

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Degarelix (als Acetat). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 20 mg Degarelix.

FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Degarelix (als Acetat). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 40 mg Degarelix.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver: weißes bis fast weißes Pulver.
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zugelassen:

- zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
- zur Behandlung des lokal begrenzten Hochrisiko- und des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie.
- als neoadjuvante Therapie vor einer Strahlentherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigen Prostatakarzinom.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Anfangsdosis	Erhaltungsdosis – monatliche Gabe
240 mg nacheinander in zwei subkutanen Injektionen von je 120 mg gegeben	80 mg gegeben als eine subkutane Injektion

Die erste Erhaltungsdosis sollte einen Monat nach der Anfangsdosis gegeben werden.

FIRMAGON kann neo-adjuvant oder adjuvant in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal begrenztem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angewendet werden.

Die therapeutische Wirksamkeit der Degarelix-Therapie sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) kontrolliert werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteron (T)-Suppression unmittelbar nach Gabe der Anfangsdosis eintritt; 96% der Patienten erreichten nach 3 Tagen einen einer medikamentösen Kastration entsprechenden Serum-Testosteronspiegel ($T \leq 0,5$ ng/ml) und 100% der Patienten nach einem Monat. Die Langzeitbehandlung mit der Erhaltungsdosis bis zu einem Jahr zeigte bei 97% der Patienten anhaltend unterdrückte Testosteron-Spiegel ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Sollte der Patient klinisch suboptimal ansprechen, muss geprüft werden, ob der Serum-Testosteronspiegel ausreichend supprimiert wurde.

Da Degarelix keinen Testosteronanstieg induziert, ist die zusätzliche Gabe eines Anti-Androgens zu Beginn der Therapie nicht erforderlich.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da zu dieser Patientengruppe keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Verwendung von FIRMAGON bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Hinweise zur Anwendung

FIRMAGON muss vor der Anwendung gelöst werden. Die Anleitung zur Rekonstitution und Anwendung finden Sie im Abschnitt 6.6.

FIRMAGON ist NUR für die subkutane Anwendung vorgesehen und darf nicht intravenös angewendet werden!

Eine intramuskuläre Anwendung wird nicht empfohlen, da zu dieser Anwendungsart keine Daten vorliegen.

FIRMAGON wird als subkutane Injektion in den Abdominalbereich gegeben. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden. Die Injektionen sollten an Stellen gegeben werden, die keinem Druck ausgesetzt sind, z.B. nicht in der Nähe des Hosenbundes oder des Gürtels oder in Rippennähe.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkung auf das QT/QTc-Intervall

Eine Langzeit-Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern. In der konfirmatorischen Studie, in der FIRMAGON mit Leuprorelin verglichen wurde, wurden regelmäßig (monatlich) Elektrokardiogramme (EKGs) durchgeführt; beide Therapien zeigten bei ca. 20% der Patienten QT/QTc-Intervalle über 450 ms und bei 1% bzw. 2% der Degarelix- bzw. Leuprorelin-Patienten über 500 ms (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Anwendung von FIRMAGON bei Patienten mit korrigiertem QT-Intervall über 450 ms in der Vorgeschichte, bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Risikofaktoren für Torsades de pointes und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können, liegen keine Daten vor.

Daher muss bei diesen Patienten das Nutzen/Risiko-Verhältnis von FIRMAGON sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Eine QT-Studie ergab, dass Degarelix keinen intrinsischen Effekt auf das QT/QTc-Intervall hat (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion

In Langzeit-Studien mit Degarelix wurden keine Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Lebererkrankungen eingeschlossen. Es zeigte sich ein leichter vorübergehender Anstieg von ALT und AST, der nicht mit einem Anstieg von Bilirubin oder klinischen Symptomen assoziiert war. Während der Behandlung sollte die Leberfunktion von Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Lebererkrankungen überwacht werden. Die Pharmakokinetik von Degarelix nach einer Einzeldosis wurde bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt, da mit Degarelix zu dieser Patientengruppe keine Daten vorliegen.

Überempfindlichkeit

Zu Patienten mit schwerem unbehandeltem Asthma, anaphylaktischen Reaktionen oder schwerer Urtikaria oder Angioödem in der Vorgeschichte liegen keine Daten vor.

Veränderungen der Knochendichte

In der medizinischen Literatur wurde eine verminderte Knochendichte bei Männern nach einer Orchiectomie und nach Behandlung mit einem GnRH-Agonisten beschrieben. Es ist zu erwarten, dass eine Langzeit-Testosteronsuppression bei Männern Auswirkungen auf die Knochendichte hat. Während der Behandlung mit Degarelix erfolgte keine Bestimmung der Knochendichte.

