

**Risico minimalisatie materiaal
betreffende
degarelix
voor voorschrijvers**

Ferring BV., Polarisavenue 130, 2132 JX Hoofddorp

Inhoudsopgave:

Inleiding	3
Samenvatting	3
Hoe werkt degarelix?	3
Dosering	3
Toepassing.....	4
Bereidingsmethode voor degarelix startdosering (2x 120 mg)	4
Bereidingsmethode voor degarelix onderhoudsdosering (80 mg)	6
Doseringskaart.....	7
Geen reden voor anti-androgeen therapie	8
Bijwerkingen	8
Waarschuwingen voor gebruik.....	8
Bewaarcondities	9

Inleiding

De risico minimalisatie materialen voor degarelix, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen. Firmagon® (degarelix) is een gonadotrophin releasing hormone (LHRH)-antagonist voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.

Dit educatief materiaal voorziet de beroepsbeoefenaar van praktische informatie over het degarelix-bevattende product waaronder de dosering, de bereiding en toediening ervan, kenmerkende fysiologische eigenschappen, alsmede de belangrijkste risico's.

Samenvatting

- De startdosis van degarelix bestaat uit 2 injecties van ieder 120 mg degarelix; daarna volgt een maandelijkse injectie van 80 mg;
- Om injectieplaatsreacties zoveel mogelijk te beperken is het van belang de injectie correct uit te voeren, dat wil zeggen diep subcutaan onder een hoek van minimaal 45 graden en gedurende minimaal 30 sec de injectievloeistof langzaam inspuiten;
- Na injectie ontstaat een gel-achtig depot van waaruit het bestanddeel langzaam vrijkomt;
- Bij patiënten met leverfunctiestoornissen wordt geadviseerd de leverfunctie regelmatig te controleren;
- Er kunnen cardiovasculaire aandoeningen en QT-verlenging voorkomen bij patiënten die androgeendeprivatietherapie (ADT) ondergaan.

Hoe werkt degarelix?

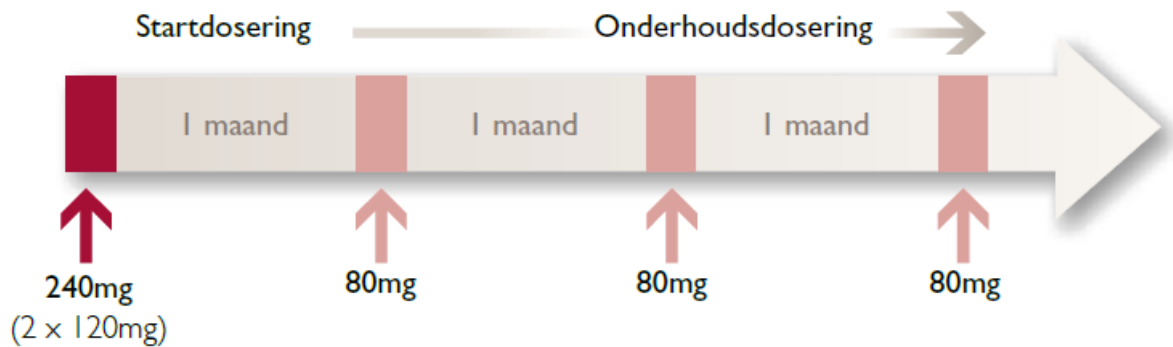
Degarelix is een selectieve gonadotrophin releasing hormone (GnRH)-antagonist die zich competitief en reversibel aan de GnRH-receptoren in de hypofyse bindt. Dit veroorzaakt een snelle afname van de gonadotrofines, luteïniserende hormonen (LH) en follikel stimulerende hormonen (FSH). Hierdoor neemt de testosteron (T)-afscheiding door de Leydig cellen van de teelballen tot castratieniveau af. Degarelix is bestemd voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten met hormoonafhankelijke prostaatkanker in een vergevorderd stadium.

