

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

Folleto profesional

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FIRMAGON 80 mg polvo y disolvente para solución inyectable
FIRMAGON 120 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 80 mg de degarelix (como acetato). Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 20 mg de degarelix.

Cada vial contiene 120 mg de degarelix (como acetato). Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 40 mg de degarelix.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: Polvo blanco a blanquecino.

Disolvente: Solución clara e incolora.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FIRMAGON es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

~~FIRMAGON es un bloqueador del receptor de la GnRH indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, en quienes se justifica la privación de andrógenos. Esto incluye a los pacientes con PSA en aumento, después de haber sido sometidos a prostatectomía o radioterapia.~~

4.2 Posología y método de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

Posología

Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento-administración mensual
240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas de 120 mg cada una.	80 mg administrados en una inyección subcutánea.

La primera dosis de mantenimiento debe administrarse un mes después de la dosis inicial.

El efecto terapéutico de degarelix deberá ser monitoreado mediante parámetros clínicos y los niveles plasmáticos de antígeno prostático específico (PSA). En ensayos clínicos se ha demostrado que la supresión de testosterona (T) sucede inmediatamente después de la administración de la dosis de inicio, de tal manera que un 96% de los pacientes presentan niveles de testosterona séricos similares a los obtenidos mediante castración médica ($T \leq 0.5$ ng/ml) a los tres días y un 100% un mes después de la administración. El tratamiento a largo plazo con la dosis de mantenimiento hasta un año, muestra que el 97 % de los pacientes mantienen la supresión de los niveles de testosterona ($T \leq 0.5$ ng/ml).

En el caso de que aparezca una respuesta subóptima en los pacientes, se confirmará que los niveles plasmáticos de testosterona continúan estando en niveles de supresión.

Debido que FIRMAGON no produce picos de testosterona, no es necesario añadir antiandrógenos como protección contra éstos al inicio del tratamiento.

Método de administración

FIRMAGON es únicamente para uso subcutáneo, no administrar por vía intravenosa.

FIRMAGON se administra como una inyección subcutánea en la región abdominal. Como con otros fármacos administrados por inyección subcutánea, el lugar de la inyección debe variar periódicamente. Las inyecciones deben administrarse en las zonas donde el paciente no esté expuesto a presión, por ejemplo, alrededor del cinturón o de la cintura o cerca de las costillas.

FIRMAGON se suministra en forma de polvo para reconstituirse con agua para inyección.

El procedimiento de reconstitución debe ser cuidadosamente seguido, consulte las instrucciones en la Sección 6.6.

No se recomienda la administración de otras concentraciones. La solución reconstituida debe ser un líquido transparente, libre de materia no disuelta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos pacientes que presenten un cuadro de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada (ver sección 5.2). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución.

No hay alguna indicación aplicable para FIRMAGON en mujeres, niños y adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

FIRMAGON no está indicado en mujeres ni en pacientes pediátricos. Además, debido a sus efectos farmacológicos FIRMAGON puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el intervalo QT/QTc

El tratamiento prologando de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. (Ver Farmacología clínica, farmacodinámica). Los médicos deben considerar si los beneficios de una terapia de privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores base de QTc >450 mseg. (por ejemplo, la prolongación QT congénita) y en los pacientes que tomaban medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Un minucioso estudio de QT en hombres sanos mostró que no hubo un efecto intrínseco de degarelix en el intervalo QT / QTc.

Vía de administración

FIRMAGON es sólo para la administración subcutánea y no debe ser administrado por vía intravenosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales para investigar la interacción fármaco-fármaco.

Degarelix no es un sustrato para el sistema CYP450 humano y no se ha demostrado que induzca o inhiba el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5 en gran medida in-vitro. *Además, degarelix no interactúa con ninguno de los relevantes transportadores de medicamentos de absorción y evacuación analizados.* Por lo tanto, interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármaco-fármaco son poco probables.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

FIRMAGON no puede ser usado en mujeres embarazadas, ver Sección 4.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No han sido realizados estudios sobre los efectos de FIRMAGON sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron más frecuentemente durante el tratamiento con FIRMAGON en el ensayo confirmatorio de fase 3 se debieron a los efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona, incluyendo sofocos y aumento de peso (registrado, respectivamente, en un 25% y un 7%, de los pacientes que recibieron tratamiento durante un año), o efectos adversos en el lugar de inyección.

