

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- Nombre del producto:** FIRMAGON® 80 mg
(Degarelix)
- Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para solución inyectable SC.
- Fortaleza:** 80 mg
- Presentación:** Estuche por 1 vial de vidrio incoloro de polvo liofilizado, 1 jeringa prellenada de vidrio incoloro con 4,2 mL de disolvente, 1 adaptador de vial, 1 vástago de émbolo y 1 aguja para inyección 25G 0.5 x 25 mm.
- Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:** FERRING GMBH, Kiel, Alemania.
- Fabricante(s) del producto terminado, ciudad(es), país(es):**
1. POLYPETIDE LABORATORIES AB, Malmo, Suecia.
Ingrediente farmacéutico activo
 2. FERRING GmbH, Kiel, Alemania.
Producto terminado y disolvente
 3. FERRING LÉCIVA A.S., Praga, República Checa.
Acondicionador secundario.
- Número de Registro Sanitario:** B-17-062-L02
- Fecha de inscripción:** 05 de mayo de 2017
- Composición:**
Cada vial con polvo liofilizado contiene:
Degarelix 80 mg
(como acetato)
Manitol E421
- Cada jeringa prellenada con disolvente contiene:
Agua para inyección 4,2 mL
- Plazo de validez:** 36 meses.
- Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*.

Advertencias especiales y precauciones de uso:*Efectos sobre el intervalo QT / QTc*

El tratamiento prologando de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En el ensayo confirmatorio en el que se comparó Firmagon® con leuprorelina, se realizaron electrocardiogramas (ECGs) periódicos (mensualmente); ambos tratamientos mostraron que los intervalos QT / QTc superaban los 450 ms en aproximadamente el 20 % de los pacientes, y 500 ms en el 1 % y 2 % de los pacientes tratados con degarelix y leuprorelina, respectivamente.

No se ha estudiado el uso de Firmagon® en pacientes con un historial de intervalo QT corregido mayor de 450 ms; con historial o factores de riesgo de torsades de pointes o medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT. Por tanto, en estos pacientes, la relación beneficio / riesgo de Firmagon® debe ser cuidadosamente evaluada.

Un estudio QT minucioso demostró que no había ningún efecto intrínseco de degarelix en el intervalo QT/QTc.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con sospecha de enfermedad hepática o enfermedad hepática diagnosticada no han sido incluidos en los ensayos clínicos a largo plazo con degarelix. Se han observado incrementos moderados pero transitorios en la ALT y AST sin aumento de la bilirrubina o manifestaciones clínicas. En estos pacientes se recomienda la monitorización de la función hepática durante el tratamiento. Se ha investigado la farmacocinética de degarelix tras la administración de una dosis intravenosa única en pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de degarelix en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Hipersensibilidad

No se ha estudiado el uso de degarelix en pacientes con historial de asma grave no controlada, reacciones anafilácticas o urticaria / angiedema grave.

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. No se ha determinado la densidad ósea durante el tratamiento con degarelix.

Tolerancia a la glucosa

Se ha observado una disminución en la tolerancia a la glucosa en varones orquiectomizados o tratados con agonistas de la GnRH. Puede ocurrir un desarrollo o empeoramiento de la diabetes, por lo que los pacientes diabéticos que sigan un tratamiento de deprivación androgénica requerirán una monitorización más frecuente de la glucosa sanguínea. No se ha estudiado el efecto de degarelix sobre los niveles de insulina o glucosa.

Enfermedad cardiovascular

Ha sido reportada en la literatura médica, enfermedad cardiovascular tal como infarto e infarto al miocardio en pacientes con terapia de deprivación androgénica. Por lo tanto, se deben tomar en cuenta todos los factores de riesgo cardiovasculares.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente durante el tratamiento con degarelix durante el ensayo confirmatorio de fase III (N = 409) 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 locales en el lugar de inyección. Se han notificado escalofríos transitorios, fiebre o síndrome pseudogripal que aparecieron horas después de la administración (en un 3 %, 2 % y 1 % de los pacientes, respectivamente).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Las reacciones adversas en el lugar de inyección fueron fundamentalmente dolor y eritema, notificadas en un 28 % y un 17 % de los pacientes, respectivamente; de forma menos frecuente se notificaron 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 con la dosis de 80 mg, la incidencia de estas reacciones por cada 100 inyecciones fue de 3 para dolor y < 1 para eritema, edema, nódulo e induración. Dichas reacciones adversas fueron en su mayoría transitorias, de intensidad leve a moderada y que produjeron muy pocos abandonos (< 1 %). Se notificaron muy raramente reacciones adversas graves en el lugar de inyección tales como infección en el lugar de la inyección, absceso en el lugar de inyección o necrosis en el lugar de inyección que necesitaron de tratamiento quirúrgico o drenaje.

