

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur degareliksa acetātu, kas ir ekvivalents 80 mg degareliksa (*degarelixum*). Pēc šķīduma sagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg degareliksa.

Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur degareliksa acetātu, kas ir ekvivalents 120 mg degareliksa (*degarelixum*). Pēc šķīduma sagatavošanas katrs ml šķīduma satur 40 mg degareliksa.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām)

Pulveris: balta vai dzeltenbalta masa vai pulveris.

Šķīdinātājs: bezkrāsains un dzidrs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Degarelix Accord ir gonadotropīna atbrīvojošā hormona (GnAH) antagonists, kas ir indicēts:

- progresējoša hormonatkarīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem;
- augsta riska lokalizēta un lokāli progresējoša hormonatkarīga prostatas vēža ārstēšanai kombinācijā ar staru terapiju;
- kā neoadjuvanta ārstēšana pirms staru terapijas pacientiem ar augsta riska lokalizētu vai lokāli progresējošu hormonatkarīgu prostatas vēzi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

1. tabula. Degarelix Accord sākumdeva un balstdeva

Sākumdeva	Balstdeva – ievadīšana reizi mēnesī
240 mg ievada kā divas secīgas subkutānas injekcijas pa 120 mg	80 mg ievada ar vienu subkutānu injekciju

Pirmā balstdeva jāievada vienu mēnesi pēc sākumdevas ievadīšanas.

Degarelix Accord var lietot kā neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju kombinācijā ar staru terapiju augsta riska lokalizēta un lokāli progresējoša prostatas vēža gadījumā.

Degareliksa terapeitiskā iedarbība jāuzrauga, izmantojot klīniskos raksturlielumus un nosakot prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni serumā. Klīniskos pētījumos pierādīts, ka testosterona (T) izdalīšanās tiek nomākta uzreiz pēc sākumdevas ievadīšanas un 96% pacientu pēc trim dienām, bet 100% pacientu – pēc viena mēneša testosterona līmenis serumā atbilst medikamentozai kastrācijai ($T \leq 0,5$ ng/ml). Ilgstošā terapijā, lietojot balstdevu līdz 1 gadam, pierādīts, ka 97% pacientu ir pastāvīgi pazemināts testosterona līmenis ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Ja pacienta klīniskā atbildes reakcija ir vājāka nekā vēlams, jāapstiprina, ka testosterona līmenis

serumā saglabājas pietiekami pazemināts.

Tā kā degarelikss neierosina strauju testosterona līmeņa paaugstināšanos, pēc terapijas sākšanas tai nav jāpievieno antiandrogēns līdzeklis, lai novērstu strauju līmeņa paaugstināšanos.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki un pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Gados vecākiem pacientiem, kā arī pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu vai nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, nav veikti, tādēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Degarelix Accord lietošana bērniem un pusaudžiem progresējoša hormonatkarīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem nav atbilstoša.

Lietošanas veids

Degarelix Accord pirms ievadīšanas ir jāsagatavo. Norādījumus par sagatavošanu un ievadīšanu lūdzam skatīt 6.6. apakšpunktā.

Degarelix Accord **paredzēts TIKAI subkutānai ievadīšanai**, nedrīkst ievadīt intravenozi. Intramuskulārā ievadīšana nav ieteicama, jo nav veikti pētījumi.

Degarelix Accord tiek ievadīts subkutānas injekcijas veidā vēdera apvidū. Injekcijas vieta periodiski jāmaina. Injekcija jāievada apvidū, kas netiks pakļauts spiedienam, piemēram, tālāk no jostas vai siksas un tālāk no ribām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz QT/QTc intervālu

Ilgstoša antiandrogēnu terapija var izraisīt QT intervāla pagarināšanos. Apstiprinošā pētījumā, kurā degarelikss tika salīdzināts ar leiprarelīnu, periodiski (reizi mēnesī) tika veikta elektrokardiogramma (EKG); abās terapijas grupās QT/QTc intervāls pārsniedza 450 ms aptuveni 20% pacientu un 500 ms 1% un 2% pacientu, kas attiecīgi saņēma degarelikssu un leiprarelīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Degarelikss nav pētīts pacientiem, kuriem anamnēzē koriģēts QT intervāls vairāk par 450 ms; pacientiem, kuriem anamnēzē ventrikulāra tahikardija (*torsades de pointes*) vai tās riska faktori; un pacientiem, kas vienlaikus lieto zāles, kas var pagarināt QT intervālu. Tādēļ šiem pacientiem rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ar degarelikssu ieguvuma/riska attiecība (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Plašā QT intervāla pētījumā tika novērots, ka degarelikssam nav raksturīga ietekme uz QT/QTc intervālu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar zināmiem aknu darbības traucējumiem vai aizdomām par aknu darbības traucējumiem netika iekļauti ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar degarelikssu. Tika novērota viegla, pārejoša ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar bilirubīna paaugstināšanos vai klīnisko simptomu pastiprināšanos. Pacientiem ar zināmiem aknu darbības traucējumiem vai ar aizdomām par aknu

darbības traucējumiem ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt aknu funkciju. Degareliksa farmakokinētika ir pētīta pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas personām ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Degarelikss nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tādēļ jāievēro piesardzība.

Paaugstināta jutība

Degarelikss nav pētīts pacientiem ar smagu neārstētu astmu, anafilaktiskām reakcijām vai smagu nātreni vai angioedēmu anamnēzē.

Kaulu blīvuma pārmaiņas

Medicīniskajā literatūrā ziņots par samazinātu kaulu blīvumu vīriešiem, kuriem veikta orhektomija vai kuri saņēmuši terapiju ar GnAH agonistu. Sagaidāms, ka ilgstoša testosterona izdalīšanās nomāks vīriešiem ietekmēs kaulu blīvumu. Ārstēšanas ar degareliksu laikā kaulu blīvums netika mērīts.

Glikozes tolerance

Samazināta glikozes tolerance tika novērota vīriešiem, kuriem bijusi orhektomija vai kuri ārstēti ar GnAH agonistiem. Var attīstīties vai saasināties diabēts; tādēļ diabēta pacientiem, saņemot antiandrogēno terapiju, būtu nepieciešams biežāk kontrolēt glikozes līmeni asinīs. Degareliksa ietekme uz insulīnu un glikozes līmeni nav pētīta.