Los efectos adversos reportados en el lugar de la inyección fueron fundamentalmente dolor y eritema, reportadas en un 28% y 17% de los pacientes, respectivamente; de forma menos frecuente se reportó edema (6%), induración (4%) y nódulos (3%). Estas reacciones ocurrieron principalmente tras la administración de la dosis de inicio, mientras que para el tratamiento de mantenimiento la incidencia de estas reacciones por cada 100 inyecciones fue: 3 para el dolor y <1 por eritema, edema, nódulo e induración. Las reacciones reportadas fueron en su mayoría transitorias, de intensidad de leve a moderada y que produjeron muy pocos abandonos (<1%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

Reacciones graves en el lugar de la inyección fueron muy raras, tales como la infección del sitio de inyección, absceso en el sitio de inyección o necrosis en el sitio de inyección que podría requerir tratamiento quirúrgico /drenaje quirúrgico.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución de hemoglobina
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Pérdida de libido
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza	
Trastornos vasculares	Sofocamiento*		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, estreñimiento	Diarrea
Trastornos hepatobiliares		Incremento de Transaminasas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudor nocturno	Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.			Disfunción eréctil, atrofia testicular, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones adversas en el sitio de inyección	Escalofríos, fiebre, astenia, fatiga	Enfermedad tipo influenza

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

Investigaciones		Aumento de peso*	
-----------------	--	------------------	--

*Consecuencia fisiológica de la supresión de la testosterona.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, urticaria y angioedema, han sido raramente reportadas tras la comercialización con FIRMAGON.

Cambios en la densidad ósea:

Se ha descrito en la literatura médica una disminución de la densidad ósea en varones orquiectomizados o en pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Esto permite anticipar que el tratamiento prolongado de supresión androgénica produce cambios en la densidad ósea.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica de los efectos causados por una sobredosis aguda de FIRMAGON. En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente y administrar tratamiento de soporte, si fuese necesario.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, Otros antagonistas hormonales y agentes relacionados, código ATC: L02BX02.

Mecanismo de acción

Degarelix es un antagonista selectivo del receptor de la GnRH (bloqueador) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, y en consecuencia, de la testosterona (T). El cáncer de próstata es sensible a la privación de testosterona, un principio fundamental en el tratamiento de cáncer de próstata hormono-sensible. A diferencia de los agonistas de GnRH, los receptores bloqueadores selectivos de GnRH no inducen un aumento de la hormona luteinizante (LH) con la subsecuente aparición de picos de testosterona/estimulación del crecimiento tumoral y un posible cuadro de síntomas al inicio del tratamiento.

Una dosis única de 240 mg de FIRMAGON, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce una rápida disminución en las concentraciones de (LH), de la hormona folículoestimulante (FSH) y, consecuentemente, de la testosterona. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

concentración plasmática de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de un modo similar a la testosterona.

FIRMAGON es eficaz en el alcance y en el mantenimiento de la supresión de testosterona en niveles inferiores de la castración química de 0.5 ng/ml. En el 97 % de los pacientes, la dosis mensual de mantenimiento de 80 mg resultó en una supresión continua de testosterona durante al menos un año. La mediana de los niveles de testosterona tras un año de tratamiento fue de 0.087 ng/mL (rango intercuartílico 0.06-0.15) N=167.