Na subcutane injectie vormt zich een gel-achtig depot van waaruit het actieve bestanddeel degarelix langzaam en gestaag in de circulatie vrijkomt, maar wel met voldoende snelheid om testosteron snel te onderdrukken tot castratieniveaus. Het geneesmiddel bevat deeltjes (aggregatiekernen) die ervoor zorgen dat het gel-achtige depot wordt gevormd zodra contact wordt gemaakt met het subcutane weefsel. Het depot verdwijnt na verloop van tijd uit de injectieplaats.

Dosering

Degarelix is beschikbaar als een gevriesdroogd poeder in een injectieflacon en een bijbehorend oplosmiddel (water voor injectie) in een voorgevulde spuit. Voordat het diep subcutaan wordt geïnjecteerd moet het poeder worden opgelost. De startdosering, éénmalig aan het begin van de therapie toe te dienen, bedraagt 240 mg en bestaat uit 2 injecties van 120 mg in 3 ml oplosmiddel die als diep subcutane injecties moeten worden gegeven. De onderhoudsdosering, die vervolgens eenmaal per maand moet worden toegediend, bestaat uit een diep subcutane injectie van 80 mg in 4 ml oplosmiddel.

Schematische voorstelling van het injectieschema



Toepassing

Het geneesmiddel wordt als **diepe** subcutane injectie gegeven in de buikstreek. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een dunne naald (25G / 0,5 x 25mm). Zoals gebruikelijk is bij injecteren kan met een antiseptisch doekje de huid schoon worden gemaakt. De plaats van injectie dient te variëren. De injectie moet worden gegeven op een plaats waar de patiënt zo min mogelijk druk ervaart dus niet bij riem of tailleband en niet vlakbij de ribben. Er moet **diep** subcutaan worden geïnjecteerd. Dit om het risico op bijwerkingen op de plaats van injectie zoveel mogelijk te voorkomen.

Bereidingsmethode voor degarelix startdosering (2x 120 mg)

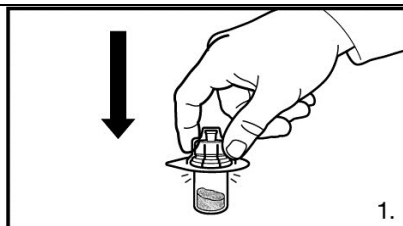
De instructies voor oplossing dienen zorgvuldig te worden opgevolgd.

Toediening van andere concentraties wordt niet aanbevolen omdat de gelvorming door de concentratie wordt beïnvloed. De gereconstitueerde oplossing dient een heldere vloeistof te zijn, zonder onopgeloste deeltjes.

OPMERKING:

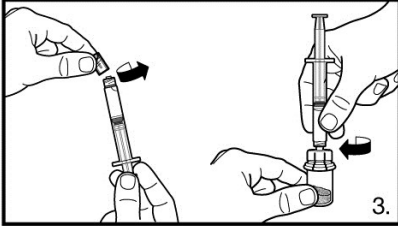
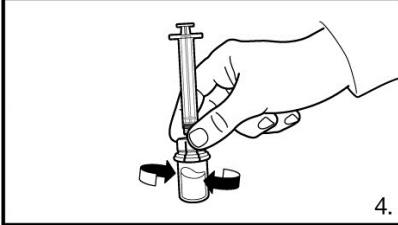
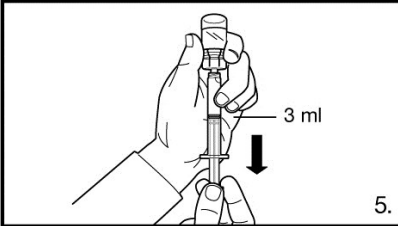
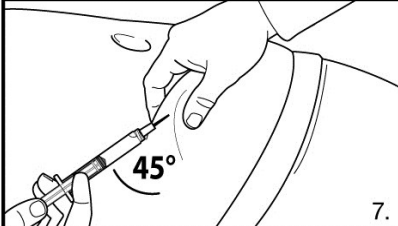
- **DE FLACONS MOGEN NIET WORDEN GESCHUD**

De verpakking bevat 2 flacons met poeder en 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel die voorbereid moeten worden voor subcutane injectie. Daarom moet de hieronder beschreven procedure twee maal herhaald worden.



