

## FIRMAGON

MR (F)

### Ferring

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 80 mg  
(Pulver: Vitt till benvitt pulver Vätska: klar färglös lösning)

Övriga antihormoner

### Aktiv substans:

Degarelix

### ATC-kod:

L02BX02

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**FIRMAGON** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 80 mg och 120 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter med avancerad hormonberoende prostatacancer med svåra symtom i behov av snabb kastrationseffekt till dess att stabilisering av det akuta skedet uppnåtts.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-07-25*

## Indikationer

Behandling av vuxna män med avancerad hormonberoende prostatacancer.

## Dosering

*Initialdos:* 240 mg administrerat som två subkutana injektioner om vardera 120 mg

*Underhållsdos - månatlig administrering:* 80 mg administrerat som en subkutan injektion

Den första underhållsdosen ska ges en månad efter initialdosen.

Den terapeutiska effekten av degarelix ska övervakas via kliniska parametrar och serumnivåer av prostataspecifikt antigen (PSA). Kliniska studier har visat att testosteron (T)-nivåerna hämmas omedelbart efter administrering av initialdosen och 96% av patienterna har serumtestosteronnivåer motsvarande

medicinsk kastration ( $T \leq 0,5$  ng/ml) efter tre dygn och 100% efter en månad. Långtidsbehandling med underhållsdos upp till ett år visar att 97% av patienterna har bibehållen hämning av testosteronnivåerna ( $T \leq 0,5$  ng/ml). Om patientens kliniska respons inte är optimal, bör det säkerställas att serumtestosteron nivåerna är tillräckligt hämmade.

Eftersom degarelix inte åstadkommer initial höjning av testosteron-nivåerna är tillägg av antiandrogen behandling som skydd mot initial testosteronhöjning inte nödvändigt.

#### *Särskilda grupper*

*Äldre samt patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion:* Det finns inget behov av dosjustering till äldre eller till patienter med lätt eller måttligt nedsatt lever- eller njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats och försiktighet är därför befogad.

*Pediatrik population:* Det finns ingen relevant användning av FIRMAGON till barn och ungdomar vid behandling av vuxna män med avancerad hormonberoende prostatacancer

*Administrering:* FIRMAGON måste färdigställas före administrering. För instruktion beträffande beredning och administrering se bipacksedel.

**ENDAST för subkutan administrering.** Får inte administreras intravenöst. Intramuskulär administrering har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

FIRMAGON administreras som en subkutan injektion i bukområdet. Injektionsstället bör varieras periodiskt. Injektionerna bör ges i områden där patienten inte exponeras för tryck, t ex inte i närheten av byxlinning eller bälte och inte nära revbenen.

## Varningar och försiktighet

*Effekt på QT/QTc-intervall:* Långvarig androgen deprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet. I den konfirmerande studien där FIRMAGON jämfördes med leuprorelin utfördes periodiska (månatliga) EKG mätningar; båda terapierna visade QT/QTc-intervall överstigande 450 msek hos ungefär 20% av patienterna, och 500 msek hos 1% av degarelixpatienterna och hos 2% av leuprorelinpatienterna. FIRMAGON har inte studerats hos patienter med korrigerat QT-intervall över 450 msek i anamnesen, hos patienter med riskfaktorer för torsade de points eller hos patienter med samtidig behandling med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet. Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför behandling av dessa patientgrupper. En grundlig QT-studie visade inte på någon direkt påverkan av QT/QTc-intervallet.

*Nedsatt leverfunktion:* Patienter med kända eller misstänkta leVERRUBBNINGAR har inte inkluderats i kliniska långtidsstudier med degarelix. Mild, övergående ökning av ALAT och ASAT har observerats; denna åtföljdes inte av bilirubinökning eller kliniska symtom. Övervakning av leverfunktion hos patienter med kända eller misstänkta leVERRUBBNINGAR tillrådes under behandlingen. Farmakokinetiken hos degarelix har undersökts i en studie med en enstaka intravenös dos hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

*Nedsatt njurfunktion:* Degarelix har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och försiktighet är därför befogad.