Glucosetoleranz

Eine verminderte Glucosetoleranz wurde bei Männern nach Orchiectomie und nach Behandlung mit GnRH-Agonisten beobachtet. Da eine Entwicklung bzw. Verschlechterung von Diabetes möglich ist, sollte bei Diabetikern während der Androgendeprivationstherapie der Blutzucker häufiger kontrolliert werden. Zu den Auswirkungen von Degarelix auf den Insulin- und den Glucose-Spiegel liegen keine Daten vor.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

In der medizinischen Literatur wurde bei Patienten unter Androgen-Deprivationstherapie über kardiovaskuläre Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall oder Herzinfarkt berichtet. Deshalb sollten alle kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QTc-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Degarelix mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die Torsades de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Quinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Degarelix ist kein Substrat für das humane CYP450-System und induziert oder hemmt *in vitro* CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5 nicht wesentlich. Daher sind klinisch

signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über diese Isoenzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Für FIRMAGON gibt es keine die Anwendung bei Frauen betreffende Indikation.

Fertilität

FIRMAGON kann die Fertilität des Mannes inhibieren, solange Testosteron supprimiert ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FIRMAGON hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Müdigkeit und Schwindelgefühl sind jedoch häufig auftretende Nebenwirkungen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen während der Degarelix-Therapie in der konfirmatorischen Phase-III-Studie (N=409) waren Folge der erwarteten physiologischen Auswirkungen der Testosteronsuppression, einschließlich Hitzewallungen und Gewichtszunahme (25% bzw. 7% der Patienten bei einjähriger Behandlung) sowie Nebenwirkungen an der Injektionsstelle. Stunden nach der Gabe traten vorübergehender Schüttelfrost, Fieber oder grippeähnliche Symptome auf (3%, 2% bzw. 1% der Patienten).

Die berichteten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle waren hauptsächlich Schmerzen und Erythem (28% bzw. 17% der Patienten); weniger häufig wurden Schwellungen (6%), Verhärtungen (4%) und Knoten (3%) berichtet. Diese Ereignisse traten vorwiegend bei der Anfangsdosis auf. Die Inzidenzen pro 100 Injektionen bei der Erhaltungstherapie mit der 80 mg-Dosierung waren 3 für Schmerzen und <1 für Erythem, Schwellungen, Knoten und Verhärtungen. Die berichteten Ereignisse waren meist vorübergehender Natur, von leichter bis mittelschwerer Intensität und führten zu sehr wenigen Therapieabbrüchen (<1%). Sehr selten wurde über schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle wie Infektionen, Abszesse oder Nekrosen berichtet, die eine chirurgische Behandlung/Drainage notwendig machen könnten.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 1259 Patienten mit insgesamt 1781 Patientenjahren (Phase-II und III-Studien) und aus Berichten nach Markteinführung

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie*		Neutropenisches Fieber

Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme*	Hyperglykämie/Diabetes mellitus, erhöhte Cholesterinwerte, Gewichtsverlust, verminderter Appetit, Veränderungen des Blutkalziums	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression, verminderte Libido*	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Psychische Störung, Hypästhesie	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen			Herzrhythmusstörungen (inkl. Vorhofflimmern), Herzklopfen, QT-Verlängerung* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen*		Hypertonie, vasovagale Reaktion (inkl. Hypotonie)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Übelkeit	Konstipation, Erbrechen, abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden, trockener Mund	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Lebertransaminasen	Erhöhte Bilirubinwerte, alkalische Phosphatase erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose (inkl. Nachtschweiß)*, Hautausschlag	Urtikaria, Hautknötchen, Alopezie, Pruritus, Erythem	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Skelettmuskelsc hmerzen und - beschwerden	Osteoporose/Osteo penie, Arthralgie, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Gelenk- Schwellung/- Steifheit	Rhabdomy olyse
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Pollakisurie, Harndrang, Dysurie, Nykturie, Nierenfunktionsstö rung, Inkontinenz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie*, testikuläre Atrophie*, erektile Dysfunktion*	Hodenschmerzen, Brustschmerzen, Beckenschmerzen, Reizung der Genitalien, ausbleibende Ejakulation	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nebenwirkungen an der Injektionsstelle	Schüttelfrost, Pyrexie, Müdigkeit*, grippeähnliche Symptome	Unwohlsein, peripheres Ödem	

*Bekannte physiologische Auswirkung der Testosteronsuppression

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Veränderungen von Laborparametern

Die innerhalb eines einjährigen Behandlungszeitraumes in der konfirmatorischen Phase III-Studie (N=409) aufgetretenen Veränderungen der Laborwerte waren für Degarelix und den als Vergleichssubstanz verwendeten GnRH-Agonisten (Leuprorelin) vergleichbar. Bei beiden Arzneimitteln zeigten sich bei 2-6% der Patienten mit normalen Werten vor der Behandlung deutlich anormale (>3 ULN) Lebertransaminase-Werte (ALT, AST und GGT) nach der Behandlung. Nach Behandlung trat bei beiden Arzneimitteln eine deutliche Verminderung der hämatologischen Werte, bei 40% der Patienten des Hämatokrits ($\leq 0,37$) und bei 13-15% der Patienten des Hämoglobins (≤ 115 g/l) auf. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Verminderung der hämatologischen Werte durch die zugrunde liegende Prostatakrebserkrankung verursacht wurde und in welchem Ausmaß sie Folge der Androgendeprivationstherapie war. Deutlich abnormale Kalium-, ($\geq 5,8$ mmol/l), Kreatinin- (≥ 177 μ mol/l) und BUN-Werte ($\geq 10,7$ mmol/l) wurden - bei Patienten mit normalen Werten vor der Behandlung - bei 6%, 2% bzw. 15% der Degarelix-Patienten und bei 3%, 2% bzw. 14% der Leuprorelin-Patienten beobachtet.