Kardiovaskulāra slimība

Medicīniskajā literatūrā ziņots par kardiovaskulāru slimību, piemēram, par insultu un miokarda infarktu pacientiem, kuriem tiek veikta androgēnu līmeni pazeminoša terapija. Tāpēc jāņem vērā visi kardiovaskulārā riska faktori.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm.

Tā kā antiandrogēnā terapija var pagarināt QTc intervālu, degareliksa vienlaikus lietošana kopā ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervāla pagarinātāji vai zālēm, kas var izraisīt ventrikulāru tahikardiju (*torsades de pointes*) tādas kā IA klases (piemēram, hinidīns, dizopiramīds) vai III klases (tādi kā amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds) antiaritmiskie līdzekļi, metadons, moksifloksacīns, antipsihotiskie līdzekļi, un citi, rūpīgi jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Degarelikss nav cilvēka CYP450 sistēmas substrāts, un nav konstatēts, ka *in vitro* tas nozīmīgā apjomā inducē vai inhibē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4/5. Tādēļ klīniski nozīmīga farmakokinētiska zāļu mijiedarbība attiecībā uz metabolismu, kas saistīts ar šiem izoenzīmiem, ir maz iespējama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav attiecīgu indikāciju degareliksa lietošanai sievietēm.

Fertilitāte

Tā kā tiek nomākta testosterona aktivitāte, degarelikss var samazināt vīriešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Degarelix Accord neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz. Tomēr nogurums un reibonis ir biežas blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

III fāzes apstiprinošā klīniskajā pētījumā (N=409) visbiežāk novērotās degareliksa terapijas izraisītās blakusparādības bija saistītas ar testosterona līmeņa pazemināšanas sagaidāmo fizioloģisko ietekmi, tai skaitā karstuma viļņi un ķermeņa masas palielināšanās (par ko ziņots attiecīgi 25% un 7% pacientu, kuri saņēmuši ārstēšanu vienu gadu), un nevēlamas blakusparādības injekcijas vietā. Tika ziņots par pārejošiem drebuļiem, drudzi vai gripai līdzīgu slimību, kas radās stundas laikā pēc devas saņemšanas (attiecīgi 3%, 2% un 1% pacientu).

Ziņotās blakusparādības injekcijas vietā bija galvenokārt sāpes un apsārtums, par ko ziņots attiecīgi 28% un 17% pacientu, retāk ziņots par pietūkumu (6%), sacietējumu (4%) un mezgliņu (3%). Šīs blakusparādības radās galvenokārt sākumdevas ievadīšanas laikā, savukārt balstterapijas laikā ar devu 80 mg to rašanās biežums uz 100 injekcijām bija: 3 sāpju gadījumi un < 1 gadījumu – apsārtums, pietūkums, mezgliņš un sacietējums. Vairums ziņoto blakusparādību bija pārejošas, vieglas līdz vidēji smagas pakāpes, un to dēļ terapija tika pārtraukta ļoti retos gadījumos (< 1%). Ļoti reti tika ziņots par nopietnām reakcijām injekcijas vietā, piemēram, infekcija injekcijas vietā, injekcijas vietas abscess vai nekroze, kad varētu būt nepieciešama ķirurģiska ārstēšana/drenāža.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk minētās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas, ņemot vērā to rašanās biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ziņotais blakusparādību biežums 1259 pacientiem, kuri kopumā ārstēti 1781 pacientgadu (II un III fāzes pētījumi un pēcreģistrācijas periodā saņemtie ziņojumi)

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija*		Neitropēnisks drudzis
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas	Anafilaktiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	Hiperglikēmija/cukura diabēts, paaugstināts holesterīna līmenis, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta apetīte, kalcija līmeņa izmaiņas asinīs	

Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Depresija, samazināta dzimumtieksme *	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, galvassāpes	Mentālās darbības traucējumi, hipoestēzija	
Acu bojājumi			Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirds aritmija (ieskaitot priekškambaru fibrilāciju), paātrināta sirdsdarbība, QT pagarināšanās* (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	Miokarda infarkts, sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi*		Hipertensija, vazovagālas reakcijas (ieskaitot hipotensiju)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Aizdusa	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Caureja, slikta dūša	Aizcietējums, vemšana, sāpes vēderā, diskomforts vēderā, sausa mute	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis	Paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Hiperhidroze (ieskaitot svīšanu naktīs)*, izsitumi	Nātrene, mezglveida ādas veidojums, alopēcija, nieze, eritēma	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes un diskomforts	Osteoporoze/osteopēnija, artralģija, muskuļu nespēks, muskuļu krampji, locītavu pietūkums/stīvums	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Pollakiūrija, steidzama nepieciešamība urinēt, dizūrija, niktūrija, nieru darbības traucējumi, urīna nesaturēšana	

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Ginekomastija*, sēklinieku atrofija*, erektīlā disfunkcija*	Sāpes sēkliniekos, sāpes krūtīs, sāpes iegurņī, dzimumceļu iekaisums, ejakulācijas traucējumi	
---	--	---	---	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nevēlamas reakcijas injekcijas vietā	Drebuļi, pireksija, nogurums*, gripai līdzīga slimība	Savārgums, perifēriskā tūska	
---	--------------------------------------	---	------------------------------	--

*Testosterona izdalīšanās nomākšanas fizioloģiskās sekas

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izmaiņas laboratoriskajos rādītājos

Izmaiņas laboratoriskajos rādītājos, kas vērojamas viena ārstēšanas gada laikā III fāzes apstiprinošā pētījumā (N=409), degarelikss bija tādā pašā diapazonā kā GnAH-agonistam (leiporelīns), kuru lietoja kā salīdzinošās zāles. Izteikti izmainīti ($> 3^*$ ANR) aknu transamināžu rādītāji (ASAT, ALAT un GGT) tika novēroti 2-6% pacientu ar normāliem rādītājiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar abām zālēm. Ievērojama hematoloģisko rādītāju samazināšanās, hematokrīts ($\leq 0,37$) un hemoglobīns (≤ 115 g/l) tika novēroti attiecīgi 40% un 13-15% pacientu ar normāliem rādītājiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar abām zālēm. Nav zināms, cik lielā mērā hematoloģisko rādītāju samazināšanos nosaka pamatslimība priekšdziedzera vēzis un cik tā bija antiandrogēnās terapijas sekas. Izteikti izmainīti kālija ($\geq 5,8$ mmol/l), kreatinīna (≥ 177 μ mol/l) un asins urīnvielas slāpekļa ($\geq 10,7$ mmol/l) rādītāji tika novēroti attiecīgi 6%, 2% un 15% pacientu ar normāliem rādītājiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, kuri ārstēti ar degarelikssu, un 3%, 2% un 14% pacientu, kuri ārstēti ar leiporelīnu.

