

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФІРМАГОН

(FIRMAGON®)

Склад:

діюча речовина: дегарелікс;

1 флакон містить дегареліксу (у вигляді ацетату) 80 мг або 120 мг,

після розчинення концентрація становить 40 мг/мл або 20 мг/мл;

допоміжні речовини: маніт (Е 421);

1 попередньо наповнений шприц з розчинником містить 4,2 мл або 3,0 мл води для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: білий або майже білий ліофілізат у вигляді коржа;

розчинник: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби.

Код АТХ L02B X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дегарелікс – селективний антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону, що конкурентно й оборотно зв'язується з рецепторами гіпофізарного гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), швидко знижуючи вивільнення гонадотропінів, лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), і, таким чином, знижує секрецію тестостерону яєчками. Карцинома простати є андрогенчутливою та відповідає на лікування, яке видаляє джерело андрогенів. На відміну від агоністів ГнРГ, блокатори ГнРГ не індукують викид ЛГ з подальшим викидом тестостерону/ стимуляцією росту пухлини, потенційним загостренням симптомів після початку терапії.

Одноразове введення 240 мг Фірмагону, після якого вводять щомісячну підтримуючу дозу 80 мг, швидко знижує рівень ЛГ, ФСГ і, отже, тестостерону. Концентрація дигідротестостерону (ДГТ) у сироватці крові знижується так, як і концентрація тестостерону.

Фірмагон ефективний щодо досягнення і підтримання пригнічення секреції тестостерону нижче рівня медикаментозної кастрації 0,5 нг/мл. Підтримуюча доза 80 мг на місяць призводить до стійкого пригнічення секреції тестостерону у 97 % пацієнтів щонайменше протягом року.

Мікроколивань тестостерону після повторної ін'єкції в ході лікування Фірмагоном не спостерігалось. Середній рівень тестостерону після одного року лікування становив 0,087 нг/мл (міжквартильний інтервал 0,06-0,15), N=167.

Результати підтверджуючого дослідження фази III

Ефективність і безпеку дегареліксу оцінювали в ході відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження у паралельних групах із застосуванням активного препарату контролю. В ході дослідження вивчали ефективність і безпеку двох різних щомісячних режимів дозування дегареліксу із початковою дозою 240 мг (40 мг/мл) та подальшим підшкірним введенням щомісячних доз 160 мг (40 мг/мл) або 80 мг (20 мг/мл) порівняно з щомісячним внутрішньом'язовим введенням 7,5 мг лейпрореліну пацієнтам із раком передміхурової залози, що потребує антиандрогенної терапії. Усього 620 пацієнтів було рандомізовано в одну з трьох груп лікування, з них 504 (81 %) завершили дослідження. У групі лікування дегареліксом 240/80 мг 41 (20 %) пацієнт вибув із дослідження порівняно з 32 (16 %) у групі, що отримувала лейпрорелін.

Із 610 пацієнтів, які проходили лікування:

- 31 % мали локалізований рак передміхурової залози;
- 29 % мали місцево поширений рак передміхурової залози;
- 20 % мали рак передміхурової залози з метастазами;
- 7 % мали невизначений метастатичний статус;
- 13 % мали в анамнезі операцію або променеву терапію, спрямовану на вилікування, та наявне підвищення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА).

Вихідні персональні дані були аналогічними в усіх групах. Середній вік становив 74 роки (діапазон від 47 до 98 років). Основною метою було продемонструвати ефективність дегареліксу щодо досягнення та підтримання супресії тестостерону на рівні, нижчому за 0,5 нг/мл, протягом 12 місяців лікування.

Було обрано найнижчу ефективну підтримуючу дозу дегареліксу 80 мг.

Досягнення рівня тестостерону (Т) в сироватці крові $\leq 0,5$ нг/мл

Фірмагон ефективний для досягнення швидкої супресії тестостерону, див. таблицю 1.