Tabla de reacciones adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas listadas abajo se define 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 ($< 1/10.000$). Se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Tabla 1. Frecuencia de aparición de las reacciones adversas comunicadas en 1.259 pacientes tratados de un total de 1.781 pacientes al año (ensayos fase II y III) y de los informes post comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Muy frecuentes	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia*		Fiebre neutropénica
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso*	Hiper glucemia / Diabetes mellitus, aumento del colesterol, pérdida de peso, disminución del apetito, cambios en la calcemia	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, disminución del deseo sexual*	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefaleas	Deterioro mental, hipoestesia	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones, Prolongación del intervalo QT*	Infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca.
Trastornos vasculares	Sofocos*		Hipertensión, reacción vasovagal (incluyendo hipotensión)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas	Estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, molestia abdominal, sequedad de boca	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas hepáticas	Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis (incl. sudoración nocturna)*, erupción cutánea	Urticaria, nódulo cutáneo, alopecia, prurito, eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor y molestias musculoesqueléticas	Osteoporosis, osteopenia, artralgia, debilidad muscular, espasmos musculares, hinchazón/entumecimiento de articulaciones	
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria, urgencia miccional, disuria, nocturia, insuficiencia renal, incontinencia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia*, Atrofia testicular*, disfunción eréctil*	Dolor testicular, dolor en el pecho, dolor pélvico, irritación genital, interrupción de la eyaculación	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones adversas en el lugar de inyección	Escalofríos, fiebre, fatiga*, síndrome pseudogripal	Malestar, edema periférico	

**Consecuencia fisiológica de la supresión de la testosterona.*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cambios en los parámetros de laboratorio

Los cambios observados en los parámetros de laboratorio después de un año de tratamiento en el ensayo confirmatorio de fase III (N = 409) fueron similares para degarelix y el agonista de GnRH que se utilizó como comparador (leuprorelina). Para ambos medicamentos, se observaron valores de transaminasas hepáticas (ALT, AST y GGT) notablemente atípicos ($> 3 \times \text{ULN}$) en el 2 – 6 % de los pacientes que presentaban valores normales antes del inicio del tratamiento. Se observó un marcado descenso en los valores hematológicos, hematocrito ($\leq 0,37$) y hemoglobina ($\leq 115 \text{ g/L}$) en el 40 % y 13 – 15 %, respectivamente, de los pacientes que presentaban valores normales antes de comenzar el tratamiento. Se desconoce hasta qué punto este descenso en los valores hematológicos es consecuencia del cáncer prostático subyacente o se debe al tratamiento de privación androgénica. Se observaron valores notablemente atípicos de potasio ($\geq 5,8 \text{ mmol/L}$), de creatinina ($\geq 177 \mu\text{mol/L}$) y de BUN ($\geq 10,7 \text{ mmol/L}$) en el 6 %, 2 % y 15 % de los pacientes tratados con degarelix y en el 3 %, 2 % y 14 % de los tratados con leuprorelina, respectivamente. Estos pacientes presentaban valores normales antes de comenzar el tratamiento.

Cambios en los datos electrocardiográficos

Los cambios electrocardiográficos observados después de un año de tratamiento en el ensayo confirmatorio de fase III (N = 409) fueron similares para degarelix y el agonista de GnRH que se utilizó como comparador (leuprorelina). Tres ($< 1 \%$) de los 409 pacientes

pertenecientes al grupo tratado con degarelix y cuatro (2 %) de los 201 pacientes del grupo tratado con 7,5 mg de leuprorelina, presentaron un QTcF $\geq$ 500 ms. Desde el inicio hasta el final del ensayo, la mediana del cambio en el valor del QTcF para degarelix fue de 12,0 ms y en el caso de leuprorelina, de 16,7 ms.

