de testosteron(T)-afscheiding door de teelballen afneemt. Van prostaatcarcinoom is bekend dat het gevoelig is voor androgenen en reageert op een behandeling waarbij de bron van de androgenen wordt verwijderd. In tegenstelling tot GnRH-agonisten veroorzaken GnRH-antagonisten na aanvang van de behandeling geen LH-piek met achtereenvolgende testosteronpiek/stimulatie van de tumor en mogelijke symptomatische opvlamming.

Een enkelvoudige dosis van 240 mg degarelix, gevolgd door een maandelijkse onderhoudsdosis van 80 mg, zorgt al gauw voor een afname in de concentratie LH, FSH en vervolgens testosteron. De serumconcentratie dihydrotestosteron (DHT) neemt op gelijke wijze af als het testosteron.

Degarelix werkt effectief bij het verlagen en laag houden van de testosteronspiegel tot ver onder het niveau van medische castratie van 0,5 ng/ml. Een maandelijkse onderhoudsdosis van 80 mg resulteerde bij 97% van de patiënten in langdurige testosterononderdrukking die ten minste één jaar aanhield. Er werden geen testosteronmicrosurges waargenomen na herhaalde injectie tijdens behandeling met degarelix. De gemiddelde testosteronspiegel na één jaar behandeling was 0,087 ng/ml (interkwartielafstand 0,06 – 0,15) N = 167.

Resultaten van het fase III-bevestigingsonderzoek

De werkzaamheid en veiligheid van degarelix zijn onderzocht in een openlabel-, multicenter-, gerandomiseerd, met actieve comparator gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Er is onderzoek verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van twee verschillende maandelijkse degarelix-doseringen met een aanvangsdosis van 240 mg (40 mg/ml) gevolgd door maandelijkse doses subcutane toediening van 160 mg (40 mg/ml) of 80 mg (20 mg/ml), vergeleken met een maandelijkse intramusculaire toediening van 7,5 mg leuproreline bij patiënten met

prostaatkanker die een androgeendeprivatietherapie nodig hadden. In totaal werden er 620 patiënten gerandomiseerd voor een van de drie behandelgroepen. 504 patiënten (81%) voltooiden het onderzoek. In de degarelix 240/80 mg-behandelgroep beëindigden 41 patiënten (20%) hun deelname aan het onderzoek voortijdig, ten opzichte van 32 patiënten (16%) in de leuprorelinegroep.

Van de 610 behandelde patiënten had

- 31% gelokaliseerd prostaatcarcinoom
- 29% lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom
- 20% gemetastaseerd prostaatcarcinoom
- 7% een onbekende metastatische status
- 13% eerder een curatieve operatie of bestraling ondergaan en een stijgende PSA-spiegel

De demografische beginwaarden binnen de groepen waren vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd was 74 jaar (uiteenlopend van 47 tot 98 jaar). Het primaire doel was om aan te tonen dat degarelix effectief is bij het verlagen en laag houden van de testosteronspiegel tot onder 0,5 ng/ml, gedurende de twaalf maanden durende behandeling.
Er is gekozen voor de laagst effectieve onderhoudsdosis van 80 mg degarelix.

Realisatie van testosteronserumspiegel (T) ≤ 0,5 ng/ml

FIRMAGON werkt effectief bij het snel verlagen van de testosteronspiegel, zie tabel 2.