Таблиця 1

Відсоток пацієнтів, які досягли рівня $T \leq 0,5$ нг/мл після початку лікування

Період лікування	Дегарелікс 240/80 мг	Лейпрорелін 7,5 мг
День 1	52 %	0 %
День 3	96 %	0 %
День 7	99 %	1 %
День 14	100 %	18 %
День 28	100 %	100 %

Уникнення коливань тестостерону

Коливання було визначено як рівень тестостерону, що перевищує вихідний на $\geq 15\%$ протягом перших 2 тижнів.

У жодного з пацієнтів, які отримували лікування дегареліксом, не було коливань тестостерону; спостерігалось середнє зниження рівня тестостерону на 94 % на 3-й день. У більшості пацієнтів, які отримували лікування лейпрореліном, було коливання тестостерону; спостерігалось середнє підвищення рівня тестостерону на 65 % на 3-й день. Ця різниця була статистично значущою ($p < 0,001$).



Діаграма 1. Відсоткова зміна тестостерону щодо вихідного рівня у групах лікування до 28-го дня (медіана з міжквартильними інтервалами)

Первинною кінцевою точкою дослідження були рівні супресії тестостерону після року лікування дегареліксом або лейпрореліном. Клінічного результату для дегареліксу порівняно з лейпрореліном і антиандрогеном у початковій фазі лікування продемонстровано не було.

Відновлення тестостерону

Проведено дослідження за участю пацієнтів із підвищенням рівня ПСА після місцевої терапії (переважно радикальної простатектомії та променевої терапії), яким вводили Фірмагон протягом семи місяців із подальшим семимісячним періодом спостереження. Середній час до відновлення тестостерону ($> 0,5$ нг/мл, що перевищує рівень після кастрації) після припинення лікування становив 112 днів (відрахунок від початку періоду спостереження, тобто 28 днів після останньої ін'єкції). Середній час до досягнення рівня тестостерону $> 1,5$ нг/мл (що перевищує нижню межу нормального діапазону) становив 168 днів.

Довгостроковий вплив

Успішна реакція під час дослідження визначалася як досягнення медикаментозної кастрації на 28-й день і її підтримання до 364-го дня, причому жодна разова концентрація тестостерону не перевищувала 0,5 нг/мл.

Таблиця 2

Сумарна ймовірність досягнення рівня тестостерону $\leq 0,5$ нг/мл із 28-го по 364-й день

Назва препарату	Дегарелікс 240/80 мг	Лейпрорелін 7,5 мг
Кількість пацієнтів	N=207	N=201
К-сть пацієнтів із клінічною відповіддю	202	194
Частота відповіді (довірчі інтервали)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

* Оцінки Каплана – Мейера в рамках групи

Зниження рівня ПСА

Розмір пухлин протягом клінічного дослідження безпосередньо не вимірювався, проте спостерігалася непряма відповідь доброякісних пухлин, про що показувало зниження середнього рівня ПСА на 95 % через 12 місяців застосування дегареліксу.

Середній рівень ПСА під час дослідження на вихідному рівні становив:

- для групи лікування дегареліксом 240/80 мг – 19,8 нг/мл (міжквартильний інтервал: P25 9,4 нг/мл, P75 46,4 нг/мл);
- для групи лікування лейпрореліном 7,5 мг – 17,4 нг/мл (міжквартильний інтервал: P25 8,4 нг/мл, P75 56,5 нг/мл).



Діаграма 2. Відсоткова зміна ПСА щодо вихідного рівня у групах лікування до 56-го дня (медіана з міжквартильними інтервалами)

Ця різниця була статистично значущою ($p < 0,001$) для аналізу за змінними, заздалегідь передбаченими у плані, на 14-й і 28-день.

Рівні ПСА знижені на 64 % через два тижні після введення дегареліксу, на 85 % через один місяць, на 95 % через три місяці та лишилися пригніченими (близько 97 %) протягом одного року лікування.