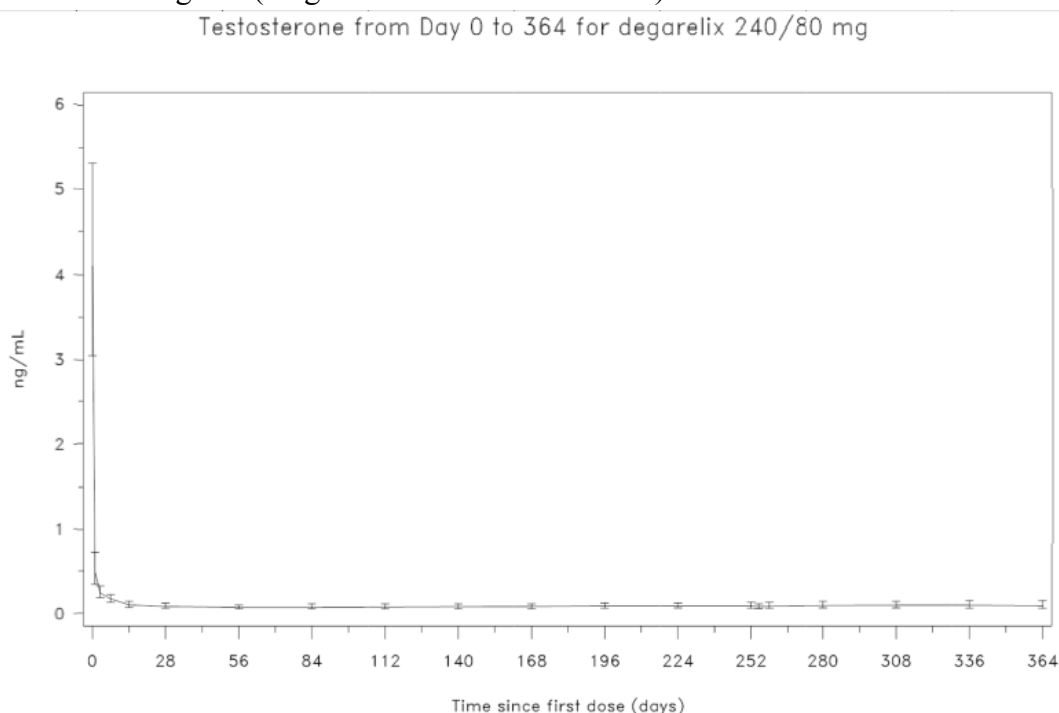


Figura 1. Los niveles plasmáticos de testosterona del día 0 al 364 para degarelix 240 mg / 80 mg (mediana con rangos intercuartiles)

Resultados del ensayo confirmatorio de Fase 3

Se evaluó la eficacia y la seguridad de FIRMAGON en un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlados con un comparador activo. El ensayo evaluó la eficacia y seguridad de FIRMAGON en un mes de regímenes posológicos, con una dosis de inicio de 240 mg (40 mg/mL) seguido de dosis mensuales de 160 mg (40 mg/mL) u 80 mg (20 mg/mL) s.c., comparando con 7.5 mg de leuporelina i.m. en pacientes con cáncer prostático que requerirían tratamiento de deprivación androgénica. Un total de 620 pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento.

De los pacientes aleatorizados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

- El 31% presentaba cáncer de próstata localizado.
- Un 29% tenía cáncer de próstata localmente avanzado.
- El 20% con cáncer de próstata metastásico.
- En un 7% se desconocía el estado metastásico.
- A un 13% se les había practicado cirugía con intención curativa o radiación y presentaban aumento del PSA

Las características demográficas fueron similares en ambos brazos. El objetivo principal fue demostrar que FIRMAGON es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la supresión de la testosterona a valores inferiores a 0.5 ng/mL, durante 12 meses de tratamiento. En total 504 (81%) de los pacientes completaron el estudio. En el grupo de tratamiento de degarelix 240/80mg, 41(20%) de los pacientes, y el grupo de tratamiento de leuporelin 32 (16%) de los pacientes abandonaron el estudio.

Supresión de la testosterona sérica (T) ≤ 0.5 ng/mL:

FIRMAGON es eficaz en la inducción de una supresión rápida de testosterona, ver Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes con supresión inducida $T \leq 0.5$ ng/ml tras el inicio del tratamiento

Tiempo	FIRMAGON 240/80 mg s.c.	Leuporelina 7.5 mg i.m.
Día 1	52%	0%
Día 3	96%	0%
Día 7	99%	1%
Día 14	100%	18%
Día 28	100%	100%

Prevención en la aparición de picos de testosterona:

Ninguno de los pacientes tratados con FIRMAGON experimentaron un pico en el nivel de testosterona; hubo una disminución media del nivel de testosterona del 94% en el día 3.

La mayor parte de los pacientes tratados con leuporelina tuvieron un pico de testosterona; con un incremento medio del 65% en el nivel de testosterona en el día 3. El pico se definió como testosterona excediendo la línea base por $\geq 15\%$ dentro de las primeras 2 semanas. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

