

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.10.09 № 763
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10182/01/01
№ UA/10182/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФІРМАГОН
(FIRMAGON)

Склад:

діюча речовина: дегарелікс;

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

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби.

Код АТС L02B X02.

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 у жінок, підлітків та дітей.

Спосіб застосування та дози.

Дозування:

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

Перша підтримуюча доза повинна бути введена через 1 місяць після введення початкової дози.

Терапевтичний ефект Фірмагону слід моніторувати за клінічними параметрами і шляхом вимірювання рівня простат-специфічного антигену (PSA) в сироватці крові. Якщо клінічний ефект недостатній, слід переконатися, що рівень сироваткового тестостерону знижений достатньо.

Оскільки Фірмагон не індукує підвищення рівня тестостерону, необхідність у призначенні антиандрогенних препаратів як захисту від викиду тестостерону на

початку терапії відсутня.

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 (наприклад, 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

Необхідність підбору дози у літніх пацієнтів або за наявності незначного порушення функції печінки і нирок відсутня. Випадки тяжкої ниркової і печінкової недостатності не вивчалися, тому в таких випадках слід дотримуватись особливої обережності.

Правила введення препарату

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

Розведений розчин повинен бути прозорою рідиною без нерозчинних частинок.

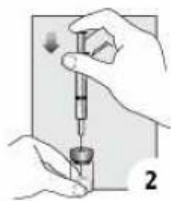
Застереження:

- Завжди слід тримати флакони вертикально.
- Не слід струшувати флакони.


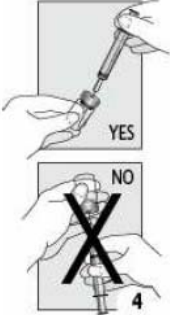
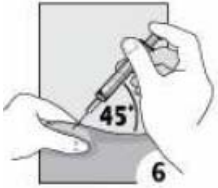
Фірмагон 120 мг

Оскільки упаковка містить 2 набори препарату і розчинника, процедуру розчинення потрібно повторити двічі.

1. Наберіть 3,0 мл розчинника для ін'єкцій голкою для приготування розчину (зелена канюля).
Флакон із залишком розчинника викиньте.



2. Тривало впорскуйте розчинник у флакон. Не виймайте шприц і голку, щоб зберегти розчин і шприц стерильними.


	<p>3. Завжди тримайте флакон ковпачком догори.</p> <p>Обертайте флакон дуже обережно доти, поки рідина не стане прозорою і не зникнуть нерозчинені частинки. Якщо порошок присихає до стінки над рідиною, обережно нахиліть флакон. <u>Не струшуйте флакон, щоб не спричинити утворення піни.</u></p> <p>Допускається кільце із невеликих пухирців на поверхні. Процедура може займати до 15 хвилин, хоча зазвичай триває кілька хвилин.</p>
	<p>4. Злегка нахиліть флакон і введіть голку в його нижню частину. Слід забрати із флакона рівно <u>3,0 мл</u> розчину, <u>не перевертаючи флакон.</u></p>
<p>5. Замініть голку з зеленою канюлею на голку з білою канюлею для глибокого підшкірного введення. Видаліть всі повітряні пухирці.</p>	
	<p>6. Зберіть шкіру живота у зморшку, злегка підніміть підшкірну клітковину. Зробіть глибоку підшкірну ін'єкцію, для цього введіть голку глибоко під кутом не менше <u>45 градусів</u></p>
<p>7 Введіть <u>3,0 мл Фірмагону 120 мг</u> одразу після розведення*.</p>	
<p>8. Слід уникати потрапляння засобу в вену. Обережно потягніть поршень на себе, щоб переконатися у відсутності крові у шприці. При появі крові препарат не може бути застосований далі. Припиніть процедуру і видаліть шприц з голкою і препаратом (розведіть нову дозу для пацієнта).</p>	
<p>9. Слід повторити процедуру розведення для другої дози. Виберіть інше місце для ін'єкції та введіть наступні <u>3,0 мл</u> розведеного препарату відразу після розведення.</p>	

*Хімічні та фізичні властивості препарату при розведенні залишаються незмінними протягом 2 годин при температурі 25 °С. З позиції асептики оскільки можливий ризик бактеріального забруднення, препарат слід застосовувати негайно. Якщо препарат не застосовують одразу після приготування, час та умови зберігання препарату є сферою відповідальності користувача (персоналу).