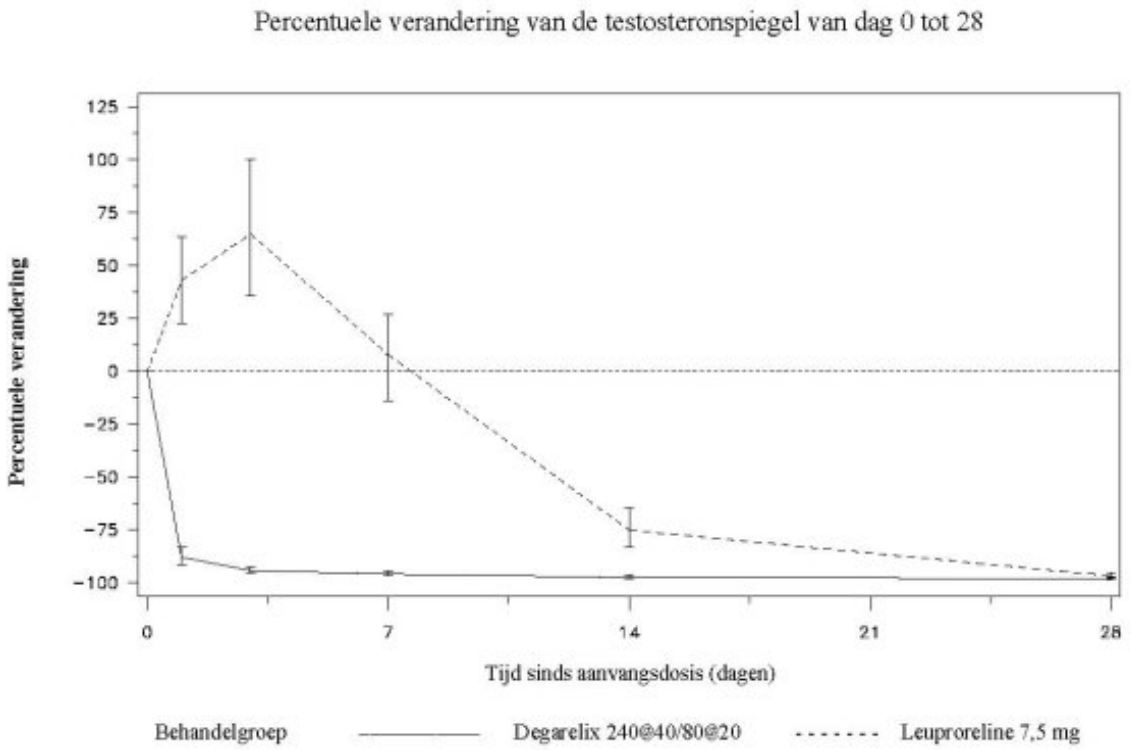
Tabel 2: Percentage van de patiënten bij wie T ≤ 0,5 ng/ml na aanvang van de behandeling werd bereikt

Tijd	Degarelix 240/80 mg	Leuproreline 7,5 mg
Dag 1	52%	0%
Dag 3	96%	0%
Dag 7	99%	1%
Dag 14	100%	18%
Dag 28	100%	100%

Vermijden van een testosteronpiek

Een ‘piek’ werd gedefinieerd als een stijging van de testosteronspiegel van ≥ 15% ten opzichte van de beginwaarde binnen de eerste 2 weken van de behandeling.
Geen van de patiënten die met degarelix zijn behandeld heeft een testosteronpiek ervaren; op dag 3 nam het testosterongehalte gemiddeld met 94% af. Het merendeel van de patiënten die met leuproreline behandeld werden kreeg wel te maken met een testosteronpiek; op dag 3 was nam het testosterongehalte gemiddeld met 65% toe. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,001$).

Afbeelding 1: Percentuele verandering van de testosteronspiegel van de behandelgroep ten opzichte van de beginwaarde, tot dag 28 (gemiddelde met interkwartielafstand)



Het primaire eindpunt in het onderzoek was de omvang van testosteronsuppressie na één jaar behandeling met degarelix of leuproreline. Het klinische voordeel van degarelix in vergelijking met leuproreline plus anti-androgeen in de aanvangsfase van de behandeling is niet aangetoond.

Testosteronreversibiliteit

In een onderzoek kregen patiënten met toenemende PSA-waarden na lokale therapie (voornamelijk radicale prostatectomie en bestraling) gedurende zeven maanden FIRMAGON toegediend gevolgd door een zeven maanden durende monitoringperiode. De mediane tijd om een testosteronspiegel van > 0,5 ng/ml (boven castratieniveau) te bereiken na stoppen van de behandeling was 112 dagen (geteld vanaf het begin van de monitoring periode, d.w.z. 28 dagen na de laatste injectie). De mediane tijd om een testosteronspiegel van > 1,5 ng/ml (boven de ondergrens van het normale bereik) te bereiken, was 168 dagen.