Veränderungen bei EKG-Messungen

Veränderungen bei EKG-Messungen, die während der einjährigen Behandlung in der konfirmatorischen Phase III-Studie (N=409) auftraten, lagen sowohl bei Degarelix als auch bei dem Vergleichspräparat, dem GnRH-Agonisten Leuprorelin, im gleichen Bereich. Drei ($<1\%$) von 409 Patienten der Degarelix-Gruppe und vier (2%) von 201 Patienten der Leuprorelin 7,5 mg-Gruppe hatten einen QTcF ≥ 500 ms. Vom Studienanfang bis –ende war die mediane Veränderung des QTcF 12,0 ms bei Degarelix und 16,7 ms bei Leuprorelin.

Das Fehlen eines intrinsischen Effektes von Degarelix auf die kardiale Repolarisation (QTcF), Herzfrequenz, AV-Überleitung, kardiale Depolarisation und die Morphologie von T- und U-Wellen wurde in einer QT-Studie bestätigt, in der gesunde Probanden (N=80) über 60 Minuten eine i.v. Degarelix-Infusion erhielten, die zu einem mittleren $C_{\max}$ von 222 ng/ml führte, dem ungefähr 3-4-fachen des während der Prostatakrebsbehandlung erreichten $C_{\max}$.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen einer akuten Überdosierung mit Degarelix vor. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht werden und eine adäquate unterstützende Behandlung erhalten, falls erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Andere Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel
ATC-Code: L02BX02

Wirkmechanismus

Degarelix ist ein selektiver Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonist, der kompetitiv und reversibel an die hypophysären GnRH-Rezeptoren bindet, was eine schnelle Reduktion der Ausschüttung von Gonadotropinen, luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) zur Folge hat und dadurch die Ausschüttung von Testosteron (T) durch die Hoden reduziert. Das androgensensitive Prostatakarzinom spricht auf die Androgendeprivation an. Im Gegensatz zu GnRH-Agonisten induzieren GnRH-Antagonisten keinen LH-Anstieg mit nachfolgendem Testosteronanstieg/Tumorstimulation und einer möglichen symptomatischen Exazerbation nach Beginn der Behandlung.

Die Anwendung einer einzelnen Dosis von 240 mg Degarelix, gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsdosis von 80 mg, bewirkt eine schnelle Verringerung der Konzentrationen von LH, FSH und nachfolgend Testosteron. Die Serumkonzentration von Dihydrotestosteron (DHT) sinkt analog zu der des Testosterons.

Degarelix bewirkt eine anhaltende Testosteronsuppression, deutlich unter dem medikamentösen Kastrationsniveau von 0,5 ng/ml. Eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg führte bei 97% der Patienten für mindestens ein Jahr zu einer anhaltenden Testosteronsuppression. Nach wiederholter Injektion während der Behandlung mit Degarelix wurden keine Testosteron-Microsurges beobachtet. Der mediane Testosteronspiegel nach einem Jahr Behandlung betrug 0,087 ng/ml (interquartiler Bereich 0,06-0,15) N=167.

Ergebnisse der konfirmatorischen Phase-III-Studie:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Degarelix wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten Parallelgruppenstudie mit aktiver Vergleichssubstanz untersucht. In dieser Studie wurde bei Patienten mit PC, die eine Androgendeprivation benötigten, die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Therapieregimen mit unterschiedlicher monatlicher Dosis von Degarelix im Vergleich zur monatlichen intramuskulären Gabe von 7,5 mg Leuprorelin untersucht. Die Anfangsdosis betrug 240 mg (40 mg/ml) gefolgt von einer monatlichen subkutanen Gabe von 160 mg (40 mg/ml) bzw. 80 mg (20 mg/ml). Insgesamt wurden 620 Patienten in einer von drei Behandlungsgruppen randomisiert. 504 (81%) Patienten beendeten die Studie. In der Degarelix 240 mg/80 mg Gruppe brachen 41 (20%) Patienten die Studie ab, verglichen mit 32 (16%) Patienten in der Leuprorelin-Gruppe.

Von den 610 behandelten Patienten hatten

- 31% lokalisierten Prostatakrebs
- 29% lokal fortgeschrittenen Prostatakrebs

- 20% metastasierten Prostatakrebs
- 7% einen unbekannten Metastasenstatus
- 13% eine vorherige chirurgische oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung und einen steigenden PSA-Wert

Hinsichtlich der Baseline-Demographie waren beide Arme vergleichbar. Das mediane Alter betrug 74 Jahre (47 bis 98 Jahre). Das primäre Studienziel war der Nachweis, dass Degarelix zu einer Testosteronsuppression von unter 0,5 ng/ml führt, die über 12 Monate anhält. Die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis von 80 mg Degarelix wurde ausgewählt.