Se confirmó la ausencia de efecto intrínseco de degarelix en la repolarización cardíaca (QTcF), ritmo cardíaco, conducción AV, despolarización cardíaca, o de la morfología de la onda T o U, mediante un estudio QT en sujetos sanos (N = 80) que recibieron durante 60 min una infusión intravenosa de degarelix, alcanzando un promedio de $C_{\text{máx}}$ de 222 ng/mL, aproximadamente 3 - 4 veces la $C_{\text{máx}}$ obtenida durante el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología y modo de administración:

Posología:

Dosis de inicio: 240 mg, administración en dos inyecciones subcutáneas de 120 mg.

Dosis de mantenimiento – administración mensual: 80 mg administrados en una inyección subcutánea.

La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis de inicio.

El efecto terapéutico de degarelix deberá ser monitorizado 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 degarelix no produce picos de testosterona, no es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos al inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y 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 moderado. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, por lo que se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica:

Firmagon® no tiene indicaciones adecuadas para su uso en mujeres, niños y adolescentes, en el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente.

Modo de administración:

Firmagon® debe reconstituirse antes de su administración.

Vía de administración:

Únicamente para uso subcutáneo, no administrar por vía intravenosa.

No se ha estudiado la administración por vía intramuscular, por lo que no se recomienda el uso de esta vía.

Firmagon® se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal. Al igual que otros medicamentos que se utilizan por vía subcutánea, debe variarse periódicamente el lugar de la inyección. Las inyecciones se deben realizar en zonas que no estén sometidas a presión local, por ejemplo, ni muy cerca de la cintura ni muy cerca del área costal.

Las instrucciones para la reconstitución deben respetarse escrupulosamente.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede inducir una prolongación del intervalo QTc, el uso concomitante de degarelix con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QTc o de medicamentos capaces de inducir torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., debe ser cuidadosamente evaluado.

Degarelix no es un sustrato del complejo CYP450 y se ha observado que no activa ni inhibe *in vitro* de forma importante las isoformas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4/5. Por ello, es improbable que aparezcan interacciones farmacocinéticas metabólicas relacionadas con estas isoenzimas que sean clínicamente relevantes.

Uso en embarazo y lactancia:

Firmagon® no tiene indicaciones adecuadas para su uso en mujeres.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Firmagon® tiene efecto nulo o insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la fatiga y el mareo son reacciones adversas frecuentes que podrían influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BX02

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02 - Terapia endocrina, L02B - antagonistas de hormonas y agentes relacionados, L02BX - Otros antagonistas de hormonas y agentes relacionados,.

Mecanismo de acción

Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH) y con ello, la reducción de la secreción de la testosterona (T) por los testículos. Se sabe que el carcinoma prostático es andrógeno-dependiente y que responde al tratamiento que anula el origen de los andrógenos. A diferencia de los agonistas de GnRH, los antagonistas no inducen la aparición de picos de

LH que son responsables de la aparición de picos de testosterona / estimulación del crecimiento tumoral y que podrían producir un posible cuadro de síntomas al inicio del tratamiento.

Una dosis única de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce una rápida disminución en las concentraciones de LH, FSH y, consecuentemente, de la testosterona. La concentración plasmática de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de un modo similar a la testosterona.

Degarelix es eficaz en la supresión y en el mantenimiento de la supresión de la testosterona en niveles inferiores a los 0,5 ng/mL de la castración química. La dosis mensual de mantenimiento de 80 mg controla de manera continua la supresión de la testosterona en el 97 % de los pacientes 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.

Resultados del ensayo confirmatorio de Fase III

Se evaluó la eficacia y la seguridad de degarelix en un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con un comparador activo. El ensayo evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes nosológicos mensuales de degarelix, con una dosis de inicio de 240 mg (40 mg/mL) seguido de dosis mensuales por vía subcutánea de 160 mg (40 mg/mL) u 80 mg (20 mg/mL), comparando con una administración mensual intramuscular de 7,5 mg de leuporelina en pacientes con cáncer prostático que requerirían tratamiento de privación androgénica. Un total de 620 pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento, de los cuales, 504 pacientes (81%) concluyeron el ensayo. En el grupo tratado con 240/80 mg de degarelix, 41 pacientes (20%) se retiraron del estudio, comparado con los 32 pacientes (16%) del grupo de leuporelina.