Langetermijneffect

In dit onderzoek werd een succesvolle respons gedefinieerd als het bereiken van medische castratie op dag 28 en het onderhouden van deze waarde tot en met dag 364, waarbij afzonderlijke testosteronconcentraties nooit groter zijn dan 0,5 ng/ml.

Tabel 3: Cumulatieve kans op testosteronspiegel van ≤ 0,5 ng/ml tussen dag 28 en dag 364

	Degarelix 240/80 mg N = 207	Leuproreline 7,5 mg N = 201
Aantal respondenten	202	194
Responspercentage (betrouwbaarheidsintervallen)*	97,2% (93,5 – 98,8%)	96,4% (92,5 – 98,2%)

* Kaplan Meier-schattingen binnen groep

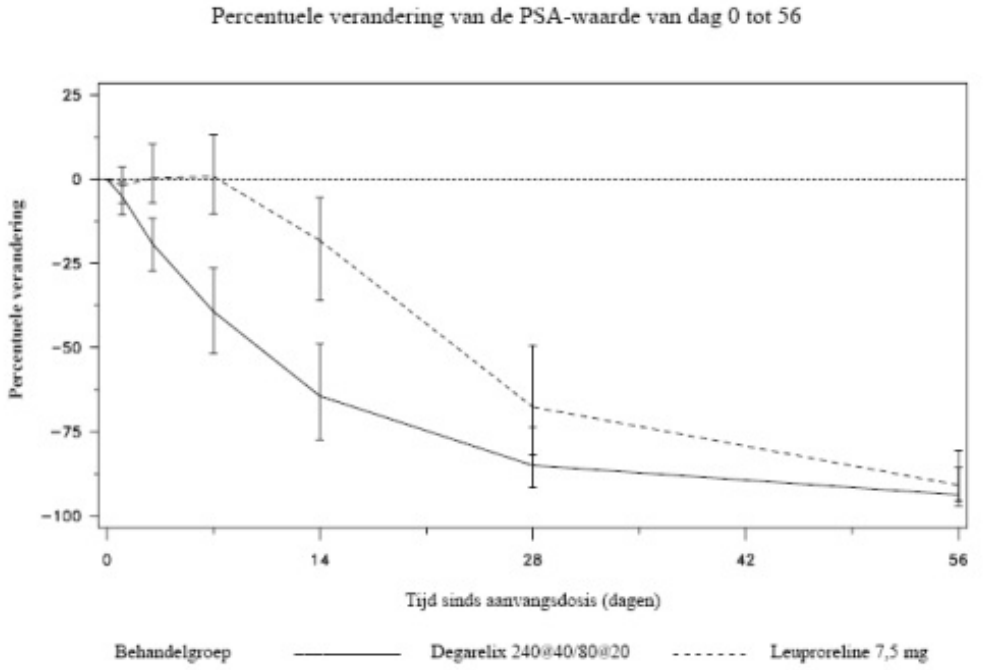
Realisatie van een vermindering van prostaatspecifieke antigenen (PSA)

Tijdens het klinisch onderzoek werd de omvang van de tumor niet direct gemeten, maar er was wel sprake van een indirecte positieve respons van de tumor zoals blijkt uit de verlaging van de gemiddelde PSA-waarde met 95% na twaalf maanden degarelix.

Tijdens het onderzoek is uitgegaan van een basiswaarde van de PSA van:

- voor de behandelgroep met degarelix 240/80 mg 19,8 ng/ml (interkwartielafstand: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- voor de behandelgroep met leuproreline 7,5 mg, 17,4 ng/ml (interkwartielafstand: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Afbeelding 2: Percentuele verandering van de PSA-waarde in de behandelgroep ten opzichte van de beginwaarde, tot dag 56 (gemiddelde met interkwartielafstand)



Het verschil was statistisch significant (p < 0,001) bij de vooraf gespecificeerde analyse op dag 14 en dag 28.

De prostaatspecifiek antigeen (PSA)-niveaus zijn 64% lager binnen twee weken na de toediening van degarelix, 85% lager na één maand, 95% lager na drie maanden, en de waarde blijft laag (ongeveer 97%) gedurende het hele behandeljaar.