Фірмагон 80 мг

Упаковка містить 1 набір порошку і розчинника для приготування розчину для

підшкірної ін'єкції .

<p>1. Наберіть 4,2 мл розчинника для ін'єкцій голкою із зеленою канюлею для приготування розчину.</p> <p>2. Флакон із залишком розчинника викиньте.</p>	
	<p>2. Тривало впорскуйте розчинник у флакон. <u>Не виймайте шприц і голку</u>, щоб зберегти розчин і шприц стерильними.</p>
	<p>3. Завжди тримайте флакон ковпачком догори.</p> <p>Обертайте флакон дуже обережно доти, поки рідина не стане прозорою і не зникнуть нерозчинені частинки. Якщо порошок присихає до стінки над рідиною, обережно нахиліть флакон. <u>Не струшуйте флакон, щоб не спричинити утворення піни.</u></p> <p>Допускається кільце із невеликих пухирців на поверхні.</p> <p>Процедура може займати до 15 хвилин, хоча зазвичай триває кілька хвилин.</p>
	<p>4. Злегка нахиліть флакон і введіть голку в його нижню частину. Слід забрати із флакона рівно <u>4,0 мл</u> розчину, <u>не перевертаючи флакон.</u></p>
<p>5. Замініть голку із зеленою канюлею на голку з білою канюлею для глибокого підшкірного введення. Видаліть всі повітряні пухирці.</p>	
	<p>6. Зберіть шкіру живота у зморшку, злегка підніміть підшкірну клітковину. Зробіть глибоку підшкірну ін'єкцію. Для цього введіть голку глибоко під кутом не менше <u>45 градусів</u></p>
<p>7. Введіть <u>4,0 мл Фірмагону 80 мг</u> одразу після розведення*.</p>	
<p>8. Не вводьте у вену. Обережно потягніть поршень на себе, щоб переконатися у відсутності крові у шприці. При появі крові препарат не може бути застосований далі. Припиніть процедуру і видаліть шприц з голкою і препаратом (розведіть нову дозу для пацієнта).</p>	

*Хімічні та фізичні властивості препарату при розведенні залишаються незмінними

протягом 2 годин при температурі 25 °С. З позиції асептики оскільки можливий ризик бактеріального забруднення, препарат слід застосувати негайно. Якщо препарат не застосовують одразу після приготування, час та умови зберігання препарату є сферою відповідальності користувача (персоналу).

Побічні реакції.

<i>Клас органів та систем</i>	<i>Дуже поширені (≥ 1/10)</i>	<i>Поширені (≥ 1/100, < 1/10)</i>	<i>Непоширені (≥ 1/1000, < 1/100)</i>
З боку крові і лімфатичної системи			Анемія*
З боку імунної системи			Гіперчутливість
Порушення метаболізму			Зниження апетиту
Психічні порушення		Інсомнія	Зниження лібідо*, депресія, тривожність
З боку нервової системи		Запаморочення, головний біль	
З боку вестибуло-кохлеарного апарату			Дзвін у вухах
З боку серцево-судинної системи			Атріовентрикулярна блокада I ступеня, подовження інтервалу QT
Судинні порушення	Припливи*		Артеріальна гіпертензія, судинне синкопе, варикозне розширення вен
З боку дихальної системи та органів грудної клітки			Кашель
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота	Діарея, блювання, дискомфорт в ділянці живота, сухість у роті, запор
З боку гепато-біліарної системи		Підвищення рівня трансаміназ	
З боку шкіри і підшкірної клітковини		Гіпергідроз (у тому числі нічна пітливість)*	Кропив'янка, гіперпигментація шкіри, алопеція, пом'якшення нігтів, висип, еритема
З боку кістко-м'язової системи та сполучної тканини			Кістко-м'язовий біль, м'язова слабкість
З боку сечовидільної системи			Полакіурія, невідкладний позив до сечовипускання, ниркова недостатність
З боку репродуктивної системи і молочних залоз			Еректильна дисфункція, атрофія яєчок*, гінекомастія*, тазовий біль, простатит, болісність простати, ретроградна еякуляція, тестикулярний біль