De los 610 pacientes tratados

- 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 la extensión del cáncer.
- A un 13% se les había practicado cirugía con intención curativa o radiación y presentaban aumento del PSA.

Las características demográficas al comienzo fueron similares en ambos brazos del ensayo. La mediana de edad fue de 74 años (dentro de un rango de 47 a 98 años). El objetivo principal fue demostrar que degarelix 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.

La dosis de mantenimiento eficaz más baja elegida fue de 80 mg de degarelix.

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

FIRMAGON es eficaz en la inducción de un descenso rápido y pronunciado en los niveles plasmáticos de testosterona, ver Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes con supresión inducida $T < 0,5$ ng/mL tras el inicio del tratamiento.

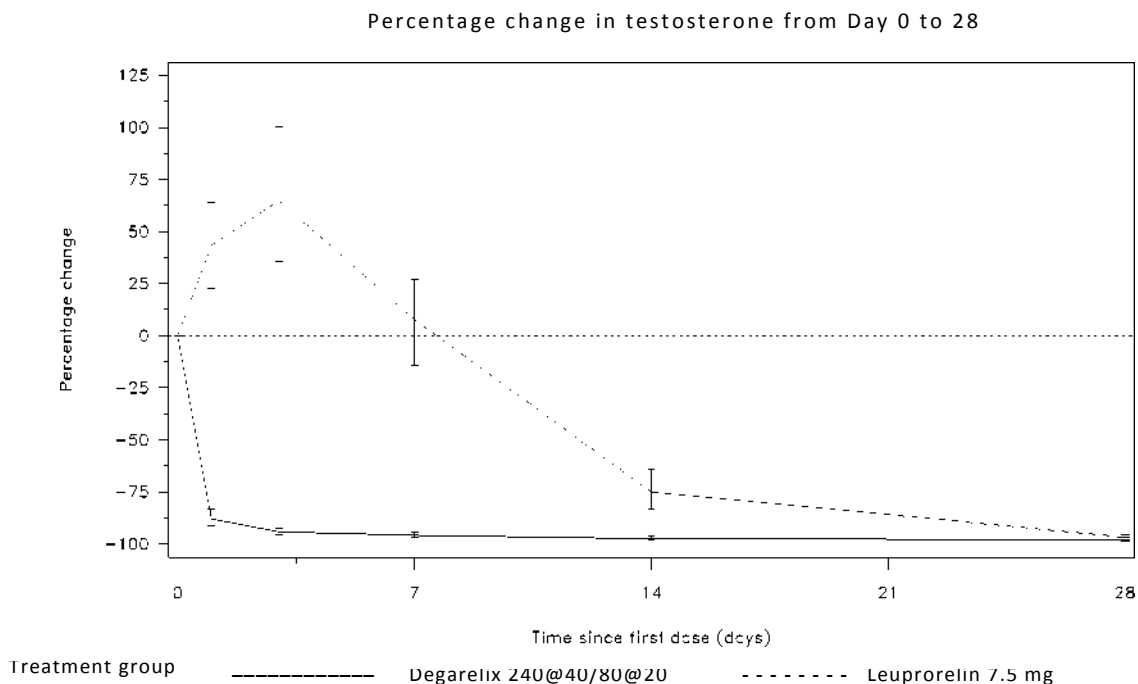
Tiempo	Degarelix 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Día 1	52%	0%
Día 3	96%	0%
Día 7	99%	1%
Día 14	100%	18%
Día 28	100%	100%

Prevención en la aparición de picos de testosterona

Se considera que hay un pico de testosterona cuando se observa un aumento $>15\%$ en su valor con respecto al nivel basal en las dos primeras semanas.