Із 56-го по 364-й день значних розбіжностей між дегареліксом і препаратом порівняння у відсотковій зміні щодо вихідного рівня не було.

Вплив на об'єм передміхурової залози

У результаті 3-місячної терапії із застосуванням дегареліксу (режим дозування 240/80 мг) спостерігалася зниження об'єму передміхурової залози на 37 %, згідно з вимірами, отриманими за допомогою трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД), у пацієнтів, які потребували гормональної терапії перед променевою терапією, та в пацієнтів-кандидатів на медикаментозну кастрацію. Зниження об'єму передміхурової залози було аналогічним до результату, отриманого із застосуванням гозереліну й антиандрогенного захисту.

Вплив на інтервали QT/QTc

У ході підтверджуючих досліджень порівняння Фірмагону та лейпрореліну періодично виконували ЕКГ. Обидва варіанти терапії продемонстрували інтервали QT/QTc, що перевищували 450 мс, у близько 20 % пацієнтів. Порівняно з початковим значенням до кінця дослідження середня зміна QTc для Фірмагону становила 12,0 мс, а для лейпрореліну – 16,7 мс.

Антитіла до дегареліксу

Розвиток антитіл до дегареліксу спостерігався у 10 % пацієнтів після лікування Фірмагоном протягом одного року та у 29 % пацієнтів після лікування Фірмагоном тривалістю до 5,5 року. Немає ознак того, що на ефективність або безпеку лікування Фірмагоном впливає утворення антитіл після лікування тривалістю до 5,5 року.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення 240 мг дегареліксу при концентрації 40 мг/мл пацієнтам із раком простати $AUC_{0-28 \text{ днів}}$ становила 635 (602–668) день*нг/мл, максимальна концентрація ($C_{\max}$) становила 66 (61–71) нг/мл та спостерігалася через $t_{\max}$ 40 (37–42) годин. Середні мінімальні значення становили 11–12 нг/мл після першої дози та 11–16 нг/мл після підтримуючих доз 80 мг у концентрації 20 мг/мл. $C_{\max}$ дегареліксу в плазмі крові знижується у двофазовому режимі із середнім термінальним періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) приблизно 29 днів для підтримуючої дози. Тривалий період напіввиведення після підшкірного введення є наслідком дуже повільного вивільнення дегареліксу з депо, що формується у місцях введення. Фармакокінетичні параметри препарату залежать від його концентрації у розчині для ін'єкцій. Таким чином, зі збільшенням концентрації $C_{\max}$ та біодоступність мають тенденцію до зниження, у той час як період напіввиведення збільшується. Тому не слід застосовувати інші, ніж призначено, концентрації.

Розподіл

Об'єм розподілу у здорових добровольців літнього віку становив приблизно 1 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становило приблизно 90 %.

Метаболізм

Дегарелікс є суб'єктом звичайної деградації пептидів під час проходження його через гепатобіліарну систему, більша частина його виділяється у вигляді пептидних фрагментів з калом. Після підшкірного введення фармакологічно активних метаболітів у плазмі крові не виявлено. Дослідження *in vitro* показали, що дегарелікс не є субстратом для системи цитохрому CYP450 людини.

Виведення

У здорових чоловіків приблизно 20–30 % однієї внутрішньовенної дози дегареліксу виводиться нирками. Припускають, що 70–80 % виводиться через гепатобіліарну систему. Кліренс дегареліксу при введенні одноразової внутрішньовенної дози 0,864–49,4 мкг/кг у здорових чоловіків літнього віку становив 35–50 мл/год/кг маси тіла.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функцій нирок

За участю пацієнтів із порушенням функцій нирок фармакокінетичні дослідження не проводили. Нирками виводиться в незміненому вигляді всього 20–30 % введеної дози дегареліксу. Популяційний аналіз фармакокінетики за даними дослідження фази III показав, що кліренс дегареліксу у пацієнтів із нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості знижується на 23 %, тому підбір дози пацієнтам із нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не рекомендується. Дані про пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю обмежені, тому щодо таких пацієнтів слід дотримуватися особливої обережності.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Дегарелікс вивчали в ході фармакокінетичного дослідження за участю пацієнтів із порушеннями функцій печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості. Ознак посиленого впливу в пацієнтів із порушеннями функцій печінки порівняно зі здоровими добровольцями не спостерігалось. Підбір дози пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не потрібний. Застосування пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю не вивчалось, тому щодо цієї групи пацієнтів слід дотримуватися застережних заходів.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування дорослих чоловіків із розповсюдженим гормонозалежним раком передміхурової залози.