Izmaiņas EKG mērījumos

Izmaiņas EKG mērījumos, kas vērojamas viena ārstēšanas gada laikā III fāzes apstiprinošā pētījumā (N=409), degarelikss bija tādā pašā diapazonā kā GnAH-agonistam (leiporelīns), kuru lietoja kā salīdzinošās zāles. Trīs ($< 1\%$) no 409 pacientiem degareliksa grupā un četriem (2%) no 201 pacienta 7,5 mg leiporelīna grupā novēroja QTcF ≥ 500 ms. No pētījuma sākuma līdz tā beigām, QTcF vidējās izmaiņas bija 12,0 ms, lietojot degarelikssu, un 16,7 ms, lietojot leiporelīnu.

Tas, ka degarelikss nav raksturīga ietekme uz sirds repolarizāciju (QTcF intervālu), sirds darbības ātrumu, AV impulsu pārvadi, sirds depolarizāciju vai T vai U viļņa morfoloģiju, ir apstiprināts plašā QT intervāla pētījumā veselām pētāmām personām ($n = 80$), kuri degarelikss saņēma 60 minūtes ilgas i. v. infūzijas veidā, sasniedzot vidējo C_{max} 222 ng/ml, kas ir aptuveni 3–4 reizes lielāka par priekšdziedzera vēža ārstēšanas laikā sasniegto C_{max} .

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīniskas pieredzes par akūtas degareliksa pārdozēšanas sekām. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāuzrauga un, ja nepieciešams, jāveic atbilstoša atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, citi hormonu antagonisti un tiem līdzīgas vielas, ATĶ kods: L02BX02

Darbības mehānisms

Degarelikss ir selektīvs gonadotropīna atbrīvojošā hormona (GnAH) antagonists, kas konkurenti un atgriezeniski piesaistās pie hipofīzes GnAH receptoriem, tā strauji mazina gonadotropīna, luteinizējošā hormona (LH) un folikulus stimulējošā hormona (FSH) un, tādējādi, arī testosterona (T) izdalīšanos sēkliniekos. Ir zināms, ka priekšdziedzera karcinoma ir jutīga pret androgēniem, un to ietekmē ārstēšana, kas samazina androgēnu daudzumu. Pretēji GnAH agonistiem, GnAH antagonisti pēc terapijas sākšanas neierosina luteinizējošā hormona (LH) un sekojošu testosterona izdalīšanās pastiprināšanos/audzēja stimulēšanu un iespējamu simptomātisku iekaisuma hiperēmiju.

Viena 240 mg degareliksa deva pēc kuras ik mēnesi ievada 80 mg balstdevu strauji izraisa LH (FSH) un pēc tam arī testosterona koncentrācijas mazināšanos. Dihidrotestosterona (DHT) koncentrācija serumā samazinās līdzīgi testosterona koncentrācijai.

Degarelikss ir efektīvs, lai sasniegtu un uzturētu testosterona izdalīšanās nomākumu līmenī, kas ir izteikti zemāks par medikamentozās kastrācijas līmeni 0,5 ng/ml. Ikmēneša balstdeva 80 mg izraisīja pastāvīgu testosterona nomākumu vismaz vienu gadu 97% pacientu. Degareliksa terapijas laikā pēc atkārtotas injicēšanas netika novērota pat niecīga testosterona līmeņa paaugstināšanās. Vidējais testosterona līmenis pēc viena terapijas gada bija 0,087 ng/ml (starpkvartīļu intervāls 0,06 – 0,15) N = 167.

III fāzes apstiprinošā pētījuma rezultāti

Degareliksa efektivitāte un drošums tika vērtēts atklātā, daudzcentru, randomizētā, ar aktīvu salīdzināmo līdzekli kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā. Pētījumā noteica divu dažādu degareliksa ikmēneša lietošanas shēmu ar sākumdevu 240 mg (40 mg/ml), kam sekoja 160 mg (40 mg/ml) vai 80 mg (20 mg/ml) devas subkutāna ievadīšana vienreiz mēnesī, efektivitāti un drošumu, salīdzinot ar ikmēneša 7,5 mg leiporelīna ievadīšanu intramuskulāri pacientiem ar priekšdziedzera vēzi, kuriem nepieciešama antiandrogēnu terapija. Kopumā 620 pacienti tika randomizēti vienā no trīs terapijas grupām, no tiem pētījumu pabeidza 504 (81%) pacienti. Degareliksa 240/80 mg terapijas grupā pētījumu pārtrauca 41 pacients (20%), salīdzinot ar 32 pacientiem (16%) leiporelīna grupā.

No 610 ārstētiem pacientiem:

- 31% bija lokalizēts priekšdziedzera vēzis,
- 29% bija lokāli progresējošs priekšdziedzera vēzis,
- 20% bija priekšdziedzera vēzis ar metastāzēm,
- 7% nebija zināms par metastāžu esamību vai neesamību,
- 13% iepriekš bija veikta radikāla ķirurģiska operācija vai staru terapija un bija paaugstinājies PSA līmenis.