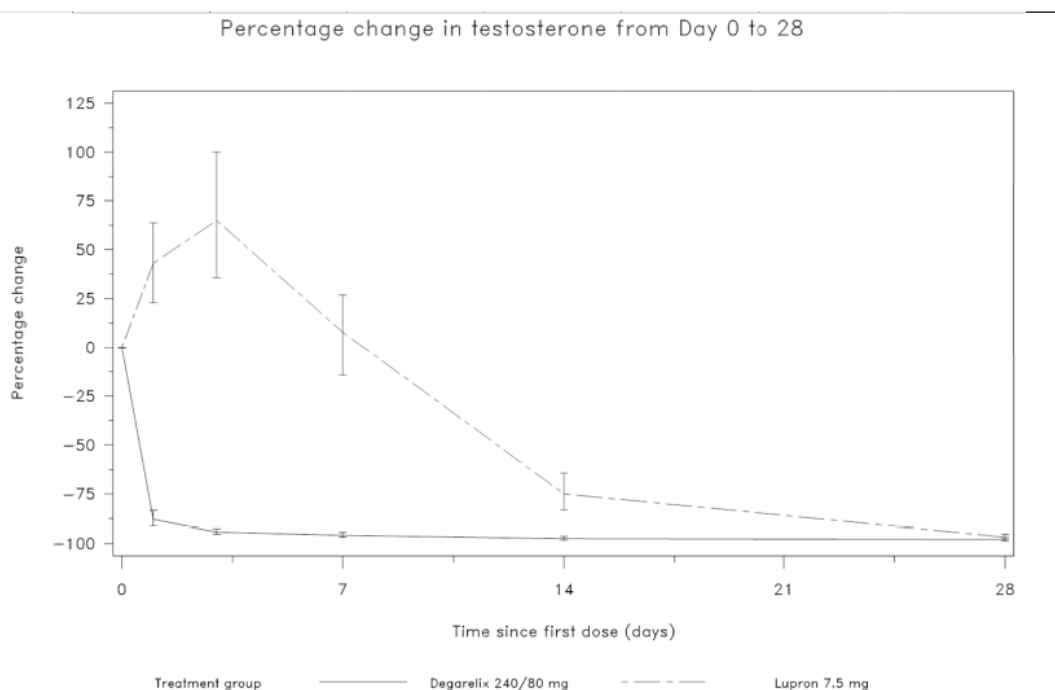


Figura 2. Variación porcentual de la testosterona de la línea de base por el grupo de tratamiento hasta el día 28 (mediana con rangos intercuartiles)

Reversibilidad de la testosterona

En un estudio que involucró pacientes con aumento de PSA después de la terapia localizada (principalmente prostatectomía radical y radiación) se les administró FIRMAGON por siete meses seguidos de un periodo de monitoreo de siete meses. El tiempo promedio de recuperación de la testosterona (>0.5 ng/mL, por encima del nivel de castración) después de la discontinuación del tratamiento fue de 112 días (contados desde el inicio del periodo de monitoreo, es decir, 28 días después de la última inyección). El tiempo promedio hacia una testosterona >1.5 ng/mL (por encima del límite inferior del rango normal) fue de 168 días.

Efectos a largo plazo

En el ensayo se definió la respuesta satisfactoria como la inducción de la castración química obtenida al día 28 y mantenida hasta el día 364 sin que la concentración de testosterona superara los 0,5 ng/mL.

Tabla 3: Probabilidad acumulada de valores de testosterona ≤ 0.5 ng/mL entre el día 28 y el 364.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

	FIRMAGON 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7.5 mg N=201
No. de pacientes respondedores	202	194
Tasa de respuesta (intervalos de confianza)*	97.2% (93.5; 98.8%)	96.4% (92.5; 98.2%)

*Estimaciones de Kaplan-Meier en cada grupo.

Inducción de la supresión del antígeno prostático específico (PSA):

Durante la realización del ensayo clínico, no se midió directamente la dimensión del tumor, pero se produjo una mejora indirecta en la respuesta del tumor, observada por una reducción del 95% en la mediana de los valores de PSA tras 12 meses de tratamiento con FIRMAGON. La mediana de los valores de PSA a nivel basal fue:

- En el grupo tratado con FIRMAGON 19.8 ng/mL (rango intercuartílico: P25 9.4 ng/mL, P75 46.4 ng/mL).
- En el grupo tratado con 7.5 mg de leuprorelina: 17.4 ng/mL (rango intercuartílico: P25 8.4 ng/mL, P75 56.5 ng/mL).