Протипоказання. Гіперчутливість до дегареліксу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Фірмагон не призначений для застосування жінкам та дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.

Оскільки терапія депривацією андрогенами може подовжувати інтервал QTc, одночасне застосування Фірмагону з препаратами, які подовжують інтервал QTc

або здатні індукувати веретеноподібну шлуночкову тахікардію, такими як антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, дизопірамід) або класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), а також метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні засоби, потребує ретельної оцінки.

Дегарелікс не є субстратом для системи цитохрому CYP450 у людини і не активує та не інгібує CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4/5 у будь-яких значущих кількостях *in vitro*.

Таким чином, клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами в метаболізмі, що пов'язаний з цими ізоферментами, малоімовірні.

Особливості застосування.

Фірмагон призначений лише для підшкірного введення.

Вплив на інтервал QT/QTc

Тривала андрогенна деприваційна терапія може спричинити подовження інтервалу QT.

У ході досліджень щодо порівняння Фірмагону та лейпрореліну ЕКГ виконували щомісячно. При обох режимах терапії виявили інтервал QT/QTc, що перевищував 450 мс у 20 % пацієнтів та 500 мс – у 1 та 2 % пацієнтів, які застосовували дегарелікс та лейпрорелін відповідно.

Дію Фірмагону не досліджували у пацієнтів з інтервалом QT більше 450 мс, у пацієнтів з веретеноподібною шлунорковою тахікардією або ризиком її виникнення, а також у пацієнтів, які отримують супутні лікарські засоби, що можуть подовжити інтервал QT. Таким чином, у таких пацієнтів співвідношення ризик/користь застосування Фірмагону потребує ретельної оцінки.

Детальне дослідження QT продемонструвало, що власний вплив дегареліксу на інтервал QT/QTc відсутній.

Ураження печінки

Пацієнти з відомими або підозрюваними захворюваннями печінки не брали участі в довгострокових клінічних дослідженнях дегареліксу. Відзначалося транзиторне підвищення рівнів АСТ та АЛТ легкого ступеня, що не супроводжувалося підвищенням рівня білірубіну або клінічними симптомами. Моніторинг функції печінки протягом терапії рекомендується у пацієнтів з відомими або припустимими порушеннями з боку печінки. Фармакокінетика дегареліксу досліджувалася після одноразового внутрішньовенного введення у пацієнтів з

ураженням печінки від легкого до помірного ступеня.

Ураження нирок

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок.

Гіперчутливість

Фірмагон не вивчався у пацієнтів з тяжкою нелікованою астмою в анамнезі, анафілактичними реакціями, тяжкою кропив'янкою, ангіоневротичним набряком.

Зміна щільності кісток

У медичній літературі відзначалося зниження щільності кісток у пацієнтів, які перенесли орхієктомію або отримували лікування агоністами ГнРГ, що свідчить про вплив супресії тестостерону у чоловіків на щільність кісткової тканини. Щільність кісткової тканини протягом лікування Фірмагоном не вимірювали.

Толерантність до глюкози

У пацієнтів, яким було виконано орхієктомію, а також у тих, хто отримував лікування агоністами ГнРГ, спостерігали зниження толерантності до глюкози. Можливий розвиток або ускладнення перебігу діабету. Таким чином, необхідний більш частий моніторинг рівня глюкози крові у пацієнтів-діабетиків при прийомі деприваційної терапії. Ефекту Фірмагону на рівні інсуліну та глюкози не вивчали.