Van dag 56 tot dag 364 waren er geen significante verschillen tussen degarelix en de comparator wat betreft de percentuele verandering ten opzichte van de basiswaarde.

Effect op prostaatvolume, ziektegerelateerde mortaliteit en verhoogde ziektevrije overleving

Van neo-adjuvante androgeendeprivatietherapie voorafgaand aan radiotherapie is aangetoond dat het invloed heeft op de vermindering van het prostaatvolume, verminderde ziektegerelateerde mortaliteit en verhoogde ziektevrije overleving bij patiënten met hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker of lokaal gevorderde prostaatkanker (RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02, en Mason M et al. Clinical Oncology 2013).
In een gerandomiseerd, actief gecontroleerd openlabelonderzoek met parallelle armen, uitgevoerd bij 244 mannen met een UICC-prostaatkanker, TNM-categorie T2 (b of c)/T3/T4, N0, M0, Gleason-score > 7, of prostaatspecifiek antigeen > 10 ng/ml en een totaal prostaatvolume > 30, resulteerde drie maanden behandeling met degarelix (240/80 mg doseerschema) in een vermindering van het prostaatvolume van 37% gemeten via een transrectale ultrasound scan (TRUS) bij patiënten bij wie hormonale therapie voorafgaand aan radiotherapie noodzakelijk was en bij patiënten die medische castratie zouden ondergaan. De vermindering van het prostaatvolume was vergelijkbaar met die veroorzaakt door gosereline plus anti-androgene opvlammingsbescherming (Mason M et al. Clinical Oncology 2013).

Combinatie met radiotherapie

Het effect van degarelix in combinatie met radiotherapie is gebaseerd op een indirecte vergelijking met de doeltreffendheidsgegevens van LHRH-agonisten door gebruik te maken van de surrogaateindpunten voor klinische doeltreffendheid; testosteronsuppressie en PSA-reductie, waaruit non-inferioriteit ten opzichte van LHRH-agonisten blijkt en waarmee de doeltreffendheid indirect wordt vastgesteld.

Bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker leveren verschillende gerandomiseerde klinische langetermijnonderzoeken bewijs voor het voordeel van androgeendeprivatietherapie (ADT) in combinatie met radiotherapie (RT), in vergelijking met RT alleen (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

Klinische gegevens van een fase III klinisch onderzoek (EORTC 22961) bij 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (voornamelijk T2c-T4 met enkele T1c- tot T2b-patiënten met pathologische regionale lymfeklieraandoening) hebben aangetoond dat radiotherapie gevolgd door een langdurige behandeling (3 jaar) de voorkeur verdient boven een kortdurende behandeling (6 maanden). De totale mortaliteit na 5 jaar in de groepen met een kortdurende hormonale behandeling en met een langdurige hormonale behandeling was respectievelijk 19,0% en 15,2%, met een relatief risico van 1,42 (bovengrens van het eenzijdige 95,71% CI = 1,79; of tweezijdige 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 voor non-inferioriteit en p = 0,0082 voor post-hoctest van het verschil tussen behandelgroepen). De 5-jaars mortaliteit specifiek gerelateerd aan prostaatkanker in de kortdurende hormonale behandelgroepen en de langdurige hormonale behandelgroepen was respectievelijk 4,78% en 3,2%, met een relatief risico van 1,71 (95% CI = [1,14 tot 2,57], p = 0,002).

De aanbevolen duur van androgeendeprivatietherapie in medische richtlijnen voor T3-T4-patiënten die radiotherapie krijgen, is 2 – 3 jaar.

Bewijs voor de indicatie van hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker is gebaseerd op een aantal gepubliceerde onderzoeken over radiotherapie in combinatie met GnRH-analogen. Er werden klinische gegevens van vijf gepubliceerde onderzoeken geanalyseerd (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 en D'Amico et al., JAMA 2004), die allemaal een voordeel aantonen voor de combinatie van een GnRH-analoog met radiotherapie.

Een duidelijk verschil tussen de respectievelijke onderzoekspopulaties voor de indicaties van lokaal gevorderde prostaatkanker en hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker was niet mogelijk in de gepubliceerde onderzoeken.