Ninguno de los pacientes tratados con degarelix experimentó un pico en el nivel de testosterona; con una disminución media del nivel de testosterona del 94% en el día 3. La mayor parte de los pacientes tratados con leuprorelina tuvieron un pico de testosterona; con un incremento medio del 65% en el nivel de testosterona en el día 3. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Grafica 1: Cambios en los niveles de testosterona con respecto al nivel basal, en porcentaje, por grupo de tratamiento, durante 28 días (expresados en medianas y rangos intercuartílicos).



La variable principal de eficacia del ensayo fue la tasa de supresión de testosterona tras un año de tratamiento con degarelix o leuprorelina. No se ha demostrado el beneficio clínico de administrar degarelix en comparación con la administración de leuprorelina asociada con un antiandrógeno al comienzo del tratamiento.

Reversibilidad de testosterona:

En un estudio que enrolaba pacientes con PSA aumentado tras un tratamiento localizado (principalmente prostatectomía radical e irradiación) se administró FIRMAGON durante siete meses seguido de siete meses de periodo de monitorización. El tiempo medio de

recuperación de la testosterona (>0.5 ng/mL, por encima de los niveles de castración) tras la interrupción del tratamiento fue 112 días (contados desde el comienzo del periodo de monitorización, por ejemplo 28 días después de la última inyección). El tiempo medio de testosterona >1.5 ng/mL (por encima del límite más bajo del rango normal) fue 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.

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 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

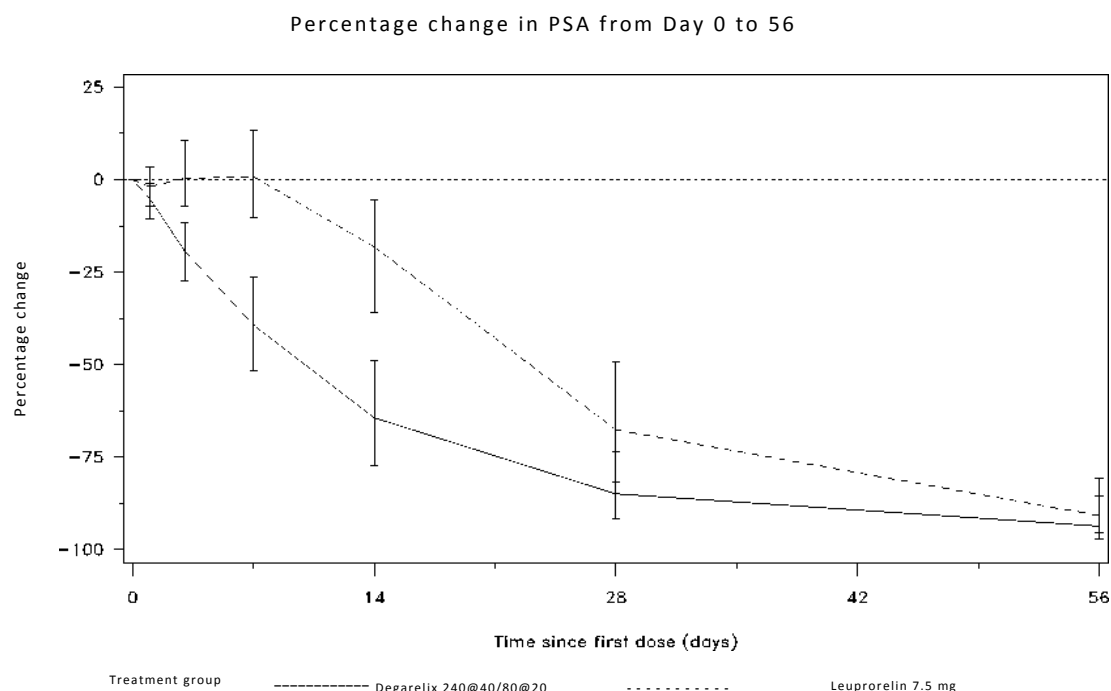
Inducción de la supresión del antígeno prostático específico (PSA)

Durante la realización del ensayo clínico, no se midió 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 degarelix.

La mediana de los valores de PSA a nivel basal fue:

- En el grupo tratado con 240/80 mg de degarelix: 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).

Grafica 2: Cambios en porcentaje de los niveles de PSA desde el nivel basal hasta el día 56, diferenciados por grupo de tratamiento (medianas expresadas con los rangos intercuartílicos).