*Överkänslighet:* Degarelix har inte studerats hos patienter med svår obehandlad astma, anafylaktiska reaktioner, svår urtikaria eller angioödem i anamnesen.

*Förändringar i bentäthet:* I medicinsk litteratur har minskad bentäthet rapporterats hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med en GnRH-agonist. Effekt på bentäthet kan förväntas hos män med långa perioder av testosteronsuppression. Bentäthet har inte mätts under behandling med degarelix.

*Glukostolerans:* Minskning i glukostolerans har observerats hos män som genomgått orkidektomi eller som har behandlats med en GnRH-agonist. Utveckling eller förvärring av diabetes kan inträffa, därför kan diabetes-patienter kräva mer frekvent övervakning av blodglukos under androgen deprivationsbehandling. Effekten av degarelix på insulin och glukosnivåer har inte studerats.

*Kardiovaskulära sjukdomar:* Kardiovaskulära sjukdomar såsom stroke och myokardinfarkt har rapporterats i medicinsk litteratur hos patienter med androgen deprivationsterapi. Därför bör alla kardiovaskulära riskfaktorer tas i beaktande.

## Interaktioner

Eftersom androgen deprivationsbehandling kan förlänga QTc-intervallet bör samtidig användning av läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet eller inducera torsade de points såsom antiarytmiska läkemedel i klass IA (t ex kinidin, disopyramid) eller klass III (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika *etc* utvärderas noggrant. Degarelix är inget substrat för humant CYP450-system och har inte visats inducera eller hämma CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 i någon större omfattning *in vitro*. Därför är kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner i metabolismen relaterade till dessa isoenzym osannolika.

## Graviditet

Det finns ingen relevant indikation för användning av FIRMAGON till kvinnor.

## Amning

Det finns ingen relevant indikation för användning av FIRMAGON till kvinnor.

## Fertilitet

FIRMAGON kan påverka manlig fertilitet så länge testosteronnivåerna är nedpressade.

## Trafik

Trötthet och yrsel är vanliga biverkningar och kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid behandling med degarelix är relaterade till förväntad fysiologisk effekt av testosteron-hämning, och inkluderar värmevallningar och viktökning eller reaktioner vid injektionsstället (huvudsakligen smärta och erytem, men även svullnad, vävnadsförhårdnad och nodulus). Övergående frossa, feber eller influensaliknande symtom har rapporterats timmarna efter administrering.

Mycket vanliga (>1/10)	<i>Allmänna:</i> Reaktioner vid injektionsstället <i>Cirk:</i> Värmevallningar*
------------------------	--

Vanliga (1/10 - 1/100)	<i>Allmänna:</i> Huvudvärk, frossa, feber, trötthet*, influensaliknande symtom, ökad svettning (inkl. nattliga svettningar)* <i>Blod:</i> Anemi* <i>GI:</i> Diarré, illamående <i>Hud:</i> Utslag <i>Lever:</i> Ökning av levertransaminaser <i>Metabol.:</i> Viktökning* <i>Muskuloskel.:</i> Muskuloskeletal smärta och obehag <i>Neurol.:</i> Yrsel <i>Psyk.:</i> Sömnlöshet <i>Övriga.:</i> Gynekomasti*, testikelatrofi*, erektil dysfunktion*
------------------------	--