Suppression des Serum-Testosteronspiegels (T) auf $\leq 0,5$ ng/ml:

FIRMAGON führt schnell zur Testosteronsuppression, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Prozentzahl der Patienten, die $T \leq 0,5$ ng/ml nach Beginn der Behandlung erreichen.

Zeit	Degarelix 240 mg/80 mg	Leuprorelin 7,5 mg
Tag 1	52%	0%
Tag 3	96%	0%
Tag 7	99%	1%
Tag 14	100%	18%
Tag 28	100%	100%

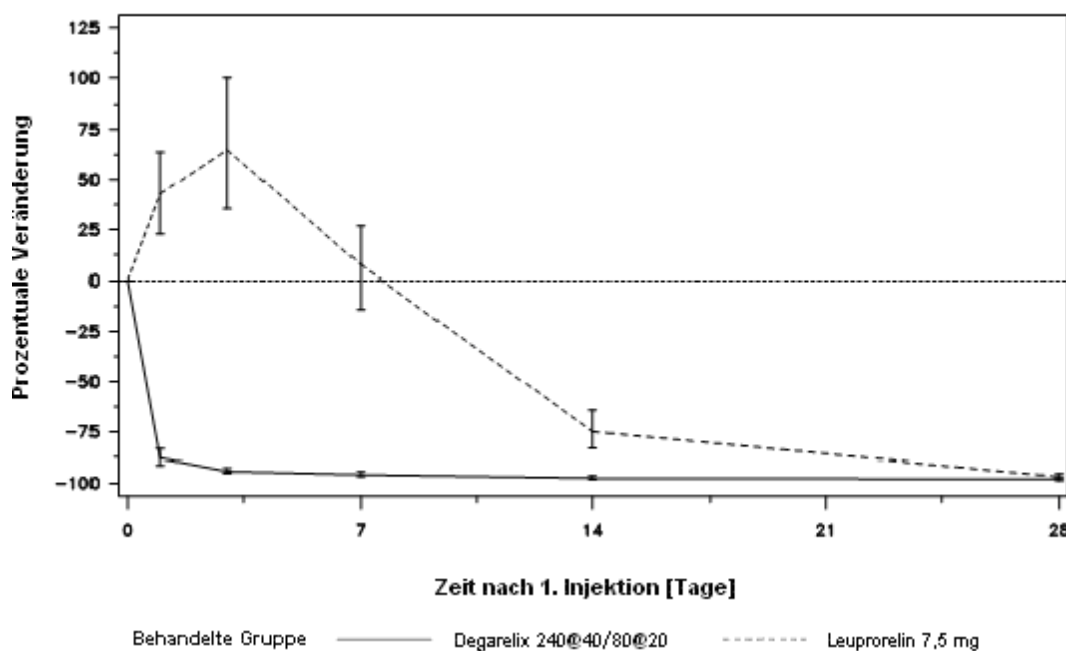
Vermeidung eines Testosteronanstiegs:

Als Anstieg wurde eine Testosteronzunahme um $\geq 15\%$ gegenüber Baseline innerhalb der ersten 2 Wochen definiert.

Bei keinem der mit Degarelix behandelten Patienten zeigte sich ein Testosteronanstieg; am Tag 3 betrug die durchschnittliche Testosteronreduktion 94%. Die Mehrzahl der mit Leuprorelin behandelten Patienten hatte einen Testosteronanstieg; am Tag 3 betrug der durchschnittliche Testosteronanstieg 65%. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des Testosteronspiegels gegenüber Studienstart für beide Gruppen bis Tag 28 (Median mit interquartilen Bereichen).

Prozentuale Veränderung des Testosteronspiegels von Tag 0 bis 28



Der primäre Endpunkt der Studie war die Testosteron-Suppressionsrate nach einem Behandlungsjahr mit Degarelix oder Leuprorelin. Der klinische Benefit von Degarelix verglichen mit Leuprorelin plus Anti-Androgen in der Initialphase der Behandlung wurde nicht gezeigt.

Testosteron-Reversibilität

In einer Studie, die Patienten mit steigendem PSA nach lokalisierter Behandlung (vor allem radikale Prostatektomie und Bestrahlung) einschloss, wurde FIRMAGON sieben Monate verabreicht, gefolgt von einem 7-monatigen Überwachungszeitraum. Nach Beendigung der Behandlung betrug die Zeit bis zur Testosteronrestitution ($>0,5$ ng/ml, über Kastrationsniveau) im Median 112 Tage (gezählt ab Beginn der Überwachungsperiode, d.h. 28 Tage nach der letzten Injektion) und bis zur Erreichung eines Testosteronwertes von $>1,5$ ng/ml (über der Untergrenze des Normbereiches) 168 Tage.