Effect op QT/QTc-intervallen

In het bevestigingsonderzoek waarbij FIRMAGON werd vergeleken met leuproreline, werden periodieke elektrocardiogrammen afgenomen. Bij beide behandelingen was er bij circa 20% van de patiënten sprake van QT/QTc-intervallen van meer dan 450 msec. Van het begin tot het eind van het onderzoek bedroeg de gemiddelde verandering 12,0 msec voor FIRMAGON en voor leuproreline was dit 16,7 msec.

Antilichamen tegen degarelix

Bij 10% van de patiënten zijn na één jaar behandeling met FIRMAGON antilichamen tegen degarelix geconstateerd en bij 29% van de patiënten na een 5,5 jaar behandeling met FIRMAGON. Er is geen indicatie dat de werkzaamheid of veiligheid van de FIRMAGON-behandeling wordt beïnvloed door de antilichaamvorming tot aan 5,5 jaar behandeling.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met FIRMAGON in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van 240 mg degarelix met een concentratie van 40 mg/ml aan prostaatkankerpatiënten tijdens het centrale onderzoek CS21, was $AUC_{0\text{-}28\ dagen}$ 635 (602 – 668) dag*ng/ml, C_{max} was 66,0 (61,0 – 71,0) ng/ml en werd geconstateerd op t_{max} bij 40 (37 – 42) uur. De gemiddelde laagste waarden waren ongeveer 11-12 ng/ml na de aanvangsdosis en 11 – 16 ng/ml na de onderhoudsdoses van 80 mg bij een concentratie van 20 mg/ml. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van degarelix neemt op bifasische wijze af, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 29 dagen voor de onderhoudsdoses. De lange halfwaardetijd na subcutane toediening is het gevolg van een zeer trage afgifte van degarelix vanuit het depot dat ontstaat op de injectieplaats(en). Het farmacokinetische gedrag van het geneesmiddel wordt beïnvloed door de concentratie van de oplossing voor injectie. Hierdoor nemen C_{max} en de biologische beschikbaarheid doorgaans af bij een hogere concentratie in de dosering, terwijl de halfwaardetijd toeneemt. Daarom dienen er geen andere concentraties in de dosering te worden toegepast dan aanbevolen.

Distributie

Het distributievolume bij gezonde oudere mannen is ongeveer 1 l/kg. Plasmaproteïnebinding ligt naar schatting rond de 90%.

Biotransformatie

Degarelix is gevoelig voor algemene peptidische afbraak wanneer het geneesmiddel het hepatobiliaire systeem passeert en wordt meestal uitgescheiden in de vorm van peptidische deeltjes in de feces. Er zijn na subcutane toediening geen significante hoeveelheden metabolieten gevonden in de plasmamonsters. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat degarelix geen substraat is voor het menselijke CYP450-systeem.

Eliminatie

Bij gezonde mannen wordt circa 20 – 30% van een enkelvoudige, intraveneus toegediende dosering uitgescheiden via de urine. Dit duidt erop dat 70 – 80% wordt uitgescheiden via het hepatobiliaire systeem. Het afscheiden van degarelix bij een enkelvoudige intraveneuze toediening (0,864 – 49,4 µg/kg) bij gezonde, oudere mannen is 35 – 50 ml/h/kg.

Bijzondere populaties

Patiënten met een nieraandoening
Er is geen farmacokinetisch onderzoek verricht onder patiënten met een nieraandoening. Slechts ca. 20-30% van elke degarelix-dosering wordt onveranderd weer door de nieren afgescheiden. Een populatie-PK-analyse van de gegevens uit het fase III-bevestigingsonderzoek heeft aangetoond dat de uitscheiding van degarelix bij patiënten met een lichte tot matige nieraandoening met ongeveer 23% wordt verminderd. Daarom is het niet raadzaam de dosering voor deze patiënten aan te passen. Er zijn nauwelijks gegevens over patiënten met een ernstige nieraandoening. Daarom is bij deze patiëntenpopulatie voorzichtigheid geboden.