<i>Клас органів та систем</i>	<i>Дуже поширені (≥ 1/10)</i>	<i>Поширені (≥ 1/100, < 1/10)</i>	<i>Непоширені (≥ 1/1000, < 1/100)</i>
Загальні порушення і реакції у місці введення препарату	Реакції у місці ін'єкції	Озноб, гарячка, слабкість, підвищена втомлюваність*, грипоподібний стан	Локальний набряк
Дослідження		Підвищення маси тіла*	Підвищення маси тіла*

*Фізіологічні наслідки пригнічення секреції тестостерону.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують жінкам.

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Фірмагон призначений лише для підшкірного введення.

Вплив на інтервал QT/QTc

Тривала андроген-деприваційна терапія може спричинити збільшення інтервалу QT. У підтверджуючих дослідженнях в порівнянні Фірмагону та лейпрореліну, ЕКГ виконувалось щомісячно. Обидва режими терапії виявили інтервал QT та QTc, який перевищував 450 мс у 20% пацієнтів та 500 мс – у 1 та 2% пацієнтів відповідно, які застосовували дегарелікс та лейпрорелін.

Дія Фірмагону не досліджувалась у пацієнтів, в аналізі яких виявляли інтервал QT більше 450 мс, у пацієнтів з веретеноподібною шлуночковою тахікардією або ризиком її виникнення, також у пацієнтів, які отримують супутні лікарські засоби, які можуть збільшити інтервал QT. Таким чином, у таких пацієнтів співвідношення ризик/користь для Фірмагону потребує ретельної оцінки.

Ураження печінки

Відмічалось незначне підвищення рівня АСТ та АЛТ, що минає та не супроводжується підвищенням рівня білірубіну або клінічними симптомами.

Моніторинг функції печінки протягом терапії доцільний у пацієнтів з відомими або припустимими порушеннями з боку печінки.

Ураження нирок

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок.

Гіперчутливість.

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

Зміна щільності кісток.

у медичній літературі відмічалось зниження щільності кісток у пацієнтів, які

перенесли орхектомію або отримували лікування агоністами гонадотропін-релізинг - фактору, що свідчить про те, що супресія тестостерону у чоловіків діє на щільність кісткової тканини. Щільність кісткової тканини протягом лікування Фірмагоном не вимірювалась.

Толерантність до глюкози.

У пацієнтів, у яких була виконана орхектомія, спостерігалось зниження толерантності до глюкози, або у тих, хто отримував лікування агоністами гонадотропін-релізинг-фактору. Можливий розвиток або обтяження перебігу діабету. Таким чином, необхідний більш частий моніторинг рівня глюкози крові у пацієнтів-діабетиків при прийомі деприваційної терапії. Ефект Фірмагону на рівні інсуліну та глюкози не вивчався.

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

Дослідження не проводилися. Однак втомлюваність та запаморочення є найбільш частими побічними реакціями, які могли б вплинути на здатність керувати механізмами.