1. Haal de flaconadapter uit de verpakking. Maak de adapter vast aan de flacon met poeder door de adapter naar beneden te drukken totdat de punt door de rubberen dop van de flacon wordt gedruwd en de adapter vastklikt.

2. Maak de zuiger vast aan de voorgevulde spuit.

	<p>3. Haal het dopje van de voorgevulde spuit. Maak de spuit vast aan de poederflacon door deze op de adapter te draaien. Breng al het oplosmiddel over in de poederflacon.</p>
	<p>4. Draai de flacon voorzichtig rond terwijl de spuit nog steeds aan de adapter zit, totdat de vloeistof helder en zonder onopgelost poeder of deeltjes is. Indien het poeder zich aan de flaconwand hecht boven het vloeistofniveau, dient de flacon schuin te worden gehouden. Niet schudden, om schuimvorming te voorkomen.</p> <p>Een randje met kleine luchtbelletjes rond het vloeistofoppervlak is acceptabel. De oplosprocedure duurt doorgaans maar een paar minuten, maar kan in sommige gevallen 15 minuten duren.</p>
	<p>5. Draai de flacon ondersteboven en trek vloeistof op tot aan de markering op de injectiespuit. Verzekert u er altijd van het exacte volume op te trekken en corrigeer voor eventuele luchtbellen.</p>
<p>6 Haal de spuit van de flaconadapter en zet de naald voor diepe subcutane injectie op de spuit.</p>	
	<p>7. Dien een diepe subcutane injectie toe. Pak hiervoor een huidplooi van de buik en trek het subcutane weefsel omhoog. Breng de naald diep in onder een hoek van minimaal 45 graden.</p> <p>Injecteer langzaam 3 ml FIRMAGON 120 mg direct na reconstitutie.</p>
<p>8. De injecties dienen niet te worden toegediend op plaatsen waar de patiënt aan druk wordt blootgesteld, zoals dicht bij de riem of tailleband, of vlakbij de ribben.</p> <p>Zet de injectie niet direct in een ader. Trek de zuiger voorzichtig terug om te controleren of er bloed geaspireerd wordt. Indien er bloed in de spuit terecht komt kan het geneesmiddel niet langer gebruikt worden. Breek de procedure af en verwijder de spuit en de naald (los een nieuwe dosis op voor de patiënt).</p>	
<p>9. Herhaal de oplosprocedure voor de tweede dosis. Kies een andere injectieplaats en injecteer 3 ml.</p>	

Bereidingsmethode voor degarelix onderhoudsdosering (80 mg)

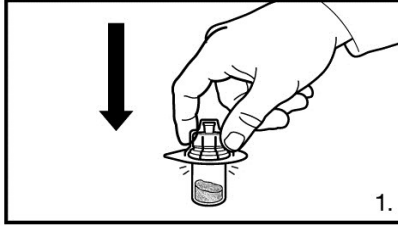
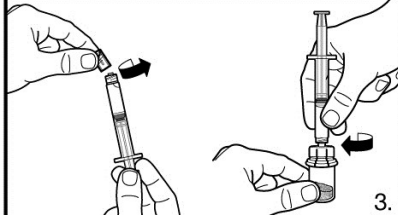
De instructies voor oplossing dienen zorgvuldig te worden opgevolgd.

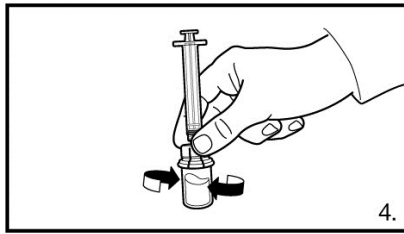
Toediening van andere concentraties wordt niet aanbevolen omdat de gelvorming door de concentratie wordt beïnvloed. De gereconstitueerde oplossing dient een heldere vloeistof te zijn, zonder onopgeloste deeltjes.

OPMERKING:

- **DE FLACONS MOGEN NIET WORDEN GESCHUD**

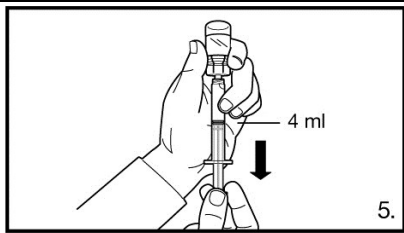
De verpakking bevat 1 flacon met poeder en 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel die voorbereid moeten worden voor subcutane injectie.

	<p>1. Haal de flaconadapter uit de verpakking. Maak de adapter vast aan de flacon met poeder door de adapter naar beneden te drukken totdat de punt door de rubberen dop van de flacon wordt geduwd en de adapter vastklikt.</p>
<p>2. Maak de zuiger vast aan de voorgevulde spuit.</p>	
	<p>3. Haal het dopje van de voorgevulde spuit. Maak de spuit vast aan de poederflacon door deze op de adapter te draaien. Breng al het oplosmiddel over in de poederflacon.</p>



4. Draai de flacon voorzichtig rond terwijl de spuit nog steeds aan de adapter zit, totdat de vloeistof helder en zonder onopgelost poeder of deeltjes is. Indien het poeder zich aan de flaconwand hecht boven het vloeistofniveau, dient de flacon iets schuin te worden gehouden. **Niet schudden, om schuimvorming te voorkomen.**

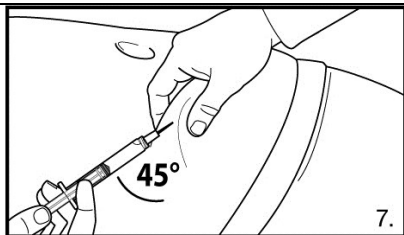
Een randje met kleine luchtbelletjes rond het vloeistofoppervlak is acceptabel. De oplosprocedure duurt doorgaans maar een paar minuten, maar kan in sommige gevallen 15 minuten duren.



5. Draai de flacon ondersteboven en trek vloeistof op tot aan de markering op de injectiespuit.

Verzeker u er altijd van het exacte volume op te trekken en corrigeer voor eventuele luchtballen.

6 Haal de spuit van de flaconadapter en zet de naald voor diepe subcutane injectie op de spuit.



7. Dien een diepe, subcutane injectie toe. Pak hiervoor een huidplooi van de buik en trek het subcutane weefsel omhoog. Breng de naald diep in onder een hoek van **minimaal 45 graden**.

Injecteer langzaam **4 ml FIRMAGON 80 mg** direct na reconstitutie.

8. De injecties dienen niet te worden toegediend op plaatsen waar de patiënt aan druk wordt blootgesteld, zoals dichtbij de riem of tailleband, of vlakbij de ribben.

Zet de injectie niet direct in een ader. Trek de zuiger voorzichtig terug om te controleren of er bloed geaspireerd wordt. Indien er bloed in de spuit terecht komt kan het geneesmiddel niet langer gebruikt worden. Breek de procedure af en verwijder de spuit en de naald (los een nieuwe dosis op voor de patiënt).

Doseringskaart

	Startdoserings (120 mg x 2)	Onderhoudsdoserings (80 mg)
Benodigde hoeveelheid oplosmiddel	3,0 ml x 2	4,2 ml
injectievolumen	3,0 ml x 2	4,0 ml

Geen reden voor anti-androgeen therapie

Aangezien degarelix geen initiële testosteron-piek veroorzaakt is er geen noodzaak een anti-androgeen therapie te starten aan het begin van de behandeling.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling met degarelix naar voren kwamen in het fase III-bevestigingsonderzoek (N=409) waren te wijten aan de verwachte fysiologische effecten van de onderdrukking van testosteron, waaronder opvliegers, gewichtstoename (gemeld bij respectievelijk 25% en 7% van de patiënten die gedurende één jaar behandeld werden), of bijwerkingen op de plaats van injectie. Enkele uren na toediening werd melding gemaakt van voorbijgaande rillingen, koorts en griepachtige ziekte (bij respectievelijk 3%, 2% en 1% van de patiënten).

De gemelde bijwerkingen op de plaats van injectie waren met name pijn en erytheem, respectievelijk gemeld bij 28% en 17% van de patiënten. Minder vaak werd er melding gemaakt van zwelling (6%), plaatselijke verharding (4%) en knobbels (3%). Van deze bijwerkingen was vooral sprake bij de aanvangsdosis. Tijdens de onderhoudsbehandeling met de 80 mg dosis was de incidentie van deze bijwerkingen per 100 injecties: 3 voor pijn en <1 voor erytheem, zwelling, knobbels en verharding. De gemelde bijwerkingen waren grotendeels tijdelijk, van lichte tot matige intensiteit en leidden nauwelijks tot het beëindigen van de behandeling (<1%). Ernstige reacties op de plaats van injectie, zoals injectieplaatsinfectie, injectieplaatsabces of injectieplaatsnecrose waarvoor chirurgisch ingrijpen of drainage nodig kan zijn, zijn zeer zelden gemeld.

Waarschuwingen voor gebruik

Bij sommige patiëntgroepen zijn voorzorgen of waarschuwingen van toepassing om de volgende mogelijke risico's te voorkomen of te verminderen:

Overgevoeligheid:

Er is geen onderzoek naar degarelix verricht bij patiënten met een voorgeschiedenis van zware, onbehandelde astma, anafylactische reacties en ernstige netelroos of angio-oedeem en daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij die patiënten.

Verhoging van leverenzymen:

Patiënten met een vermoedelijke of bekende leveraandoening zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken met degarelix. Er is een lichte, tijdelijke toename van ALT en AST geconstateerd in klinische studies. Deze vielen niet samen met een toename van bilirubine of klinische symptomen. Het monitoren van de leverfunctie bij patiënten met een vermoedelijke of bekende leveraandoening wordt geadviseerd tijdens de behandeling. De farmacokinetiek van degarelix is onderzocht na eenmalige intraveneuze toediening bij personen met licht tot matige leverfunctiestoornis. Hierbij zijn geen tekenen van verhoogde blootstelling geconstateerd ten opzichte van gezonde personen.

Veranderingen in ECG-metingen:

Langetermijnbehandeling met androgeendeprivatie kan een verlenging van het QT-interval tot gevolg hebben. In een vergelijkend onderzoek van degarelix met leuproreline werden periodiek (maandelijks) electrocardiogrammen (ECG's) uitgevoerd, waarbij voor beide therapieën bij ongeveer 20% van de patiënten een QT/QTc-interval van meer dan 450 msec werd aangetoond en 500 msec bij 1% van de degarelix patiënten respectievelijk 2% van de leuproreline patiënten.

Er is geen onderzoek verricht naar degarelix bij patiënten met een gecorrigeerd QT-interval >450 msec, bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico van torsades de pointes; en bij patiënten met concomiterende geneesmiddelen die het QT-interval zouden kunnen verlengen. Daarom dient bij dergelijke patiënten de benefit/risk ratio zorgvuldig te worden afgewogen. Een gedetailleerde QT-studie heeft aangetoond dat degarelix geen intrinsiek effect op het QT/QTc-interval heeft. Ook heeft degarelix geen intrinsiek effect op cardiale repolarisatie (QTcF), hartslag, AV-geleiding, cardiale depolarisatie, of T of U golf morfologie.

Glucoseintolerantie:

Bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of die behandeld zijn met een GnRH-agonist is een vermindering van de glucosetolerantie geconstateerd. Er kan een ontwikkeling of verergering van diabetes optreden; bij diabetespatiënten kan het daarom nodig zijn de bloedsuikerspiegel regelmatig te controleren indien zij androgeendeprivatie therapie ondergaan. Het effect van degarelix op insuline- en glucosespiegels is niet onderzocht.

Bewaarcondities

Er zijn geen speciale bewaarcondities voor dit geneesmiddel. Na bereiden van de oplossing is deze fysisch-chemisch stabiel gedurende twee uur bij 25°C. Het is aan te bevelen degarelix gelijk na klaarmaken te gebruiken.

.....

U kunt extra materiaal opvragen via Ferring B.V., postbus 184, 2132 JX Hoofddorp

Aanvullende informatie betreffende degarelix is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

De risico minimalisatie materialen zijn beschikbaar op <http://www.ferring.nl/Geneesmiddelen/Urologie>

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Versienummer 02: januari 2018