Percentage change in PSA from Day 0 to 56

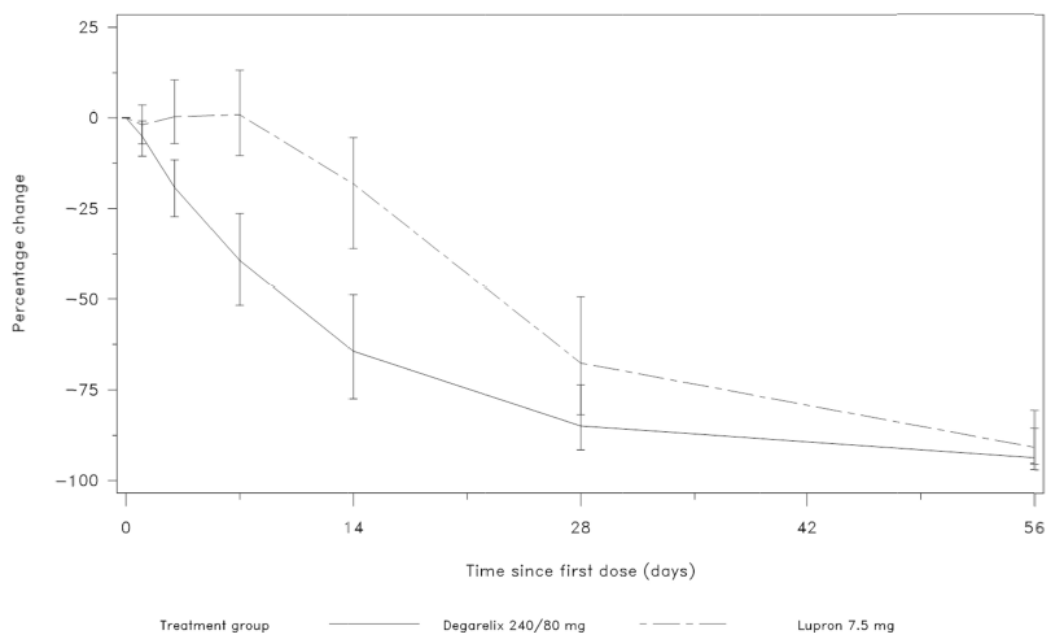


Figura 3. Variación porcentual de PSA desde la línea de base por grupo de tratamiento hasta el día 56 (mediana con rangos intercuartiles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para los análisis programados en los días 14 y 28.

Los niveles de antígeno prostático específico (PSA) disminuyeron en un 64% dos semanas después de la administración de FIRMAGON, en un 85% transcurrido un mes, en un 95% a los tres meses, y se mantuvieron en niveles de supresión (aproximadamente un 97%) a lo largo del año que duró el tratamiento.

Desde el día 56 al 364 no hubo diferencias significativas entre FIRMAGON y el comparador en el porcentaje de cambio con respecto al nivel basal.

Efecto en el volumen de la próstata

Tres meses de terapia con degarelix (régimen de dosificación de 240/80 mg) resultó en una reducción del 37% en el volumen de la próstata de acuerdo a lo medido por la ecografía transrectal (TRUS) en pacientes que requieren terapia hormonal previo a la radioterapia y en pacientes que son candidatos a la castración médica. La reducción del volumen de la próstata fue similar a la conseguida con la goserelina más protección con anti-andrógenos.

Efecto en los intervalos QT/QTc

En el ensayo confirmatorio que comparó FIRMAGON con leuprorelina, se realizaron frecuentes electrocardiogramas. Ambas terapias mostraron que los intervalos QT/QTc excedían de 450 ms en aproximadamente el 20% de los pacientes. Desde el inicio hasta el final del estudio, la mediana de los cambios para FIRMAGON fue de 12.3 ms (3.2%) y para leuprorelina fue de 16.7 ms (3.5%). Un estudio a fondo de QT mostró que no hubo un efecto intrínseco de degarelix sobre el intervalo QT/QTc. La falta de efecto intrínseco de degarelix en la repolarización cardíaca (QTcF), la frecuencia cardíaca, la conducción AV, la despolarización cardíaca, o la morfología de la onda T o U se confirmó en hombres sanos (N= 80) recibiendo una infusión i.v. de degarelix durante 60 min, alcanzando una Cmax media de 222 ng/mL, aprox. 3-4 veces la Cmax obtenida durante el tratamiento del cáncer de próstata.

Anticuerpos anti-degarelix

Se ha observado la formación de anticuerpos anti-degarelix en el 10% de los pacientes tratados con FIRMAGON durante un año, y el 29% de los pacientes después del tratamiento con FIRMAGON de hasta 5.5 años. No hay indicios de que este hecho comprometa la eficacia o la seguridad del tratamiento con FIRMAGON tras 5.5 años de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La concentración de la solución inyectada influye fuertemente en el comportamiento farmacocinético. Por lo tanto, no se debe utilizar ninguna otra concentración de la dosis de la recomendada.

Absorción

FIRMAGON forma un depósito después de la administración subcutánea, del cual degarelix es liberado a la circulación. Los resultados farmacocinéticos pertinentes de FIRMAGON evaluados en pacientes con cáncer de próstata se resumen en la Tabla 4. La mediana de las concentraciones mínimas degarelix en la fase de mantenimiento con 80 mg a una concentración de 20 mg/mL fue de 10.9 ng/mL.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos después de la administración subcutánea de FIRMAGON 240 mg a una concentración de 40 mg/mL

Parámetro farmacocinético	FIRMAGON 240mg
C _{max} (ng/mL)	53.4
T _{max} (días)	1.4
T _{1/2} (días)	43
AUC(día·ng/mL)	1240

