

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 80 mg degareliksia. Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg degareliksia.

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 120 mg degareliksia. Kun lääke on valmistettu käyttövalmiiksi, yksi millilitra liuosta sisältää 40 mg degareliksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten (kuiva-aine injektiota varten)

Kuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen massa tai kuiva-aine.
Liuotin: väritön ja kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Degarelix Accord on gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n estäjä, joka on tarkoitettu:

- pitkälle edennyt hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.
- korkean riskin paikallisen ja paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen eturauhassyövän hoitoon yhdessä sädehoidon kanssa.
- korkean riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen eturauhassyövän esiliitännäishoitoon ennen sädehoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukko 1: Degarelix Accordin aloitus- ja ylläpitoannos

Aloitusannos	Ylläpitoannos – annostelu kerran kuukaudessa
240 mg annettuna kahtena peräkkäisenä 120 mg suuruisena injektiona ihon alle	80 mg yhtenä injektiona ihon alle

Ensimmäinen ylläpitoannos annetaan kuukauden kuluttua aloitusannoksesta.

Degarelix Accordia voidaan käyttää esiliitännäis- tai liitännäishoitona korkean riskin paikallisen ja paikallisesti levinneen eturauhassyövän hoitoon yhdessä sädehoidon kanssa.

Degareliksin terapeuttista vaikutusta tulee seurata kliinisten parametrien ja seerumin PSA-arvojen eli prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksien perusteella. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että testosteronin (T) erityksen suppressio alkaa välittömästi aloitusannoksen antamisen jälkeen. Seerumin testosteronipitoisuudet vastaavat kemiallisella kastratiolla saavutettavia arvoja ($T \leq 0,5$ ng/ml) 96 %:lla potilaista kolmen päivän kuluttua ja 100 %:lla kuukauden kuluttua. Enintään 1 vuoden pituinen pitkäaikaishoito ylläpitoannoksella osoittaa, että testosteronierityksen suppressio ($T \leq 0,5$ ng/ml) säilyy 97 prosentilla potilaista.

Jos potilaan kliininen vaste näyttää jättävän toivomisen varaa, on tarkistettava, että seerumin testosteroniarvot ovat pysyneet riittävän alhaisina.

Degareliksi ei aiheuta testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, joten hoidon alussa ei tarvitse käyttää antiandrogenia tämän ilmiön varalta.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, joten näiden potilasryhmien kohdalla on aiheellista noudattaa varovaisuutta (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Degarelix Accord ei ole tarkoitettu lasten tai nuorten käyttöön. Valmiste on tarkoitettu pitkälle edennytä hormoniriippuvaista eturauhassyöpää sairastavien aikuisten miespotilaiden hoitoon.

Antotapa

Degarelix Accord tulee valmistaa käyttövalmiiksi ennen annostelua. Käyttöönvalmistus- ja anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

Degarelix Accord tulee antaa VAIN ihon alle, ei saa antaa laskimoon. Lääkkeen anto lihakseen ei ole suositeltavaa, sillä asiaa ei ole tutkittu.

Degarelix Accord annetaan injektiona vatsan alueen ihon alle. Injektiokohtaa tulee vaihdella säännöllisesti. Injektiot tulee antaa alueille, joihin ei kohdistu painetta, ei esimerkiksi vyötärönauhan tai vyön lähistölle eikä kylkiluiden läheisyyteen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutus QT/QTc-aikaan

Pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa. Degareliksia vertailtiin leuproreliiniin konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa elektrokardiogrammi (EKG)-mittaukset tehtiin jaksoittain (kuukausittain). Molemmilla hoidoilla QT/QTc -aika ylitti 450 msek noin 20 %:lla potilaista ja 500 msek 1 %:lla degareliksipotilaista ja 2 %:lla leuproreliinipotilaista (ks. kohta 5.1). Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa yli 450 msek pituinen QT-aika, kääntyvien kärkien takykardiaa tai sen riskitekijöitä tai samanaikaisessa käytössä potentiaalisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Siksi tällaisilla potilailla degareliksin hyöty-riskisuhde täytyy arvioida perusteellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Perusteellinen QT-tutkimus osoitti, että degareliksilla ei ollut luontaista vaikutusta QT/QTc-aikaan (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Degareliksin pitkäaikaisiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan maksan toiminnan häiriöitä. Lievää, ohimenevää ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista on havaittu, mutta tähän ei ole liittynyt bilirubiiniarvojen suurenemista eikä kliinisiä oireita. Maksan toiminnan seuranta hoidon aikana on aiheellista, jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan maksan toiminnan häiriöitä. Degareliksin farmakokinetiikkaa on tutkittu laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, joten varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa.

Yliherkkyys

Degareliksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut anamneesissa vaikea hoitamaton astma, anafylaktisia reaktioita, vaikeaa nokkosihottumaa tai angioedeemaa.

Luuntiheyden muutokset

Lääketieteen kirjallisuudessa on ilmoitettu luuntiheyden pienenemistä miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-agonisteilla. Voidaan olettaa, että testosteronierityksen pitkäaikainen suppressio vaikuttaa miesten luuntiheyteen. Luuntiheyttä ei ole mitattu degareliksihoidon yhteydessä.

Glukoosinsieto

Glukoosinsiedon heikkenemistä on havaittu miehillä, joille on tehty orkiektomia tai jotka ovat saaneet GnRH-agonistihoidon. Diabeteksen puhkeaminen tai paheneminen on mahdollista, joten diabeetikkojen veren glukoosiarvoja on ehkä seurattava tavallista tiheämmin androgeenideprivaation aikana. Degareliksin vaikutusta insuliini- ja glukoositasoihin ei ole tutkittu.

Kardiovaskulaariset sairaudet

Kardiovaskulaarisia sairauksia, kuten aivohalvausta ja sydäninfarktia on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa androgeenideprivaatiohoitoa saaneilla potilailla. Tämän vuoksi kaikki kardiovaskulaariset riskitekijät on huomioitava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QTc-aikaa, degareliksin käyttöä tulee harkita tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa kuten luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi), luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne. (ks. kohta 4.4).

Degareliksi ei ole ihmisen CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, eikä sen ole osoitettu indusoivan eikä estävän CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- eikä CYP3A4/5-toimintaa olennaisesti *in vitro*. Näiden isoentsyymien välityksellä tapahtuvaan metaboliaan liittyvät merkitsevät farmakokineettiset lääkeaineinteraktiot ovat siis epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Degareliksia ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Hedelmällisyys

Degareliksi saattaa ehkäistä miehen fertiliteettiä niin kauan kuin testosteronitaso on vaimennettuna.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Degarelix Accordilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Väsymys ja huimaus ovat kuitenkin yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) degareliksihoidon aikana yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat testosteronisuppression fysiologisesta vaikutuksesta johtuvat, odotettavissa olevat haitat, kuten kuumat aallot (joita ilmoitettiin 25 %:lla hoitoa vuoden ajan saaneista) tai painon nousu (ilmoitettiin 7 %:lla) sekä injektiokohdan haitat. Muutaman tunnin kuluessa annostelusta ilmoitettiin kehittyneen ohimeneviä vilunväireitä (3 %), kuumetta (2 %) ja influenssan kaltaisia reaktioita (1 %).

Ilmoitetut injektiokohdan haitat olivat lähinnä kipua (28 %) ja punoitusta (17 %). Harvemmin ilmoitettiin turvotusta (6 %), kovettumista (4 %) ja kyhmyjä (3 %). Näitä tapahtumia esiintyi lähinnä aloitusannoksen yhteydessä. Ylläpito-hoidossa (80 mg annos) kivun ilmaantuvuus oli 3 tapausta 100 injektiota ja punoituksen, turvotuksen, kyhmyjen ja kovettumien ilmaantuvuus taas alle 1 kutakin 100 injektiota kohti. Ilmoitetut tapahtumat olivat useimmiten ohimeneviä, lieviä tai keskivaikeita, ja ne johtivat hyvin harvoin hoidon lopettamiseen (< 1 %). Vakavia injektiokohdan reaktioita, jotka voisivat vaatia kirurgista toimenpidettä/tyhjennystä, kuten injektiokohdan tulehdus, injektiokohdan paise tai injektiokohdan nekroosi, on raportoitu hyvin harvoin.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000) ja hyvin harvinaiset (< 1/10\,000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittatapahtumien vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Ilmoitettujen haittatapahtumien esiintymistiheys, joka perustuu 1 259 potilaan ja yhteensä 1 781 potilasvuoden tietoihin (vaiheiden II ja III tutkimuksista), sekä markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos		Anemia*		Neutropeeninen kuume
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu*	Hyperglykemia/diabetes mellitus, kolesteroliarvojen nousu, painon lasku, ruokahalun heikentyminen, veren kalsiumarvojen muutokset	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen*	

Hermosto		Huimaus, päänsärky	Psyykkisten toimintojen heikentyminen, hypoestesia	
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Rytmihäiriöt (mukaan lukien eteisvärinä), sydämentykytys, QT-ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Kuumat aallot*		Hypertensio, vaso-vagaalinen reaktio (mukaan lukien hypotensio)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea	
Ruoansulatus-elimistö		Ripuli, pahoinvointi	Ummetus, oksentelu, vatsakipu ja -vaivat, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi		Maksan transaminaasi-arvojen suureneminen	Bilirubiiniarvojen suureneminen, AFOS-arvojen suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Voimakas hikoilu (myös yöhikoilu)*, ihottuma	Nokkosihottuma, ihokyhmy, hiustenlähtö, pruritus, punoitus	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäs-/luukipu ja -vaivat	Osteoporoosi/osteopenia, nivelkipu, lihasheikkous, lihaskouristukset, nivelten turvotus/jäykkyys	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaisuus, virtsaamispakko, dysuria, nokturia, munuaisten vajaatoiminta, pidätyskyvyttömyys	
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia*, kivesten atrofia*, erektiohäiriöt*	Kiveskipu, rintojen kipu, lantion kipu, sukupuolielinten ärsytys, retrogradinen ejakulaatio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan hättävähaitat	Vilunväreet, kuume, väsymys*, influenssan kaltaiset oireet	Yleinen huonovointisuus, perifeerinen turvotus	

*Testosteronierityksen suppression tunnettu fysiologinen vaikutus

Valikoitujen hättävähaitusten kuvaus

Laboratorioparametrien muutokset

Yhden vuoden hoidon aikana havaitut laboratorioarvojen muutokset konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) olivat degareliksihoidon yhteydessä samaa luokkaa kuin vertailuvalmisteena käytetyllä GnRH-agonistilla (leuproreliini). Selvästi poikkeavia (> 3 x viitevälin yläraja) maksan transaminaasiarvoja (ALAT, ASAT ja GGT) todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa 2-6 %:lla

potilaista, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa. Veriarvojen suhteen taas todettiin kummallakin lääkevalmisteella hoidettaessa hematokriittiarvojen selvää alenemista ($\leq 0,37$) 40 %:lla ja hemoglobiini-arvojen selvää alenemista (≤ 115 g/l) 13-15 %:lla potilaista, joiden arvot olivat normaalit ennen hoitoa. On epäselvää, missä määrin tämä veriarvojen aleneminen johtui potilaan perussairautena olevasta eturauhassyövästä ja missä määrin syynä oli androgeenideprivaation vaikutus. Potilailla, joilla arvot olivat olleet normaalit ennen hoitoa, havaittiin selvästi poikkeavia kaliumarvoja ($\geq 5,8$ mmol/l), kreatiniiniarvoja (≥ 177 μ mol/l) ja veren ureatyyppi (BUN) -arvoja ($\geq 10,7$ mmol/l) 6 %:lla, 2 %:lla ja 15 %:lla degareliksilla hoidetuista potilaista ja vastaavasti 3 %:lla, 2 %:lla ja 14 %:lla leuproreliinilla hoidetuista potilaista.

Muutokset EKG-mittauksissa

Vuoden hoidon aikana konfirmatorisessa vaiheen III tutkimuksessa (N = 409) muutokset EKG-mittauksissa olivat samantyyppisiä degareliksilla ja GnRH-agonistilla (leuproreliinilla), jota käytettiin vertailuvalmisteena. Degareliksiryhmässä kolmella potilaalla 409 potilaasta (< 1 %) ja leuproreliiniryhmässä neljällä potilaalla 201 potilaasta (2 %) QTcF oli ≥ 500 msek. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut QTcF:n mediaanimuutos oli degareliksiryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek).

Perusteellisessa terveillä vapaaehtoisilla (N=80) tehdyssä QT-tutkimuksessa vahvistettiin, että degareliksillä ei ole luontaista vaikutusta sydämen repolarisaatioon (QTcF), sykkeeseen, AV-johtumiseen, sydämen depolarisaatioon eikä T tai U aaltojen morfologiaan. Tutkittaville annettiin degareliksia 60 minuuttia kestäväna suonensisäisenä infuusiona, jolla saavutettiin keskimääräinen 222 ng/mL C_{max} . Tämä on noin 3-4 kertainen C_{max} eturauhasen hoidossa saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutin degareliksiyliannostuksen vaikutuksista ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata, ja hänelle on tarvittaessa annettava sopivia tukihoidoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX02

Vaikutusmekanismi

Degareliksi on selektiivinen gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n antagonisti, joka sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti aivolisäkkeen GnRH-reseptoreihin ja vähentää siten nopeasti gonadotropiinien eli lutropiinin (LH) ja follitropiinin (FSH) vapautumista, mikä taas johtaa kivesten testosteronin (T) erityksen vähenemiseen. Eturauhaskarsinooman tiedetään olevan androgeeniherkkä, ja se reagoi androgeenierityksen estävään hoitoon. GnRH-agonistien tiedetään aiheuttavan hoidon alussa LH-erityksen ohimenevää voimistumista, joka johtaa testosteronierityksen ohimenevään voimistumiseen, kiihdyttää kasvaimen kasvua ja johtaa mahdollisesti oireiden pahenemiseen. GnRH-antagonisteilla tätä ilmiötä ei esiinny.

Kun potilaalle annetaan 240 mg kerta-annos degareliksia ja tämän jälkeen joka kuukausi 80 mg ylläpitoannos, LH- ja FSH-pitoisuudet ja siten myös testosteronipitoisuus pienenevät nopeasti. Seerumin dihydrotestosteroni- eli DHT-pitoisuus pienenee samaan tapaan kuin testosteronipitoisuus.

Degareliksi suppressoi tehokkaasti testosteronipitoisuuden kemiallisena kastrationa pidettyä 0,5 ng/ml pitoisuutta pienemmälle tasolle ja ylläpitää testosteronierityksen suppressiota. Kerran kuukaudessa annettava

80 mg ylläpitoannos ylläpitää testosteronierityksen suppressiota 97 %:lla potilaista vähintään vuoden ajan. Testosteronitason kohoamista ei havaittu injektoiden antamisen jälkeen degareliksihoidon aikana. Yhden hoitovuoden jälkeen testosteronipitoisuuksien mediaaniarvo oli 0,087 ng/ml (kvartiilivälin pituus 0,06–0,15), N = 167.

Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tulokset

Degareliksin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin kuukausittain annostellun degareliksin kahden eri annoksen tehoa ja turvallisuutta eturauhassyöpäpotilailla, jotka tarvitsivat androgeenideprivaatiohoitoa. Molempiin hoitoihin kuului ensin 240 mg (40 mg/ml) aloitusannos, jonka jälkeen potilaille annettiin kerran kuukaudessa ihon alle joko 160 mg (40 mg/ml) tai 80 mg (20 mg/ml) degareliksia. Vertailuhoitona oli 7,5 mg leuproreliinia kerran kuukaudessa lihakseen. Yhteensä 620 potilasta satunnaistettiin johonkin kolmesta hoitoryhmästä, ja 504 heistä (81 %) suoritti tutkimuksen loppuun. 240/80 mg degareliksiryhmässä 41 potilasta (20 %) keskeytti tutkimuksen, leuproreliiniryhmässä taas 32 (16 %).

Tutkimuksessa hoidettiin 610 potilasta, joista

- 31 %:lla oli paikallinen eturauhassyöpä
- 29 %:lla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä
- 20 %:lla oli etäpesäkkeinen eturauhassyöpä
- 7 %:llä etäpesäkestatus ei ollut tiedossa
- 13 % oli aiemmin saanut kuratiiviseksi tarkoitettua leikkaus- tai sädehoitoa, ja heidän PSA-arvonsa oli nousussa

Lähtötilanteen demografiset tiedot olivat kaikissa ryhmissä samanlaiset. Mediaani-ikä oli 74 vuotta (vaihteluväli 47–98 v). Ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että degareliksi suppressoi tehokkaasti testosteronipitoisuudet alle 0,5 ng/ml tasolle ja ylläpitää tätä suppressiota tehokkaasti 12 kk hoidon ajan. Pienin tehokas ylläpitoannos, 80 mg degareliksia, valittiin.

Seerumin testosteronipitoisuudet pienenevät tasolle $\leq 0,5$ ng/ml

Degareliksi suppressoi testosteronierityksen tehokkaasti ja nopeasti, ks. taulukko 3.

Taulukko 3: Potilaat, joiden testosteroniarvot pienenevät tasolle $\leq 0,5$ ng/ml hoidon alun jälkeen, %.

Aika	Degareliksi 240/80 mg	Leuproreliini 7,5 mg
Päivä 1	52 %	0 %
Päivä 3	96 %	0 %
Päivä 7	99 %	1 %
Päivä 14	100 %	18 %
Päivä 28	100 %	100 %

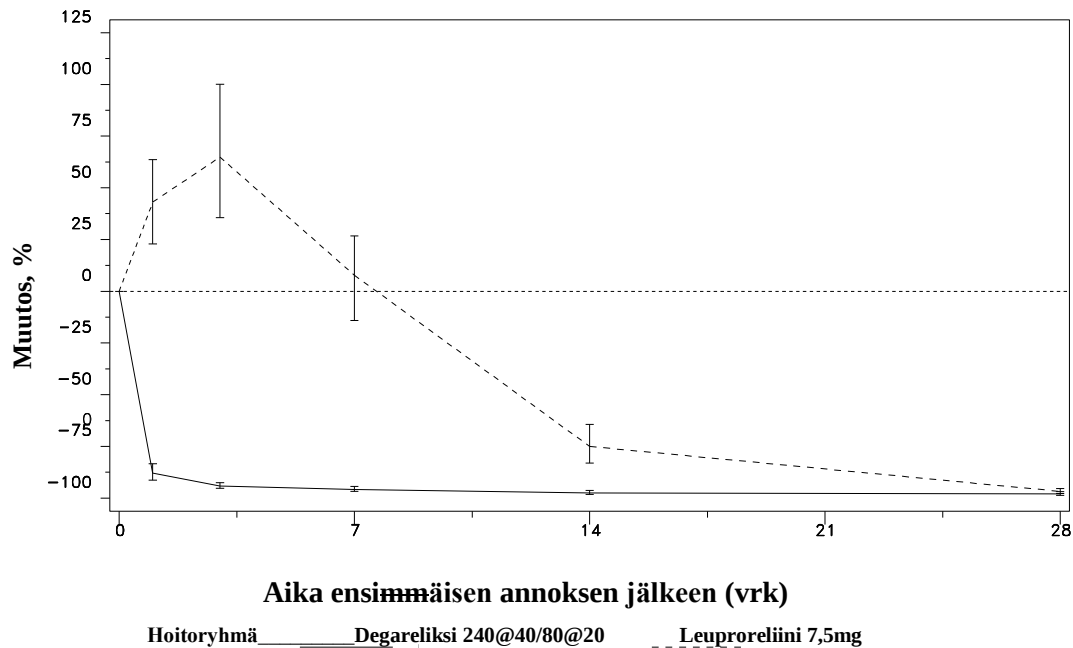
Testosteronipitoisuuksien ohimenevältä suurenemiselta vältyttiin

Testosteronipitoisuuksien ohimeneväksi suurenemiseksi määriteltiin tilanne, jossa testosteronipitoisuudet suurenevat ≥ 15 % lähtötilannetta suuremmiksi ensimmäisten 2 viikon aikana.

Kenelläkään degareliksihoidon saaneista potilaista ei esiintynyt testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista. Pitoisuudet pienenevät 94 % päivään 3 mennessä. Valtaosalla leuproreliinihoitoa saaneista potilaista taas esiintyi testosteronipitoisuuksien ohimenevää suurenemista, pitoisuudet suurenevat keskimäärin 65 % päivään 3 mennessä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).

Kuva 1: Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 28 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

Testosteronipitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–28



Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli selvittää testosteronin supressiotaso vuoden degareliksi- tai leuproreliinihoidon jälkeen. Degareliksin kliinistä hyötyä verrattuna leuproreliiniin ja anti-androgeenin yhdistelmähoitoon hoidon alkuvaiheissa ei ole tutkittu.

Testosteronitason palautuvuus

Potilaita, joiden PSA-arvot kohosivat paikallisen hoidon jälkeen (pääosin eturauhasen laaja poistoleikkaus ja sädetys) osallistui tutkimukseen, jossa annettiin degareliksia seitsemän kuukauden seurantajakson ajan. Mediaani aika testosteronitason palautumiseen (> 0,5 ng/ml, yli kastreotason) hoidon lopettamisen jälkeen oli 112 päivää (laskettuna seurantajakson alusta, eli 28 päivää viimeisen injektion jälkeen). Keskimääräinen aika testosteronitasoon > 1,5 ng/ml (yli viitevälin alarajan) oli 168 päivää.

Pitkäaikaisteho

Tutkimuksessa vasteen saavuttaminen määriteltiin tilanteeksi, jossa kemiallinen kastreatio saavutettiin päivänä 28 ja säilyi päivään 364 asti niin, että testosteronipitoisuus ei missään vaiheessa ollut yli 0,5 ng/ml.

Taulukko 4: ≤0,5 ng/ml testosteronipitoisuuksien kumulatiivinen todennäköisyys päivästä 28 päivään 364.

	Degareliksi 240/80 mg N=207	Leuproreliini 7,5 mg N=201
Vasteen saaneiden määrä	202	194
Vasteprocentti (luottamusvälit)*	97,2 % (93,5; 98,8 %)	96,4 % (92,5; 98,2 %)

* Ryhmien sisäiset Kaplan–Meier-estimaatit

PSA-arvot pienenevät

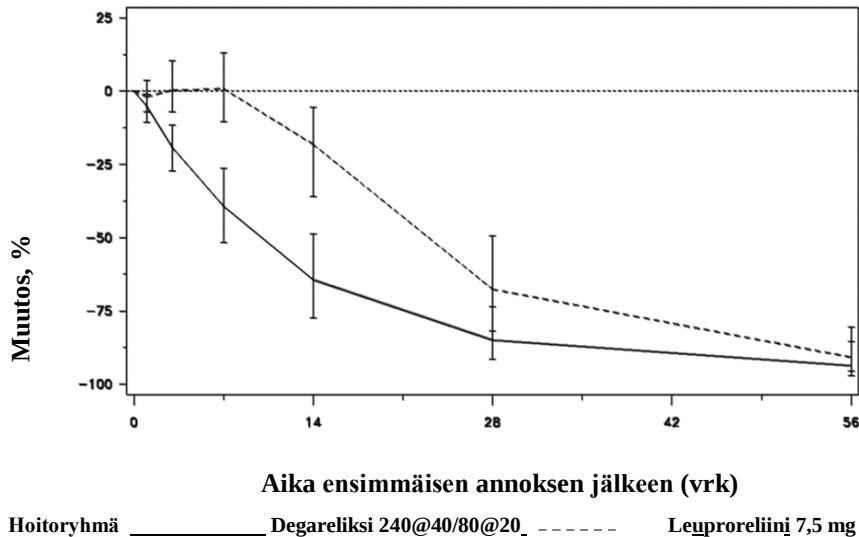
Kasvainten kokoa ei mitattu suoraan kliinisen tutkimusohjelman aikana, mutta hoidon aikana saavutettiin kuitenkin suotuisa epäsuora kasvainvaste, sillä PSA-mediaaniarvojen todettiin pienentyneen 12 kk degareliksihoidon aikana 95 %. Tutkimuksen lähtötilanteessa mediaaninen PSA-arvo oli

- 240/80 mg degareliksia saaneessa ryhmässä 19,8 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 9,4 ng/ml, 75. persentiili 46,4 ng/ml)
- 7,5 mg leuproreliinia saaneessa ryhmässä 17,4 ng/ml (kvartiilivälin pituus: 25. persentiili 8,4

ng/ml, 75. persentiili 56,5 ng/ml)

Kuva 2: PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden eri hoitoryhmissä päivään 56 asti (mediaani ja kvartiilivälin pituus).

PSA-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos päivinä 0–56



Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) etukäteen spesifioidussa analyysissä päivien 14 ja 28 kohdalla.

PSA-pitoisuudet pienenevät 64 % kahdessa viikossa degareliksin annostelun jälkeen, 85 % yhden kuukauden kuluttua ja 95 % kolmen kuukauden kuluttua ja pysyvät suppressoituina (noin 97 % suppressio) koko 1 vuoden hoidon ajan.

Päivien 56 ja 364 välillä degareliksin ja vertailuvalmisteen välillä ei ollut merkitseviä eroja lähtötilanteeseen nähden tapahtuneen muutoksen suhteen.

Vaikutus eturauhasen kokoon, sairauteen liittyvä kuolleisuus ja lisääntynyt eloonjääminen

Sädehoitoa edeltävän, esiliitännäishoitona annetun androgeenideprivaatiohoidon on osoitettu vaikuttavan eturauhasen koon pienentymiseen, vähentävän sairauteen liittyvää kuolleisuutta ja pidentävän tauditonta elossaoloaikaa potilailla, jotka sairastavat korkean riskin paikallista tai paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää (RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02, Mason M ym. Clinical Oncology 2013). Sökkoutettuun, rinnakkaisryhmin toteutettuun, aktiivikontrolloituun, avoimeen tutkimukseen osallistui 244 miestä, jotka sairastivat eturauhassyöpää, joka UICC:n TNM-luokituksen mukaan oli luokkaa T2 (b tai c)/T3/T4, N0, M0, ja jonka Gleasonin luokitus oli > 7 tai joilla prostataspesifisen antigeenin pitoisuus oli > 10 ng/ml ja eturauhasen kokonaistilavuus > 30 ml. Kolmen kuukauden degareliksihoidolla (240/80mg hoito-ohjelmalla) saavutettiin eturauhasen koon 37 %:n pieneminen. Tämä mitattiin ultraäänitutkimuksessa peräaukon kautta potilailla, jotka tarvitsevat hormonaalista hoitoa ennen sädehoitoa ja potilailla, joille harkittiin lääketieteellistä kastratiota. Eturauhasen koon pieneminen oli samanlainen, joka saavutetaan, kun testosteronitasoa pidetään matalalla gosereliinilla ja antiandrogeenilla (Mason M ym. Clinical Oncology 2013).

Sädehoitoon yhdistäminen

Degareliksin teho sädehoitoon yhdistettynä perustuu epäsuoraan vertailuun LHRH-agonistien tehokkuudesta kerätyn datan kanssa. Kliinistä tehokkuutta korvaavina päätetapahtumina (ns. surrogate endpoints) testosteronitason aleneminen ja PSA:n vähentyminen osoittavat huonommuudettomuuden (non-inferiority) LHRH-agonisteihin verrattuna ja epäsuorasti osoittavat tehokkuuden.

Useissa paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla suoritetuissa satunnaistetuissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on saatu näyttöä androgeenideprivaatiohoidon ja sädehoidon yhdistelmän eduista verrattuna sädehoitoon yksinään (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

970:llä paikallisesti edennyttä eturauhassyöpää sairastavalla potilaalla (pääosin T2c–T4; joitakin T1c–T2b potilaita, joiden syöpä oli levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin) suoritetusta kliinisestä faasin III tutkimuksesta (EORTC 22961) saadut tulokset ovat osoittaneet sädehoitoa seuraavan pitkäaikaishoidon (3 vuotta) olevan lyhytaikaista hoitoa (6 kuukautta) parempi vaihtoehto. Kokonaiskuolleisuus 5 vuoden kohdalla oli lyhytaikaista hormonihoitoa saaneiden ryhmässä 19,0 % ja pitkäaikaista hormonihoitoa saaneiden ryhmässä 15,2 %; suhteellinen riski oli 1,42 (ylempi yksitahoinen 95,71 % luottamusväli = 1,79; tai kaksitahoinen 95,71 % luottamusväli = [1,09 - 1,85], $p = 0,65$ huonommuudettomuustutkimuksessa ja $p = 0,0082$ eri hoitoryhmien erojen *post hoc* -tutkimuksessa). Viiden vuoden kuolleisuus nimenomaan eturauhassyöpään oli 4,78 % lyhytaikaista hormonihoitoa saaneiden ryhmässä ja 3,2 % pitkäaikaista hormonihoitoa saaneiden ryhmässä; suhteellinen riski oli 1,71 % (95 % luottamusväli = [1,14–2,57], $p = 0,002$).

Lääketieteellisissä hoitosuosituksissa androgeenideprivaatiohoidon kesto sädehoitoa saavilla T3–T4-potilailla on 2–3 vuotta.

Näyttö korkean riskin paikallisen eturauhassyövän hoidossa perustuu useaan julkaistuun tutkimukseen, joissa potilaat saivat sädehoitoa yhdessä GnRH-analogien kanssa. Viiden julkaistun kliinisen tutkimuksen (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 ja D’Amico ym. JAMA 2004) analyyseissä kaikki tulokset osoittivat GnRH-analogin ja sädehoidon yhdistelmän olevan eduksi.

Julkaistuissa tutkimuksissa ei havaittu selkeää eroa paikallisesti edennyttä ja korkean riskin paikallista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden tutkimuspopulaatioiden välillä.

Vaikutus QT/QTc-aikaan

Konfirmatorisessa tutkimuksessa, jossa degareliksia verrattiin leuproreliiniin, tehtiin säännöllisesti EKG-tutkimuksia. Molempien hoitojen yhteydessä todettiin yli 450 msek pituisia QT/QTc-aikoja noin 20 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ja tutkimuksen päättymisen välillä tapahtunut mediaanimuutos oli degareliksiryhmässä 12,0 msek ja leuproreliiniryhmässä 16,7 msek.

Degareliksivasta-aineet

Degareliksivasta-aineiden muodostumista on todettu 10 %:lla potilaista yhden vuoden pituisen degareliksihoidon jälkeen ja 29 %:lla potilaista, jotka ovat käyttäneet degareliksia 5,5 vuoteen saakka. 5,5 vuoden hoidon jälkeen mikään ei viittaa siihen, että vasta-ainemuodostus vaikuttaisi degareliksihoidon tehoon tai turvallisuuteen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset degareliksia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun avaintutkimuksessa CS21 (pivotal study) eturauhassyöpöpotilaille annettiin 240 mg degareliksia 40 mg/ml pitoisuuksina ihon alle, $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$ oli 635 (602–668) ng/ml x vrk. $C_{\max}$ oli 66,0 (61,0–71,0) ng/ml ja $t_{\max}$ taas 40 (37–42) tuntia. Minimiarvot olivat aloitusannoksen jälkeen keskimäärin noin 11–12 ng/ml ja ylläpitoannosten (80 mg annettuna 20 mg/ml pitoisuuksina) jälkeen noin 11–16 ng/ml. Maksimikonsentraation jälkeen degareliksin pitoisuus plasmassa laskee kaksivaiheisesti. Sen terminaalinen puoliintumisaika ylläpitoannoksen jälkeen on keskimäärin 29 vrk. Ihon alle tapahtuvan annostelun jälkeisen puoliintumisaajan pituus johtuu siitä, että valmiste muodostaa injeksiokohtaan tai -kohtiin lääkevaraston, josta degareliksi vapautuu hyvin hitaasti elimistöön. Liuosmuotoisen injektionesteen lääkepitoisuus vaikuttaa lääkevalmisteen farmakokinetiikkaan. $C_{\max}$ ja biologinen hyötyosuus pyrkivät pienenemään, kun annoksen pitoisuutta nostetaan, ja samalla puoliintumisaika pitenee. Näin ollen muita kuin suositeltuja pitoisuuksia ei pidä käyttää.

Jakautuminen

Terveillä iäkkäillä miehillä jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on arviolta noin 90-prosenttista.

Biotransformaatio

Degareliksi hajoaa samaan tapaan kuin muutkin peptidit ja eliminoituu maksa- ja sappiteitse lähinnä peptidifragmenttien muodossa ulosteeseen. Plasmanäytteissä ei havaittu merkitseviä metaboliitteja, kun lääke annettiin ihon alle. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että degareliksi ei ole ihmisen CYP450-järjestelmän substraatti.

Eliminaatio

Terveillä miehillä noin 20–30 % laskimoon annetusta kerta-annoksesta erittyy virtsaan, mikä viittaa siihen, että 70–80 % erittyy maksan ja sapen kautta. Kun degareliksi annettiin kerta-annoksina (0,864–49,4 mikrog/kg) laskimoon, sen puhdistuman todettiin olevan 35–50 ml/h/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Vain noin 20–30 % annetusta degareliksiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Konfirmatorisen vaiheen III tutkimuksen tiedoista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että degareliksin puhdistuma pienenee noin 23 %, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Näin ollen annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja on vähän, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Degareliksia tutkittiin farmakokinetiikan tutkimuksessa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoimintapotilailla ei todettu mitään altistuksen lisääntymisen merkkejä verrattuna terveisiin henkilöihin. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tässä potilasryhmässä tulee noudattaa varovaisuutta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset osoittivat, että degareliksi aiheutti uroksille hedelmättömyyttä. Tämä korjautuva vaikutus johtui lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta.

Naarailla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa degareliksin vaikutukset vastasivat niitä, joita sen farmakologisen vaikutuksen perusteella voidaan myös olettaa esiintyvän. Lääke pidensi annosriippuvaisesti paritteluun ja tiinehtymiseen kuluva aikaa, pienensi keltarauhasen määrää, lisäsi ennen implantaatiota ja

sen jälkeen tapahtuvia alkiokuolemia, keskenmenoja, varhaisia alkio-/sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä sekä pidensi synnytyksen kestoa.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien nonkliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimukset eivät antaneet merkkejä QT-ajan pidentymisestä.

Rotalla ja apinalla tehdyissä akuuttia, subakuuttia ja kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, joissa degareliksia annettiin ihon alle, toksisuuden ei havaittu kohdistuvan mihinkään tiettyyn kohde-elimeen. Eläimillä todettiin lääkkeen aiheuttamaa paikallista ärsytystä, kun degareliksia annettiin suurina annoksina ihon alle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine
Mannitoli (E421)

Liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei mikrobikontaminaation riskiä voida lääkkeen käyttöönvalmistustavan vuoksi sulkea pois. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytys alle 25 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa bromobutyylimikmitulppa ja alumiini-muovisuojus. Injektiopullo sisältää 80 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

Lasinen (tyyppi I) esitäytetty ruiskusäiliö, jossa luer-kärki ja kärjen suojus, ja fluoropolymeeripinnoitettu bromobutyylimikimäntä, joka sisältää 4,2 ml liuotinta.

Pysäytin.

Männän varsi.

Injektiopullon adapteri.

Kertakäyttöinen steriili injektioneula (25 G, 0,50 x 25 mm).

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Neutraali borosilikaattilasinen injektiopullo, jossa bromobutylikumitulppa ja alumiini-muovisuojaus. Injektiopullo sisältää 120 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten. Esitäytetty ruiskusäiliö, jossa luer-kärki ja kärjen suoja, ja fluoropolymeeripinnoitettu bromobutylikumimäntä, joka sisältää 3 ml liuotinta.

Pysäytin

Männän varsi.

Injektiopullon adapteri.

Kertakäyttöinen steriili injektioneula (25 G, 0,50 x 25 mm).

Pakkauskoot

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 1 sisältää: 1 injektiopullo (kuiva-aine), 1 esitäytetty ruisku (liuotin), 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri ja 1 injektioneula.

Pakkauskoko 3 sisältää: 3 injektiopulloa (kuiva-aine), 3 esitäytettyä ruisku (liuotin), 3 männän vartta, 3 injektiopullon adapteria ja 3 injektioneulaa.

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 2 sisältää: 2 injektiopulloa (kuiva-aine), 2 esitäytettyä ruiskua (liuotin), 2 männän vartta, 2 injektiopullon adapteria ja 2 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

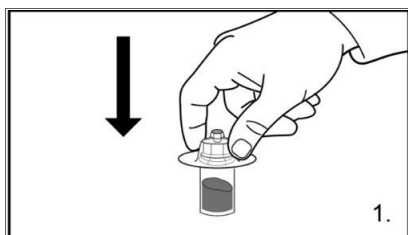
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöönvalmistusohjeita on noudatettava tarkoin.

Muiden pitoisuuksien antamista ei suositella, sillä pitoisuus vaikuttaa lääkkeen varastoitumiseen geelin muodossa. Käyttövalmiin liuoksen tulee olla kirkas neste, jossa ei ole liukenematonta ainesta.

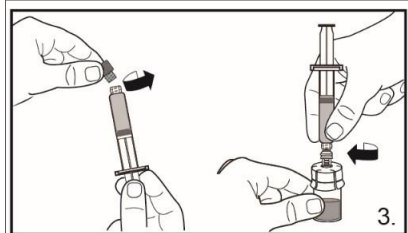
HUOM.: INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon kuiva-ainetta ja yhden esitäytetyn ruiskun liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten.

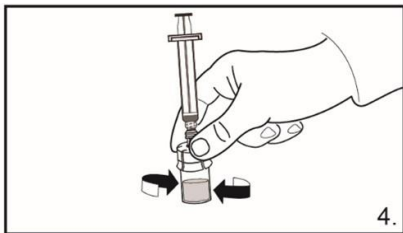


1. Poista adapteripakkauksen suoja. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin, kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.

2. Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.



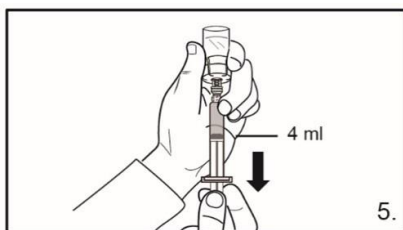
3. Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suoja. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. **Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.**



4. Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy.

Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämillä nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. **Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa.**

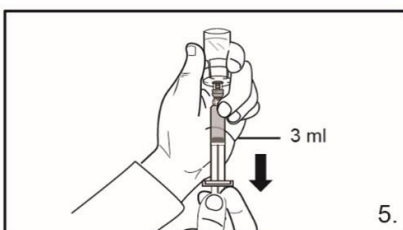
Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus viedä jopa 15 minuuttia.



5. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti.

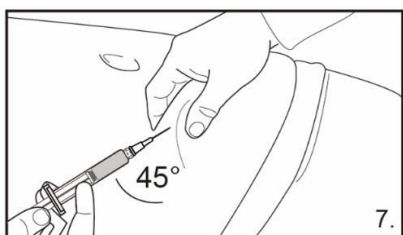
Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioden mahdolliset ilmakuplat.

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: **vedä liuosta ruiskuun 4 ml merkkiviivaan asti.**



Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: **vedä liuosta ruiskuun 3 ml merkkiviivaan asti.**

6. Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.



7. Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula syvälle ihon alle **vähintään 45 asteen kulmassa.**

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: Injisoi hitaasti **4 ml Degarelix Accord 80 mg**-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: Injisoi hitaasti **3 ml Degarelix Accord 120 mg**-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.

8. Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

9. Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Toista käyttöönvalmistusvaiheet toista annosta varten. Valitse uusi pistoskohta **ja injisoi 3,0 ml.**

Käyttämätön valmiste tai lääkejätteet tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1753/001-002 (80 mg)
EU/1/23/1753/003 (120 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA (T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

tai
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanja

tai
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Alankomaat

tai
Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000,
Malta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan (7 kohdassa) ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkealan verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS, jossa Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
degarelix

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 80 mg degareliksia.
Käyttöönvalmistuksen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 20 mg degareliksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), injektionesteisiin käytettävä vesi (aq. ad iniect.)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 1 sisältää:

1 injektiopullo, jossa 80 mg degareliksia (kuiva-aine)
1 esitäytetty ruisku, jossa 4,2 ml liuotinta
1 männän varsi
1 injektiopullon adapteri
1 injektioneula

Pakkauskoko 3 sisältää:

3 injektiopulloa, jossa 80 mg degareliksia (kuiva-aine)
3 esitäytettyä ruiskua, joissa 4,2 ml liuotinta
3 männän vartta
3 injektiopullon adapteria
3 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihon alle.
Injektiopulloja ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys alle 25 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1753/001-002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, jossa Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine
degarelix
s.c.

2. ANTOTAPA

Ei saa ravistaa.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, jossa 4,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Degarelix Accordia varten

Aq. ad iniect.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4,2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS, jossa Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
degarelix

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia, joka vastaa 120 mg degareliksia.
Käyttöönvalmistuksen jälkeen jokainen ml liuosta sisältää 40 mg degareliksia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), injektionesteisiin käytettävä vesi (aq. ad iniectionem).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Pakkauskoko 2 sisältää:
2 injektiopulloa, joissa 120 mg degareliksia (kuiva-aine)
2 esitäytettyä ruiskua, joissa 3 ml liuotinta
2 männän vartta
2 injektiopullon adapteria
2 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihon alle.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys alle 25 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1753/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, jossa Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine
degarelix
s.c.

2. ANTOTAPA

Ei saa ravistaa.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONPULLO, jossa 3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Liuotin Degarelix Accordia varten

Aq. ad iniect.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Degarelix Accord 80 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten degareliksi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Degarelix Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Degarelix Accordia
3. Miten Degarelix Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Degarelix Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Degarelix Accord on ja mihin sitä käytetään

Degarelix Accordin vaikuttava aine on degareliksi.

Degareliksi on aikuisille miespotilaille tarkoitettu synteettinen hormoniantagonisti eturauhassyövän hoitoon sekä korkean riskin eturauhassyövän hoitoon ennen sädehoitoa ja yhdistelmähoitoon sädehoidon kanssa. Degareliksi jäljittelee elimistössä luontaisesti esiintyvän gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n toimintaa ja estää elimistön oman hormonin vaikutuksen. Tällöin eturauhassyövän kasvua edistävän mieshormoni testosteronin pitoisuus pienenee.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Degarelix Accordia

Älä käytä Degarelix Accordia

- Jos olet allerginen degareliksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa (rytmihäiriö) tai käytät lääkkeitä tähän vaivaan. Degarelix Accord saattaa suurentaa rytmihäiriöiden riskiä.
- Diabetes mellitus. Sokeritaudin pahentumista tai puhkeamista saattaa esiintyä. Jos sinulla on sokeritauti, voi olla, että joudut mittaamaan veren glukoosiarvoja useammin.
- Maksasairaus. Maksan toimintaa saatetaan joutua seuraamaan.
- Munuaissairaus. Degarelix Accordin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaistautia sairastavilla potilailla.
- Osteoporoosi tai muu sairaus, joka vaikuttaa luustosi vahvuuteen. Testosteronitason lasku voi aiheuttaa luuston kalsiumin vähenemistä (luuston heikkenemistä).
- Vaikea yliherkkyys. Degarelix Accordin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita yliherkkyysreaktioita.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkevalmistetta lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Degarelix Accord

Degarelix Accord saattaa vaikuttaa joidenkin rytmihäiriölääkkeiden tehoon (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai muiden lääkkeiden tehoon, joilla voi olla vaikutusta

sydämen rytmiin (esim. metadoni (käytetään kipulääkkeenä sekä osana huumevieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), psykoosilääkkeet).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Väsymys ja huimaus ovat yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneidenkäyttökykyyn. Nämä haittavaikutukset saattavat olla seurausta lääkehoidosta tai ne voivat olla perussairausten aiheuttamia.

3. Miten Degarelix Accordia käytetään

Tämän lääkkeen pistää tavallisesti sairaanhoitaja tai lääkäri.

Suositeltu aloitusannos on kaksi peräkkäistä 120 mg injeksiota. Tämän jälkeen tulet saamaan kuukausittain yhden 80 mg injektion. Pistoksena annettavasta nesteestä muodostuu geeli, josta vapautuu yhden kuukauden ajan degareliksia.

Degarelix Accordia tulee pistää AINOASTAAN ihon alle. Degarelix Accordia EI saa antaa suonensisäisenä pistoksena. Varovaisuutta on noudatettava, jotta Degarelix Accordia ei vahingossa pistetä laskimoon. On todennäköistä, että pistoksia annetaan eri kohtiin vatsan alueella.

Jos unohdat käyttää Degarelix Accordia

Jos luulet, että et ole saanut kuukausittaista Degarelix Accord -annostasi, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia tällä lääkevalmisteella.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle muodostuu ihottuma, kutinaa tai hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion oireita.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

Kuumat aallot, pistoskohdan kipu ja punoitus. Pistoskohdan haittavaikutuksia esiintyy yleisimmin aloitusannoksen yhteydessä ja harvemmin ylläpitoannoksen yhteydessä.

Yleiset (yli 1 käyttäjällä sadasta)

- pistoskohdan turvotus, kyhmy ja kovettuminen
- vilunväreet, kuume tai flunssan kaltaiset oireet injektion jälkeen
- nukkumisvaikeudet, väsymys, huimaus, päänsärky
- painonnousu, pahoinvointi, ripuli, tiettyjen maksaentsyymiarvojen suureneminen
- voimakas hikoilu (myös yöhikoilu), ihottuma
- anemia
- lihas-/luukipu ja -vaivat
- kivesten pieneneminen, miesten rintojen suureneminen, impotenssi

Melko harvinaiset (alle 1 käyttäjällä sadasta)

- seksuaalinen haluttomuus, kiveskipu, lantion kipu, siemensyöksyn epäonnistuminen, sukupuolielinten ärsytys, rintojen kipu
- masentuneisuus, psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen
- ihon punoitus, hiustenlähtö, ihokyhmy, tunnottomuus
- allergiset reaktiot, nokkosihottuma, kutina

- ruokahalun vähentyminen, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu ja -vaivat, verensokeriarvojen kohoaminen / diabetes mellitus, kolesteroliarvojen kohoaminen, veren kalsiumarvojen muutokset, painon lasku
- verenpaineen kohoaminen, sydänrhythmin muutokset, EKG-muutokset (QT-ajan pidentyminen), epänormaalin sydämensykkeen tuntemukset, hengenahdistus, perifeerinen (raajojen) turvotus
- lihasheikkous, lihaskrampit, nivelten turvotus/jäykkyys, osteoporoosi/osteopenia (luukato), nivelkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsapakko (tarve päästä nopeasti virtsaamaan), kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätysvaikeudet
- näön hämärtyminen
- heikotus pistoksen yhteydessä mukaan lukien verenpaineen alentuminen ja sydämensykkeen hidastuminen (vasovagaalinen reaktio)
- yleinen huonovointisuus

Harvinaiset (alle 1 käyttäjällä tuhannesta)

- kuumeinen neutropenia (hyvin pieni veren valkosolupitoisuus sekä kuume), sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta
- selittämätön lihaskipu tai krampit, lihasten arkuus tai heikkous. Lihasvaivat voivat olla vakavia, mukaan lukien lihasten vaurioituminen, joka voi johtaa munuaisvaurioon.

Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- injektiokohdan tulehdus, paise, nekroosi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Degarelix Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopulloissa, ruiskuissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys alle 25 °C:ssa.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Tämä lääkevalmiste on stabiili 4 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobikontaminaation riskin vuoksi tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, on käyttö käyttäjän vastuulla.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Degarelix Accord sisältää

- Vaikuttava aine on degareliksi. Jokainen injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia määrän, joka vastaa 80 mg degareliksia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen 1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 20 mg degareliksia.
- Kuiva-aineen toinen aine on mannitoli.
- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko

Degarelix Accord on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Liuotin on väritön, kirkas liuos.

Degarelix Accordista on saatavilla 2 pakkauskokoa:

Pakkauskoko 1 sisältää:

1 injektiopullo kuiva-ainetta, joka sisältää 80 mg degareliksia ja 1 esitäytetty liuotinruisku, joka sisältää 4,2 ml liuotinta. 1 männän varsi, 1 injektiopullon adapteri ja 1 injektioneula.

Pakkauskoko 3 sisältää:

3 injektiopulloa kuiva-ainetta, joka sisältää 80 mg degareliksia ja 3 esitäytettyä liuotinruiskua, jotka sisältävät 4,2 ml liuotinta. 3 männän vartta, 3 injektiopullon adapteria ja 3 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Puola

tai

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanja

tai

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Alankomaat

tai

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

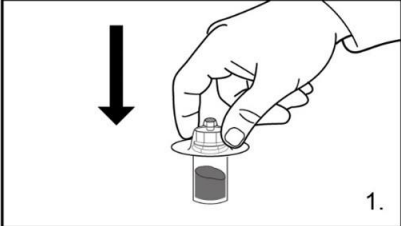
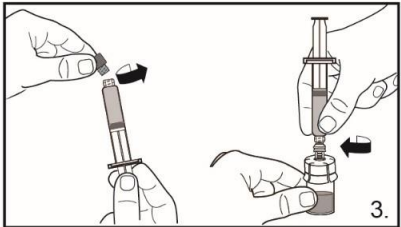
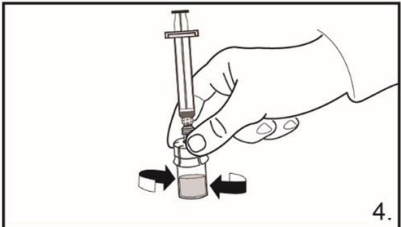
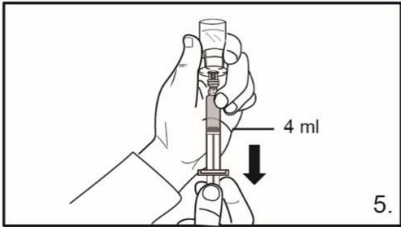
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

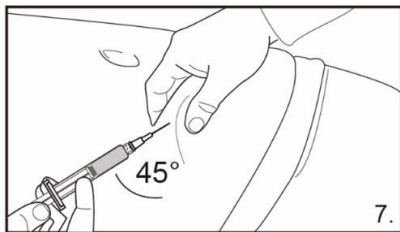
Käyttöohjeet

HUOM.

INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon kuiva-ainetta ja yhden esitäytetyn ruiskun liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten.

	1. Poista adapteripakkauksen suojus. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin, kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.
2. Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.	
	3. Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.
	4. Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa. Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus viedä jopa 15 minuuttia.
	5. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti. Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.
6. Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.	



7. Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula syvälle ihon alle **vähintään 45 asteen kulmassa.**

Injisoi hitaasti **4 ml Degarelix Accord 80 mg-**liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen*.

8. Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

* Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttöönvalmistustapasta mikrobikontaminaation riskiä. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Degarelix Accord 120 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten degareliksi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Degarelix Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Degarelix Accordia
3. Miten Degarelix Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Degarelix Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Degarelix Accord on ja mihin sitä käytetään

Degarelix Accordin vaikuttava aine on degareliksi.

Degareliksi on aikuisille miespotilaille tarkoitettu synteettinen hormoniantagonisti eturauhassyövän hoitoon sekä korkean riskin eturauhassyövän hoitoon ennen sädehoitoa ja yhdistelmähoitoon sädehoidon kanssa. Degareliksi jäljittelee elimistössä luontaisesti esiintyvän gonadotropiinin vapauttajahormonin eli GnRH:n toimintaa ja estää elimistön oman hormonin vaikutuksen. Tällöin eturauhassyövän kasvua edistävän mieshormoni testosteronin pitoisuus pienenee.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Degarelix Accordia

Älä käytä Degarelix Accordia

- Jos olet allerginen degareliksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on jotain seuraavista:

- Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus tai ongelmia sydämen rytmin kanssa (rytmihäiriö) tai käytät lääkkeitä tähän vaivaan. Degarelix Accord saattaa suurentaa rytmihäiriöiden riskiä.
- Diabetes mellitus. Sokeritaudin pahentumista tai puhkeamista saattaa esiintyä. Jos sinulla on sokeritauti, voi olla, että joudut mittaamaan veren glukoosiarvoja useammin.
- Maksasairaus. Maksan toimintaa saatetaan joutua seuraamaan.
- Munuaissairaus. Degarelix Accordin käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa munuaistautia sairastavilla potilailla.
- Osteoporoosi tai muu sairaus, joka vaikuttaa luustosi vahvuuteen. Testosteronitason lasku voi aiheuttaa luuston kalsiumin vähenemistä (luuston heikkenemistä).
- Vaikea yliherkkyys. Degarelix Accordin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita yliherkkyysreaktioita.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkevalmistetta lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Degarelix Accord

Degarelix Accord saattaa vaikuttaa joidenkin rytmihäiriölääkkeiden tehoon (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai muiden lääkkeiden tehoon, joilla voi olla vaikutusta sydämen rytmiin (esim. metadoni (käytetään kipulääkkeenä sekä osana huumevieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), psykoosilääkkeet).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Väsymys ja huimaus ovat yleisiä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneidenkäyttökykyyn. Nämä haittavaikutukset saattavat olla seurausta lääkehoidosta tai ne voivat olla perussairausten aiheuttamia.

3. Miten Degarelix Accordia käytetään

Tämän lääkkeen pistää tavallisesti sairaanhoitaja tai lääkäri.

Suosittelun aloitusannos on kaksi peräkkäistä 120 mg injektiota. Tämän jälkeen tulet saamaan kuukausittain yhden 80 mg injektion. Pistoksena annettavasta nesteestä muodostuu geeli, josta vapautuu yhden kuukauden ajan degareliksia.

Degarelix Accordia tulee pistää AINOASTAAN ihon alle. Degarelix Accordia EI saa antaa suonensisäisenä pistoksena. Varovaisuutta on noudatettava, jotta Degarelix Accordia ei vahingossa pistetä laskimoon. On todennäköistä, että pistoksia annetaan eri kohtiin vatsan alueella.

Jos unohdat käyttää Degarelix Accordia

Jos luulet, että et ole saanut kuukausittaista Degarelix Accord -annostasi, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia tällä lääkevalmisteella.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle muodostuu ihottuma, kutinaa tai hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion oireita.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

Kuumat aallot, pistoskohdan kipu ja punoitus. Pistoskohdan haittavaikutuksia esiintyy yleisimmin aloitusannoksen yhteydessä ja harvemmin ylläpitoannoksen yhteydessä.

Yleiset (yli 1 käyttäjällä sadasta)

- pistoskohdan turvotus, kyhmy ja kovettuminen
- vilunväreet, kuume tai flunssan kaltaiset oireet injektion jälkeen
- nukkumisvaikeudet, väsymys, huimaus, päänsärky
- painonnousu, pahoinvointi, ripuli, tiettyjen maksaentsyymiarvojen suureneminen
- voimakas hikoilu (myös yöhikoilu), ihottuma
- anemia
- lihas-/luukipu ja -vaivat
- kivesten pieneneminen, miesten rintojen suureneminen, impotenssi

Melko harvinaiset (alle 1 käyttäjällä sadasta)

- seksuaalinen haluttomuus, kiveskipu, lantion kipu, siemensyöksyn epäonnistuminen, sukupuolielinten ärsytys, rintojen kipu
- masentuneisuus, psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen

- ihon punoitus, hiustenlähtö, ihokyhmy, tunnottomuus
- allergiset reaktiot, nokkosihottuma, kutina
- ruokahalun vähentyminen, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu ja –vaivat, verensokeriarvojen kohoaminen / diabetes mellitus, kolesteroliarvojen kohoaminen, veren kalsiumarvojen muutokset, painon lasku
- verenpaineen kohoaminen, sydänrhythmin muutokset, EKG-muutokset (QT-ajan pidentyminen), epänormaalin sydämensykkeen tuntemukset, hengenahdistus, perifeerinen (raajojen) turvotus
- lihasheikkous, lihaskrampit, nivelten turvotus/jäykkyys, osteoporoosi/osteopenia (luukato), nivelkipu
- tihentynyt virtsaamistarve, virtsapakko (tarve päästä nopeasti virtsaamaan), kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätysvaikeudet
- näön hämärtyminen
- heikotus pistoksen yhteydessä mukaan lukien verenpaineen alentuminen ja sydämensykkeen hidastuminen (vasovagaalinen reaktio)
- yleinen huonovointisuus

Harvinaiset (alle 1 käyttäjällä tuhannesta)

- kuumeinen neutropenia (hyvin pieni veren valkosolupitoisuus sekä kuume), sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta
- selittämätön lihaskipu tai krampit, lihasten arkuus tai heikkous. Lihasvaivat voivat olla vakavia, mukaan lukien lihasten vaurioituminen, joka voi johtaa munuaisvaurioon.

Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- injektiokohdan tulehdus, paise, nekroosi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Degarelix Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopulloissa, ruiskuissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys alle 25 °C:ssa.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen

Tämä lääkevalmiste on stabiili 4 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobikontaminaation riskin vuoksi tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, on käyttö käyttäjän vastuulla.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Degarelix Accord sisältää

- Vaikuttava aine on degareliksi. Jokainen injektiopullo sisältää degareliksiasetaattia määrän, joka vastaa 120 mg degareliksia. Käyttöönvalmistuksen jälkeen 1 ml käyttövalmistasta liuosta sisältää 40 mg degareliksia.
- Kuiva-aineen toinen aine on mannitoli.

- Liuotin on injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Degarelix Accord on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen. Liuotin on väritön, kirkas liuos.

Degarelix Accordista on saatavilla 1 pakkauskoko:

Pakkauskoko 2 sisältää:

2 injektiopulloa kuiva-ainetta, joka sisältää 120 mg degareliksia ja 2 esitäytettyä liuotinruiskua, jotka sisältävät 3 ml liuotinta. 2 männän vartta, 2 injektiopullon adapteria ja 2 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Puola

tai

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanja

tai

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Alankomaat

tai

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

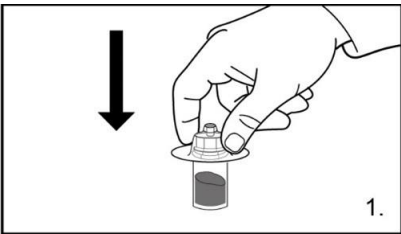
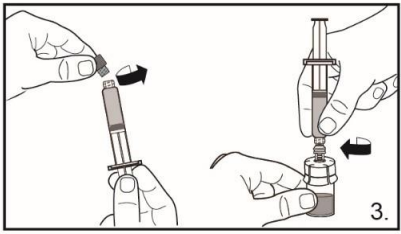
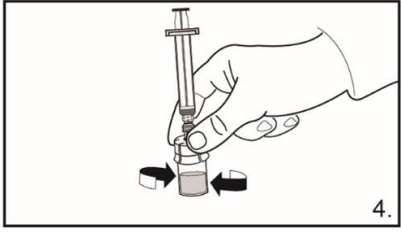
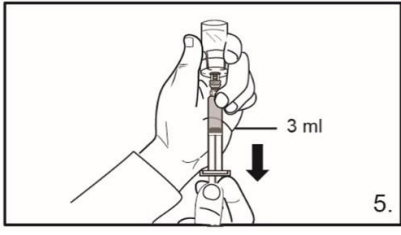
Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

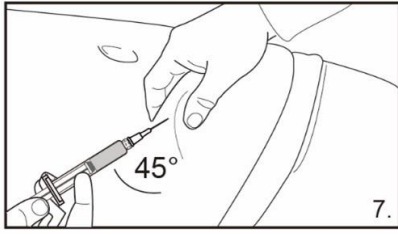
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttöohjeet

HUOM.
INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA

Pakkaus sisältää kaksi injektiopulloa kuiva-ainetta ja kaksi esitäytettyä ruiskua liuotinta, jotka tulee valmistaa käyttövalmiiksi ihon alle annettavaa injektiota varten. Seuraavat vaiheet tulee siis toistaa kahteen kertaan.

 1.	1. Poista adapteripakkauksen suojus. Kiinnitä adapteri kuiva-ainepulloon painamalla adapteria alaspäin, kunnes adapterissa oleva piikki läpäisee kumitulpan ja adapteri napsahtaa paikalleen.
2. Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.	
 3.	3. Poista esitäytetyn liuotinruiskun kärjen suojus. Kiinnitä ruisku kuiva-ainepulloon kiertämällä se kiinni adapteriin. Ruiskuta sitten kaikki liuotin kuiva-ainepulloon.
 4.	4. Pidä ruisku yhä kiinni adapterissa ja pyörittele varovasti, kunnes neste näyttää kirkkaalta, kaikki kuiva-aine on liuennut eikä hiukkasia näy. Jos kuiva-ainetta on tarttunut injektiopullon seinämille nesteen pinnan yläpuolelle, pulloa voi hieman kallistaa. Vältä ravistamista, ettei pulloon muodostu vaahtoa. Ei haittaa, jos nesteen pinnalle jää pieniä ilmakuplia. Käyttöönvalmistus kestää yleensä muutamia minuutteja, mutta voi joskus kestää jopa 15 minuuttia.
 5.	5. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuosta injektioruiskun merkkiviivaan asti. Huolehdi aina, että vedät ruiskuun tarkan määrän liuosta huomioiden mahdolliset ilmakuplat.
6. Irrota ruisku injektiopullon adapterista ja kiinnitä ruiskuun neula syvää ihonalaista injektiota varten.	



7. Injisoi liuos syvälle ihon alle: Purista vatsan alueelta ihopoimu sormien väliin, nosta ihonalaista kudosta ja pistä neula ihon alle **vähintään 45 asteen kulmassa**.

Injisoi hitaasti **3 ml Degarelix Accord 120 mg**-liuosta välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen*.

8. Injektioita ei tule antaa alueille, joihin kohdistuu painetta, esim. vyön tai vyötärönauhan lähistölle tai kylkiluiden läheisyyteen.

Älä pistä lääkettä laskimoon. Vedä mäntää varovasti ulospäin ja tarkista, tuleeko ruiskuun verta. Jos ruiskuun tulee verta, lääkevalmistetta ei voi enää käyttää. Keskeytä toimenpide ja hävitä ruisku ja neula (valmista potilaalle uusi annos).

9. Toista käyttöönvalmistusvaiheet toista annosta varten. Valitse uusi pistoskohta **ja injisoi 3,0 ml**.

*

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttöönvalmistustapaa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos lääkettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.