Серцево-судинні захворювання

У медичній літературі повідомлялося про такі серцево-судинні захворювання, як інсульт та інфаркт міокарда, у пацієнтів з андрогенною деприваційною терапією. Тому всі серцево-судинні фактори ризику повинні бути враховані.

Фертильність

Фірмагон може пригнічувати чоловічу фертильність доти, доки є пригнічення секреції тестостерону.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують жінкам.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фірмагон не має або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Втомлюваність та запаморочення є найбільш частими побічними реакціями, що могли б вплинути на керування транспортними засобами та іншими

механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

<i>Початкова доза</i>	<i>Підтримуюча доза 1 раз на місяць</i>
240 мг у вигляді двох послідовних підшкірних ін'єкцій по 120 мг кожна	80 мг у вигляді підшкірної ін'єкції

Першу підтримуючу дозу потрібно ввести через 1 місяць після введення початкової дози.

Терапевтичний ефект Фірмагону слід контролювати за клінічними параметрами та шляхом вимірювання рівня ПСА в сироватці крові. Клінічні дослідження продемонстрували, що супресія тестостерону (Т) відбувається одразу ж після введення початкової дози: у 96 % пацієнтів рівень тестостерону в сироватці крові відповідає рівню після медичної кастрації ($T \leq 0,5$ нг/мл) через три дні та у 100 % – через один місяць. Довгострокове лікування терміном до 1 року із застосуванням підтримуючої дози демонструє, що 97 % пацієнтів мають стабільний пригнічений рівень тестостерону ($T \leq 0,5$ нг/мл).

Якщо клінічний ефект недостатній, слід переконаватися, що рівень сироваткового тестостерону знижений достатньо.

Оскільки Фірмагон не індукує підвищення рівня тестостерону, немає необхідності у призначенні антиандрогенних препаратів як захисту від викиду тестостерону на початку терапії.

Введення

Фірмагон призначений **лише для підшкірного введення**, і його не можна вводити внутрішньовенно. Внутрішньом'язове введення не вивчалось, тому не рекомендується.

Препарат призначають у вигляді підшкірних ін'єкцій у ділянку живота. Місце ін'єкції слід періодично змінювати. Ін'єкції потрібно здійснювати у ділянки, які не стискаються одягом (зокрема не вводити в ділянку пояса на талії або ременя), і не надто близько до ребер.

Підбір дози для окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку, з печінковою і нирковою недостатністю

Немає необхідності підбору дози пацієнтам літнього віку або за наявності легкого та помірного порушення функції печінки або нирок. Застосування препарату у разі тяжкої ниркової або печінкової недостатності не вивчалось, тому в таких випадках слід дотримуватися особливої обережності.

Правила введення препарату

Введення інших, ніж призначено, концентрацій не рекомендується, оскільки концентрація впливає на утворення депо.

Розведений розчин повинен бути прозорим, без нерозчинених частинок.

Застереження

Не слід струшувати флакони.

Фірмагон 120 мг

Оскільки упаковка містить 2 флакони з порошком і 2 попередньо наповнені розчинником шприци, процедуру відновлення потрібно повторити двічі.