Pacientu demogrāfiskais raksturojums dažādās terapijas grupās bija līdzīgs. Vidējais vecums bija 74 gadi (diapazons: no 47 līdz 98 gadiem). Primārais mērķis bija pierādīt, ka 12 mēnešu terapijas laikā degarelikss ļauj efektīvi sasniegt un saglabāt testosterona līmeņa pazemināšanu zem 0,5 ng/ml. Tika izvēlēta viszemākā efektīvā degareliksa balstdeva 80 mg.

Testosterona (T) līmeņa $\leq 0,5$ ng/ml serumā sasniegšana

Degarelikss ir efektīvs, lai sasniegtu ātru testosterona nomākumu, skatīt 3. tabulu.

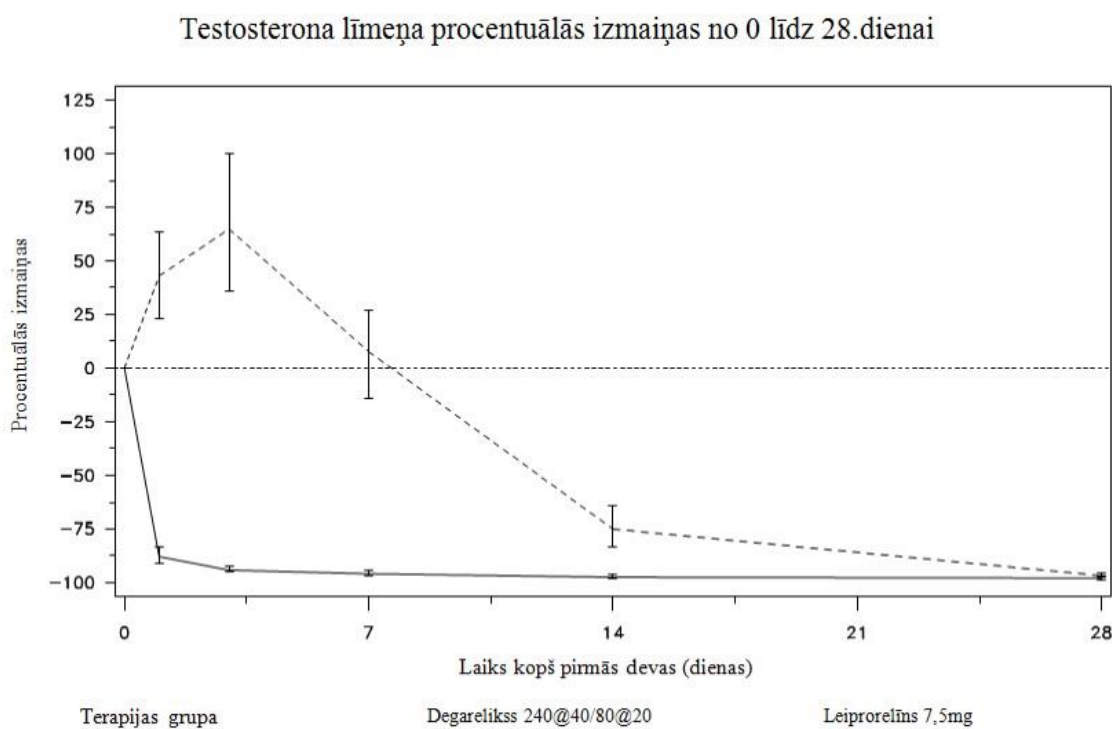
3. tabula. Pacientu īpatsvars, kuriem pēc terapijas sākšanas sasniegts $T \leq 0,5$ ng/ml

Laiks	Degarelikss 240/80 mg	Leiporelīns 7,5 mg
1. diena	52%	0%
3. diena	96%	0%
7. diena	99%	1%
14. diena	100%	18%
28. diena	100%	100%

Izvairīšanās no straujas testosterona līmeņa paaugstināšanās

Strauja testosterona līmeņa paaugstināšanās tika definēta kā testosterona līmenis, kas pirmo 2 nedēļu laikā pārsniedz sākotnējo līmeni par $\geq 15\%$. Nevienam no pacientiem, kas tika ārstēti ar degarelikšu, neradās strauja testosterona līmeņa paaugstināšanās; 3. dienā testosterona līmenis vidēji bija pazeminājies par 94%. Vairumam pacientu, kas tika ārstēti ar leiprorrelīnu, strauji paaugstinājās testosterona līmenis; 3. dienā testosterona līmenis vidēji bija paaugstinājies par 65%. Šī atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$).

1.attēls. Testosterona līmeņa procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar terapijas sākumu, atbilstoši terapijas grupai līdz 28. dienai (mediāna ar starpkvartiļu intervāliem).



Pētījumā galvenais mērķa kritērijs bija testosterona nomākšanas rādītāji vienu gadu pēc ārstēšanas ar degarelikšu vai leiprorrelīnu. Degareliksa klīniskais ieguvums, salīdzinot ar leiprorrelīnu kopā ar antiandrogēnu, ārstēšanas sākuma fāzē nav pierādīts.

Testosterona līmeņa atjaunošanās

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar PSA līmeņa paaugstināšanos pēc lokālas terapijas (galvenokārt radikālas prostatas rezekcijas un apstarošanas), degarelikss tika lietots septiņus mēnešus, kam sekoja septiņu mēnešu ilgs novērošanas periods. Vidējais laiks, kad tika sasniegta testosterona līmeņa atjaunošanās ($> 0,5$ ng/ml, virs kastrācijas līmeņa) pēc terapijas pārtraukšanas, bija 112 dienas (skaitot no novērošanas perioda sākuma, proti, 28 dienas pēc pēdējās injekcijas). Vidējais laiks, līdz testosterona līmenis sasniedza 1,5 ng/ml (virs normas apakšējās robežas), bija 168 dienas.

Ilgtermiņa iedarbība

Veiksmīga atbildes reakcija pētījumā tika definēta kā medikamentozās kastrācijas panākšana 28. dienā un tās saglabāšana līdz 364. dienai, kad neviena no noteiktajām testosterona koncentrācijām nepārsniedza 0,5 ng/ml.

4. tabula. Kumulatīvā varbūtība, ka testosterona līmenis no 28. līdz 364. dienai ir $\leq 0,5$ ng/ml

	Degarelikss 240/80 mg N = 207	Leiprorrelīns 7,5 mg N = 201
--	----------------------------------	---------------------------------

Pacientu skaits, kuriem bija atbildes reakcija	202	194
Atbildes reakcijas rādītājs (ticamības intervāls)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Aplēses grupā pēc Kaplana-Meijera metodes

Prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeņa samazināšanās sasniegšana

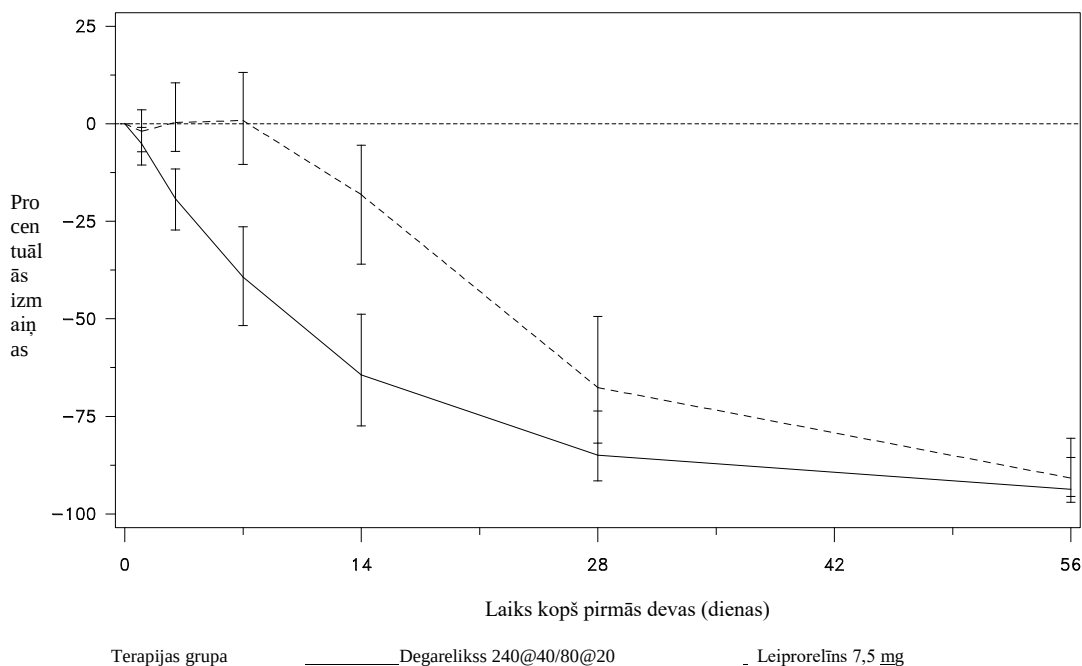
Klīniskā pētījuma programmas laikā audzēja lielums tieši netika noteikts, taču bija netieša labvēlīga audzēja reakcija, par ko liecināja vidējā PSA līmeņa mazināšanās degareliksa grupā par 95% pēc 12 mēnešiem.

Vidējais PSA līmenis pētījuma sākumā bija:

- degareliksa 240/80 mg terapijas grupā – 19,8 ng/ml (starpkvartīļu intervāls: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml),
- leiprarelīna 7,5 mg terapijas grupā – 17,4 ng/ml (starpkvartīļu intervāls: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml).

2. attēls. PSA līmeņa procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atbilstoši terapijas grupai līdz 56. dienai (mediāna ar starpkvartīļu intervāliem).

PSA līmeņa procentuālās izmaiņas no 0. līdz 56. dienai



Iepriekš iepļānotai analīzei 14. dienā un 28. dienā šī atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$).

Prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmenis divas nedēļas pēc degareliksa ievadīšanas bija pazeminājies par 64%, pēc viena mēneša – par 85%, pēc trīs mēnešiem – par 95%, un tas saglabājās nomākts (aptuveni par 97%) visā viena gada ārstēšanas laikā.

No 56. līdz 364. dienai procentuālā pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, degareliksa un salīdzināmā līdzekļa grupā nebija nozīmīgi atšķirīga.

Ietekme uz prostatas tilpumu, ar slimību saistīta mirstība un pagarināta dzīvildze bez slimības

Ir pierādīts, ka neoadjuvanta antiandrogēnu terapija pirms staru terapijas ietekmē prostatas tilpuma samazināšanos, samazina ar slimību saistīto mirstību un pagarina dzīvildzi bez slimības pacientiem ar augsta riska lokalizētu vai lokāli progresējošu prostatas vēzi (RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02 un *Mason M et al. Clinical Oncology 2013*).

Randomizētā paralēlu grupu aktīvi kontrolētā atklātā pētījumā, kurā piedalījās 244 vīrieši ar UICC prostatas vēzi atbilstoši TNM klasifikācijai T2 (b vai c)/T3/T4, N0, M0, Glīsona rādītājs > 7 vai prostatas specifiskais antigēns > 10 ng/ml un kopējais prostatas tilpums > 30, trīs mēnešus ilga terapija ar degarelikšu (240/80 mg devu shēma) par 37% samazināja prostatas tilpumu, kas mērīts ar transrektālu ultrasonogrāfiju (TRUS), pacientiem, kam bija nepieciešama hormonāla terapija pirms staru terapijas, un pacientiem, kam tika apsvērta medicīniskas kastrācijas nepieciešamība. Prostatas tilpuma samazināšanās bija līdzīga apjomam, kas tika sasniegts, lietojot goserelīnu kopā ar antiandrogēnisku aizsardzību (*Mason M et al. Clinical Oncology 2013*).

Kombinācija ar staru terapiju

Degareliksa iedarbība kombinācijā ar staru terapiju pamatojas uz netiešu salīdzinājumu ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (*luteinizing hormone-releasing hormone-LHRH*) agonistu efektivitātes datiem, izmantojot klīniskās efektivitātes mērķa aizstājkritērijus testosterona nomākumu un PSA samazināšanos, kas liecina par līdzvērtīgu iedarbību kā LHRH agonistiem un netieši pierāda efektivitāti.