Langzeitwirkung:

Ein erfolgreiches Ansprechen in der Studie war definiert als Erreichen einer medikamentösen Kastration an Tag 28 und Erhaltung bis Tag 364, wobei keine Testosteronkonzentration größer als 0,5 ng/ml war.

Tabelle 3: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines Testosteronspiegels $\leq 0,5$ ng/ml von Tag 28 bis Tag 364.

	Degarelix 240 mg/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Anzahl der Responder	202	194
Ansprechrate (Konfidenzintervalle)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Kaplan-Meier-Berechnung innerhalb der Gruppe

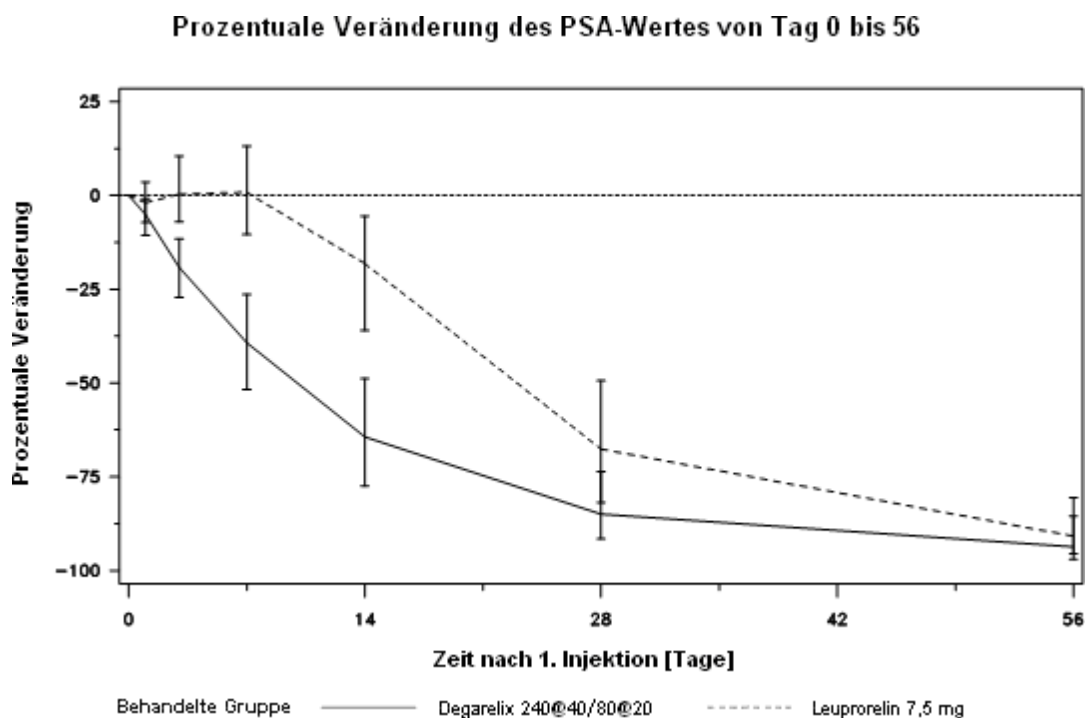
Erreichen einer Reduktion des Prostata-spezifischen Antigens (PSA):

Die Tumorgroße wurde während des klinischen Studienprogramms nicht direkt gemessen. Eine 95% Reduktion des medianen PSA nach 12 Monaten Degarelix zeigte jedoch indirekt ein günstiges Tumorsprechen.

Der mediane PSA-Wert in der Studie vor Behandlungsbeginn betrug:

- für die Degarelix 240 mg/80 mg Gruppe 19,8 ng/ml (interquartiler Bereich: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- für die Leuprorelin 7,5 mg Gruppe 17,4 ng/ml (interquartiler Bereich: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung des PSA-Wertes für beide Gruppen von Baseline bis Tag 56 (Median mit interquartilen Bereichen).



Diese Differenz war bei der präspezifizierten Analyse an Tag 14 und Tag 28 statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die PSA-Spiegel sind nach zwei Wochen Gabe von Degarelix um 64% gesunken, nach einem Monat um 85%, nach drei Monaten um 95% und blieben während der einjährigen Behandlung anhaltend unterdrückt (ca. 97%).

Von Tag 56 bis Tag 364 gab es hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Degarelix und der Vergleichssubstanz.

Wirkung auf das Prostatavolumen, krankheitsbezogene Mortalität und erhöhtes krankheitsfreies Überleben

Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit lokal begrenztem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine neoadjuvante Androgendeprivationstherapie vor Strahlentherapie die Reduktion des Prostatavolumens beeinflusst, die krankheitsbezogene Mortalität reduziert und das krankheitsfreie Überleben erhöht (RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02, and Mason M et al. Clinical Oncology 2013)

In einer randomisierten, aktiv kontrollierten, open-label Studie im Paralleldesign bei 244 Männern mit Prostatakrebs (nach UICC) mit TNM-Kategorie T2 (b oder c)/T3/T4, N0, M0, Gleason-Score > 7 oder Prostata-spezifischem Antigen > 10 ng/ml und einem totalen Prostatavolumen > 30 . erfolgte eine 3-monatige Behandlung mit Degarelix (240/80 mg – Dosierungsschema) und führte zu einer 37%igen Reduktion des Prostatavolumens, gemessen mit transrektalem Ultraschall (TRUS) bei Patienten, die vor einer Bestrahlung eine Hormontherapie erhalten haben und bei Patienten, bei denen eine medikamentöse Kastration durchgeführt wurde. Die Reduktion des Prostatavolumens entsprach der von Goserelin plus Antiandrogen zur Flare up- Prophylaxe (Mason M et al. Clinical Oncology 2013).