	1. Зніміть кришку з флакона. Прикріпіть адаптер на флакон з порошком, натискуючи на адаптер вниз, поки голка не простромить гумову пробку та адаптер не стане в зазначене місце.
	2. Підготуйте попередньо наповнений шприц шляхом приєднання стержня поршня.
	3. Зніміть ковпачок з попередньо наповненого шприца. Прикріпіть шприц до флакона з порошком та нагвинтіть його на адаптер. Введіть весь розчинник у флакон із порошком.
	4. Не роз'єднуючи шприц з адаптером, м'яко похитуйте їх доти, доки рідина не стане прозорою, без домішок та часточок, що не розчинилися. Якщо порошок пристав до стінки флакона над рівнем рідини, можна злегка нахилити флакон. Не струшуйте флакон, щоб не спричинити утворення піни. Допускається кільце із невеликих пухирців повітря на поверхні рідини. Процедура розчинення зазвичай триває кілька хвилин, але в деяких випадках може займати до 15 хвилин.
	5. Поверніть флакон догори дном та наберіть препарат до лінії позначки в шприц для ін'єкцій. Завжди перевіряйте точність набраного об'єму та відсутність будь-яких повітряних пухирців.
	6. Від'єднайте шприц від адаптера флакона та прикріпіть до шприца голку для глибокого підшкірного введення.
	7. Зробіть глибоку підшкірну ін'єкцію. Для цього зберіть шкіру живота у складку, злегка підніміть підшкірну тканину і введіть голку глибоко під кутом не менше 45 градусів. Введіть повільно 3 мл Фірмагону 120 мг одразу після розведення.
	8. Не слід робити ін'єкції в місцях, які будуть піддаватися тиску, наприклад у ділянку, що знаходиться під ременем або поясом або близько до ребер. Не вводьте безпосередньо у вену. Обережно потягніть поршень на себе, щоб переконатися у відсутності крові у шприці. При появі крові препарат не можна застосовувати далі. Припиніть процедуру та видаліть шприц з голкою та препаратом (розведіть нову дозу для пацієнта).
	9. Слід повторити процедуру розведення для другої дози. Виберіть інше місце для ін'єкції та введіть наступні 3 мл розведеного препарату відразу після розведення.

Фірмагон 80 мг

Упаковка містить 1 флакон із порошком і 1 попередньо наповнений шприц з розчинником для приготування розчину для підшкірної ін'єкції.

✗	1. Зніміть кришку з флакона. Прикріпіть адаптер на флакон з порошком, натискуючи на адаптер вниз, поки голка не простромить гумову пробку та адаптер не стане в зазначене місце.
	2. Підготуйте попередньо наповнений шприц шляхом приєднання стержня поршня.
✗	3. Зніміть ковпачок з попередньо наповненого шприца. Прикріпіть шприц до флакона з порошком та нагвинтіть його на адаптер. Введіть весь розчинник у флакон з порошком.
✗	4. Не роз'єднуючи шприц з адаптером, м'яко похитуйте доти, доки рідина не стане прозорою, без домішок та часточок, що не розчинилися. Якщо порошок пристав до стінки флакона над рівнем рідини, можна злегка нахилити флакон. Не струшуйте флакон, щоб не спричинити утворення піни. Допускається кільце із невеликих пухирців повітря на поверхні рідини. Процедура розчинення зазвичай триває кілька хвилин, але в деяких випадках може займати до 15 хвилин.
✗	5. Поверніть флакон догори дном та наберіть препарат до лінії позначки в шприц для ін'єкцій. Завжди перевіряйте точність набраного об'єму та відсутність будь-яких повітряних пухирців.
	6. Від'єднайте шприц від адаптера флакона та прикріпіть до шприца голку для глибокого підшкірного введення.
✗	7. Зробіть глибоку підшкірну ін'єкцію. Для цього зберіть шкіру живота у складку, злегка підніміть підшкірну тканину і введіть голку глибоко під кутом не менше 45 градусів. Введіть повільно 4 мл Фірмагону 80 мг одразу після розведення.
	8. Не слід робити ін'єкції в місцях, які будуть піддаватися тиску, наприклад у ділянку під ременем або поясом або близько до ребер. Не вводьте безпосередньо у вену. Обережно потягніть поршень на себе, щоб переконатися у відсутності крові у шприці. При появі крові препарат не можна застосовувати далі. Припиніть процедуру та видаліть шприц з голкою і препаратом (розведіть нову дозу для пацієнта).

Після розчинення препарат слід негайно ввести. Хімічна та фізична стабільність розведеного розчину зберігається протягом 2 годин після розведення.