Tras la administración subcutánea de 240 mg de FIRMAGON a una concentración de 40 mg/mL en pacientes con cáncer de próstata, degarelix es eliminado de forma bifásica, con una semivida terminal media de aproximadamente 43 días para la dosis inicial de 240 mg (40 mg/mL) y 28 días para la dosis de mantenimiento de 80 mg (20 mg/mL). La prolongada semivida que se observa tras la administración subcutánea es consecuencia de la liberación muy lenta de degarelix desde el reservorio de FIRMAGON que se forma en el/los lugar/es de la inyección. El comportamiento farmacocinético del medicamento se ve influenciado por su concentración en la solución inyectable.

Distribución

El volumen de distribución en hombres adultos sanos es de aproximadamente 1 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 90%.

Metabolismo

Degarelix sufre una degradación peptídica común por el sistema hepatobiliar, siendo eliminado principalmente en las heces en forma de fragmentos peptídicos. Tras la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

administración subcutánea no se detectaron metabolitos relevantes en muestras obtenidas de plasma. Estudios in vitro muestran que degarelix no es sustrato para el sistema CYP450 humano.

Eliminación

En varones sanos, aproximadamente el 20-30% de una dosis de degarelix se elimina por vía renal, lo que sugiere que un 70-80% se elimina por vía hepatobiliar. El aclaramiento en pacientes de edad avanzada sanos fue de 35-50 mL/h/kg.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Únicamente cerca de un 20-30% de la dosis administrada de degarelix se excreta inalterada por vía renal. Un análisis farmacocinético poblacional de los datos procedentes del ensayo confirmatorio de Fase 3 mostró que el aclaramiento de degarelix en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal leve o moderada disminuye en aproximadamente un 20-30%, por lo que no se recomienda realizar un ajuste de la dosis en estos pacientes. Existen pocos datos en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo tanto se recomienda utilizarse con precaución en esta categoría de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se ha realizado un estudio farmacocinético con degarelix en pacientes que presentaban insuficiencia hepática leve o moderada. En estos pacientes, no se detectaron signos de aumento de la exposición, comparando con individuos sanos.

No se observaron cambios en las pruebas de función hepática 24 horas después de la dosis en comparación con la línea de base en pacientes con insuficiencia hepática. El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se ha estudiado el uso, por lo que debe utilizarse con precaución en este grupo de población.

Ancianos:

La prueba realizada en la población de pacientes en el programa clínico fue típico del objetivo previsto para la población de pacientes con cáncer de próstata. La media de edad fue de 74 años (rango 47-98 años).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de reproducción en animales muestran que degarelix causa esterilidad en los animales macho. Esto se debe al efecto farmacológico; y este efecto es reversible.

Estudios de toxicidad reproductiva con degarelix en animales hembra revelaron datos esperados de sus propiedades farmacológicas. Se produjo una prolongación dosis-dependiente del tiempo de apareamiento y de la gestación, una reducción en el número de cuerpos lúteos y un aumento de las pérdidas producidas tanto en la fase previa como posterior a la implantación, incremento en el número de abortos, un incremento del número de muertes embrionarias/fetales prematuras, un incremento en el número de partos prematuros y en la duración del parto.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

No se ha observado toxicidad específica en órganos en los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica realizados en ratas y monos tras la administración subcutánea de degarelix. Se observó irritación local debida al medicamento cuando se administran altas dosis de degarelix por vía subcutánea en animales.

Degarelix no mostró potencial mutagénico.

6 DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Polvo: Manitol, E421

Solvente: Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Vida útil

3 años

Después de la reconstitución (ver sección 6.6) el producto debe inyectarse inmediatamente. La estabilidad física y química de la suspensión reconstituida en uso se ha demostrado para

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

2 horas después de la adición del disolvente. Desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido, el producto debe administrarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido de envase120mg

Viales de vidrio (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio con cápsula tipo flip-off que contienen 120 mg de polvo para solución inyectable.

Jeringas prellenadas de vidrio (tipo I) con émbolo de goma de elastómero, tapón de la jeringa y línea marcando 3 ml, conteniendo 3 ml de disolvente.

Vástagos del embolo.

Adaptadores del vial.

Agujas para inyección (25G 0.5 x 25 mm).

80mg

1 vial de vidrio (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio con cápsula tipo flip-off que contienen 80 mg de polvo para solución inyectable.

1 jeringa prellenada de vidrio (tipo I) con embolo de goma de elastómero, tapón de la jeringa y línea marcando 4 ml conteniendo 4.2 ml de disolvente.