Kombination mit Strahlentherapie

Der Nachweis der Wirksamkeit von Degarelix in Kombination mit einer Strahlentherapie basiert auf einem indirekten Vergleich mit den Wirksamkeitsdaten der LHRH-Agonisten unter Verwendung der Surrogatendpunkte für die klinische Wirksamkeit; Testosteronsuppression und PSA-Reduktion zeigen eine Nichtunterlegenheit gegenüber den LHRH-Agonisten und belegen die Wirksamkeit somit indirekt.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wurde in einigen randomisierten, klinischen Langzeitstudien der Vorteil einer Androgendeprivationstherapie (ADT) in Kombination mit Strahlentherapie (RT) im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbracht (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

Klinische Daten aus einer Phase-III-Studie (EORTC 22961) mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c-T4 und einigen Patienten mit T1c bis T2b mit pathologisch bestätigtem regionalen Lymphknotenbefall) weisen darauf hin, dass nach einer Strahlentherapie eine Langzeitbehandlung (3 Jahre) der Kurzzeitbehandlung (6 Monate) vorzuziehen ist. Die Gesamtmortalität nach 5 Jahren betrug bei der kurzzeitigen Hormonbehandlung 19 % gegenüber 15,2 % bei der langfristigen Hormonbehandlung, mit einem relativen Risiko von 1,42 (oberes Limit einseitiges 95,71 % KI=1,79; und zweiseitiges 95,71 % KI= [1,09; 1,85], $p=0,65$ für Nichtunterlegenheit und $p=0,0082$ für einen post-hoc-Test zum Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen). Die Prostatakrebs-spezifische 5-Jahres-Mortalität in der kurzzeitigen bzw. der langfristigen Hormonbehandlung betrug 4,78 % bzw. 3,2 %, mit einem relativen Risiko von 1,71 (95% CI= [1,14 bis 2,57], $p=0,002$).

Die empfohlene Dauer der Androgendeprivationstherapie in medizinischen Leitlinien für T3-T4-Patienten, die bestrahlt werden, liegt bei 2 bis 3 Jahren.

Die Evidenz für die Indikation des lokal begrenzten Hochrisiko-Prostatakarzinoms basiert auf publizierten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga. Klinische Daten aus fünf publizierten Studien wurden analysiert ((EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 and D'Amico et al., JAMA 2004), die alle einen Vorteil für die Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigten.

Eine klare Differenzierung der entsprechenden Studienpopulationen für die Indikationen lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokal begrenztes Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den publizierten Studien nicht möglich.

Wirkung auf das QT/QTc-Intervall

In der konfirmatorischen Studie zum Vergleich von FIRMAGON und Leuprorelin wurden regelmäßige EKG-Kontrollen durchgeführt. Bei beiden Therapien zeigten sich bei ungefähr 20% der Patienten QT/QTc-Intervalle über 450 ms. Die mediane Veränderung von Baseline bis zum Ende der Studie betrug für FIRMAGON 12,0 ms und für Leuprorelin 16,7 ms.

Anti-Degarelix-Antikörper

Nach einjähriger Behandlung mit FIRMAGON war bei 10% der Patienten eine Anti-Degarelix-Antikörperbildung zu beobachten, nach FIRMAGON-Behandlung bis zu 5,5 Jahren waren es 29% der Patienten. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Wirksamkeit oder Sicherheit der FIRMAGON-Therapie nach einer Behandlung von bis zu 5,5 Jahren durch die Antikörperbildung beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische-Arzneimittel-Agentur hat für FIRMAGON eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe von 240 mg Degarelix bei Prostatakrebspatienten in einer Konzentration von 40 mg/ml in der Pivotalstudie CS21 war die $AUC_{0-28 \text{ Tage}}$ 635 (602-668) Tag ng/ml; die $C_{\max}$ war 66,0 (61,0-71,0) ng/ml zum Zeitpunkt $T_{\max}$ nach 40 (37-42) Stunden. Die mittleren Talspiegel waren ungefähr 11-12 ng/ml nach der Anfangsdosis und 11-16 ng/ml nach der Erhaltungsdosis von 80 mg bei einer Konzentration von 20 mg/ml. Nach Erreichen von $C_{\max}$ verringert sich die Plasmakonzentration von Degarelix biphasisch mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 29 Tagen für die Erhaltungsdosis. Die lange Halbwertszeit nach subkutaner Gabe ist die Folge einer sehr langsamen Freisetzung von Degarelix aus dem Depot an der bzw. den Injektionsstellen. Das pharmakokinetische Verhalten des Arzneimittels wird durch die Konzentration der Injektionslösung beeinflusst. So tendieren $C_{\max}$ und die Bioverfügbarkeit dazu, mit zunehmender Konzentration zu sinken, während die Halbwertszeit zunimmt. Daher sollte ausschließlich die empfohlene Dosierung verwendet werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei gesunden älteren Männern beträgt ungefähr 1 l/kg. Die Plasmaproteinbindung wird auf ungefähr 90% geschätzt.