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

Клінічний досвід щодо наслідків гострого передозування Фірмагону відсутній.

У кожному випадку передозування за пацієнтом слід встановити спостереження, а за необхідності – проводити підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що найбільш часто спостерігалися під час терапії дегареліксом у ході підтверджуючого дослідження фази III (N = 409), були або пов'язані з очікуваними фізіологічними ефектами пригнічення секреції тестостерону, у тому числі з припливами та збільшенням маси тіла (виявлено відповідно у 25 % і 7 % пацієнтів, які отримували лікування протягом одного року), або були побічними ефектами в місці ін'єкції. Транзиторний озноб, гарячка або грипоподібний стан були зареєстровані протягом кількох годин після прийому препарату (у 3 %, 2 % і 1 % пацієнтів відповідно).

Побічні реакції в місці ін'єкції, які в основному проявлялися болем та еритемою, виявлені у 28 % і 17 % пацієнтів відповідно, менш частими були набряки (6 %), затвердіння (4 %) та утворення вузликів (3 %). Ці явища спостерігалися найчастіше на тлі стартової дози, тоді як під час проведення підтримуючої терапії дозою 80 мг частота цих подій на 100 ін'єкцій становила 3 для болю та < 1 для еритеми, набряку, затвердіння та утворення вузликів. Вказані явища були в основному транзиторними, від легкого до помірного ступеня вираженості та дуже рідко призводили до переривання лікування (< 1 %). Серйозні реакції в місці ін'єкції, такі як інфекції в місці ін'єкції, абсцес або некроз в місці ін'єкції, що вимагають хірургічного лікування або дренування, виникали дуже рідко.

Побічні реакції розподілено за системами органів та частотою виникнення: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). У кожній групі за частотою побічні реакції наведено у порядку зменшення серйозності.

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у 1259 пацієнтів, які проходили лікування впродовж загалом 1781 пацієнто-року у дослідженнях фаз II і III, та у післяреєстраційний період.

Розлади з боку крові і лімфатичної системи. Поширені: анемія*. Рідкісні: нейтропенічна гарячка.

Розлади з боку імунної системи. Непоширені: гіперчутливість. Рідкісні: анафілактичні реакції.

Розлади метаболізму. Поширені: збільшення маси тіла*. Непоширені: гіперглікемія/ цукровий діабет, підвищення рівня холестерину, зниження маси тіла, зниження апетиту, зміна рівня кальцію в крові.

Розлади з боку психіки. Поширені: безсоння. Непоширені: депресія, зниження лібідо*.

Розлади з боку нервової системи. Поширені: запаморочення, головний біль. Непоширені: зниження розумової діяльності, гіпестезія.

Розлади з боку органів зору. Непоширені: затьмарення зору.

Розлади з боку серця. Непоширені: серцеві аритмії (у тому числі фібриляція передсердь), серцебиття, подовження інтервалу QT*. Рідкісні: інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Порушення з боку судин. Дуже поширені: припливи*. Непоширені: артеріальна гіпертензія, вазовагальна реакція (включаючи гіпотензію).

Розлади з боку дихальної системи та органів грудної клітки. Непоширені: диспное.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Поширені: діарея, нудота. Непоширені: запор, блювання, абдомінальний біль, дискомфорт у ділянці живота, сухість у роті.

Розлади з боку гепатобіліарної системи. Поширені: підвищення рівнів печінкових трансаміназ. Непоширені: підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини. Поширені: гіпергідроз (у тому числі нічна пітливість)*, висипання. Непоширені: кропив'янка, вузликове висипання, алопеція, свербіж, еритема.

Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Поширені: кістково-м'язовий біль та дискомфорт. Непоширені: остеопороз/остеопенія, артралгія, м'язова слабкість, м'язові спазми, набряк/скутість суглобів.

Розлади з боку сечовидільної системи. Непоширені: полакіурія, невідкладний позив до сечовипускання, дизурія, ніктурія, ниркова недостатність, нетримання сечі.

Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз. Поширені: гінекомастія*, атрофія яєчок*, еректильна дисфункція*. Непоширені: тестикулярний біль, біль у грудях, тазовий біль, подразнення в ділянці статевих органів, порушення еякуляції.

Загальні розлади та реакції в місці введення. Дуже поширені: реакції у місці ін'єкції. Поширені: озноб, гарячка, підвищена втомлюваність*, грипоподібний стан. Непоширені: нездужання, периферичний набряк.

*Фізіологічні наслідки пригнічення секреції тестостерону.

Опис окремих побічних реакцій

Зміни лабораторних показників.

Зміни лабораторних показників розглядалися протягом одного року лікування в підтверджуючому дослідженні фази III (N = 409) і були в тому ж діапазоні як для дегареліксу так і для ГнРГ-агоніста лейпрореліну, який був використаний як препарат порівняння. Суттєве зростання (в 3 рази вище верхньої межі норми) печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ і ГГТ) на тлі лікування обома препаратами було помічено в 2-6 % пацієнтів із нормальними значеннями таких показників до лікування. Суттєве зменшення значення гематологічних показників – гематокриту ($\leq 0,37$) і гемоглобіну (≤ 115 г/л) – було відзначено відповідно в 40 % і 13-15 % пацієнтів з початково нормальними показниками. Поки невідомо, якою мірою це зменшення значення гематологічних показників було обумовлено наявністю раку простати і якою мірою це було наслідком андрогенної блокади. Відхилення від норми рівня калію ($\geq 5,8$ ммоль/л), креатиніну (≥ 177 мкмоль/л) та азоту сечовини крові ($\geq 10,7$ ммоль/л) у пацієнтів із нормальними значеннями до початку лікування було відзначено у 6 %, 2 % і 15 % пацієнтів, які отримували дегарелікс, та 3 %, 2 % і 14 % пацієнтів, які отримували лейпрорелін, відповідно.

Зміни ЕКГ.

Зміни ЕКГ, які спостерігали протягом одного року лікування в підтверджуючому дослідженні фази III (N = 409), були в тому ж діапазоні як для дегареліксу, так і для ГнРГ-агоніста

лейпрореліну, який використовували як препарат порівняння. У трьох (< 1 %) з 409 пацієнтів, які отримували дегарелікс, і чотирьох (2 %) із 201 пацієнта, які отримували лейпрорелін 7,5 мг, було виявлено подовження QTcF ≥ 500 мс. Порівняно з початковим значенням до кінця дослідження середнє збільшення довжини QTcF для дегареліксу становило 12 мс, а для лейпрореліну – 16,7 мс.

Відсутність впливу власне дегареліксу на серцеву реполяризацію (QTcF), частоту серцевих скорочень, АВ-провідність, серцеву деполяризацію або ж морфологію Т- або U-хвиль було підтверджено в ході ретельного QT-дослідження у здорових добровольців (N=80), які отримували внутрішньовенну інфузію дегареліксу протягом 60 хв, із досягненням середнього значення $C_{\max}$ 222 нг/мл, що приблизно у 3–4 рази більше за значення $C_{\max}$, отримане при лікуванні раку передміхурової залози.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності цей препарат не слід змішувати з іншими препаратами.

Упаковка. 1 флакон з порошком по 80 мг у комплекті з 1 попередньо наповненим шприцом з розчинником (вода для ін'єкцій) по 5 мл (з маркуванням 4,0 мл та об'ємом наповнення 4,2 мл), 1 адаптером для флакона, 1 голкою для введення та 1 стержнем поршня в картонній упаковці.

2 флакони з порошком по 120 мг у комплекті з 2 попередньо наповненими шприцями з розчинником (вода для ін'єкцій) по 5 мл (з маркуванням 3,0 мл та об'ємом наповнення 3,0 мл), 2 адаптерами для флакона, 2 голками для введення та 2 стержнями поршня в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вітланд 11, 24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.