<p>Mindre vanliga (1/100 - 1/1000)</p>	<p><i>Allmänna:</i> Sjukdomskänsla, perifert ödem  <i>Cirk.:</i> Hjärtarytmi (inklusive förmaksflimmer), palpitationer, QT-förlängning*, hypertoni, vasovagal reaktion (inklusive hypotoni)  <i>GI:</i> Förstoppning, kräkningar, buksmärta, bukobehag, muntorrhet  <i>Hud:</i> Nässelfeber, knutor i huden, alopeci, klåda, erytem  <i>Immunol.:</i> Överkänslighet  <i>Lever:</i> Ökning av bilirubin och alkalisk fosfatas  <i>Luftvägar:</i> Dyspné  <i>Metabol.:</i> Hyperglykemi/diabetes mellitus, kolesterolökning, viktminskning, nedsatt aptit, förändringar av kalcium i blodet  <i>Muskuloskel.:</i> Osteoporos/osteopeni, artralgi, muskelsvaghet, muskelryckningar, svullna/stela leder  <i>Neurol.:</i> Hypoestesi  <i>Psyk.:</i> Depression, nedsatt libido*, mental försämring  <i>Urogenital.:</i> Pollakisuri, urinträngningar, dysuri, nocturi, nedsatt njurfunktion, inkontinens  <i>Ögon:</i> Dimsyn  <i>Övriga:</i> Bröstmärta, testikelsmärta, bäckensmärta, genital irritation, ejakulationssvikt</p>
--	--

<p>Sällsynta (1/1000 - 1/10000)</p>	<p><i>Blod:</i> Neotropen feber  <i>Cirk:</i> Myokardinfarkt, hjärtsvikt  <i>Immunol.:</i> Anafylaktiska reaktioner</p>
---	---

\*Kända fysiologiska verkningar av testosteron-hämning.

*Förändringar i laboratorieparametrar* som observerades under ett års behandling i den bekräftande fas III-studien (N=409) var likvärdiga för degarelix och den GnRH-agonist (leuprorelin) som användes som jämförande läkemedel. Markant onormala (>3xULN) levertransaminasvärden (ALAT, ASAT och GGT) sågs efter behandling med båda läkemedlen hos 2-6% av patienterna med normala värden före behandlingen. Markant minskning av blodvärden, hematokrit ( $\leq 0,37$ ) och hemoglobin ( $\leq 115$  g/l) sågs efter behandling med båda läkemedlen hos 40% respektive 13-15% av patienter med normala värden före behandlingen. Det är okänt i vilken omfattning denna minskning i blodvärden orsakades av den bakomliggande prostatacancern och i vilken omfattning det var en följd av androgen deprivationsterapi. Markant onormala värden av kalium ( $\geq 5,8$  mmol/l), kreatinin ( $\geq 177$  mikromol/l) och BUN ( $\geq 10,7$  mmol/l) hos patienter med normala värden före behandling sågs hos 6%, 2% och 15% av patienter behandlade med degarelix och hos 3%, 2% och 14% av patienter behandlade med leuprorelin.

*Förändringar i EKG-mätningar* som observerades under ett års behandling i ovannämnda studie var likvärdiga för degarelix och leuprorelin. Tre (<1%) av 409 patienter i degarelix-gruppen och fyra (2%) av 201 patienter i leuprorelin 7,5 mg-gruppen hade ett QTcF  $\geq 500$  msek. Medianförändringen i QTcF från ursprungsvärde till studiens slut var för degarelix 12,0 msek och för leuprorelin 16,7 msek.

Avsaknaden av direkt effekt av degarelix på hjärtrepolarisation (QTcF), hjärtfrekvens, AV-överledning, depolarisering av hjärta, och T-våg eller U-våg morfologi bekräftades i en grundlig QT-studie på friska försökspersoner (N = 80). Försökspersonerna som under 60 min fick en iv infusion av degarelix nådde ett genomsnittligt Cmax på 222 ng/ml, dvs cirka 3-4 gånger det Cmax som erhålls vid prostatacancerbehandling.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns inget klinisk erfarenhet av effekterna vid en akut överdos med degarelix. I händelse av överdos ska patienten övervakas och om nödvändigt ska lämplig understödande behandling ges.

## Farmakodynamik

Degarelix är en selektiv gonadotropinfrisättande hormon(GnRH)-antagonist som binds kompetitivt och reversibelt till hypofysens GnRH-receptorer, och därigenom snabbt reducerar frisättningen av gonadotropinerna, luteiniseringshormonet (LH) och det follikelstimulerande hormonet (FSH), och därigenom fås minskning av testosteron(T)-sekretionen i testiklarna. Prostatacarcinomet som vanligen är androgenkänsligt svarar på behandling som avlägsnar androgenkällan. Till skillnad mot GnRH-agonister, inducerar GnRH-antagonister inte en initial LH-ökning med efterföljande testosteronstegring/tumörstimulering och eventuell symtomuppblossning ("flare") efter initiering av behandlingen.

En enstaka dos om 240 mg degarelix, följt av en månatlig underhållsdos om 80 mg, orsakar en snabb minskning i koncentration av LH, FSH och följdaktligen testosteron. Serumkoncentrationen av dihydrotestosteron (DHT) avtar på samma sätt som plasmakoncentrationen av testosteron.

Degarelix är effektivt för att uppnå och bibehålla testosteronhämningen väl under medicinsk kastrationsnivå om 0,5 ng/ml. Månatlig underhållsdosering med 80 mg resulterade i bibehållen testosteronhämning hos 97% av patienterna i minst ett år. Ingen testosteronmikrovikt visades efter förnyad injektion under degarelixbehandlingen. Mediannivåerna av testosteron efter ett års behandling var 0,087 ng/ml [interkvartil område 0,06-0,15] N=167.

*Resultat från bekräftande fas III-studie:* Effekt och säkerhet med degarelix utvärderades i en öppen, randomiserad, jämförande multicenterstudie med aktiv kontroll och parallella grupper. Effekt och säkerhet undersöktes med två olika månatliga dosregimer för degarelix med en initialdos om 240 mg (40 mg/ml) följt av månatliga doser om 160 mg (40 mg/ml) eller 80 mg (20 mg/ml) subkutant, jämfört med leuprorelin 7,5 mg månatlig intramuskulär administrering hos patienter med prostatacancer som krävde androgen deprivationsbehandling. Totalt 620 patienter randomiserades till en av tre behandlingsgrupper, av vilka 504 (81%) av patienterna fullföljde studien. I den behandlingsgrupp som erhöll degarelix 240/80 mg avbröt 41 (20%) patienter studien jämfört med 32 (16%) patienter i leuprorelin-gruppen.

Av de 610 behandlade patienterna hade 31% lokaliserad prostatacancer, 29% lokalt avancerad prostatacancer, 20% metastaserande prostatacancer, 7% okänd metastasstatus, 13% tidigare genomförd kurativt syftande kirurgi- eller strålbehandling och ökande PSA.

Demografiska utgångsvärden var likvärdiga mellan armarna. Medianåldern var 74 år (47-98 år).

Primärt mål var att visa att degarelix är effektivt för att uppnå och bibehålla testosteronhämning under 0,5 ng/ml under 12 månaders behandling. Lägsta effektiva underhållsdos om 80 mg degarelix valdes. Uppnående av serumtestosteron ( $T \leq 0,5$  ng/ml): FIRMAGON är effektivt för att uppnå snabb testosteronhämning, se tabell 2

Tabell 2: Andel patienter som uppnått  $T \leq 0,5$  ng/ml efter behandlingsstart

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

*Undvikande av initial testosteronstegring:* Testosteronstegring definierades som testosteron överstigande utgångsvärdet med  $\geq 15\%$  inom de första 2 veckorna. Ingen av de patienter som behandlades med degarelix fick någon initial testosteronstegring; en genomsnittlig testosteronminskning om 94% visades dag 3. De flesta leuprorelinbehandlade patienterna fick en initial testosteronstegring; en genomsnittlig testosteronökning om 65% visades dag 3. Skillnaden var statistiskt signifikant ( $p < 0,001$ ). För figur, se produktresumén.

Det primära effektmåttet i studien var testosteron suppressionsnivåer efter ett års behandling med degarelix eller leuprorelin. Den kliniska fördelen med degarelix jämfört med leuprorelin plus antiandrogen i initialfasen har inte visats.

#### Testosteronåterhämtning

I en studie på patienter med ökande PSA efter lokal terapi (huvudsakligen radikal prostatektomi och strålning) administrerades FIRMAGON under sju månader följt av en sju månaders övervakningsperiod. Mediantid till testosteronåterhämtning ( $> 0,5$  ng/ml över kastrationsnivå) efter utsättande av behandlingen var 112 dagar (räknat från övervakningsperiodens början, dvs 28 dagar efter sista injektionen). Mediantid till testosteronnivå  $> 1,5$  ng/ml (över normal lägre gräns) var 168 dagar.

*Långtidseffekt:* Framgångsrik respons i studien definierades som uppnående av medicinsk kastration dag 28 och bibehållande t o m dag 364 där ingen enstaka testosteronkoncentration var högre än 0,5 ng/ml.

Tabell 3: Kumulativ sannolikhet för testosteron  $\leq 0,5$  ng/ml från dag 28 till dag 364

	Degarelix 240/80 mg N=207	Leuprorelin 7,5 mg N=201
Antal som svarat	202	194
Responsfrekvens (konfidensintervall)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

\* Kaplan Meier-estimat inom gruppen

*Uppnående av minskning i prostataspecifikt antigen (PSA):* Tumörstorlek mättes inte direkt under det kliniska prövningsprogrammet, men det fanns en indirekt fördelaktig tumörrespons för degarelix som visades som en 95% minskning i median-PSA efter 12 månader.

Median-PSA-utgångsvärde i studien var för degarelix 240/80 mg behandlingsgrupp; 19,8 ng/ml (interkvartil område: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml) och för leuprorelin 7,5 mg behandlingsgrupp; 17,4 ng/ml (interkvartil område: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml). För figur, se produktresumén.

Skillnaden var statistiskt signifikant ( $p < 0,001$ ) vid den förspecificerade analysen dag 14 och dag 28.

Nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA) sänktes med 64% två veckor efter administrering av degarelix, 85% efter en månad, 95% efter tre månader och förblev hämmade (ca 97%) under ett års behandling. Från dag 56 till dag 364 visades ingen signifikant skillnad mellan degarelix och det jämförda läkemedlet i förändring i procent från utgångsvärdet.

#### *Effekt på prostatastorlek*

Tre månaders behandling med degarelix (240/80 mg dosregim) resulterade i en 37% minskning av prostatastorleken mätt med ultraljud via rektum (TRUS) hos patienter som behövde hormonell behandling före strålning och hos patienter som skulle genomgå medicinsk kastration. Minskningen av prostatastorlek var liknande den som uppnåddes med goserelin tillsammans med anti-androgent skydd mot symtomuppblossning.

#### *Effekt på QT/QTc-intervall*

I den bekräftande studie som jämförde FIRMAGON med leuprorelin utfördes periodiska EKG. Båda behandlingarna visade QT/QTc-intervall som översteg 450 msek hos omkring 20% av patienterna. Från början till slutet av studien var medianförändringen för FIRMAGON 12,0 msek och för leuprorelin 16,7 msek.

#### *Anti-degarelix antikroppar*

Anti-degarelix antikroppsutveckling har observerats hos 10% av patienterna efter behandling med FIRMAGON i ett år och 29% av patienterna efter behandling med FIRMAGON i upp till 5,5 år. Det finns inget som tyder på att effekt och säkerhet med behandling med FIRMAGON påverkas av antikropps bildning efter upp till 5,5 års behandling.

## **Farmakokinetik**

*Absorption:* Efter subkutan administrering av 240 mg degarelix vid en koncentration om 40 mg/ml till prostatacancerpatienter i den pivotala studien CS21 var  $AUC_{0-28 \text{ dagar}}$  635 (602-668) dag\*ng/ml, Cmax var 66,0 (61,0-71,0) ng/ml och uppträdde vid tmax 40 (37-42) timmar. Genomsnittliga dalvärden var cirka 11-12 ng/ml efter initialdosen och 11-16 ng/ml efter underhållsdosering med 80 mg vid en koncentration på 20 mg/ml. Degarelix Cmax minskar plasmakoncentrationen bifasiskt med en slutgiltig medelhalveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 29 dagar för underhållsdosen. Den långa halveringstiden efter subkutan administrering är en följd av en mycket långsam frisättning av degarelix från den depå som bildas vid injektionsstället.

Läkemedlets farmakokinetiska beteende påverkas av dess koncentration i injektionslösningen. Sålunda tenderar Cmax och biotillgänglighet att minska med ökande doskoncentration medan halveringstiden förlängs. Därför bör ingen annan doskoncentration än den rekommenderade användas.

*Distribution:* Distributionsvolymen hos friska äldre män är ungefär 1 l/kg. Plasmaproteinbindningen uppskattas vara omkring 90%.

*Metabolism:* Degarelix undergår sedvanlig peptidnedbrytning under lever-gall-passagen och utsöndras huvudsakligen som peptidfragment i faeces. Inga signifikanta metaboliter upptäcktes i plasmaprover efter subkutan administrering. *In vitro*-studier har visat att degarelix inte är ett substrat för humant CYP450-system.

*Eliminering:* Hos friska män utsöndras ungefär 20-30% av en enstaka intravenöst administrerad dos i urinen, vilket tyder på att ungefär 70-80% utsöndras via lever- och gallvägar. Clearance av degarelix administrerat som enstaka intravenösa doser (0,864-49,4 µg/kg) till friska äldre män visades vara 35-50 ml/h/kg.

#### *Särskilda patientgrupper*

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Endast omkring 20-30% av en given dos degarelix utsöndras oförändrat via njurarna. En populationsfarmakokinetisk analys av data från den bekräftande fas III-studien har visat att degarelix-clearance hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion minskas med omkring 23%, därför rekommenderas inte dosjustering till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är otillräckliga och försiktighet rekommenderas därför för denna patientpopulation.

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Degarelix har undersökts i en farmakokinetisk studie hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga tecken på ökad exponering observerades hos personer med nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats och försiktighet rekommenderas därför för denna grupp.

## Prekliniska uppgifter

Reproduktionstoxicitetsstudier på djur visade att degarelix orsakade infertilitet hos handjur. Detta är relaterat till den farmakologiska effekten, och är reversibelt. I reproduktionsstudier på honor visade degarelix förväntade effekter relaterat till de farmakologiska egenskaperna. Det orsakade en dosberoende förlängning av tid till parning och till dräktighet, minskat antal gulkroppar, ökning av antalet pre- och post-implantationsförluster, antal aborter, antal tidiga dödsfall för embryo/foster, antal för tidiga födslar samt förlängd förlossningstid.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Varken *in vitro*- eller *in vivo*-studier visade några tecken på QT-förlängning.

Ingen toxicitet visades på målorgan i studier på akut, subakut och kronisk toxicitet på råttor och apor efter subkutan administrering av degarelix. Läkemedelsrelaterad lokal irritation sågs hos djur när degarelix administrerades subkutan i höga doser.

## Innehåll

*1 injektionsflaska med pulver:* 80 mg eller 120 mg degarelix (som acetat), mannitol (E421). Efter beredning innehåller varje ml lösning 20 mg eller 40 mg degarelix.

*Spädningsvätska:* Vatten till injektionsvätskor

## Blandbarhet

Får inte blandas med andra läkemedel.

## Miljöpåverkan

### *Degarelix*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

### Detaljerad miljöinformation

PEC/PNEC ännu inte tillgängligt. Bioackumulering inte trolig (log Kow värde: 1,16 för neutral species och -0,86 för cationic species)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment. (Ref 1)

Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active

### Reference

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)



## Hållbarhet, förvaring och hantering

*Efter beredning:* Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats för 2 timmar vid 25°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

## Förpackningsinformation

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 80 mg* Pulver: Vitt till benvitt pulver Vätska: klar färglös lösning

80 milligram injektionsflaska, 1300:85, (F)

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 120 mg* Pulver: Vitt till benvitt pulver. Vätska: Klar färglös lösning

2 x 120 milligram injektionsflaska, 2329:52, (F)