Patiënten met een leveraandoening
Degarelix is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek onder patiënten met een lichte tot matige leveraandoening. Er zijn geen tekenen van verhoogde blootstelling onder patiënten met een leveraandoening geconstateerd ten opzichte van gezonde personen. Voor patiënten met een lichte of matige leveraandoening is het niet nodig om de dosering aan te passen. Patiënten met een ernstige leveraandoening zijn niet onderzocht en bij deze groep is dan ook voorzichtigheid geboden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit voortplantingsonderzoek onder dieren is gebleken dat degarelix mannetjesdieren onvruchtbaar maakt. Dit is te wijten aan het farmacologisch effect, dat reversibel is.

Bij het onderzoek naar de reproductietoxiciteit onder vrouwtjes werden farmacologische eigenschappen waargenomen die voor degarelix verwacht werden. Degarelix veroorzaakte een dosisafhankelijke verlenging van de paartijd en de zwangerschap, een lager aantal *corpora lutea*, en een hoger aantal mislukte zwangerschappen vóór en na implantatie, miskramen, vroegtijdig overlijden van embryo/foetus, vroeggeboortes en een langere baringstijd.

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Zowel *in vitro* als *in vivo* onderzoeken toonden geen verschijnselen van QT-verlenging.

In acute, subacute en chronische toxiciteitsonderzoeken bij ratten en apen na subcutane toediening van degarelix werd geen doelorgaantoxiciteit waargenomen. Bij dieren werd plaatselijke, aan het geneesmiddel gerelateerde irritatie geconstateerd als degarelix subcutaan en in hoge doses werd toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Mannitol (E421)

Oplosmiddel
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie

Aangetoond fysisch-chemisch stabiel gedurende twee uur bij 25ºC. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij het risico op microbiële infecties door de reconstitutiemethode wordt uitgesloten. Indien het product niet direct gebruikt wordt zijn de bewaartijd en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Glazen injectieflacon (type I) met bromobutylrubberen dop en aluminium flip-off verzegeling, gevuld met 80 mg poeder voor oplossing voor injectie.
Voorgevulde glazen spuit (type I) met een zuigerstopper van elastomeer, een afsluitdopje en een lijnmarkering bij 4 ml, gevuld met 4,2 ml oplosmiddel.
Zuiger.
Flaconadapter.
Injectienaald (25G 0,5 x 25 mm).

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Glazen injectieflacon (type I) met bromobutylrubberen dop en aluminium flip-off verzegeling, gevuld met 120 mg poeder voor oplossing voor injectie.
Voorgevulde glazen spuit (type I) met een zuigerstopper van elastomeer, een afsluitdopje en een lijnmarkering bij 3 ml, gevuld met 3 ml oplosmiddel.
Zuigers.
Flaconadapters.
Injectienaalden (25G 0,5 x 25 mm).

Verpakkingsgrootten

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Een verpakking met 1 deelverpakking bevat 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 zuiger, 1 flaconadapter en 1 naald.
Een verpakking met 3 deelverpakkingen bevat 3 injectieflacons met poeder, 3 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 3 zuigers, 3 flaconadapters en 3 naalden.

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Een verpakking met 2 deelverpakkingen bevat 2 injectieflacons met poeder, 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 2 zuigers, 2 flaconadapters en 2 naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

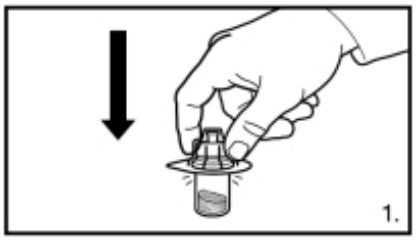
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor reconstitutie dienen zorgvuldig te worden opgevolgd.

Toediening van andere concentraties wordt niet aanbevolen omdat de gelvorming door de concentratie wordt beïnvloed. De gereconstitueerde oplossing dient een heldere vloeistof te zijn, zonder onopgeloste deeltjes.

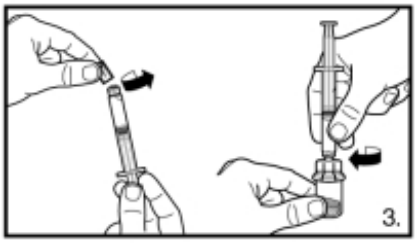
OPMERKING: DE FLACONS MOGEN NIET WORDEN GESCHUD.