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 degarelix, 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 degarelix y el comparador en el porcentaje de cambio con respecto al nivel basal.

Efecto sobre el volumen de próstata

El tratamiento de tres meses con degarelix (240/80 mg de régimen nosológico) resultó en una reducción del 37% del volumen de próstata medido mediante escaner de ultrasonido transrectal (TRUS) en pacientes que requerían tratamiento hormonal antes de la radioterapia y en los pacientes que eran candidatos de castración médica. La reducción del volumen de la próstata fue similar al logrado con goserelina más antiandrógenos para la protección del incremento inicial de testosterona.

Efecto de 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 12,0 ms y para leuprorelina fue de 16,7 ms.

Anticuerpos anti-degarelix

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

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Tras la administración subcutánea de 240 mg de degarelix a una concentración de 40 mg/mL en pacientes con cáncer de próstata reclutados para el ensayo pivotal CS21, el AUC_{0-28 días} fue de 635 (602 - 668) ng*día/mL, la C_{máx} fue de 66,0 (61,0 - 71,0) ng/mL y ocurrió para un T_{max} de 40 (37 - 42) horas.

La media de estos valores fue de aproximadamente 11 - 12 ng/mL tras la administración de la dosis de inicio y de 11 - 16 ng/mL tras la administración de la dosis de mantenimiento de 80 mg a una concentración de 20 mg/mL. degarelix se elimina siguiendo un modelo bicompartimental, con una semivida terminal media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 43 días en el caso de la dosis de inicio ó 28 días para la dosis de mantenimiento, estimaciones basadas en modelado farmacocinético poblacional.

La prolongada semivida que se observa tras la administración subcutánea es consecuencia de la liberación muy lenta de degarelix desde el reservorio que se forma en el (los) lugar (es) de la inyección. El comportamiento farmacocinético del medicamento se ve influenciado por la concentración en la solución inyectable. Por ello, la C_{máx} y la biodisponibilidad tienden a disminuir al aumentar la concentración de la dosis, a la vez que la vida media se incrementa.

Consecuentemente, no se deben utilizar otras concentraciones de dosis que las expresamente recomendadas.

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 por el sistema hepatobiliar que es común a los péptidos, siendo principalmente eliminado en las heces en forma de fragmentos peptídicos. Tras la administración subcutánea no se detectaron metabolitos relevantes en muestras obtenidas de plasma. Estudios *in vitro* muestran que degarelix no es sustrato del complejo CYP450.

Eliminación

En varones sanos, aproximadamente el 20 – 30 % de una dosis única administrada por vía intravenosa se elimina por la orina, lo que sugiere que un 70 – 80 % se elimina por vía hepatobiliar. El aclaramiento de degarelix tras la administración de dosis únicas intravenosas (0,864 - 49,4 µg/kg) a 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 III mostró que el aclaramiento de degarelix en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal leve o moderada disminuye en aproximadamente un 23 %, 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 que debe utilizarse con precaución en estos 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 recomienda realizar un ajuste de la dosis en estos pacientes.

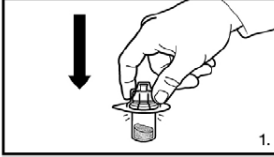
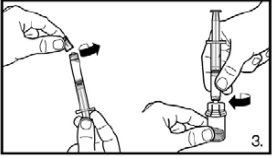
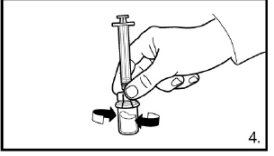
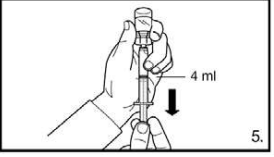
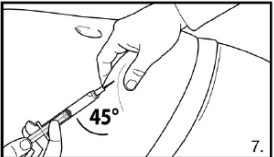
En pacientes con insuficiencia hepática grave no se ha estudiado el uso, por lo que debe utilizarse con precaución en este grupo de población.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Los viales no deben ser agitados.

La solución reconstituida debe ser límpida, libre de sustancias no disueltas.

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

	1. Remover la cubierta de envase 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 solvente 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.
	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.	
	7. Administrar 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 dónde 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).	

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-05-12