Pacientiem ar lokāli progresējošu prostatas vēzi vairāki randomizēti ilgtermiņa klīniskie pētījumi sniedz pierādījumus par ieguvumu no antiandrogēnu terapijas (*androgen deprivation therapy-ADT*) kombinācijā ar staru terapiju (*radiotherapy-RT*), salīdzinot ar RT vienu pašu (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

Klīniskie dati no III fāzes klīniskā pētījuma (EORTC 22961), kurā piedalījās 970 pacienti ar lokāli progresējošu prostatas vēzi (galvenokārt T2c-T4 ar dažiem T1c līdz T2b pacientiem ar patoloģisku reģionālo limfmezglu slimību), liecina, ka staru terapija, kam seko ilgtermiņa terapija (3 gadi), ir labāka par īslaicīgu terapiju (6 mēneši).

Kopējā mirstība pēc 5 gadiem īstermiņa hormonālās terapijas un ilgtermiņa hormonālās terapijas grupās bija attiecīgi 19,0% un 15,2%, relatīvais risks bija 1,42 (augšējā vienpusējā 95,71% TI = 1,79; vai abpusējs 95,71%) TI = [1,09; 1,85], līdzvērtīgas efektivitātes $p = 0,65$, un atšķirību starp ārstēšanas grupām *post-hoc* testa $p = 0,0082$.) Piecu gadu mirstība, kas īpaši saistīta ar prostatas vēzi īstermiņa hormonālās terapijas un ilgtermiņa hormonālās terapijas grupās, bija attiecīgi 4,78% un 3,2% ar relatīvo risku 1,71 (95% TI = [1,14 līdz 2,57], $p = 0,002$).

Ieteicamais antiandrogēnu terapijas ilgums medicīnas vadlīnijās T3-T4 pacientiem, kuri saņem staru terapiju, ir 2-3 gadi.

Pierādījumi par augsta riska lokalizēta prostatas vēža indikāciju ir balstīti uz vairākiem publicētiem pētījumiem par staru terapiju kombinācijā ar GnRH analogiem. Tika analizēti piecu publicētu pētījumu klīniskie dati (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 un D'Amico et al., JAMA 2004), kas visi liecina par ieguvumu, kombinējot GnRH analogu ar staru terapiju.

Publicētajos pētījumos nebija iespējams skaidri noteikt atšķirības starp pētījumu populācijām lokāli progresējoša prostatas vēža un augsta riska lokalizēta prostatas vēža indikācijām.

Ietekme uz QT/QTc intervālu

Apstiprinošā pētījumā, kurā degarelikss tika salīdzināts ar leiprarelīnu, periodiski tika veikta elektrokardiogramma. Abās terapijas grupās QT/QTc intervāls pārsniedza 450 ms aptuveni 20% pacientu. No pētījuma sākuma līdz tā beigām vidējā starpība degareliksa terapijas grupā bija 12,0 ms, bet leiprarelīna grupā – 16,7 ms.

Antivielas pret degarelikšu

Pēc vienu gadu ilgas terapijas ar degareliksa antivielas pret degareliksu radās 10% pacientu un 29% pacientu pēc ārstēšanas ar degareliksu līdz 5,5 gadiem. Nav liecību, ka antivielu veidošanās ietekmē degareliksa terapijas efektivitāti vai drošumu pēc 5,5 gadu ilgas ārstēšanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu ar atsauces zālēm, kas satur degareliksu, rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 240 mg degareliksa subkutānas ievadīšanas 40 mg/ml koncentrācijā priekšdziedzera vēža pacientiem galvenajā pētījumā CS21, $AUC_{0-28. \text{ diena}}$ bija 635 (602-668) *ng/ml dienā, C_{max} bija 66,0 (61,0-71,0) ng/ml un to novēroja pie t_{max} 40 (37-42) stundas. Vidējie rādītāji, ievadot 80 mg līdzekļa 20 mg/ml koncentrācijā bija aptuveni 11-12 ng/ml pēc sākumdevas un 11-16 ng/ml pēc balstdevas. C_{max} degareliksa koncentrācija plazmā pazeminās divās fāzēs, un pēc balstdevas lietošanas vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 29 dienas. Ilgo eliminācijas pusperiodu pēc subkutānas ievadīšanas rada ļoti lēnā degareliksa izdalīšanās no depo, kas veidojas injekcijas vietā(s). Zāļu farmakokinētiskās īpašības ietekmē to koncentrācija šķīdumā injekcijām. Līdz ar to C_{max} un biopieejamībai ir tendence samazināties palielinoties devas koncentrācijai, bet eliminācijas pusperiods palielinās. Tādēļ nedrīkst lietot citas devas koncentrācijas, izņemot ieteiktās.

Izkliede

Izkliedes tilpums veseliem, gados vecākiem vīriešiem ir aptuveni 1 l/kg. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir aprēķināta aptuveni 90%.

Biotransformācija

Degareliksam raksturīga parastā peptīdu noārdīšanās aknu un žults izvades sistēmā, un tas tiek izvadīts galvenokārt fēcēs kā peptīda fragmenti. Pēc subkutānas ievadīšanas plazmas paraugos nav noteikti nozīmīgi metabolīti. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka degarelikss nav cilvēka CYP450 sistēmas substrāts.

Eliminācija

Veseliem vīriešiem pēc vienas intravenozas devas ievadīšanas aptuveni 20-30% devas tika izvadīti ar urīnu, kas liecina, ka aptuveni 70-80% tiek izvadīti caur aknu un žults izvades sistēmu. Degareliksa klīrenss veseliem gados vecākiem vīriešiem pēc vienas intravenozas devas ievadīšanas (0,864-49,4 µg/kg) ir 35-50 ml/h/kg.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tikai aptuveni 20-30% ievadītās degareliksa devas neizmainītā veidā tiek izvadīti caur nierēm.