Vástago del embolo.

Adaptador del vial.

Aguja para inyección (25G 0.5 x 25 mm).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Las instrucciones para la reconstitución deben seguirse estrictamente.

No se recomienda la administración de otras concentraciones debido a que la formación del depósito de gel está influenciada por la concentración. La solución reconstituida debe ser un líquido transparente, libre de materia no disuelta.

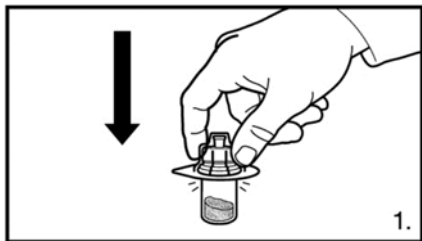
NOTA:

- **LOS VIALES NO DEBEN AGITARSE.**

120mg

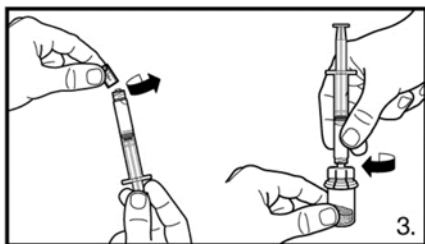
El empaque contiene dos viales de polvo y dos jeringas prellenadas con disolvente que deben ser preparadas para inyección subcutánea. Por lo tanto, el procedimiento descrito a continuación necesita ser repetido una segunda ocasión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

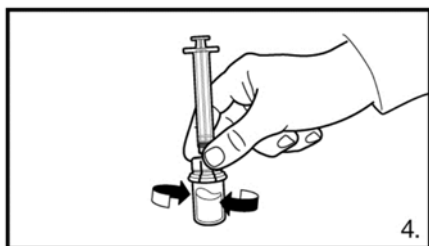


1. Remover la cubierta de empaque del adaptador del vial. Conectar el adaptador al vial del polvo presionando el adaptador hacia abajo hasta que la punta salga a través del tapón de goma y el adaptador se ajuste en su lugar.

2. Preparar la jeringa prellenada mediante la inserción del vástago del émbolo.



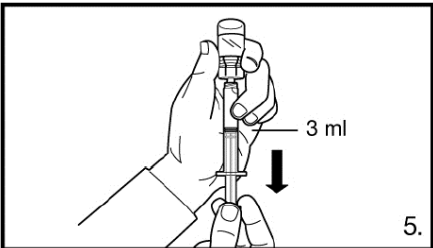
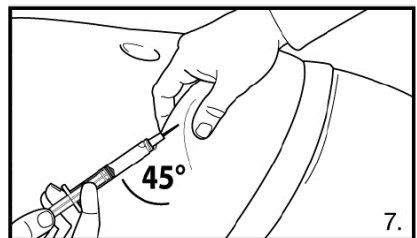
3. Remover el tapón de la jeringa prellenada. Insertar la jeringa en el vial del polvo enroscándola en el extremo superior del adaptador. **Transferir todo el disolvente al vial del polvo.**



4. Con la jeringa aún insertada en el adaptador, mover sutilmente el vial hasta que el líquido se vea claro y sin partículas de polvo no disueltas. Si el polvo se adhiere a las paredes del vial arriba de la superficie del líquido, inclinar ligeramente el vial. **Evite la agitación del vial para prevenir la formación de espuma.**

La formación de un anillo de burbujas en la superficie del líquido es aceptable. El procedimiento de reconstitución generalmente toma pocos minutos, pero en algunos casos puede tardar hasta 15 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