Biotransformation

Degarelix unterliegt dem normalen Peptidabbau im hepatobiliären System und wird hauptsächlich über Peptidfragmente mit den Fäces eliminiert. Nach subkutaner Gabe wurden in Plasma-Proben keine signifikanten Metaboliten gefunden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Degarelix kein Substrat für das humane CYP450-System ist.

Elimination

Bei gesunden Männern werden ungefähr 20-30% einer einzelnen intravenös gegebenen Dosis mit dem Urin ausgeschieden, so dass vermutlich 70-80% der Eliminierung über das hepatobiliäre System erfolgt. Bei gesunden älteren Männern betrug die Clearance von Degarelix bei einzelner intravenöser Gabe (0,864-49,4 µg/kg) 35-50 ml/h/kg.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Nur ungefähr 20-30% einer gegebenen Dosis Degarelix werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten aus der konfirmatorischen Phase-III-Studie zeigte, dass die Degarelix-Clearance bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer eingeschränkter Nierenfunktion um ungefähr 23% reduziert ist; aus diesem Grund wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, da bei dieser Patientengruppe nur wenige Daten vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit Degarelix bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden im Vergleich zu gesunden Probanden keine Anzeichen einer erhöhten Exposition festgestellt. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung geboten, da keine Studien in dieser Patientengruppe durchgeführt wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten, dass Degarelix bei männlichen Tieren zu Infertilität führt. Dieser Effekt, der durch die pharmakologische Wirkung von Degarelix verursacht wird, war reversibel.

In Reproduktionstoxizitätsstudien an weiblichen Tieren zeigte Degarelix die aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften zu erwartenden Befunde. Die Substanz bewirkte eine dosisabhängige Verlängerung der Zeit bis zur Paarung und bis zur Trächtigkeit, eine verminderte Anzahl von Gelbkörpern und eine erhöhte Anzahl von Prä- und Postimplantationsverlusten, Aborten, frühembryonalen/fetalen Verlusten, Frühgeburten sowie eine längere Geburtsdauer.

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Anwendung, zur Genotoxizität und zur Karzinogenität zeigten kein besonderes Risiko für den Menschen. Sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien ergaben keinen Hinweis auf eine QT-Verlängerung.

In akuten, subakuten und chronischen Toxizitätsstudien an Ratten und Affen wurde nach subkutaner Gabe von Degarelix keine Zielorgantoxizität festgestellt. Bei subkutaner Gabe von Degarelix in hohen Dosen wurde an Tieren eine lokale Reizung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Mannitol (E421)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde für 2 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Form der Zubereitung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Für den Fall, dass es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflasche aus Glasart Typ I mit Brombutyl-Gummistopfen und Flip-off-Kappe mit 80 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Fertigspritze aus Glasart Typ I mit Elastomer-Kolbenstopfen, Kappe und Markierungslinie bei 4 ml mit 4,2 ml Lösungsmittel.

Kolbenstange.

Durchstechflaschen-Adapter.

Injektionsnadel (25G 0,5 x 25 mm).

FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Durchstechflaschen aus Glasart Typ I mit Brombutyl-Gummistopfen und Flip-off-Kappe mit je 120 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Fertigspritzen aus Glasart Typ I mit Elastomer-Kolbenstopfen, Kappe und Markierungslinie bei 3 ml mit je 3 ml Lösungsmittel.

Kolbenstangen.

Durchstechflaschen-Adapter.

Injektionsnadeln (25G 0,5 x 25 mm).

Packungsgrößen

FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1er-Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Kolbenstange, 1 Durchstechflaschen-Adapter und 1 Nadel.

3er-Packung mit 3 Durchstechflaschen mit Pulver, 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 3 Kolbenstangen, 3 Durchstechflaschen-Adapter und 3 Nadeln.

FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Packung enthält 2 Pulver-Durchstechflaschen, 2 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 2 Kolbenstangen, 2 Durchstechflaschen-Adapter und 2 Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

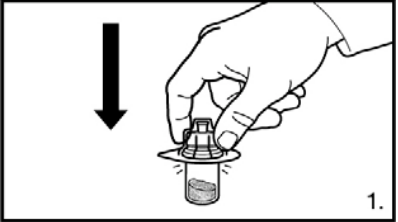
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

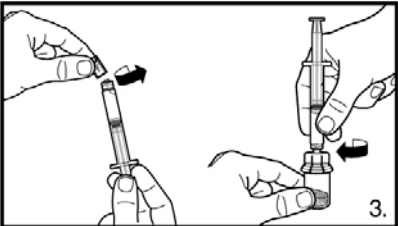
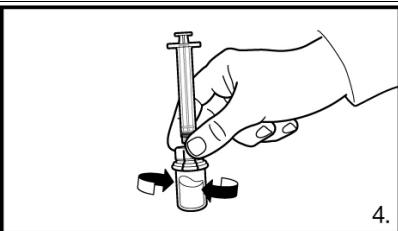
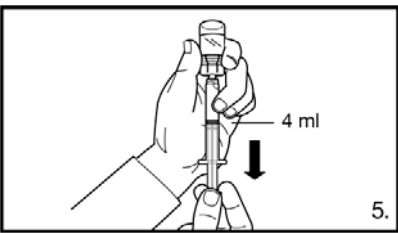
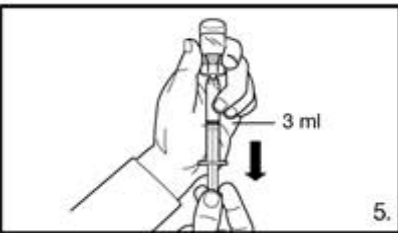
Die Anweisungen zur Rekonstitution sind sorgfältig zu beachten.

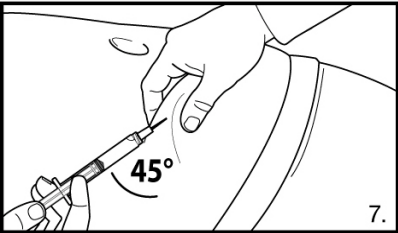
Die Gabe von anderen Konzentrationen wird nicht empfohlen, da die Bildung des Geldepots durch die Konzentration beeinflusst wird. Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare Flüssigkeit frei von nicht gelösten Partikeln sein.

HINWEIS: DIE DURCHSTECHFLASCHEN NICHT SCHÜTTELN

Die Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Vorbereitung der subkutanen Injektion.

	1. Die Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters entfernen. Den Adapter auf die Pulver-Durchstechflasche stecken. Hierzu den Adapter herunterdrücken, bis der Dorn den Gummistopfen durchdringt und der Adapter einrastet.
2. Fertigspritze vorbereiten durch Befestigung der Kolbenstange.	

	3. Die Kappe von der Fertigspritze entfernen. Die Spritze auf den Adapter der Pulver-Durchstechflasche schrauben. Das Lösungsmittel vollständig in die Pulver-Durchstechflasche überführen.
	4. Die Spritze auf dem Adapter lassen und die Flasche sehr behutsam schwenken, bis die Flüssigkeit klar und frei von nicht gelöstem Pulver oder Partikeln ist. Falls Pulver oberhalb der Flüssigkeit an der Durchstechflasche hängen geblieben ist, kann die Durchstechflasche leicht geneigt werden. NICHT SCHÜTTELN, UM SCHAUMBILDUNG ZU VERMEIDEN. Ein Ring von kleinen Luftblasen an der Oberfläche der Flüssigkeit ist akzeptabel. Die Rekonstitution dauert normalerweise wenige Minuten, kann aber in einigen Fällen bis zu 15 Minuten dauern.
 	5. Die Durchstechflasche umdrehen und die Lösung bis zur Markierungslinie in die Spritze aufziehen. Es muss sichergestellt sein, dass die exakte Menge aufgezogen wird und keine Luftblasen mehr vorhanden sind. <u>FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Aufziehen bis zur Markierung bei 4 ml.</u> <u>FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Aufziehen bis zur Markierung bei 3 ml.</u>
6. Die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter entfernen und die Nadel für die tiefe subkutane Injektion auf die Spritze stecken.	

	7. Injizieren Sie tief subkutan: Drücken Sie die Bauchhaut zusammen, heben Sie das subkutane Gewebe an, und stechen Sie die Nadel in einem Winkel von mindestens 45 Grad tief ein. <u>FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: 4 ml FIRMAGON 80 mg</u> langsam, unmittelbar nach Rekonstitution spritzen. <u>FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: 3 ml FIRMAGON 120 mg</u> langsam, unmittelbar nach Rekonstitution spritzen.
	8. Injektionen nicht an Stellen durchführen, an denen der Patient Druck ausgesetzt ist, z. B. in der Nähe des Hosenbundes oder des Gürtels oder in Rippennähe. Nicht direkt in eine Vene spritzen. Den Spritzenkolben behutsam zurückziehen und überprüfen, ob Blut aspiriert wurde. Falls in der Spritze Blut erscheint, ist das Arzneimittel nicht mehr zu verwenden. Den Vorgang abbrechen und Spritze und Nadel verwerfen (eine neue Dosis für den Patienten vorbereiten).
	9. <u>FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</u> Die Rekonstitution für die zweite Dosis wiederholen. Eine andere Injektionsstelle wählen und ebenfalls 3 ml spritzen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

EU/1/08/504/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17/02/2009

Datum der letzten Verlängerung: 13/11/2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.