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot III. fāzes apstiprinošā pētījuma datus, pierādīja, ka degareliksa klīrenss pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem samazinās par aptuveni 23%, tādēļ devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti maz, tādēļ šajā pacientu populācijā ieteicams ievērot piesardzību.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Degarelikss pētīts farmakokinētiskā pētījumā pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem. Salīdzinot ar veselām personām, pacientiem ar aknu darbības

traucējumiem nav novērotas pastiprinātas iedarbības izpausmes. Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama. Pacienti ar smagu aknu disfunkciju pētījumos nav piedalījušies, tādēļ šai pacientu grupā jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktivitātes pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka degarelikss izraisa tēviņu neauglību. Tas ir farmakoloģiskās iedarbības dēļ, un šī ietekme ir atgriezeniska.

Mātīšu reproduktīvās toksicitātes pētījumos degarelikss konstatēja iedarbību, kas bija paredzama farmakoloģisko īpašību dēļ. Tas izraisīja no devas atkarīgu laika līdz pārošanās brīdim un grūsnībai pagarināšanos, dzelteno ķermeņu skaita samazināšanos un pre- un post-implantācijas bojāejas gadījumu skaita, abortu biežuma, agrīnas embrija/augļa bojāejas gadījumu skaita, priekšlaicīgu dzemdību skaita un dzemdību ilguma palielināšanos.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Kā *in vitro*, tā arī *in vivo* pētījumos QT intervāla pagarināšanas pazīmes nekonstatēja.

Akūtas, subakūtas un hroniskas toksicitātes pētījumos ar žurkām un mērkaķiem pēc subkutānas degareliksa ievadīšanas netika novērota mērķa orgānu toksicitāte. Pēc subkutānas degareliksa ievadīšanas lielā devā dzīvniekiem radās ar zālēm saistīts lokāls kairinājums.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 4 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien sagatavošanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

I tipa stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija un plastmasas vāciņu, kas satur 80 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

I tipa stikla pilnšļirces cilindrs ar Luera tipa uzgali, uzgaļa vāciņu un bromobutila gumijas virzuli ar fluoropolimēra pārklājumu, kas satur 4,2 ml šķīdinātāja.

Virzuļa ierobežotājs.

Virzuļa stienis.

Flakona

adapteris.

Sterila hipodermiska adata vienreizējai lietošanai (25 G 0,50 x 25 mm).

Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Neitrāla borosilikāta stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija un plastmasas vāciņu, kas satur 120 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pilnšļirces cilindrs ar Luera tipa uzgali, uzgaļa vāciņu un bromobutila gumijas virzuli ar fluoropolimēra pārklājumu, kas satur 3 ml šķīdinātāja.

Virzuļa ierobežotājs.

Virzuļa stienis.

Flakona adapteris.

Sterila hipodermiska adata vienreizējai lietošanai (25 G 0,50 x 25 mm).

Iepakojumu lielumi

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojums ar 1 paliktni, kurā ir 1 flakons (pulveris), 1 pilnšļirce (šķīdinātājs), 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris un 1 adata;

Iepakojums ar 3 paliktniem, kurā ir 3 flakoni (pulveris), 3 pilnšļirces (šķīdinātājs), 3 virzuļa stieņi, 3 flakona adapteri un 3 adatas.

Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojums ar 2 paliktniem, kurā ir 2 flakoni (pulveris), 2 pilnšļirces (šķīdinātājs), 2 virzuļa stieņi, 2 flakona adapteri un 2 adatas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

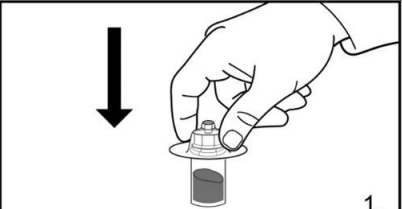
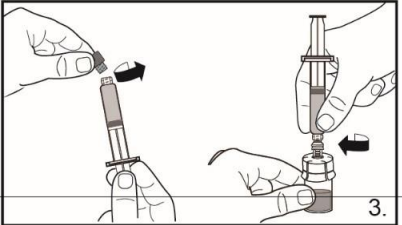
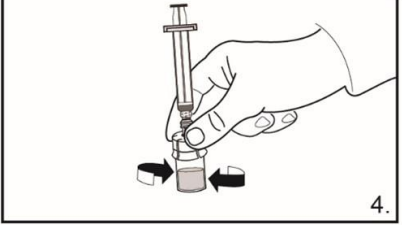
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

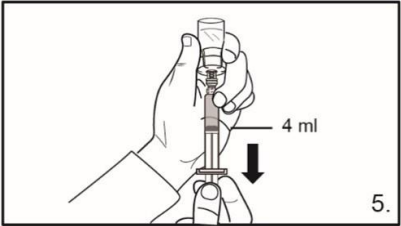
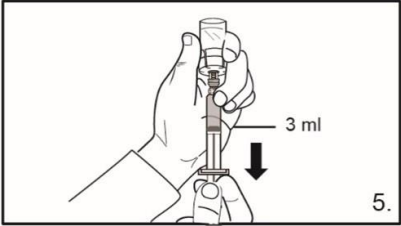
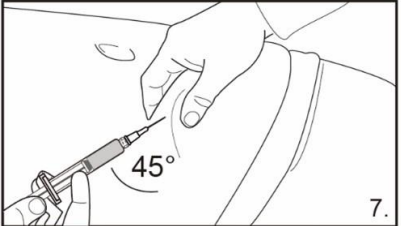
Rūpīgi jāievēro norādījumi par šķīduma sagatavošanu.

Citu koncentrāciju ievadīšana nav ieteicama, jo gēla depo veidošanos ietekmē koncentrācija. Pagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram šķīdumam bez neizšķīdušām daļiņām.

PIEZĪME. FLAKONUS NEDRĪKST KRATĪT

Iepakojumā ir viens pulvera flakons un viena pilnšļirce ar šķīdinātāju, kas jāsatavo subkutānai injekcijai.