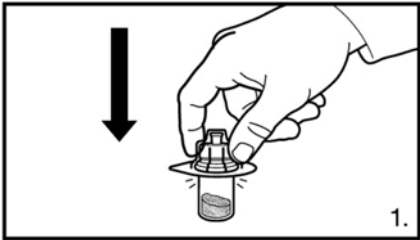
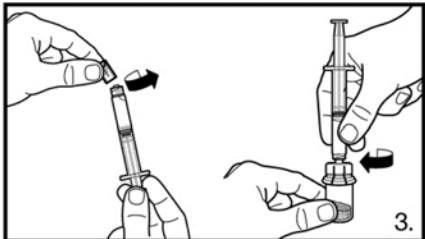
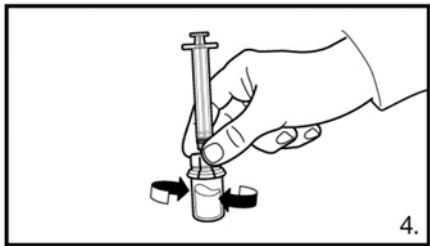
 5.	5. Colocar el vial boca abajo y extraer hasta la línea marcada en la jeringa para inyección. Siempre asegúrese de retirar el volumen exacto y ajustar por alguna burbuja de aire.
6. Desconectar la jeringa del adaptador del vial y colocar la aguja en la jeringa para inyección subcutánea profunda.	
 7.	7. Realizar una inyección subcutánea profunda. Para eso: agarrar la piel del abdomen, elevar el tejido subcutáneo e insertar la aguja profundamente en un ángulo no menor de 45 grados. Inyectar 3 ml de FIRMAGON 120 mg lentamente, inmediatamente después de la reconstitución.*
8. No se debe inyectar en áreas en donde el paciente vaya a estar expuesto a presión, por ejemplo alrededor del cinturón o de la cintura o cerca de las costillas. No inyectar directamente en una vena. Jale el émbolo cuidadosamente para verificar si se aspira sangre. Si aparece sangre en la jeringa, el producto no puede ser usado. Suspenda el procedimiento y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente).	
9. Repetir el procedimiento de reconstitución para la segunda dosis. Elegir un sitio diferente de inyección e inyectar 3 ml.	

* Estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 2 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

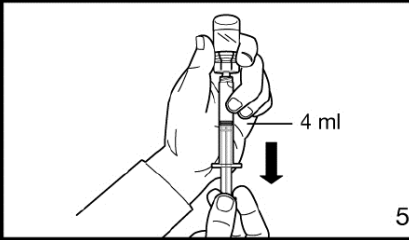
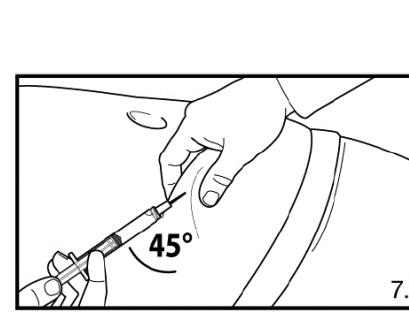
80 mg

El empaque contiene un vial de polvo y una jeringa prellenada con disolvente que debe ser preparada para inyección subcutánea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)

 1.	1. Remover la cubierta de empaque del adaptador del vial. Conectar el adaptador al vial del polvo presionando el adaptador hacia abajo hasta que la punta salga a través del tapón de goma y el adaptador se ajuste en su lugar.
2. Preparar la jeringa prellenada mediante la inserción del vástago del émbolo.	
 3.	3. Remover el tapón de la jeringa prellenada. Insertar la jeringa en el vial del polvo enroscándola en el extremo superior del adaptador. Transferir todo el disolvente al vial del polvo.
 4.	4. Con la jeringa aún insertada en el adaptador, mover sutilmente el vial hasta que el líquido se vea claro y sin partículas de polvo no disueltas. Si el polvo se adhiere a las paredes del vial arriba de la superficie del líquido, inclinar ligeramente el vial. Evite la agitación del vial para prevenir la formación de espuma. La formación de un anillo de burbujas en la superficie del líquido es aceptable. El procedimiento de reconstitución generalmente toma pocos minutos, pero en algunos casos puede tardar hasta 15 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

	5. Colocar el vial boca abajo y extraer hasta la línea marcada en la jeringa para inyección. Siempre asegúrese de retirar el volumen exacto y ajustar por alguna burbuja de aire.
6. Desconectar la jeringa del adaptador del vial y colocar la aguja en la jeringa para inyección subcutánea profunda.	
	7. Realizar una inyección subcutánea profunda. Para eso: agarrar la piel del abdomen, elevar el tejido subcutáneo e insertar la aguja profundamente en un ángulo no menor de 45 grados. Inyectar 4 ml de FIRMAGON 80 mg lentamente, inmediatamente después de la reconstitución.*
8. No se debe inyectar en áreas en donde el paciente vaya a estar expuesto a presión, por ejemplo alrededor del cinturón o de la cintura o cerca de las costillas. No inyectar directamente en una vena. Jale el émbolo cuidadosamente para verificar si se aspira sangre. Si aparece sangre en la jeringa, el producto no puede ser usado. Suspenda el procedimiento y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente).	

*Estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 2 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

No hay algún requerimiento especial para su disposición.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la autorización de comercialización:

RF925655 / 17

REG ISP N°F-24286 / 18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
FIRMAGON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 80 mg CON SOLVENTE (Degarelix)**

Ferring Productos Farmacéuticos SpA

Responsable de la fabricación:

Fabricado por Ferring GmbH, Alemania.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:
Instrucciones para su correcta utilización.