De verpakking bevat 1 flacon met poeder en 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel die voorbereid moeten worden voor subcutane injectie.

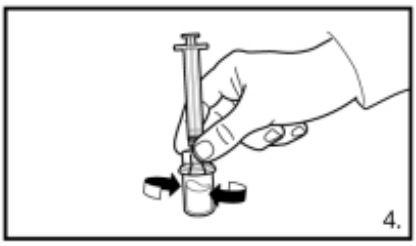


1. Haal de flaconadapter uit de verpakking. Maak de adapter vast aan de flacon met poeder door de adapter naar beneden te drukken totdat de punt door de rubberen dop van de flacon wordt geduwd en de adapter vastklikt.

2. Maak de zuiger vast aan de voorgevulde spuit.

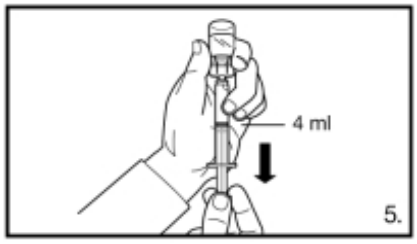


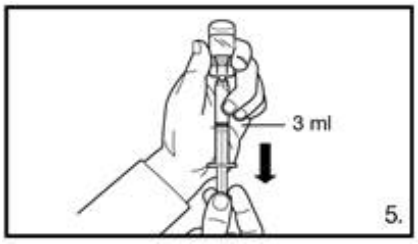
3. Haal het dopje van de voorgevulde spuit. Maak de spuit vast aan de poederflacon door deze op de adapter te draaien. **Breng al het oplosmiddel over in de poederflacon.**



4. Draai de flacon voorzichtig rond terwijl de spuit nog steeds aan de adapter zit, totdat de vloeistof helder en zonder onopgelost poeder of deeltjes is. Indien het poeder zich aan de flaconwand hecht boven het vloeistofniveau, dient de flacon iets schuin te worden gehouden. **Niet schudden, om schuimvorming te voorkomen.**

Een randje met kleine luchtbelletjes rond het vloeistofoppervlak is acceptabel. De oplosprocedure duurt doorgaans maar een paar minuten, maar kan in sommige gevallen 15 minuten duren.





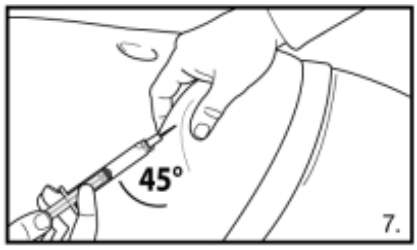
5. Draai de flacon ondersteboven en trek vloeistof op tot aan de markering op de injectiespuit.

Verzeker u er altijd van het exacte volume op te trekken en corrigeer voor eventuele luchtbellen.

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: **optrekken tot aan de markering van 4 ml**.

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: **optrekken tot aan de markering van 3 ml**.

6. Haal de spuit van de flaconadapter en zet de naald voor diepe subcutane injectie op de spuit.



7. Dien een diepe subcutane injectie toe. Pak hiervoor een huidplooi van de buik en trek het subcutane weefsel omhoog. Breng de naald diep in onder een hoek van **minimaal 45 graden**.

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: Injecteer langzaam **4 ml FIRMAGON 80 mg** direct na reconstitutie.

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: Injecteer langzaam **3 ml FIRMAGON 120 mg** direct na reconstitutie.

8. De injecties dienen niet te worden toegediend op plaatsen waar de patiënt aan druk wordt blootgesteld, zoals dicht bij de riem of tailleband, of vlak bij de ribben.

Zet de injectie niet direct in een ader. Trek de zuiger voorzichtig terug om te controleren of er bloed geaspireerd wordt. Indien er bloed in de spuit terechtkomt kan het geneesmiddel niet langer gebruikt worden. Breek de procedure af en verwijder de spuit en de naald (los een nieuwe dosis op voor de patiënt).

9. FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Herhaal de reconstitutieprocedure voor de tweede dosis. Kies een andere injectieplaats **en injecteer 3 ml**.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

FIRMAGON 80 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

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

FIRMAGON 120 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

EU/1/08/504/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/02/2009.
Datum van laatste verlenging: 13/11/2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).