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, такі як антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, дизопірамід) або класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), а також метадон, цизаприд, 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, ймовірність взаємодії з іншими препаратами відсутня.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дегарелікс – селективний антагоніст гонадотропін-релізинг гормона, що конкурентно й зворотно зв'язується з рецепторами гіпофізарного гонадотропін-релізинг гормона, швидко знижуючи вивільнення гонадотропінів, лютеїнізуючого гормона та фолікулостимулювального гормона і, таким чином, індукує секрецію тестостерону. Карцинома простати є андрогенчутливою та відповідає на лікування, яке видаляє джерело андрогенів. На відміну від агоністів гонадотропін-релізинг гормона, блокатори гонадотропін-релізинг гормона не індукують викид лютеїнізуючого гормона з подальшим викидом тестостерону/стимуляцією росту пухлини, потенційним загостренням симптомів після початку терапії.

Одноразове введення 240 мг Фірмагону, після чого вводиться щомісячна підтримуюча доза 80 мг, швидко спричиняє зниження рівня лютеїнізуючого гормона, фолікулостимулювального гормона і, таким чином, тестостерону. Концентрація дигідротестостерону в плазмі знижується так, як і концентрація тестостерону.

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

лікування становив 0,087 нг/мл (інтерквартильний інтервал 0,06-0,15) N=167.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення 240 мг дегареліксу при концентрації 40 мг/мл пацієнтам із раком простати, $AUC_{0-28 \text{ днів}}$ була 635 (602 – 668) день* нг/мл, максимальна концентрація (C_{max}) становила 66,0 (61,0 – 71,0) нг/мл та спостерігалась через 40 (37 – 42) годин. Середні значення становили 11 – 12 нг/мл після першої дози та 11 – 16 нг/мл – після підтримуючих доз 80 мг при концентрації 20 мг/мл. Дегарелікс виводиться у двофазовому режимі із середнім періодом напіввиведення приблизно 43 дні для початкової дози та 28 днів – для підтримуючої дози, згідно з оцінками, які базуються на популяційному фармакокінетичному моделюванні. Тривалий період напіввиведення після підшкірного введення є наслідком дуже повільного вивільнення дегареліксу з депо, що формується у місцях введення. Фармакокінетичні параметри препарату залежать від концентрації його у введеному розчині, таким чином, C_{max} та біодоступність мають тенденцію до зниження зі зростанням концентрації, тому не слід застосовувати інші, ніж призначено, концентрації.

Розподіл.

Об'єм розподілу у літнього здорового добровольця становив приблизно 1 л/кг. Зв'язування з білками плазми 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 СYP450 людини.

Виведення.

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

Окремі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів з порушенням функції нирок фармакокінетичні дослідження не проводились. Нирками виводиться в незміненому вигляді усього 20-30% введеної дози дегареліксу. Популяційний аналіз фармакокінетики за даними дослідження фази III показав, що кліренс дегареліксу у пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості знижується на 23%, тому підбір дози таким пацієнтам не рекомендується. Дані про пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю обмежені, тому таким пацієнтам слід дотримуватись особливої обережності.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Підбір дози пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не потрібний. Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю не вивчалися, тому у цій групі пацієнтів слід дотримуватись застережних заходів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Порошок: білий або майже білий ліофілізат у вигляді коржа.

Розчинник: прозорий, безбарвний розчин.

Несумісність.

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

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Упаковка. Порошок 80 мг у флаконі № 1 у комплекті з розчинником у флаконі № 1, комплект містить одноразовий шприц 5 мл для ін'єкції, одна голка для ін'єкції та одна голка для розведення в пачці картонній.

Порошок 120 мг у флаконах № 2 у комплекті з розчинником у флаконах № 2, комплект містить 2 одноразових шприців 5 мл для ін'єкцій, дві голки для ін'єкцій та дві голки для розведення в пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Рентшлер Біотехнолоджи ГмбХ.

Феррінг ГмбХ.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА.

Місцезнаходження.

Вул. Ервін Рентшлер, 21 Д-88471, Лауфайм, Німеччина.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина.

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія.