

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **FIRMAGON®**

Degarelix pour injection

120 mg de degarelix par flacon
sous forme d'acétate de degarelix

80 mg de degarelix par flacon
sous forme d'acétate de degarelix

Antagoniste du récepteur de la gonadolibérine

Ferring Produits Pharmaceutiques
200 boulevard Yorkland, Suite 500
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de révision :
14 octobre 2016

Numéro de contrôle de la soumission : 180927

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	26
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	30
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	32
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	32
ÉTUDES CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	45

Pr FIRMAGON®

(Degarelix pour injection)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Route d'administration	Préparation / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Poudre pour injection : 120 mg/flacon Poudre pour injection : 80 mg/flacon	Mannitol <i>Pour obtenir une liste complète, consultez la section Préparations, composition et emballage.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FIRMAGON® (degarelix) est un antagoniste (inhibiteur) du récepteur de la gonadolibérine (GnRH) ; son utilisation est indiquée pour la suppression de la testostérone chez les patients atteints d'un cancer avancé et hormono-dépendant de la prostate pour qui un traitement antiandrogène est indiqué.

L'approbation de l'utilisation de FIRMAGON pour le cancer de la prostate est basée sur la suppression de la testostérone à des niveaux équivalents à ceux obtenus par la castration. On n'a pas établi de preuves cliniques de palliation ou de prolongation de la survie par l'utilisation de FIRMAGON dans le cancer de la prostate.

Patients d'âge gériatrique (> 65 ans)

La population de patients étudiée dans le programme clinique a été typique de la population cible des patients atteints de cancer de la prostate. L'âge moyen des patients était de 74 ans (variation de 47 à 98 ans) ; 82 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans tandis que 42 % étaient âgés de plus de 75 ans.

Patients d'âge pédiatrique (<18 ans)

L'utilisation de FIRMAGON n'est pas indiquée chez les patients d'âge pédiatrique.

Femmes (>18 ans)

L'utilisation de FIRMAGON n'est pas indiquée chez les femmes.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au degarelix ou à n'importe lequel de ses excipients.

L'utilisation de FIRMAGON n'est pas indiquée chez les femmes et elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou susceptibles de devenir enceintes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes :

FIRMAGON® (degarelix) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui possède de l'expérience dans l'utilisation de la thérapie hormonale du cancer de la prostate.

FIRMAGON doit être administré par un professionnel de la santé sous la supervision d'un médecin (voir la section Dosage et administration).

L'utilisation de FIRMAGON n'a pas été étudiée chez les patients atteints de lésions hépatiques (du foie) ou rénales importantes (voir les sections Système hépatique/biliaire/pancréatique et Système rénal ci-dessous).

Les réactions indésirables suivantes sont importantes sur le plan clinique :

- Prolongation du segment QT (voir les sections Système cardiovasculaire et interactions médicamenteuses ci-dessous).
- Ostéoporose (voir ci-dessous les sections Système musculo-squelettique et Autres réactions indésirables au médicament constatées au cours des études cliniques).

Observations générales

Route d'administration

FIRMAGON **ne doit être administré que par voie sous-cutanée** ; on **ne doit pas** l'administrer par voie intraveineuse. Retirez délicatement le piston de la seringue pour vérifier si du sang est aspiré. Si du sang apparaît dans la seringue, vous ne pouvez plus utiliser le produit reconstitué. Arrêtez l'intervention et jetez la seringue et l'aiguille (reconstituez une nouvelle dose pour le patient). (Voir la section Dosage et administration).

FIRMAGON est administré sous forme d'une injection sous-cutanée dans la région abdominale. Comme pour les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée, on doit changer de site d'injection de façon périodique. Les injections doivent être administrées dans les régions de l'abdomen qui ne seront pas exposées à de la pression, par ex., loin de la région de la ceinture ou des côtes.

Système cardiovasculaire

On a observé une augmentation du risque de maladie cardiaque chez les hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités avec une monothérapie faisant appel à un agoniste de la GnRH ou à un antiandrogène. Dans l'étude randomisée et contrôlée par médicament actif par laquelle on a comparé le degarelix au leuprolide, une hypertension légère à modérée s'est produite chez 26 (6 %) des patients appartenant à l'ensemble des groupes traités avec le degarelix et chez 8 (4 %) patients du groupe traité avec 7,5 mg de leuprolide ; un infarctus du myocarde s'est produit chez 5 (1 %) patients appartenant à l'ensemble des groupes traités avec le degarelix et chez 4 (2 %) patients du groupe traité avec 7,5 mg de leuprolide. Il est nécessaire de faire le dépistage pour prévenir les maladies cardiaques et d'intervenir pour traiter celles-ci.

Effet sur le segment QT/QTc

Un traitement antiandrogène à long terme prolonge le segment QT. Les médecins doivent se demander si les avantages du traitement antiandrogène sont plus importants que le risque potentiel chez les patients qui possèdent des anomalies des électrolytes ou qui sont atteints du syndrome congénital du QT long, d'insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent des médicaments antiarythmiques de classe 1A (par ex., quinidine, procainamide), de classe III (par ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (par ex., flécaïnide, propafénone).

Des électrocardiogrammes périodiques ont été effectués au cours de l'étude randomisée et contrôlée par médicament actif par laquelle on a comparé le degarelix au leuprolide. Dans les deux groupes de traitement, on a démontré des segments QT/QTc plus longs que 450 msec chez environ 20 % des patients. Sept patients, dont trois (<1 %) appartenaient à l'ensemble des groupes traités avec le degarelix et quatre (2 %) appartenaient au groupe traité avec 7,5 mg de leuprolide, ont eu des segments QTcF \geq 500 msec. À compter de l'ÉCG initial jusqu'à la fin de l'étude, le changement médian de la longueur du segment QT a été de 12,3 msec pour le degarelix et 16,7 pour le leuprolide.

Une étude approfondie du segment QT a démontré que le degarelix n'avait aucun effet intrinsèque sur l'intervalle QT/QTc, sur le rythme cardiaque, sur l'intervalle PR, sur la durée du QRS ni sur la morphologie des ondes T ou U chez des hommes bien portants (N = 76) recevant du degarelix par perfusion intraveineuse pendant une période de 60 minutes. La C_{max} moyenne a atteint 222 ng/mL, environ 3,7 fois la C_{max} obtenue pendant le traitement pour le cancer de la prostate.

Système endocrinien et métabolisme

Changements de la tolérance au glucose : On a observé une réduction de la tolérance au glucose chez les hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités avec un agoniste de la gonadolibérine. Il se peut que le diabète apparaisse ou que cette maladie s'aggrave ; les patients diabétiques peuvent donc requérir un suivi plus fréquent de leur glycémie lorsqu'ils reçoivent un traitement antiandrogène. Les effets du degarelix sur les niveaux d'insuline et de glucose n'ont pas été étudiés.

Système sanguin

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la testostérone. Dans l'étude randomisée contrôlée par médicament actif comparant le degarelix au leuprolide, une

anémie s'est produite chez quatorze (3 %) des patients appartenant à l'ensemble des groupes traités avec le degarelix et dix (5 %) patients du groupe traité avec 7,5 mg de leuprolide.

Système hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients atteints de lésion hépatique documentée ou chez qui on soupçonnait une telle lésion n'ont pas été inclus dans les études cliniques à long terme utilisant le degarelix. Des augmentations légères et transitoires de l'alanine-amino transférase et de l'aspartate-aminotransférase ont été observées, mais elles n'ont pas été accompagnées d'une élévation du niveau de bilirubine ni par des symptômes cliniques. Pendant le traitement, nous recommandons de suivre la fonction hépatique des patients atteints d'un désordre hépatique documenté ou chez qui on soupçonne un tel désordre.

On a étudié l'administration d'une dose unique de 1 mg de degarelix par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 16 patients non atteints du cancer de la prostate dont la fonction hépatique était altérée de façon légère à modérée. Comparativement à des patients non atteints de cancer de la prostate qui possédaient une fonction hépatique normale, l'exposition au degarelix a été réduite de 10 % et 18 % chez les patients atteints d'une détérioration légère et modérée de la fonction hépatique, respectivement. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose pour ces dernières catégories de patients. Toutefois, comme la détérioration de la fonction hépatique peut réduire le degré d'exposition au degarelix, nous recommandons que, chez les patients atteints d'une telle détérioration, on suive les concentrations de testostérone sur une base mensuelle jusqu'à ce qu'on obtienne des niveaux équivalents à la castration médicale. Une fois ces niveaux atteints, on peut envisager de mesurer les niveaux de testostérone tous les deux mois.

Les patients atteints de détérioration importante de la fonction hépatique n'ont pas été étudiés et nous recommandons donc de faire preuve de prudence pour ce groupe.

Système immunitaire

Hypersensibilité : L'utilisation du degarelix n'a pas été étudiée chez les patients possédant des antécédents d'asthme important et non traité, de réactions anaphylactiques, d'urticaire importante ou d'angioœdème. Au cours du programme de développement, l'apparition immédiate d'une réaction d'hypersensibilité généralisée n'a pas été observée.

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, notamment de l'anaphylaxie, de l'urticaire et de l'angioœdème avec le FIRMAGON pendant les études cliniques et la période post-commercialisation.

Système musculosquelettique

Changements de la densité osseuse : On a rapporté dans la littérature médicale une réduction de la densité osseuse chez les hommes qui avaient subi une orchidectomie ou qui avaient été traités avec un agoniste de la gonadolibérine. On peut s'attendre à ce que de longues périodes de castration médicale chez les hommes soient accompagnées d'effets sur la densité osseuse. La densité osseuse n'a pas été mesurée au cours du traitement avec le degarelix.

Système neurologique

Aucune étude n'a été menée sur les effets du degarelix sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des appareils. La fatigue et les étourdissements sont toutefois des réactions indésirables fréquentes susceptibles d'influencer la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des appareils.

Système rénal

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients atteints d'une détérioration de la fonction rénale. Environ 20 à 30 % d'une dose donnée de degarelix est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Une analyse de pharmacocinétique de population des données obtenues par l'étude de validation de phase III a démontré que la clairance de degarelix, chez les patients dont la fonction rénale était réduite de façon modérée (CrCL <50 mL/min), est réduite de 23 % ; l'ajustement de la dose chez les patients atteints d'une détérioration légère à modérée de la fonction rénale n'est donc pas recommandé. Les données sur les patients atteints de détérioration importante de la fonction rénale sont peu nombreuses et nous recommandons donc de faire preuve de prudence pour cette catégorie de patients.

Populations spéciales

Femmes enceintes

L'utilisation de FIRMAGON est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez celles qui sont susceptibles de le devenir. D'après des études non cliniques sur la reproduction, si ce produit est administré à des femmes enceintes, des lésions fœtales peuvent se produire (Voir la section Contre-indications et toxicologie).

Femmes qui allaitent

L'utilisation de FIRMAGON n'est pas indiquée chez les femmes en général et elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou chez celles qui sont susceptibles de le devenir. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain et comme il existe un potentiel non négligeable de réactions indésirables importantes à l'exposition au degarelix chez les nourrissons, il est nécessaire de décider si la mère doit cesser d'allaiter son enfant ou cesser de prendre ce médicament en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Patients d'âge pédiatrique (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les patients d'âge pédiatrique.

Patients d'âge gériatrique (> 65 ans)

Du nombre total de sujets participant à des études cliniques sur FIRMAGON, 82 % étaient âgés de 65 ans et plus tandis que 42 % étaient âgés de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, on a observé aucune différence dans les paramètres d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais on ne peut éliminer la possibilité d'une plus grande sensibilité de certaines personnes plus âgées.

Suivi et tests de laboratoire

- Le traitement avec FIRMAGON amène une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. Il se peut que les résultats des tests diagnostiques des fonctions hypophysaires gonadotropes et gonadiques qui seront effectués au cours du traitement avec FIRMAGON et après celui-ci soient modifiés.
- On doit suivre l'effet thérapeutique de FIRMAGON en mesurant les concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (APS) de façon périodique. Si les niveaux d'APS augmentent, on doit mesurer les concentrations sériques de testostérone.
- Nous recommandons d'effectuer un électrocardiogramme (ECG) de dépistage avant le début du traitement avec FIRMAGON.
- Avant le début du traitement, nous recommandons d'effectuer des mesures des niveaux sériques du potassium, du calcium et du magnésium. Nous recommandons également de suivre les niveaux sériques des électrolytes au cours du traitement chez les patients à risque d'une anomalie électrolytique. Celles-ci peuvent prolonger le segment QT.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament

En tout, 1839 patients atteints de cancer de la prostate ont été exposés au degarelix, dont 1567 qui ont été exposés pendant au moins 6 mois et 1178 qui ont été exposés pendant plus d'une année. Le degarelix a surtout été étudié au cours d'un essai clinique contrôlé par médicament actif (N = 610) et au cours d'études non contrôlées, y compris des études de prolongation à long terme visant à évaluer son innocuité et sa tolérabilité.

La population de patients étudiée ne comprenait que des hommes atteints du cancer de la prostate; son âge médian était de 74 ans et l'âge des patients variait de 47 à 98 ans. Les patients ont reçu le degarelix à des intervalles d'un mois (N = 1259) ou de trois mois (N = 580). La plupart des patients ont reçu des doses mensuelles moyennes de 60 à 120 mg, administrées sous forme d'injections sous-cutanées à des intervalles de 28 jours (N = 875). Parmi les réactions indésirables les plus fréquemment observées au cours du traitement avec le degarelix, on a retrouvé : des réactions au site d'injection (par ex., douleur, érythème, enflure, nodule ou induration), des bouffées vasomotrices, une augmentation de poids, de la fatigue, des étourdissements, de l'anémie et des augmentations des niveaux sériques de transaminases et de gamma-glutamyltransférase (GGT). La majorité des réactions indésirables ont été d'intensité 1 ou 2, et l'incidence des réactions indésirables d'intensité 3 ou 4 a été de 1 % ou moins. Parmi les réactions indésirables peu fréquentes, on a retrouvé : des arythmies cardiaques (notamment des cas de fibrillation auriculaire, de prolongation du segment QT), de l'hypertension, de l'hyperglycémie/diabète, des cas d'hypersensibilité (manifesté par de l'urticaire, des éruptions cutanées et du prurit), de l'ostéoporose/ostéopénie et des cas de détérioration de la fonction rénale.

Les réactions indésirables observées le plus fréquemment au cours du traitement avec le degarelix au cours de l'étude de validation de phase III (N= 409) ont été provoquées par les effets physiologiques prévus de la suppression de la testostérone, notamment des bouffées vasomotrices et des augmentations de poids (signalées chez 25 % et 7 % des patients recevant le traitement pendant une année) et des réactions au site d'injection. Quelques heures après l'administration de la dose, 3 %, 2 % et 1 % des patients respectivement ont signalé des frissons transitoires, de la fièvre ou une maladie s'apparentant à la grippe.

Réactions indésirables au médicament signalées au cours des études cliniques

Le degarelix a été étudié dans un essai contrôlé par médicament actif (N = 610) au cours duquel les patients atteints de cancer de la prostate ont été randomisés pour recevoir le degarelix (sous-cutané) ou le leuprolide (intramusculaire) à tous les mois pendant 12 mois. Les réactions indésirables signalées chez 5 % des patients ou plus sont indiquées au tableau 1 ci-dessous, peu importe leur causalité.

Tableau 1 : Réactions indésirables signalées chez \geq 5% des patients au cours d'une étude contrôlée par médicament actif

Réactions indésirables signalées chez \geq 5% des patients au cours d'une étude contrôlée par médicament actif			
	Degarelix 240/160 mg (sous-cutané)	Degarelix 240/80 mg (sous-cutané)	Leuprolide 7,5 mg (intramusculaire)
	N=202	N=207	N=201
	%	%	%
Pourcentage de sujet ayant une réaction indésirable	83	79	78
<i>L'ensemble de l'organisme</i>			
Réactions indésirables au site d'injection	44	35	<1
Augmentation de poids	11	9	12
Fatigue	6	3	6
Frissons	3	5	0
<i>Système cardiovasculaire</i>			
Bouffées vasomotrices	26	26	21
Hypertension	7	6	4
<i>Système musculosquelettique</i>			
Dorsalgies	6	6	8
Arthralgies	3	5	9
<i>Système urogénital</i>			
Infection des voies urinaires	1	5	9
<i>Système digestif</i>			
Augmentation des transaminases et des GOT	10	10	5
Constipation	3	5	5
Nausée	5	4	4
Hypercholestérolémie	6	3	2

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées au site d'injection avec l'utilisation du régime d'administration de dose de FIRMAGON 240/80 ont été la douleur (28 %), l'érythème (17 %), l'enflure (6 %), l'induration (4 %) et l'apparition d'un nodule (3 %). Ces réactions indésirables ont pour la plupart été transitoires et d'intensité légère à modérée ; elles se sont surtout produites lors de la dose initiale et n'ont que rarement provoqué l'arrêt de l'administration du médicament (< 1 %). Des réactions d'intensité 3 au site d'injection se sont produites chez 2 % ou moins des patients qui ont reçu le degarelix. On a rapporté d'importantes réactions au site d'injection comme de l'infection, des abcès ou de la nécrose au site d'injection susceptibles de nécessiter un traitement/drainage chirurgical.

Les anomalies de la fonction hépatique signalées par des tests de laboratoire ont surtout été d'intensité 1 ou 2 et ont généralement été réversibles. Des anomalies hépatiques d'intensité 3 aux tests de laboratoire se sont produites chez moins de 1 % des patients. Les changements des valeurs de la fonction hépatique au laboratoire ont été semblables pour le degarelix et le comparateur.

Chez 1 à 5 % des patients participant à l'étude contrôlée par médicament actif, les réactions indésirables suivantes qui n'ont pas déjà été énumérées ont été considérées par le chercheur comme étant reliées à l'administration du degarelix :

Ensemble de l'organisme: Asthénie, fièvre, sudation nocturne ; *système digestif* : Nausée ; *système nerveux* : étourdissements, maux de tête, insomnie.

Au cours d'études non contrôlées, les réactions indésirables suivantes qui n'ont pas déjà été énumérées ont été considérées par le chercheur comme étant reliées à l'administration du médicament chez ≥ 1 % des patients : dysfonction érectile, gynécomastie, hyperhidrose, atrophie testiculaire et diarrhée.

Résultats anormaux de tests hématologiques et des tests de chimie clinique

Changements dans les paramètres de laboratoire : Les changements dans les valeurs de laboratoire constatés pendant une année de traitement ont été du même degré d'amplitude pour le degarelix et pour un agoniste de la gonadolibérine (leuprolide) utilisé comme comparateur. Des valeurs remarquablement anormales ($> 3 \times \text{VSN}$) des concentrations de transaminases hépatiques (ALT, AST et GGT) ont été constatées après le traitement avec les deux médicaments chez 2 à 6 % des patients dont les valeurs étaient normales avant le début du traitement. Une réduction importante des valeurs hématologiques, un hémocrite ($< 0,37$) et une concentration d'hémoglobine ($< 115 \text{ g/L}$) a été signalée après le traitement avec les deux médicaments chez 40 % et 13 à 15 %, respectivement, des patients qui avaient des valeurs normales avant le traitement. On ignore jusqu'à quel point cette réduction des valeurs hématologiques a été causée par le cancer de la prostate sous-jacent ou par le traitement antiandrogène. Chez des patients dont les valeurs de potassium, de créatinine et de BUN étaient normales avant le traitement, des valeurs remarquablement anormales de potassium ($> 5,8 \text{ mmol/L}$), de créatinine ($> 177 \text{ mmol/L}$) et de BUN ($> 10,7 \text{ mmol/L}$) ont été constatées chez 6 %, 2 % et 15 % des patients traités avec le degarelix et chez 3 %, 2 % et 14 % des patients traités avec le leuprolide, respectivement.

Autres réactions indésirables au médicament constatées au cours d'études cliniques

Les réactions indésirables moins fréquentes suivantes ont été signalées pendant l'étude contrôlée par médicament actif.

- Cardiovasculaires : bloc atrioventriculaire du premier degré, hypertension, réaction vasovagale
- Hématologique : anémie
- Immunitaires : hypersensibilité, urticaire
- Musculosquelettiques : douleur musculosquelettique, faiblesse musculaire
- Rénales : détérioration de la fonction rénale, pollakiurie, urgence mictionnelle

Formation d'anticorps antidegarelix :

On a observé l'apparition d'anticorps anti-degarelix chez 12 % des patients après le traitement avec FIRMAGON pendant un an. La prévalence des patients possédant des anticorps anti-degarelix a augmenté avec le temps jusqu'à 46 % après 2 à 3 ans et a eu tendance à se stabiliser jusqu'à 5,5 années de traitement avec FIRMAGON. Il n'existe pas de données indiquant que l'efficacité ou l'innocuité du traitement avec FIRMAGON soit modifiée par la formation d'anticorps jusqu'à 5,5 ans de traitement.

Changements de la densité osseuse

On a rapporté dans la littérature médicale une réduction de la densité osseuse chez les hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités avec un agoniste de la gonadolibérine. On peut s'attendre à ce que de longues périodes de castration médicale chez les hommes soient accompagnées d'effets sur la densité osseuse. La densité osseuse n'a pas été mesurée au cours du traitement avec le degarelix.

Pendant l'année de traitement de l'étude CS21, 0,7 % des patients traités avec du degarelix et 2,5 % des patients traités avec du leuprolide ont rapporté des fractures et/ou de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie.

Tableau 2 : Incidence de fractures, d'ostéoporose et d'ostéopénie rapportés par les patients

	CS21	
	Degarelix (N=409)	Leuprolide (N=201)
Fracture de tout genre, ostéoporose ou ostéopénie	3 (0,7 %)	5 (2,48 %)
Ostéoporose	1 (0,24 %)	1 (0,49 %)
Ostéopénie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fracture de tout genre	2 (0,49 %)	4 (1,99 %)
Fracture des os longs tubulaires, des vertèbres ou du bassin*	2 (0,49 %)	4 (1,99 %)

*à l'exclusion des os moins importants (c'est-à-dire visage, côtes, clavicules, rotule, mains et pieds).

Dans la base de données sur l'innocuité qui portait sur l'ensemble des groupes traités avec le degarelix, pour lesquels la durée médiane de suivi a été de 1,2 an (moyenne 1,7 an), 3,3 % des patients atteints du cancer de la prostate ont rapporté des réactions indésirables associées à la perte de densité osseuse ou à l'ostéoporose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions médicament-médicament.

Comme le traitement antiandrogène est susceptible de prolonger le segment QTc, on doit évaluer avec soin l'utilisation concomitante du degarelix avec des produits médicaux dont l'effet de prolongation sur le segment QTc est connu ou de produits médicaux capables d'induire des torsades de pointes. Parmi ces produits, on compte, sans que cette liste soit exhaustive : les produits médicaux antiarythmiques de classe IA (par ex., quinidine, disopyramide), de classe III (par ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (par ex., flécaïnide, propafénone), des antipsychotiques (par ex., chlorpromazine), des antidépresseurs (par ex., amitriptyline, nortriptyline), des opioïdes (par ex., méthadone), les antibiotiques macrolides et leurs analogues (par ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), les antibiotiques quinolones (par ex., moxifloxacine), la pentamidine, les antimalariaux (par ex., quinine), les antifongiques azolés, le cisapride, les antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (par ex., e.g. ondansétron) et les agonistes du récepteur bêta-2 adrénergique (par ex., salbutamol).

Le degarelix n'est pas un substrat du système CYP450 humain (comme des études *in vitro* l'ont démontré) et il n'a pas été établi que ce produit induisait ou inhibait *in vitro* les systèmes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 de façon appréciable. De plus, des quantités de degarelix allant jusqu'à 10 µM n'ont pas interagi *in vitro* avec la molécule Pgp ni avec les transporteurs BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1. Il est donc peu probable qu'il existe des interactions pharmacocinétiques médicament médicament importantes sur le plan clinique.

Interactions médicament-nourriture

Aucune interaction n'a été constatée avec les aliments.

Interactions médicament-produits à base d'herbes médicinales

Aucune interaction n'a été constatée avec des produits à base d'herbes médicinales.

Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

Le traitement avec FIRMAGON provoque une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. Il se peut que les résultats de tests diagnostiques des fonctions gonadotropes

hypophysaires et gonadiques qui sont effectués pendant le traitement avec FIRMAGON et après celui-ci soient modifiés.

On doit suivre l'effet thérapeutique de FIRMAGON en mesurant les concentrations sériques de l'antigène prostatique spécifique (APS) de façon périodique. Si les niveaux d'APS augmentent, on doit mesurer les concentrations sériques de testostérone.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Facteurs importants pour le dosage

FIRMAGON doit être administré par un professionnel de la santé sous la supervision d'un médecin.

L'effet thérapeutique de FIRMAGON doit être suivi au moyen de paramètres cliniques et en mesurant les niveaux sériques de l'antigène prostatique spécifique (APS). Les études cliniques ont démontré que la suppression de la testostérone (T) se produit immédiatement après l'administration de la dose initiale et que 96 % des patients obtiennent des niveaux de testostérone plasmatiques équivalents à ceux de la castration médicale ($T \leq 0,5$ ng/mL) après trois jours et que cette proportion est de 100 % après un mois. Il a été démontré qu'au cours du traitement à long terme avec la dose d'entretien jusqu'à une période d'un an, 97 % des patients ont maintenu leur suppression des niveaux de testostérone ($T \leq 0,5$ ng/mL).

Si la réponse clinique du patient semble être sous-optimale, on doit confirmer que la suppression des niveaux sériques de testostérone est suffisante.

Comme FIRMAGON n'induit pas une élévation rapide du niveau de testostérone, il n'est pas nécessaire d'ajouter un antiandrogène comme protection contre cette élévation au début du traitement.

FIRMAGON est distribué sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection, USP. Le processus de reconstitution doit être effectué de façon minutieuse. L'administration d'autres concentrations n'est pas recommandée. La solution reconstituée doit être un liquide transparent sans matière non dissoute. Voir plus loin les instructions pour la reconstitution et l'administration.

FIRMAGON est administré par injection sous-cutanée dans la région abdominale. Comme pour les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, il est nécessaire de changer périodiquement le site d'injection. Les injections doivent être administrées dans les régions où le patient ne sera pas soumis à de la pression, par ex. loin de la région de la taille ou de la ceinture et loin des côtes.

Lisez et suivez attentivement toutes les instructions avant utilisation.

La première dose d'entretien doit être administrée un mois après la dose initiale.

On doit indiquer au patient de revenir chaque mois après la dose initiale pour recevoir les injections suivantes.

Méthode d'administration

FIRMAGON doit être reconstitué avant son administration. FIRMAGON **n'est administré que par injection sous-cutanée**. FIRMAGON **ne doit pas être administré par voie intraveineuse**.

Dosage pour les hommes adultes

Dose initiale	Dose d'entretien – Administration mensuelle tous les 28 jours
240 mg administrés sous forme de deux injections sous-cutanées de 120 mg à la concentration de 40 mg/mL	80 mg administrés sous forme d'une injection sous-cutanée à la concentration de 20 mg/mL

La première dose d'entretien doit être administrée un mois après la dose initiale.

Dose initiale : 240 mg administrés sous forme de deux injections sous-cutanées de 120 mg à la concentration de 40 mg/mL

Un flacon de FIRMAGON 120 mg contient 120 mg de degarelix sous forme d'acétate de degarelix. Chaque flacon doit être reconstitué avec 3 mL d'eau stérile pour injection. Une dose initiale comprend 240 mg administrés sous forme de deux injections sous-cutanées de 3 mL de 120 mg chacune.

Dose d'entretien : Administration mensuelle de 80 mg, administrés sous forme d'une injection sous-cutanée

Un flacon de FIRMAGON 80 mg contient 80 mg de degarelix sous forme d'acétate de degarelix. Chaque flacon doit être reconstitué avec 4,2 mL d'eau stérile pour injection. Une dose d'entretien comprend 80 mg administrés sous forme d'une injection de 4 mL.

Dose recommandée et ajustement de la dose

Ajustement de la dose pour des populations de patients données

Les personnes âgées, les personnes dont la fonction hépatique ou rénale est réduite :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour les personnes âgées ou pour les patients dont la fonction hépatique ou rénale est légèrement ou modérément réduite. Les patients atteints d'une dysfonction hépatique ou rénale importante n'ont pas été étudiés et il est donc nécessaire de faire preuve de prudence pour ces populations de patients.

Il n'existe pas d'indication pertinente pour l'utilisation de FIRMAGON chez les femmes et les enfants.

Omission de la dose

Le maintien de la suppression du niveau de testostérone est important pour le traitement des symptômes du cancer de la prostate hormono-dépendant. Le fait de retarder un rendez-vous par quelques jours ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement, mais il importe pour le traitement de maintenir un horaire régulier d'injections de FIRMAGON.

Administration

FIRMAGON **ne doit être administré que par voie sous-cutanée** et on **ne doit pas** l'administrer par voie intraveineuse.

FIRMAGON est administré par injection sous-cutanée dans la région abdominale. Comme pour les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, il est nécessaire de changer périodiquement le site d'injection. Les injections doivent être administrées dans les régions où le patient ne sera pas soumis à de la pression, par ex. loin de la région de la taille ou de la ceinture et loin des côtes.

FIRMAGON est distribué sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection. Le processus de reconstitution doit être effectué de façon minutieuse. L'administration d'autres concentrations n'est pas recommandée. La solution reconstituée doit être un liquide transparent sans matière non dissoute. Voir les instructions pour la reconstitution et l'administration ci-dessous.

Dose initiale :

Une dose initiale comprend deux flacons de degarelix pour injection 120 mg et deux seringues préremplies graduées à 3ml et contenant 3 ml de solvant. Après la reconstitution, la concentration est de 40 mg/mL.

Dose d'entretien :

Une dose d'entretien comprend un flacon de poudre pour injection 80 mg et une seringue préremplie contenant 4,2 ml de solvant. Après la reconstitution, la concentration est de 20 mg/mL.

Instructions pour la reconstitution et l'administration

FIRMAGON utilise un processus de reconstitution exclusif. Il importe de lire attentivement les instructions. N'oubliez pas de **ne pas** agiter le flacon.

Après la reconstitution du produit, on doit l'injecter immédiatement. La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 2 heures après l'addition de solvant. Du point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement après sa reconstitution.

NOTA :

- Vous devez porter des gants pendant la préparation et l'administration
- Le médicament reconstitué doit être administré au cours des 2 heures qui suivent l'addition d'eau stérile pour injection, USP (EPI)
- Ne pas agiter les flacons
- Utilisez des techniques aseptiques

FIRMAGON 120 mg

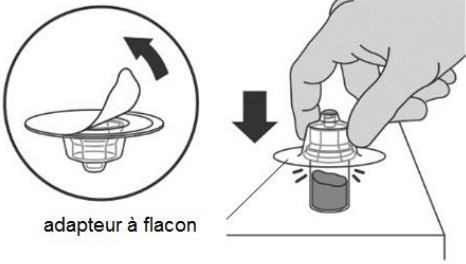
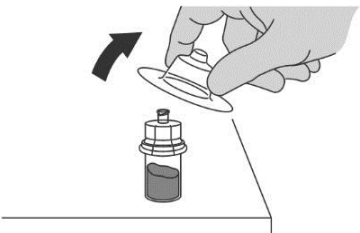
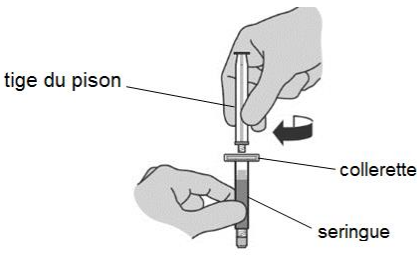
La trousse de traitement initial comprend 2 flacons de FIRMAGON 120 mg contenant du degarelix sous forme d'acétate de degarelix qui doit être préparé pour 2 injections sous-cutanées. Ainsi, les instructions suivantes doivent être répétées une deuxième fois.

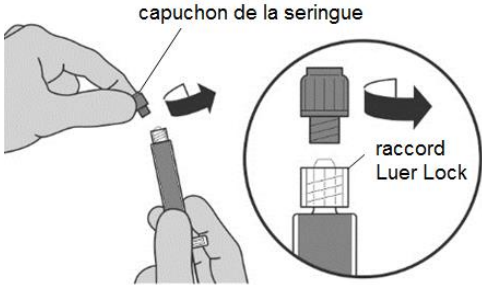
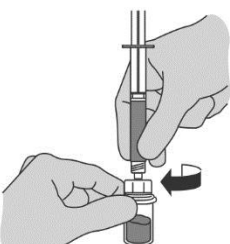
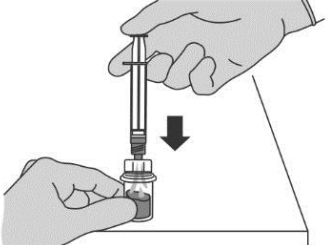
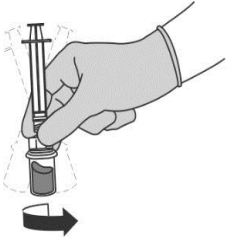
Préparez FIRMAGON 120 mg pour la reconstitution en rassemblant les éléments suivants :
Le contenu de la trousse de traitement initial :

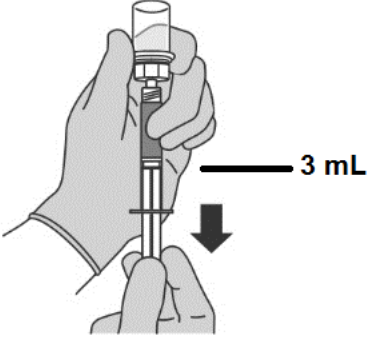
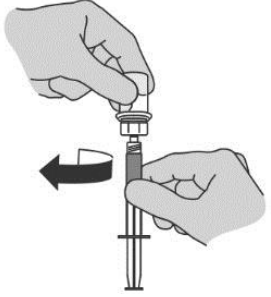
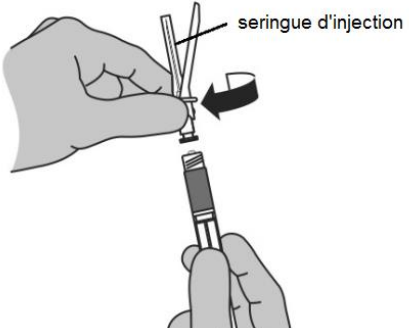
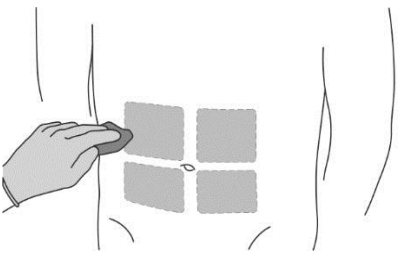
- 2 flacons de poudre FIRMAGON 120 mg
- 2 seringues préremplies graduées à 3 ml contenant 3 ml de solvant
- 2 adaptateurs à flacon
- 2 tiges de piston
- 2 aiguilles pour administration par injection sous-cutanée – aiguille 25G/ 0,5 x 25 mm

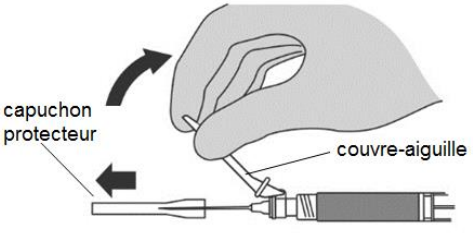
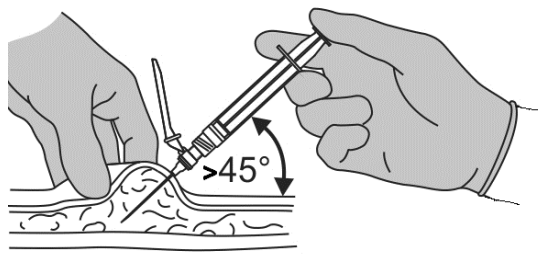
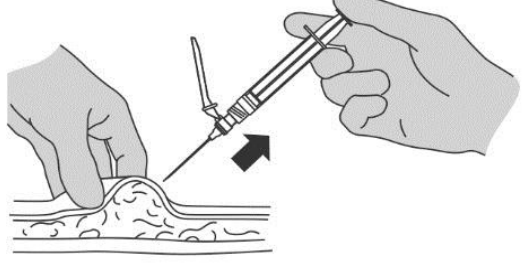
Articles supplémentaires:

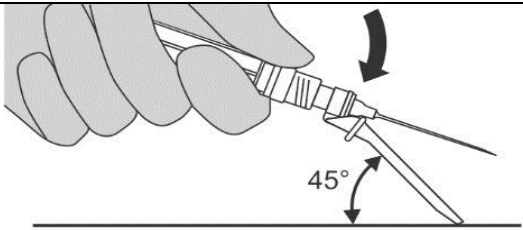
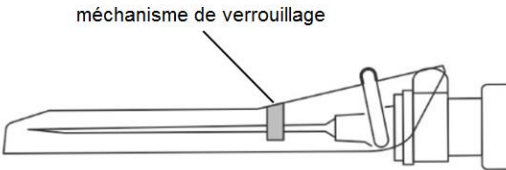
- gants
- tampons d'alcool
- une surface plane et propre, comme une table

 <p>adapteur à flacon</p>	<p>Étape 1 : Fixer l'adaptateur à flacon sur le flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lavez-vous les mains à fond avec du savon et de l'eau et mettez une paire de gants propres • Placez toutes les fournitures nécessaires sur une surface propre • Vérifiez s'il y a de la poudre dans le flacon et que le solvant dans la seringue préremplie est clair et exempt de particules <p>IMPORTANT: <i>Ne pas utiliser s'il n'y a pas de poudre dans le flacon ou le solvant est décoloré.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez la pellicule protectrice du boîtier de l'adaptateur à flacon. • Placez le flacon sur une surface plane. • Retirez le capuchon de plastique du flacon contenant la poudre de FIRMAGON • Frottez le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé <p>IMPORTANT: <i>Ne pas toucher le haut du flacon après l'avoir frotter</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reliez l'adaptateur au flacon de poudre en appliquant une pression vers le bas sur l'adaptateur jusqu'à ce que la pointe traverse le bouchon de caoutchouc et que l'adaptateur se verrouille en place.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tirez sur le couvercle de l'adaptateur à flacon pour l'enlever du flacon. <p>IMPORTANT : <i>Ne touchez pas l'adaptateur à flacon</i></p>
 <p>tige du piston</p> <p>collerette</p> <p>seringue</p>	<p>Étape 2 : Préparer la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparez la seringue préremplie en y fixant la tige du piston. • Vissez la tige du piston dans le sens horaire pour serrer. <p>IMPORTANT : <i>Ne tirez pas sur la collerette de la seringue.</i></p> <p><i>En vissant la tige du piston en place, vous ne sentirez qu'une légère résistance.</i></p>

	<p>Étape 3: Transférer l'eau stérile de la seringue au flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dévissez le capuchon de la seringue préremplie. <p>IMPORTANT : Ne retirez pas le raccord Luer Lock.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Fixez la seringue sur le flacon de poudre en la vissant sur l'adaptateur. <p>IMPORTANT : Ne vissez pas trop la seringue.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Transférez tout le solvant lentement dans le flacon de poudre.
	<p>Étape 4 : Mélanger la solution reconstituée pour injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • En gardant la seringue fixée sur l'adaptateur, faites tourner très délicatement le flacon jusqu'à ce que le liquide soit transparent et ne renferme pas de poudre ni de particules non dissoutes. <p>IMPORTANT: Évitez d'agiter le flacon pour empêcher la formation de mousse.</p> <p><i>Si la poudre adhère au flacon au-dessus de la surface du liquide, vous pouvez pencher légèrement le flacon. Il est acceptable qu'un anneau de petites bulles d'air se forme sur la surface du liquide. Le processus de reconstitution nécessite habituellement quelques minutes, mais il peut prendre jusqu'à 15 minutes dans certains cas.</i></p> <p>Nota: Après la reconstitution du produit, on doit l'injecter immédiatement.</p>

	<p>Étape 5 : Transférer le liquide dans la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renversez le flacon et retirez du liquide jusqu'à la ligne de calibration sur la seringue qui sert à l'injection. <p>Assurez-vous toujours que vous retirez le volume exact et ajustez le volume pour les bulles d'air.</p>
	<p>Étape 6 : Préparer la seringue pour l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez la seringue de l'adaptateur à flacon en la tournant dans le sens horaire (vers la droite).
	<ul style="list-style-type: none"> • En tenant la seringue avec l'embout dirigé vers le haut, vissez l'aiguille d'injection sur la seringue.
	<p>Étape 7 : Préparer le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez l'un des quatre sites d'injection possibles sur l'abdomen. <p>IMPORTANT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>N'administrez pas d'injections dans les régions où le patient subira une pression (p. ex. près de la ceinture ou des côtes).</i> ○ <i>Changez le site d'injection de façon périodique durant le traitement, afin de réduire au minimum tout inconfort chez le patient.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool.

 <p>capuchon protecteur</p> <p>couvre-aiguille</p>	<p>Étape 8 : Administrer l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tirez sur le capuchon protecteur de l'aiguille pour l'éloigner de l'aiguille. Ensuite, retirez soigneusement le couvre-aiguille.
 <p><i>injection sous-cutané profonde lente</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pincez et surélevez la peau de l'abdomen. • Insérez l'aiguille dans la peau à un angle pas moins de 45 degrés jusqu'à l'embase. • N'injectez pas le produit dans une veine ou un muscle. Tirez délicatement sur le piston pour vous assurer que l'aiguille n'est pas dans une veine et que du sang n'est pas aspiré. <p>PRÉCAUTION: <i>Si du sang apparaît dans la seringue, le produit médicamenteux ne peut plus être utilisé. Arrêtez l'intervention et jetez la seringue et l'aiguille (procédez à une nouvelle reconstitution de dose pour le patient).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Si pas de sang est aspiré, effectuez une injection sous-cutanée profonde lente de plus de 30 secondes • Lorsque tout le médicament a été injecté, maintenez l'aiguille en place pendant une courte période.
	<ul style="list-style-type: none"> • Retirez l'aiguille LENTEMENT. Ensuite, relâchez la peau. <p>IMPORTANT : <i>Ne frottez pas le site d'injection après avoir retiré l'aiguille.</i></p>

	<p>Étape 9 : Fixer le capuchon protecteur sur l'aiguille</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positionnez le capuchon protecteur de l'aiguille à un angle d'environ 45 degrés par rapport à une surface plane. • D'un mouvement ferme et rapide, poussez le capuchon protecteur vers le bas jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre.
	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmez visuellement que le mécanisme de verrouillage du capuchon protecteur est complètement enclenché. <p>IMPORTANT : <i>La seringue est destinée à un usage unique seulement. Ne réutilisez pas la seringue ni l'aiguille.</i></p>
<p>Recommencez le processus de reconstitution pour la deuxième dose. Choisissez un site d'injection différent et injectez 3,0 mL.</p>	

FIRMAGON 80 mg

La trousse du traitement d'entretien comprend 1 flacon de FIRMAGON 80 mg contenant du degarelix sous forme d'acétate de degarelix qui doit être préparé pour injection sous-cutanée.

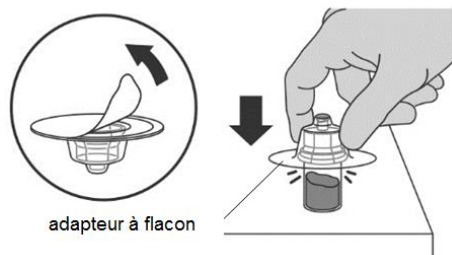
Préparez le FIRMAGON 80 mg pour la reconstitution en rassemblant les éléments suivants :

Le contenu de la trousse de traitement d'entretien :

- 1 flacon de poudre FIRMAGON 80 mg
- 1 seringue préremplie graduée à 4ml contenant 4,2 ml de solvant
- 1 tige de piston
- 1 adaptateur à flacon
- 1 aiguille pour administration par injection sous-cutanée –
aiguille 25G/ 0,5 x 25 mm

Articles Supplémentaires :

- gants
- tampons d'alcool
- une surface plane et propre, comme une table



Étape 1 : Fixer l'adaptateur à flacon sur le flacon

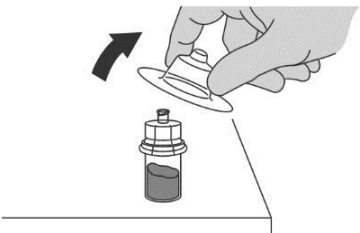
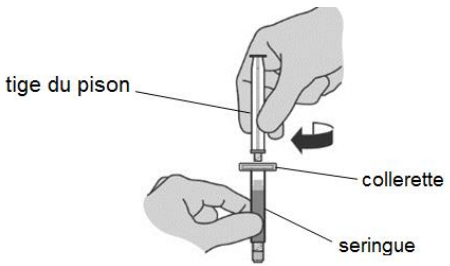
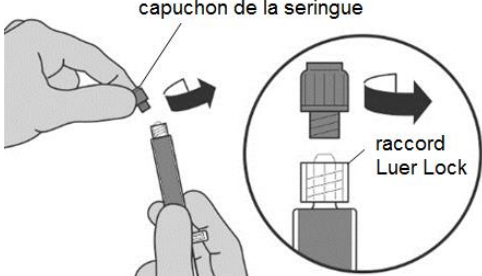
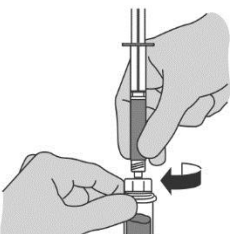
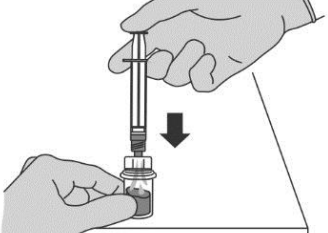
- Lavez-vous les mains à fond avec du savon et de l'eau et mettez une paire de gants propres
- Placez toutes les fournitures nécessaires sur une surface propre
- Vérifiez s'il y a de la poudre dans le flacon et que le solvant dans la seringue préremplie est clair et exempt de particules


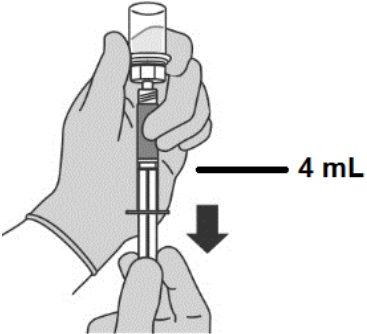
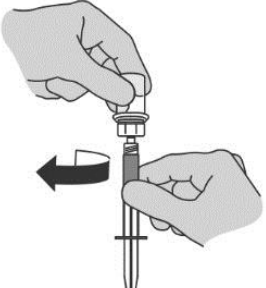
IMPORTANT: *Ne pas utiliser s'il n'y a pas de poudre dans le flacon ou le solvant est décoloré.*

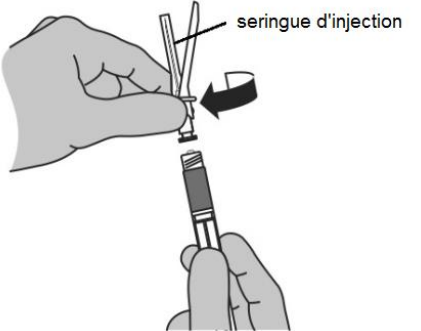
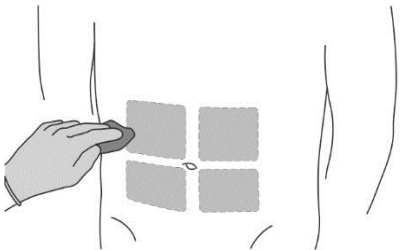
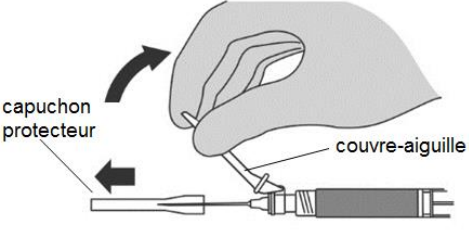
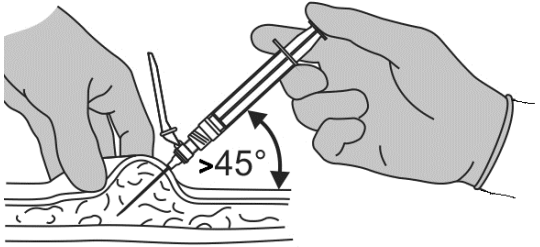
- Retirez la pellicule protectrice du boîtier de l'adaptateur à flacon.
- Placez le flacon sur une surface **plane**.
- Retirez le capuchon de plastique du flacon contenant la poudre de FIRMAGON
- Frottez le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé

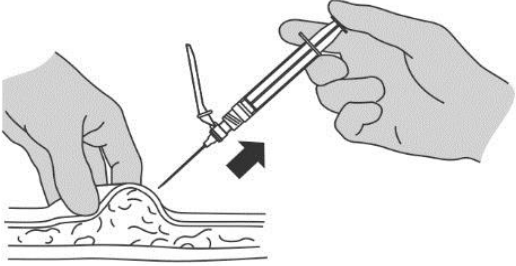
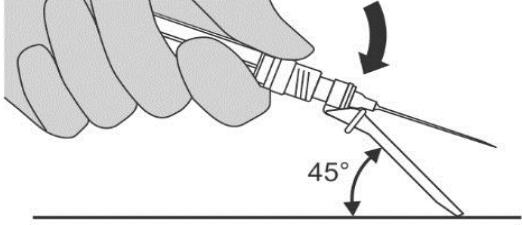
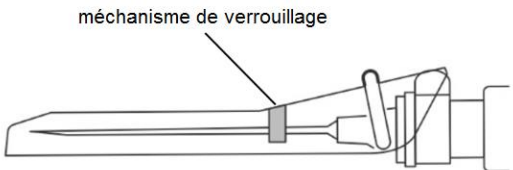
IMPORTANT: *Ne pas toucher le haut du flacon après l'avoir frotter*

- Reliez l'adaptateur au flacon de poudre en appliquant une pression vers le bas sur l'adaptateur jusqu'à ce que la pointe traverse le bouchon de caoutchouc et que l'adaptateur

	<p>se verrouille en place.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tirez sur le couvercle de l'adaptateur à flacon pour l'enlever du flacon. <p>IMPORTANT : <i>Ne touchez pas l'adaptateur à flacon</i></p>
	<p>Étape 2 : Préparer la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> Préparez la seringue préremplie en y fixant la tige du piston. Vissez la tige du piston dans le sens horaire pour serrer. <p>IMPORTANT : <i>Ne tirez pas sur la collerette de la seringue.</i></p> <p><i>En vissant la tige du piston en place, vous ne sentirez qu'une légère résistance.</i></p>
	<p>Étape 3: Transférer l'eau stérile de la seringue au flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> Dévissez le capuchon de la seringue préremplie. <p>IMPORTANT : <i>Ne retirez pas le raccord Luer Lock.</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> Fixez la seringue sur le flacon de poudre en la vissant sur l'adaptateur. <p>IMPORTANT : <i>Ne vissez pas trop la seringue.</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> Transférez tout le solvant lentement dans le flacon de poudre.
	<p>Étape 4 : Mélanger la solution reconstituée pour</p>

	<p>injection</p> <ul style="list-style-type: none"> En gardant la seringue fixée sur l'adaptateur, faites tourner très délicatement le flacon jusqu'à ce que le liquide soit transparent et ne renferme pas de poudre ni de particules non dissoutes. <p>IMPORTANT: Évitez d'agiter le flacon pour empêcher la formation de mousse.</p> <p><i>Si la poudre adhère au flacon au-dessus de la surface du liquide, vous pouvez pencher légèrement le flacon. Il est acceptable qu'un anneau de petites bulles d'air se forme sur la surface du liquide. Le processus de reconstitution nécessite habituellement quelques minutes, mais il peut prendre jusqu'à 15 minutes dans certains cas.</i></p> <p>Nota: Après la reconstitution du produit, on doit l'injecter immédiatement.</p>
	<p>Étape 5 : Transférer le liquide dans la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> Renversez le flacon et retirez du liquide jusqu'à la ligne de calibration sur la seringue qui sert à l'injection. <p>Assurez-vous toujours que vous retirez le volume exact et ajustez le volume pour les bulles d'air.</p>
	<p>Étape 6 : Préparer la seringue pour l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirez la seringue de l'adaptateur à flacon en la tournant dans le sens horaire (vers la droite).

	<ul style="list-style-type: none"> • En tenant la seringue avec l'embout dirigé vers le haut, vissez l'aiguille d'injection sur la seringue.
	<p>Étape 7 : Préparer le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez l'un des quatre sites d'injection possibles sur l'abdomen. <p>IMPORTANT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>N'administrez pas d'injections dans les régions où le patient subira une pression (p. ex. près de la ceinture ou des côtes).</i> ○ <i>Changez le site d'injection de façon périodique durant le traitement, afin de réduire au minimum tout inconfort chez le patient.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool.
	<p>Étape 8 : Administrer l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tirez sur le capuchon protecteur de l'aiguille pour l'éloigner de l'aiguille. Ensuite, retirez soigneusement le couvre-aiguille.
 <p><i>injection sous-cutané profonde lente</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pincez et surélevez la peau de l'abdomen. • Insérez l'aiguille dans la peau à un angle pas moins de 45 degrés jusqu'à l'embase. • N'injectez pas le produit dans une veine ou un muscle. Tirez délicatement sur le piston pour vous assurer que l'aiguille n'est pas dans une veine et que du sang n'est pas aspiré. <p>PRÉCAUTION: <i>Si du sang apparaît dans la seringue, le produit médicamenteux ne peut plus être utilisé. Arrêtez l'intervention et jetez la seringue et l'aiguille (procédez à une nouvelle reconstitution de dose pour le patient).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Si pas de sang est aspiré, effectuez une

	<p>injection sous-cutanée profonde lente de plus de 30 secondes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorsque tout le médicament a été injecté, maintenez l'aiguille en place pendant une courte période.
	<ul style="list-style-type: none"> • Retirez l'aiguille LENTEMENT. Ensuite, relâchez la peau. <p>IMPORTANT : <i>Ne frottez pas le site d'injection après avoir retiré l'aiguille.</i></p>
	<p>Étape 9 : Fixer le capuchon protecteur sur l'aiguille</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positionnez le capuchon protecteur de l'aiguille à un angle d'environ 45 degrés par rapport à une surface plane. • D'un mouvement ferme et rapide, poussez le capuchon protecteur vers le bas jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre.
	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmez visuellement que le mécanisme de verrouillage du capuchon protecteur est complètement enclenché. <p>IMPORTANT : <i>La seringue est destinée à un usage unique seulement. Ne réutilisez pas la seringue ni l'aiguille.</i></p>

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec l'utilisation de FIRMAGON. En cas de surdose, cessez l'administration de FIRMAGON, traitez les symptômes du patient et instaurez des mesures de soutien.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le degarelix est un antagoniste (inhibiteur) sélectif du récepteur de la gonadolibérine (GnRH) qui se fixe de façon compétitive et réversible aux récepteurs hypophysaires de la gonadolibérine, ce qui amène une réduction rapide de la libération de deux gonadotrophines, l'hormone

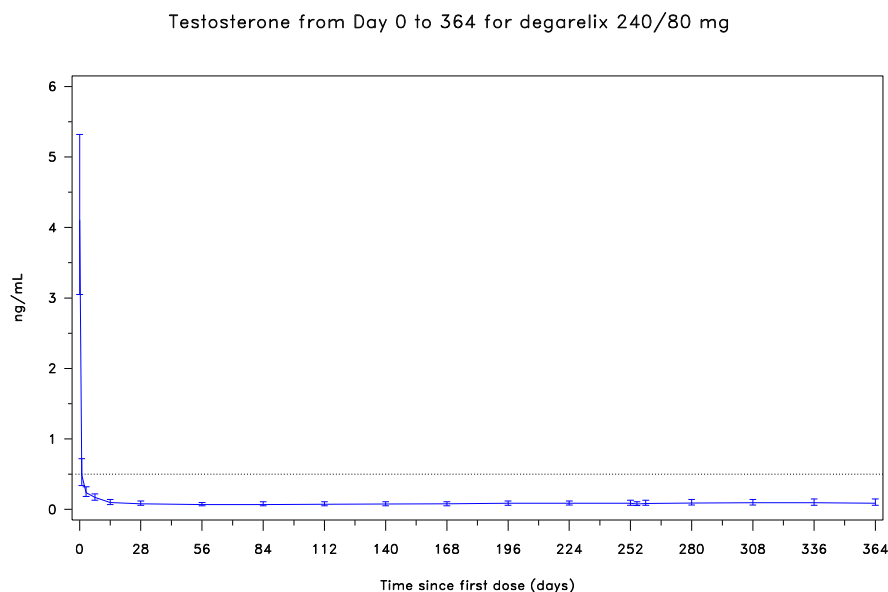
lutéinisante (LH) et la folliculostimuline (FSH), ce qui réduit ainsi la sécrétion de testostérone par les testicules. Il est démontré que le carcinome de la prostate est sensible aux concentrations d'androgènes et qu'il répond aux traitements antiandrogènes. Contrairement aux agonistes de la gonadolibérine, les antagonistes de cette hormone n'induisent pas une augmentation rapide de la concentration d'hormone lutéinisante qui est elle-même suivie d'une augmentation rapide de la concentration de testostérone et du risque d'une poussée symptomatique de la maladie après le début du traitement.

Données pharmacodynamiques

Une dose unique de FIRMAGON 240 mg suivie par une dose d'entretien mensuelle de 80 mg provoque rapidement une réduction des concentrations de l'hormone lutéinisante (LH), de la folliculostimuline (FSH), et par la suite de la testostérone. La concentration plasmatique de dihydrotestostérone (DHT) décroît de façon semblable à la testostérone.

L'utilisation de FIRMAGON est efficace pour obtenir et entretenir une suppression des niveaux de testostérone bien inférieure aux niveaux équivalents à la castration médicale (0,5 ng/mL). Aucun microsurges de testostérone ont été observés après ré-injection pendant le traitement de degarelix.

Illustration 1 : Testostérone plasmatique du jour 0 au jour 364 pour le degarelix 240 mg/80 mg (médiane avec intervalles interquartiles)



La dose d'entretien mensuelle de 80 mg a permis d'obtenir une suppression continue de la concentration de testostérone chez 97 % des patients pour au moins un an. Les niveaux médians de testostérone après un an de traitement ont été de 0,087 ng/mL [intervalle interquartile 0,06-0,15] N=167. Lors d'un suivi d'une durée médiane de 27,5 mois après l'étude de Phase III d'un an (total 39,5 mois), les taux médians de testostérone sont restés abaissés à moins de 0,2 ng/mL chez les patients recevant 240/80 mg de degarelix.

Les niveaux d'antigène prostatique spécifique (APS) ont été réduits de 64 % deux semaines après l'administration du degarelix, de 85 % après un mois, de 95 % après trois mois et leur réduction s'est prolongée tout au long du traitement d'un an. On doit interpréter ces derniers résultats avec prudence à cause de l'hétérogénéité de la population de patients qui a été étudiée. Aucune donnée n'a démontré que la rapidité de la réduction des niveaux d'APS était associée à une amélioration clinique.

Pharmacocinétique

La concentration de la solution injectée influe fortement sur le comportement pharmacocinétique.

Absorption

FIRMAGON forme un dépôt lors de son administration sous-cutanée, à partir duquel ce médicament est libéré dans la circulation. Les résultats pharmacocinétiques pertinents obtenus lors de l'évaluation de 30 patients atteints du cancer de la prostate à qui on a administré une dose initiale de FIRMAGON de 240 mg (à 40 mg/mL) suivie de six doses d'entretien mensuelles de 80 mg (à 20 mg/mL) sont résumés au tableau 3. On a constaté d'importantes variations interindividuelles pour l'ASC (% CV: 56 à 72 %) et la C_{max} (% CV: 90 à 106). Degarelix moyen (SD) concentration minimale dans la phase d'entretien avec 80 mg à une concentration de 20mg/ml était de 15,1 (6,9) ng/ml.

Tableau 3: Paramètres pharmacocinétiques après l'administration sous-cutanée de FIRMAGON à la dose initiale de 240 mg à une concentration de 40 mg/mL et la 6^e dose d'entretien de 80 mg à une concentration de 20 mg/mL sur un intervalle de dosage. Moyenne (É.-T.)

Paramètre pharmacocinétique	FIRMAGON 240 mg à 40 mg/mL (n = 30)	FIRMAGON 80 mg à 20 mg/mL (état stationnaire) (n = 29)
C_{max} (ng/mL)	74,4 (67,3)	78,5 (83,3)
T_{max} nombre (jours)	2,0 (1 à 3)	1,0 (1 à 3)
$T_{1/2}$ nombre (jours)	-	31 (12 à 73)
ASC (jours . ng/mL)	741 (537)*	773 (431)*

*ASC avec un intervalle de dosage de 28 jours, nombre médian de jours (étendue)

Après l'administration sous-cutanée de 240 mg de FIRMAGON à une concentration de 40 mg/mL à des patients atteints du cancer de la prostate, le degarelix est éliminé selon un mode biphasique. L'estimé de la demi-vie terminale médiane, en utilisant un modèle pharmacocinétique fondé sur la population, est d'environ 43 jours pour la dose initiale de 240 mg (40 mg/mL) et de 31 jours pour la dose d'entretien de 80 mg (20 mg/mL). La longue demi-vie après l'administration sous-cutanée est la conséquence d'une très lente libération du degarelix du dépôt FIRMAGON formé au(x) site(s) d'injection. Le comportement pharmacocinétique du médicament est fortement influencé par sa concentration dans la suspension injectable. Ainsi, la Cmax et la biodisponibilité tendent à diminuer lors de l'administration de doses plus concentrées tandis que la t_{1/2} est augmentée. On ne doit donc utiliser aucune autre dose que celle qui est recommandée.

Distribution

Le volume de distribution du degarelix après une administration intraveineuse est d'environ 1L/kg chez les hommes âgés en bonne santé. Cela indique que le degarelix est distribué dans l'ensemble de l'eau corporelle. On estime que la fixation in vitro du degarelix aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

Métabolisme

Le degarelix est sujet à la dégradation peptidique commune au cours de son passage dans le système hépatobiliaire et il est surtout excrété sous forme de fragments peptidiques dans les selles. Après l'administration sous-cutanée du degarelix, aucun métabolite d'importance quantitative n'a été détecté dans les échantillons plasmatiques. Les études in vitro ont démontré que le degarelix n'est pas un substrat, ni un inducteur ou un inhibiteur des systèmes CYP450 ou du transporteur des P-glycoprotéines.

Excrétion

Chez des hommes en bonne santé, environ 20 à 30 % d'une dose donnée de degarelix a été excrétée par les reins, ce qui suggère que, chez les humains, environ 70 à 80 % de la dose est excrétée par le système hépatobiliaire. Chez les hommes âgés en bonne santé, la clairance après une administration intraveineuse est d'environ 35 à 50 mL/h/kg.

Populations et affections spéciales

Insuffisance rénale

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients dont la fonction rénale était détériorée. Environ 20 à 30 % seulement d'une dose donnée de degarelix est excrétée de façon inchangée par les reins. Une analyse pharmacocinétique de population basée sur les données de l'étude de validation de phase III a démontré que la clairance de degarelix, chez les patients atteints d'une détérioration modérée de la fonction rénale, est réduite de 23 % ; il n'est donc pas recommandé d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une détérioration légère à modérée de la fonction rénale. Les données sur les patients atteints d'une détérioration importante de la fonction rénale sont peu nombreuses et nous recommandons donc de faire preuve de prudence pour cette population de patients.

Insuffisance hépatique

L'utilisation du degarelix chez des patients atteints d'une détérioration légère à modérée de la fonction hépatique a été l'objet d'une étude pharmacocinétique. Comparativement aux sujets en bonne santé, on n'a observé aucun signe d'augmentation de l'exposition au médicament chez les patients dont la fonction hépatique était détériorée. Il n'a pas été nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une détérioration légère ou modérée de la fonction hépatique. On n'a pas étudié les effets du degarelix chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique importante et nous recommandons de faire preuve de prudence pour ce groupe.

Patients d'âge gériatrique

La population de patients testée par ce programme clinique est typique de la population cible de patients atteints par le cancer de la prostate. L'âge moyen était de 74 ans (intervalle de 47 à 98 ans).

Effet de l'âge, du poids et de la race

L'analyse pharmacocinétique de population ne démontre qu'un faible changement de la clairance du degarelix en fonction de l'âge et du poids. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Poudre degarelix pour injection : Conservez à 25 °C (écarts permis entre 15 et 30 °C).

Eau stérile pour injection : Conservez à 25 °C (écarts permis entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les instructions pour la reconstitution doivent être rigoureusement observées. Le produit doit être injecté immédiatement après sa reconstitution. La stabilité chimique et physique du produit a été démontrée pendant son utilisation pour les 2 heures qui suivent l'ajout du solvant. Du point de vue microbiologique, on devrait utiliser le produit immédiatement après la reconstitution.

PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

FIRMAGON est disponible dans les formats de trousse suivants :

Dose initiale (240 mg, 40 mg/mL) – 1 trousse contient :

2 flacons à usage unique de FIRMAGON contenant 120 mg de poudre de degarelix sous forme d'acétate de degarelix avec du mannitol

2 seringues préremplies graduées à 3 ml contenant 3 ml de solvant (eau stérile pour injection)

2 adaptateurs à flacon

2 tiges de piston

2 aiguilles pour injection 25G/0,5 x 25 mm

Dose d'entretien (80 mg, 20 mg/mL) – 1 trousse contient :

1 flacon à usage unique de FIRMAGON contenant 80 mg de poudre de degarelix sous forme d'acétate de degarelix pour injection avec du mannitol

1 seringue préremplie graduée à 4 ml contenant 4,2 ml de solvant (eau stérile pour injection)

1 adaptateur à flacon

1 tige de piston

1 aiguille pour injection 25G/0,5 x 25 mm

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

La substance médicamenteuse est fabriquée sous la forme de son sel acétate par lyophilisation de solutions contenant de l'acide acétique. La poudre lyophilisée contient également des quantités variables d'acide acétique (pas sous la forme d'un contre-ion) et d'eau (pas sous la forme d'eau cristalline) qui n'ont pas été complètement retirées par le processus de lyophilisation. Le contenu de bases libres de la substance médicamenteuse dans la poudre lyophilisée est toujours utilisé pour le calcul des doses, car le processus de lyophilisation donne des variations des contenus d'acide acétique et d'eau. La substance médicamenteuse est donc présentée ci-dessous sous sa forme de base libre.

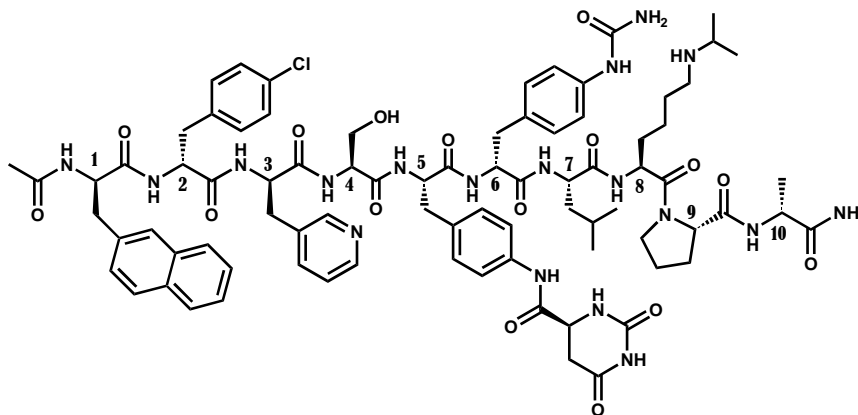
Nom commun : acétate de degarelix (le degarelix est la base libre de la substance médicamenteuse)

Nom chimique : D-Alaninamide, N-acétyl-3-(2-naphthalényl)-D-alanyl-4-chloro-D-phénylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-séryl-4-[[[(4S)-hexahydro-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl]carbonyl]amino]-L-phénylalanyl-4-[(aminocarbonyl)amino]-D-phénylalanyl-L-leucyl-N6-(1-méthyléthyl)-L-lysyl-L-prolyl

Formule moléculaire : $C_{82}H_{103}N_{18}O_{16}Cl$

Poids moléculaire : 1632.3 Da.

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité :

L'acétate de degarelix est soluble dans l'eau et dans une solution aqueuse contenant 5% de mannitol.

pKa :

Les valeurs expérimentales du pKa pour le degarelix sont de 10,8 (chaîne latérale de Lys(iPr)), 10,2(hydroorotyl) et 4,4 (chaîne latérale de D-3Pal).

pH :

La valeur pH de 20 mg de degarelix/mL dans 2,5 % de mannitol (p/v) à 20 °C est d'environ 4

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 3 : Sommaire des données démographiques des patients participant aux études sur le cancer de la prostate

Étude	Plan de l'étude	Dosage, route d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude (N = nombre de patients)	Âge	Sexe
Étude de phase III	Étude ouverte, randomisée contrôlée par groupe actif en parallèle	degarelix s.c.: dose initiale 240 mg (40mg/mL) suivie d'une dose d'entretien mensuelle de 80mg (20 mg/mL) ou 160 mg (40 mg/mL) leuprolide 7,5 mg i.m. tous les mois	N=610 degarelix N=409 degarelix 240/160 mg : N =202 degarelix 240/80 mg : N=207 leuprolide 7,5 mg : N=201	degarelix 240/160 mg: Moyenne (ÉT) : 72,1 (8,47) Médiane (intervalle) 72,0 (50,0-88,0) degarelix 240/80 mg: Moyenne (ÉT) : 71,6 (8,12) Médiane (intervalle) 72,0 (51,0-89,0) leuprolide 7,5 mg: Moyenne (ÉT) : 72,5 (8,77) Médiane (intervalle) 74,0 (52,0-98,0)	Hommes atteints d'un cancer de la prostate

Résultats de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de FIRMAGON a été évaluée par une étude multicentrique ouverte, randomisée avec groupe témoin actif en parallèle. L'étude a comparé l'efficacité et l'innocuité de deux régimes de traitement mensuels différents de degarelix ; une dose initiale de 240 mg (40 mg/mL) suivie de doses mensuelles sous-cutanées de 160 mg (40 mg/mL) ou de 80 mg (20mg/mL) à celles de l'administration intramusculaire mensuelle de 7,5 mg de leuprolide chez des patients atteints du cancer de la prostate nécessitant un traitement antiandrogène. En tout, 620 patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement, 610 ont reçu un traitement avec l'un des produits médicaux étudiés et 504 (81 %) ont complété l'étude. Dans le groupe de traitement avec le degarelix 240/80 mg, 41 (20 %) patients se sont retirés de l'étude comparativement à 32 patients (16 %) du groupe leuprolide. L'objectif principal de l'étude était de démontrer que le degarelix est efficace pour l'obtention et le maintien de la suppression de testostérone à des niveaux équivalents à ceux de la castration, telle qu'évaluée par la proportion de patients obtenant une suppression des concentrations de testostérone $\leq 0,5$ ng/mL au cours d'un traitement de 12 mois. On a choisi la plus faible dose d'entretien efficace (80 mg).

Parmi les 610 patients traités :

- 31 % avaient un cancer localisé de la prostate (T1 ou T2 N0 M0)
- 29 % avaient un cancer de la prostate localement avancé (T3/T4 Nx M0 ou N1 M0)
- 20 % avaient un cancer métastatique de la prostate
- 7 % avaient un cancer dont le statut métastatique était inconnu
- 13 % avaient déjà subi une intervention chirurgicale à visée curative ou avaient eu une élévation des niveaux d'APS après avoir subi de la radiothérapie

Les données démographiques des patients au début du traitement étaient semblables pour les différents groupes. L'âge médian était de 74 ans et l'intervalle des âges était de 47 à 98. La distribution ethnique/raciale était de 84 % blancs, 6 % noirs et 10 % autres.

Obtention de niveaux de testostérone sérique (T) $\leq 0,5$ ng/mL

FIRMAGON est efficace pour l'obtention d'une suppression rapide des niveaux de testostérone ; voir le tableau 5.

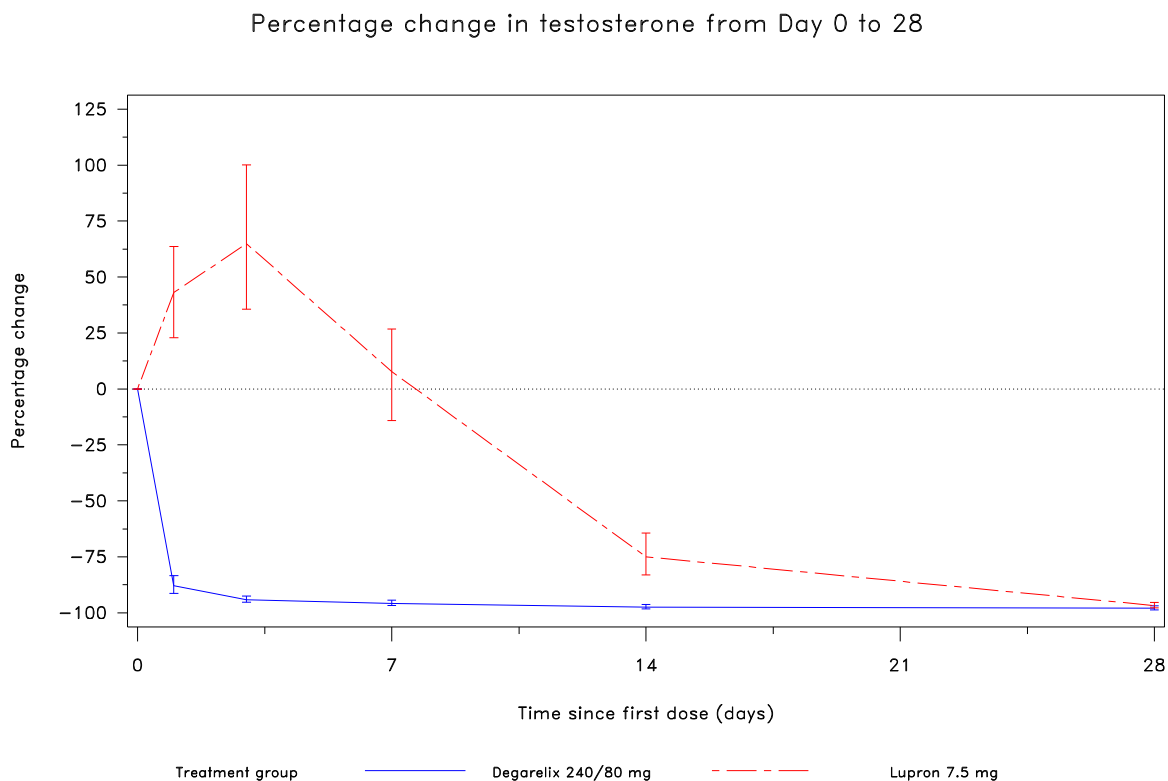
Tableau 5 : Pourcentage des patients obtenant $T \leq 0.5$ ng/mL après le début du traitement

Jour	Degarelix 240/80 mg s.c.	Leuprolide 7,5 mg i.m.
Jour 1	52 %	0 %
Jour 3	96 %	0 %
Jour 7	99 %	1 %
Jour 14	100 %	18 %
Jour 28	100 %	100 %

Prévention de l'élévation rapide du niveau de testostérone

Aucun des patients traités par le degarelix n'a subi une élévation rapide du niveau de testostérone ; au jour 3, on a constaté une réduction moyenne de 96 % de la concentration de testostérone. La plupart des patients traités avec le leuprolide ont subi une élévation rapide du niveau de testostérone ; on a constaté une augmentation moyenne de 65 % de la concentration de testostérone au jour 3. On a défini l'élévation rapide comme une augmentation du niveau initial par un facteur de ≥ 15 % au cours des deux premières semaines. Cette différence était significative sur le plan statistique ($p < 0,001$). L'avantage clinique de l'utilisation du degarelix comparativement à celle de leuprolide en même temps qu'un antiandrogène pour la protection contre l'élévation rapide du niveau de testostérone n'a pas été démontré.

Illustration 2 : Pourcentage du changement en testostérone à compter du jour 0 jusqu'au jour 28 (médiane avec intervalles interquartiles)



Effets à long terme

Pour l'étude, la réponse positive a été définie comme l'obtention d'un niveau de testostérone équivalent à celui de la castration au jour 28 et le maintien de ce niveau jusqu'au jour 364 ; au cours de cette période, aucune mesure de la concentration de testostérone ne devait être supérieure à 0,5 ng/mL.

Tableau 6 : Probabilité cumulative d'obtention d'un niveau de testostérone ≤ 0.5 ng/mL du jour 28 au jour 364

	Degarelix 240/80 mg N =207	Leuprolide 7,5 mg N=201
Nombre de sujets répondant au traitement	202	194
Taux de réponse (intervalles de confiance)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Estimés de Kaplan Meier à l'intérieur des groupes

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

Le degarelix est un antagoniste (inhibiteur) sélectif du récepteur de la gonadolibérine qui se fixe de façon compétitive et réversible aux récepteurs hypophysaires de la gonadolibérine. Le degarelix possède une faible activité in vitro de libération de l'histamine (concentration efficace 50 % (EC₅₀) = 170 µg/mL) et son effet sur la perméabilité vasculaire in vivo est très faible.

La suppression de l'hormone lutéinisante (LH), de la folliculostimuline (FSH), de la testostérone et de l'estradiol a été démontrée chez les rats, les chiens, les singes et les humains. On a démontré qu'il inhibe la croissance de la tumeur grâce à plusieurs modèles animaux, notamment la tumeur androgéno-dépendante Dunning R-3327 de la prostate du rat et les xénogreffes du cancer de la prostate humaine PAC 120 chez les souris nues.

Contrairement aux agonistes de la gonadolibérine, les antagonistes de cette hormone ne provoquent pas une augmentation rapide de la LH, qui est elle-même suivie d'une augmentation rapide du niveau de testostérone et du risque d'une poussée symptomatique après le début du traitement.

Données pharmacodynamiques

Le degarelix inhibe de façon réversible et rapide la sécrétion des gonadotrophines. Ceci permet d'obtenir une suppression rapide et soutenue des niveaux de testostérone. Comme l'étude clinique de base l'a démontré, on arrive à ce résultat avec la dose initiale de FIRMAGON 240 mg suivie d'une dose d'entretien mensuelle de 80 mg.

Lorsqu'on l'injecte par voie sous-cutanée à des doses de 0.3-10 µg/kg, le degarelix produit une suppression dose-dépendante des niveaux plasmatiques de testostérone chez les rats. La dose efficace minimale a été de 1µg/kg et celle-ci a produit une suppression de 71 % du niveau de testostérone plasmatique.

Lorsqu'on la compare à l'administration de l'abarelix, du ganirelix, et de l'azaline B à une dose et une concentration semblables, une injection simple par voie sous-cutanée de 2 mg/kg de degarelix a fait montre d'une plus longue durée d'action que ces autres antagonistes de la gonadolibérine. Tous les antagonistes ont réduit le niveau de testostérone plasmatique à des niveaux semblables au jour 1, mais à compter du jour 7, les niveaux de testostérone plasmatique obtenus dans les groupes traités avec l'abarelix et le ganirelix revenaient déjà aux valeurs initiales, tandis que dans les groupes traités avec l'azaline-B, seulement trois rats sur huit avaient toujours des niveaux équivalents à ceux de la castration au jour 14. Par contre, le degarelix a réduit les niveaux de testostérone à des niveaux équivalents à la castration pour un total de 42 jours chez tous les rats et pendant 56 chez sept rats sur huit et ensuite, les niveaux plasmatiques de testostérone ont graduellement commencé à augmenter, pour revenir aux niveaux initiaux au jour 77.

Pharmacocinétique

Absorption

Après son administration par voie sous-cutanée, FIRMAGON forme un dépôt local au site d'injection à partir duquel le degarelix est libéré dans la circulation. Selon les estimations basés sur le modèle pharmacocinétique de population, la concentration de degarelix décroît selon un mode biphasique et ce produit possède une demi-vie terminale médiane ($t_{1/2}$) d'environ 43 jours pour la dose initiale ou de 28 jours pour la dose d'entretien. La longue durée de la $t_{1/2}$ observée après l'administration sous-cutanée, comparativement à son administration par voie intraveineuse, est reliée à la lente libération du degarelix du dépôt.

Des études menées sur les souris, les rats et les chiens ont démontré qu'une augmentation de la concentration de la solution administrée augmente la durée nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) et la $t_{1/2}$, mais qu'elle réduit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la biodisponibilité.

Distribution

Le volume de distribution du degarelix après son administration par voie intraveineuse est d'environ 1 L/kg chez les hommes âgés en bonne santé. Cela indique que le degarelix est distribué dans l'ensemble de l'eau corporelle. La distribution du degarelix marqué avec [³H] chez les rats, les chiens et les singes a démontré que la concentration la plus grande se trouvait dans les tissus associés à l'excrétion hépatique et rénale (c'est-à-dire le foie, la bile, les intestins, les reins), dans

les organes contenant des récepteurs spécifiques pour la LHRH (par ex., l'hypophyse) et les organes riches en cellules réticuloendothéliales (par ex., aorte et veine cave).

In vitro, le degarelix est fixé aux protéines plasmatiques (90 %) chez les animaux et les hommes et il possède une forte affinité pour l'albumine et les α -glycoprotéines acides.

Métabolisme et excrétion

Des études in vitro ont démontré que le degarelix n'est dégradé dans le plasma humain que de façon négligeable et que l'incubation avec des microsomes hépatiques (de lapins, de chiens, de singes et d'humains) donne des résultats semblables. On n'a constaté qu'une faible dégradation dans les microsomes hépatiques du cobaye et du rat. Le degarelix est un substrat peu important du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450). On n'a pas démontré que le degarelix induisait ou inhibait les systèmes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 d'une façon importante in vitro. Dans les microsomes hépatiques humains, la quantité totale de métabolites oxydatifs qui a été formée a été < 1 %. Le métabolite principal (environ 2 % de la quantité initiale de degarelix) n'était pas oxydatif, mais probablement formé par un enzyme de clivage des protéases postproline.

Le degarelix est susceptible à la protéolyse par les endopeptidases et le degarelix inchangé et ses métabolites sont complètement excrétés par les voies hépatiques et urinaires. L'exposition systémique aux produits du métabolisme du degarelix semble être très faible.

Des études menées sur des rats et des chiens ont démontré que le degarelix est excrété sous forme de médicament inchangé et de ses métabolites par les reins et dans la bile.

Populations et affections spéciales

Insuffisance hépatique

Le degarelix a été l'objet d'une étude pharmacocinétique chez des patients atteints d'une détérioration légère à modérée de la fonction hépatique. Comparativement aux sujets en bonne santé, on n'a observé aucun signe d'une augmentation de l'exposition au médicament. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction hépatique est légèrement ou modérément réduite. On n'a pas étudié les patients qui étaient atteints d'une détérioration importante de la fonction hépatique et nous recommandons donc la prudence lorsqu'il s'agit de traiter ce groupe de patients. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système hépatique/biliaire/pancréatique)

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients dont la fonction rénale était détériorée. Environ 20 à 30 % d'une dose donnée de degarelix est excrétée de façon inchangée dans l'urine. Une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur les données obtenues par l'étude de validation de phase III a démontré que la clairance du degarelix chez les patients dont la fonction rénale était modérément réduite (CrCL < 50 mL/min) était diminuée de 23% et qu'ainsi, il n'était pas nécessaire de recommander d'ajuster la dose pour les patients atteints d'une détérioration légère à modérée de la fonction rénale. Les données sur les patients atteints d'une

détérioration importante de la fonction rénale sont peut nombreuses et nous recommandons donc de faire preuve de prudence pour cette catégorie de patients.

TOXICOLOGIE

Toxicologie lors de l'administration d'une dose unique

Administration sous-cutanée

Il a été démontré que l'administration sous-cutanée d'une dose unique de degarelix était bien tolérée et aucun signe aigu de toxicité systémique n'a été observé au niveau de dose maximale testé : 100 mg/kg chez les souris, 100 mg/kg chez les rats et 50 mg/kg chez les singes.

Lors d'une étude portant sur la tolérance au médicament menée sur des chiens, on a noté des signes cliniques (par ex., de l'œdème sous-cutané) compatibles avec une réaction histaminique après l'administration de trois doses quotidiennes sous-cutanées de 20 mg/kg et plus.

Administration intraveineuse

Lors d'études portant sur l'administration de doses uniques ou répétées, la plus faible dose létale rapportée après l'administration d'une dose intraveineuse unique a été de 12,5 mg/kg chez les rats. Parmi les signes de toxicité systémique observés chez les animaux survivants, on a noté des anomalies de la respiration et de la léthargie qui ont été résolues après une période de 24 heures. Aucune mort ne s'est produite jusqu'au niveau de 6,25 mg/kg (inclusivement). Aucun singe n'est mort après l'administration intraveineuse de doses uniques aussi importantes que 6,25 mg/kg/jour pendant 7 jours.

Toxicité lors de l'administration de doses répétées

Administration sous-cutanée

Des études sur la toxicité lors de l'administration de doses répétées ont été menées chez les rats et les singes par l'administration sous-cutanée de degarelix pour des périodes de 6 et 12 mois. Une étude de toxicité sur l'administration du degarelix pendant 13 semaines a été menée sur des souris. Les résultats des études ont démontré que l'effet pharmacologique était évident dès le niveau de dose suivant : 1,0 mg/kg/2 semaines s.c. chez les souris, 0,5 mg/kg/2 semaines s.c. chez les rats et 0,5 mg/kg/4 semaines s.c. chez les singes.

À des niveaux de dose élevés, (100 mg/kg/2 semaines s.c. dans l'étude de toxicité de 13 semaines chez les souris, 50 et 100 mg/kg/2 semaines s.c. dans l'étude de toxicité de 26 semaines chez les rats et 50 mg/kg/4 semaines s.c. dans l'étude de toxicité de 12 mois chez les singes), les injections ont provoqué une augmentation reliée à la dose de la fréquence de la réaction locale qui a, à l'occasion, été le motif de l'euthanasie prématurée des animaux et qui a causé des signes de toxicité systémique (apparition d'une réduction de poids).

Carcinogénèse, Mutagénèse, Réduction de la fertilité

On a administré du degarelix par voie sous-cutanée à des souris toutes les deux semaines pendant deux années à des doses de 2, 10 et 50 mg/kg/2 semaines (environ 3, 15 et 75 fois la dose d'entretien recommandée chez les hommes sur une base de mg/kg ; ou environ 1, 4,6 et 17 fois le taux d'exposition humaine à la dose recommandée). On a rapporté l'apparition de sarcomes associés aux sites d'injection chez environ 3 % des animaux traités et, étant donnée la grande susceptibilité spécifique aux souris à la carcinogénèse provoquée par des corps étrangers, cette constatation n'est pas considérée comme applicable aux humains. Cet effet est considéré comme spécifique aux rongeurs, car ceux-ci sont très sensibles à la carcinogénèse provoquée par les corps étrangers.

On a administré du degarelix par voie sous-cutanée à des rats toutes les 2 semaines pendant 2 ans à des doses de 2, 10 et 25 mg/kg/2 semaines (environ 3, 15 et 38 fois la dose d'entretien recommandée chez les hommes sur une base de mg/kg ; ou environ 1,8, 6,2 et 12,4 fois le taux d'exposition humaine à la dose recommandée). L'incidence des hémangiomes et des hémangiosarcomes a été augmentée chez les rates traitées à la dose de 25 mg/kg/2 semaines.

Le degarelix n'a pas provoqué de mutagénèse. Il s'est avéré embryotoxique. Lorsqu'on a donné du degarelix à des lapines pendant les stades précoces de l'organogénèse à des doses de 0,002 mg/kg/jour (environ 0,02 % de la dose de prise en charge clinique sur une base de mg/m²), on a constaté une augmentation du nombre de pertes précoces après l'implantation. L'administration de degarelix à des lapines au cours des phases médiane et tardive de l'organogénèse à des doses de 0,006 mg/kg/jour (environ 0,05 % de la dose de prise en charge clinique sur une base de mg/m²) a provoqué des morts fœtales et des avortements. Lorsqu'on a donné du degarelix à des rates au cours de la phase précoce de l'organogénèse, à des doses de 0,0045 mg/kg/jour (environ 0,036 % de la dose de prise en charge clinique sur une base de mg/m²), on a constaté une augmentation du nombre de pertes précoces après l'implantation. Lorsqu'on a donné du degarelix à des rates au cours des phases médianes et tardives de l'organogénèse, à des doses de 0,045 mg/kg/jour (environ 0,36 % de la dose de prise en charge clinique sur une base de mg/m²), on a constaté une augmentation du nombre d'anomalies squelettiques mineures et de leurs variantes.

Le degarelix provoque une infertilité réversible chez les rats et les rates. L'administration d'une dose sous-cutanée unique a provoqué une infertilité réversible à une dose de ≥ 1 mg/kg et de $\geq 0,1$ mg/kg chez les rats et les rates, respectivement.

RÉFÉRENCES

1. Agero H, Koechling W, Knutsson M, Hjortkjaer R, Karlsson MO. The dosing solution influence on the pharmacokinetics of degarelix, a new GnRH antagonist, after s.c. administration to beagle dogs. *Eur J Pharm Sci.* 2003; 20:335-340.
2. Ako D, Shiba M, Arai Y, Nakayama M, Takayama H, Inoue H, Nishimura K et al. Skin reactions to 3-month depot type of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *JMAJ.* 2006; 49:48-54.
3. Behre HM, Kliesch S, Pühse G, Reissmann T, Nieschlag E. High loading and low maintenance doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist effectively suppress serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1403-1408.
4. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinteiro RA. Sex Differences on the Electrocardiographic Pattern of Cardiac Repolarization: Possible Role of Testosterone. *Am Heart J.* 2000; 140:678-683.
5. Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, Steg A. Cyproterone acetate lead-in prevents initial rise of serum testosterone induced by LHRH analogs in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1986; 12:400-402.
6. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3979-3983.
7. Choo R, Chander S, Danjoux C, Morton G, Pearce A, Deor G, Szumacher W, Loblaw A, Cheung P, Woo T. How are haemoglobin levels affected by androgen deprivation in non-metastatic prostate cancer patients? *The Canadian Journal of Urology.* 2005; 12:2547-2552.
8. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, Jensen JK, Olesen TK, Persson BE. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):889-897.
9. Debruyne FM Gonadotropin-releasing hormone in the management of prostate cancer. *Rev Urol.* 2004; Suppl 7: S25-S32.
10. Granfors T, Modig H, Damber J-E, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomized study. *J Urol.* 1998; 159:2030-2034.

11. Higano C. Androgen deprivation therapy: monitoring and managing the complications. *Haematol Oncol Clin N Am* 2006; 20:909-923.
12. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: Monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61 (Suppl 2A):32–38.
13. Huhtaniemi I. Expert opinion about: FE200486 – 104-Week Carcinogenicity Study in Mice: Pituitary, Focal Hyperplasia of the Intermediate Lobe. 2007.
14. Jiang G, Gavini E, Dani BA, Murty SB, Schrier B, Thanoo BC & DeLuca PP. Identification and determination of GnRH antagonist gelling at injection site. *Int J Pharm.* 2002; 233:19-27.
15. Jiang G, Stalewski J, Galyean R, Dykert J, Schteingart C, Broqua P, Aebi A, Aubert ML, Semple G, Robson P, Akinsanya K, Haigh R, Riviere P, Trojnar J, Junien JL & Rivier JE. GnRH Antagonists: a new generation of long acting analogues incorporating urea functions at positions 5 and 6. *J Med.Chem.* 2001; 44:453-467.
16. Kaku H, Saika T, Tsushima T, Ebara S, Senoh T, Yamato T, Yasutomo N, Kumon H. Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *The Prostate.* 2006; 66:439-444.
17. Keating NJ, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clinical Oncology.* 2006; 24:4448-4456.
18. Lepor H. Comparison of single-agent androgen suppression for advanced prostate cancer. *Reviews in Urology.* 2005; 7: S3-S12.
19. Mazzei T, Mini E, Rizzo M, Periti P. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of leuprorelin acetate depot in prostatic cancer patients. *J Int Med Res.* 1990; 18 Suppl 1:42-56.
20. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase 3 multicenter, open-label randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology.* 2001; 58(5):756-761.
21. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol.* 1997; 79:235-246.
22. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341:1781-1788.
23. Mongiat-Artus P, Teillac P. Abarelix. The first gonatrophin-releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2171-2179.

24. Nalesnik JG, Mysliwiec AG, MD, Canby-Hagino E. Anemia in men with advanced prostate cancer: Incidence, etiology, and treatment. *Rev Urol*. 2004;6(1):1-4.
25. Nejat RJ, Rashid HH, Bagiella E, Katz AE, Benson MC. A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of androgen deprivation therapy. *Journal of Urology*. 2000; 164:1891-1894.
26. Nishiyama T, Ishizaki F, Anraku T, Shimura H, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):657-660.
27. Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5:447-457.
28. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol* 2007; 9(suppl 1):S3-S8.
29. Plosker GL, Brogden RN. Leuprorelin – a review of its pharmacology and therapeutic use in prostate cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994; 48:930-967.
30. Schrijvers D. Androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 2007; 175:239-249.
31. Segawa N, Nishida T, Hamada S, Azuma H, Katsuoka Y, Nozaki K, Tsuji M. Skin reaction induced by subcutaneous injection of LH-RH analogue. *Hinyokika Kyo*. 2007; 53:695-698.
32. Sharifi R, Bruskewitz RC, Gittleman MC, Graham SD, Hudson PB, Stein B. Leuprolide acetate 22.5 mg 12-week depot formulation in the treatment of patients with advanced prostate cancer. *Clin Ther* 1996; 18:647-657.
33. Sharifi R, Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *J Urol*. 1990; 143:68-71.
34. Shiota M, Tokuda N, Kanou T, Yamasaki H. Incidence rate of injection-site granulomas resulting from the administration of luteinizing hormone-releasing hormone analogues for the treatment of prostatic cancer. *Yonsei Med J*. 2007; 48:421-424.
35. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4261–4267.
36. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:1305–1308.

37. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Scott M, Kennealey G, Gau TC. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology*. 1991; 37:46-51.
38. Sprenkle PC, Fisch H. Pathologic effects of testosterone deprivation. *Curr Opin Urol* 2007; 17:424-30.
39. Tanriverdi F, Silveira LFG, MacColl GS and Bouloux PMG. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *Journal of Endocrinology* 2003; 176:293-304.
40. Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flares with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144:1479-1480.
41. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995; 46:220-226.
42. Waxman J, Man A, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Tiptaft RC, Paris AMI, Oliver RTD. Importance of early tumor exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* 1985; 291:1387-1388.
43. Weckermann D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists vs. LHRH analogues *Eur Urol* 2004; 46:283-284.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr **FIRMAGON**[®]
(degarelix pour injection)

Cette brochure est la troisième section d'une monographie de produit en trois parties publiée lorsque FIRMAGON a reçu l'agrément de vente au Canada. Il s'adresse spécialement aux patients. Cette brochure est un résumé et ne contient pas toutes les informations relatives au FIRMAGON. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

FIRMAGON (degarelix) est utilisé pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé.

Effet du produit :

FIRMAGON est un antagoniste sélectif du récepteur de l'hormone GnRH (gonadolibérine). Il agit en bloquant la libération des gonadotrophines de l'hypophyse pour réduire l'hormone masculine appelée testostérone.

Situations pour lesquelles le médicament est à éviter :

Le FIRMAGON ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- En cas d'allergie (d'hypersensibilité) à l'acétate de degarelix ou à tout autre ingrédient contenu dans le FIRMAGON
- chez les femmes enceintes ou pouvant tomber enceintes
- chez les enfants

Quel est l'ingrédient médicamenteux de ce médicament ?

L'ingrédient médicamenteux est l'acétate de degarelix

Principaux ingrédients non médicamenteux:

Flacon de FIRMAGON : mannitol.
Solvant : seringue préremplie (eau stérile pour injection, USP).

Formes pharmaceutiques du produit :

Le FIRMAGON est une poudre que l'on mélange à de l'eau stérilisée pour former une solution injectable. Cette poudre est blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution claire et incolore.

L'emballage de la dose initiale contient deux flacons de poudre de 120 mg de degarelix chacun et deux seringues préremplies contenant 3 ml de solvant, 2 tiges de piston, 2 adaptateurs à flacon and 2 aiguilles pour injection.

L'emballage de la dose d'entretien contient 1 flacon de poudre contenant 80 mg de degarelix, une seringue préremplie contenant 4,2 ml de solvant ; 1 tige de piston, 1 adaptateur à flacon et 1 aiguille pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

FIRMAGON doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'utilisation de la thérapie hormonale pour le cancer de la prostate et il doit être administré (donné) par un professionnel.

L'utilisation de FIRMAGON n'a pas été étudiée chez patients atteints de lésions hépatiques (du foie) importantes ni chez les patients atteints de lésions rénales importantes.

Parmi les réactions indésirables importantes à l'utilisation de FIRMAGON, on retrouve :

- Prolongation du segment QT (changements du rythme cardiaque)
- Ostéoporose (amaigrissement des os)

AVANT d'utiliser FIRMAGON, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- prenez des médicaments qui affectent le rythme cardiaque
- avez des problèmes de cœur comme un rythme cardiaque anormal (arythmie)
- avez des problèmes d'équilibre au niveau des sels corporels ou des électrolytes, comme le sodium, le potassium, le calcium ou le magnésium
- avez des problèmes de rein ou de foie
- avez le diabète sucré. L'apparition ou l'aggravation du diabète pourraient se produire. Si vous avez le diabète, vous devriez mesurer votre taux de glucose sanguin plus fréquemment
- avez des problèmes osseux. L'utilisation de FIRMAGON peut causer une perte de minéraux des os, une fraction de cette perte peut ne pas être réversible.
- Êtes anémique (réduction du nombre de globules rouges dans le sang)

FIRMAGON peut amener l'organisme à fabriquer des anticorps contre le degarelix. Aucune donnée n'indique que ce phénomène a un impact sur l'innocuité (degré de sécurité) et l'efficacité du traitement avec FIRMAGON.

FIRMAGON peut provoquer des étourdissements. **Abstenez-vous** de conduire un véhicule ou d'utiliser des appareils dangereux jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament agit sur vous.

L'utilisation de FIRMAGON n'est pas indiquée chez les femmes et les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin et votre pharmacien si vous utilisez ou si vous avez déjà utilisé des médicaments pour le cœur comme :

- Des antiarythmiques (par ex., quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, flécaïnide, propafénone)

Ou d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur le rythme cardiaque comme :

- des antipsychotiques (par ex., chlorpromazine)
- des antidépresseurs (par ex., amitriptyline, nortriptyline)
- des opioïdes (par ex., méthadone)
- des antibiotiques macrolides et leurs analogues (par ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine)
- des antibiotiques quinolones (par ex., moxifloxacine)
- de la pentamidine
- des antimalariaux (par ex., quinine)
- des antifongiques azolés
- du cisapride
- des antagonistes du récepteur du 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (par ex., ondansétron)
- des agonistes du récepteur Beta-2 adrénergique (par ex., salbutamol)

Avisez votre médecin si vous prenez, si vous avez récemment pris, ou si vous prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris les médicaments disponibles sans ordonnance comme les vitamines et les herbes médicinales

UTILISATION NORMALE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose initiale : 240 mg, elle est administrée sous forme de deux injections de 120 mg chacune.

La dose d'entretien : 80 mg, elle est administrée une fois par mois. La dose d'entretien est habituellement donnée un mois après la dose initiale.

Le liquide injecté forme un gel d'où s'écoule un flux continu de FIRMAGON sur une période d'un mois.

Comment utiliser FIRMAGON ?

La poudre et le solvant sont mélangés et injectés par votre médecin ou une infirmière, dans la région de l'abdomen.

Le FIRMAGON doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) UNIQUEMENT. Le site d'injection est susceptible de varier dans la zone abdominale.

Assurez-vous que votre site d'injection n'est soumis à aucune pression provenant d'une ceinture ou d'un autre type de vêtement serré.

Rappelez à votre médecin ou à votre infirmière de prévoir un nouveau rendez-vous pour l'injection suivante.

Suivi et tests lorsqu'on prend FIRMAGON :

Votre médecin vous suivra régulièrement pendant que vous prenez FIRMAGON, pour détecter les réactions indésirables possibles et pour s'assurer de votre réponse au traitement. Il se peut que votre médecin demande que vous subissiez des tests sanguins.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez reçu une dose de FIRMAGON supérieure à la normale, veuillez prendre contact avec votre médecin ou votre infirmière, ou communiquez immédiatement avec un centre antipoison.

Omission d'une dose :

En cas d'injection manquée selon l'horaire prévu, ou si vous pensez que votre dose mensuelle de FIRMAGON a été omise, veuillez prendre contact avec votre médecin ou votre infirmière.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Parmi les réactions indésirables communes à l'administration de FIRMAGON, on retrouve les réactions au site d'injection (par ex., douleur, rougeur, nodule ou induration et/ou enflure), des bouffées de chaleur, une prise de poids, une augmentation de la concentration des enzymes hépatiques sanguins, de l'hypertension, des maux de dos, une augmentation de la concentration de cholestérol sanguin, de la nausée, de la fatigue, des frissons, de la constipation, des étourdissements et de l'anémie.

Des réactions au site d'injection se sont produites, habituellement lors de la première dose et celles-ci se sont atténuées lors des doses subséquentes. Ces réactions sont habituellement de faible intensité et disparaissent après quelques jours.

Parmi les réactions indésirables moins communes, on retrouve : de la faiblesse, de la fièvre ou une maladie semblable à la grippe, de la sudation excessive, des douleurs osseuses, des maux de tête, des troubles du sommeil, un passage fréquent de petites quantités d'urine et une urgence mictionnelle.

Parmi les réactions indésirables rares, on retrouve : une perte de libido, de l'impuissance, une réduction du volume des testicules, une augmentation du volume des seins et de la diarrhée.

FIRMAGON peut provoquer un amincissement des os (ostéoporose), et/ou un changement du rythme cardiaque (prolongation du segment QT). Parmi les symptômes imputables à la prolongation du segment QT, on retrouve : une sensation de pause dans les battements cardiaques ou des battements cardiaques rapides ou prononcés, de l'essoufflement, un malaise à la poitrine et évanouissement.

Prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : graves maux de dos, grosses bouffées de chaleur, importante sudation, grave douleur dans la

poitrine ou l'abdomen, enflure anormale, faiblesse, nausées persistantes ou vomissements, ou rythme cardiaque rapide. Informez votre médecin si un des effets secondaires s'aggrave ou si vous constatez un effet secondaire non mentionné dans cette brochure.

COMMENT LE CONSERVER

Entreposer le produit à 25°C (températures tolérées entre 15-30°C).

Comme avec tous les médicaments d'ordonnance, ce produit doit être conservé hors de portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR RÉCURRENCE ET PRÉCAUTIONS À PRENDRE				
Symptôme / effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Courant	douleur, rougeur, enflure, nodule et induration au site d'injection	T		
	bouffées de chaleur	T		
	prise de poids	T		
	maux de dos	T		
	nausée	T		
	fatigue	T		
	constipation	T		
	frissons	T		
	étourdissements	T		
	faiblesse	T		
	fièvre ou maladie présentant les symptômes de la grippe	T		
	sudation	T		
	réduction du nombre de globules rouges		T	
Réactions moins communes	douleur	T		
	maux de tête	T		
	troubles du sommeil	T		
	mictions urinaires fréquentes	T		
	urgence mictionnelle	T		
	perte de libido	T		
	impuissance	T		
	réduction du volume de testicules	T		
Peu courant	gonflement des seins	T		
	diarrhée	T		
	enflure anormale		T	
	grave douleur dans la poitrine ou dans l'abdomen		T	

Il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive des effets secondaires. Si vous constatez des effets inattendus en prenant du FIRMAGON, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour contrôler l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par le biais du Programme Canada Vigilance, collecte des informations sur les effets graves ou inattendus des médicaments. Si vous pensez souffrir d'une réaction grave ou inattendue à la suite de la prise de ce médicament, veuillez en aviser Santé Canada par les moyens suivants :

Vous pouvez signaler toute réaction adverse présumée associée à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois manières suivantes :

Signalez-la en ligne à l'adresse

www.santecanada.gc.ca/medeffet

Appelez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

Remplissez un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :

- Télécopiez-le au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- Envoyez-le par courrier au Programme Canada Vigilance :
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Étiquettes préaffranchies, Canada Vigilance

Le formulaire de signalement et les lignes directrices en matière de signalement des réactions adverses sont disponibles sur le site Web MedEffet® Canada à l'adresse :

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : si vous souhaitez obtenir des informations concernant le traitement d'un effet secondaire, veuillez prendre contact avec votre professionnel de santé avant d'en informer Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, élaborés pour les professionnels de santé, sont disponibles auprès de Ferring Inc., au numéro 1-866-384-1314

Cette brochure a été élaborée par Ferring Inc.



Dernière révision: 14 octobre 2016