 1.	1. Noņemiet flakona adaptera iepakojuma vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet adapteri, to nospiežot uz leju, līdz smaile izduras caur gumijas aizbāzni un adapteris nofiksējas savā vietā.
2. Sagatavojiet pilnšļirci, pievienojot virzuļa stieni.	
 3.	3. Noņemiet pilnšļirces vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet šļirci, to uzskrūvējot uz adaptera. Ievadiet visu šķīdinātāju pulvera flakonā.
 4.	4. Šļircei paliekot pievienotai pie adaptera, ar riņķveida kustību uzmanīgi saskalojiet, līdz šķidrums izskatās dzidrs, bez neizšķīdusa pulvera vai daļiņām. Ja pulveris pielīp flakona malai virs šķidruma virsmas, flakonu var nedaudz sašķiebt. Lai nepieļautu putu veidošanos, izvairieties kratīt flakonu. Nelielu burbulīšu gredzens uz šķidruma virsmas ir pieņemams. Parasti šķīdināšanas procedūra aizņem dažas minūtes, tomēr dažos gadījumos var būt vajadzīgas pat 15 minūtes.

 5.  5.	5. Apvērsiet flakonu otrādi un ievelciet šķidrumu līdz atzīmei uz injekciju šļirces. Vienmēr ievelciet šļircē precīzu šķidruma tilpumu un izvadiet visus gaisa burbulīšus. <u>Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai: ievelciet, līdz atzīmei 4 ml.</u> <u>Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai: ievelciet līdz atzīmei 3 ml.</u>
6. Atvienojiet šļirci no flakona adaptera un pievienojiet šļircei adatu dziļai subkutānai injekcijai.  7.	7. Veiciet dziļu subkutānu injekciju. Lai to veiktu, satveriet vēdera ādu, paceliet uz augšu zemādas audus un dziļi ievadiet adatu leņķī, kas ir ne mazāks par 45 grādiem. <u>Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai: Tūlīt pēc izšķīdināšanas lēni injicējiet 4 ml Degarelix Accord 80 mg.</u> <u>Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai: Tūlīt pēc izšķīdināšanas lēni injicējiet 3 ml Degarelix Accord 120 mg.</u>
8. Nedrīkst injicēt zonās, kurās pacients tiks pakļauts spiedienam, piemēram, ap jostasvietu vai ribu tuvumā. Nedrīkst injicēt tieši vēnā. Nedaudz atvelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai netiek ievilkta asinis. Ja šļircē parādās asinis, zāles vairs nedrīkst lietot. Pārtrauciet procedūru un izmetiet šļirci un adatu (pagatavojiet pacientam jaunu devu).	9. <u>Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai</u> Atkārtojiet šķiduma pagatavošanas procedūru otrai devai. Izvēlieties citu injekcijas vietu un injicējiet 3 ml.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

vai
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nīderlande

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

Izdrukātajā zāļu lietošanas instrukcijā ir jābūt norādītam ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukumam un adresei.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Degarelix Accord 80 mg pulverim un šķīdinātājam injekciju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
degarelixum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur degareliksa acetātu, kas ir ekvivalents 80 mg degareliksa. Pēc sagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg degareliksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojums ar 1 paliktņi, kurā ir

1 flakons ar 80 mg degareliksa (pulveris)

1 pilnšļirce ar 4,2 ml šķīdinātāja

1 virzuļa stienis

1 flakona

adapteris

1 injekciju adatas

Iepakojums ar 3 paliktņiem, kurā ir

3 flakoni ar 80 mg degareliksa (pulveris)

3 pilnšļirces ar 4,2 ml šķīdinātāja

3 virzuļa stieņi

3 flakona adapteri

3 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Tikai subkutānai lietošanai

Nekratiet flakonu(-us)

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1753/001-002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS Degarelix Accord 80 mg pulverim injekciju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Degarelix Accord 80 mg pulveris injekcijām
degarelixum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nekratiet.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE AR ŠĶĪDINĀTĀJU 4,2 ml ūdens injekcijām**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Degarelix Accord šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4,2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE Degarelix Accord 120 mg pulverim un šķīdinātājam injekciju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
degarelixum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur degareliksa acetātu, kas ir ekvivalents 120 mg degareliksa. Pēc šķīduma sagatavošanas katrs ml šķīduma satur 40 mg degareliksa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojums ar 2 paliktņiem, kurā ir
2 flakoni ar 120 mg degareliksa (pulveris)
2 pilnšļirces ar 3 ml šķīdinātāja
2 virzuļa stieņi
2 flakona adapteri
2 adatas injekcijai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Tikai subkutānai lietošanai
Nekratiet flakonu(-us)

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1753/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS Degarelix Accord 120 mg pulverim injekciju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Degarelix Accord 120 mg pulveris injekcijām
degarelixum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nekratiet.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE AR ŠĶĪDINĀTĀJU 3 ml ūdens injekcijām**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Degarelix Accord šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Degarelix Accord 80 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai degarelixum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Degarelix Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Degarelix Accord lietošanas
3. Kā lietot Degarelix Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Degarelix Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Degarelix Accord un kādam nolūkam to lieto

Degarelix Accord satur degareliksu.

Degarelikss ir sintētisks hormonu blokators, kuru lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai un augsta riska priekšdziedzera vēža ārstēšanai pirms staru terapijas un kombinācijā ar staru terapiju pieaugušiem vīriešu kārtas pacientiem. Degarelikss imitē dabīgo hormonu (gonadotropīna atbrīvojošais hormons, GnAH) un tieši bloķē tā ietekmi. Pie tam degarelikss nekavējoties pazemina vīrišķā hormona testosterona, kas stimulē priekšdziedzera vēzi, līmeni.

2. Kas Jums jāzina pirms Degarelix Accord lietošanas

Nelietojiet Degarelix Accord šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret degareliksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jums ir:

- jebkādas sirds un asinsvadu slimības vai sirds ritma traucējumi (aritmija) vai arī esat saņēmis zāles šādu stāvokļu ārstēšanai. Degarelix Accord lietošanas laikā var pieaugt sirds ritma traucējumu risks;
- cukura diabēts; Var parādīties vai pasliktināties diabēts. Ja Jums ir diabēts, iespējams vajadzēs biežāk pārbaudīt glikozes līmeni asinīs.
- aknu slimība; Varētu būt jākontrolē aknu darbība.
- nieru slimība. Degarelix Accord lietošana pacientiem ar smagu nieru slimību nav pētīta.
- osteoporoze vai jebkāds stāvoklis, kas mazina kaulu stiprību; Pazemināts testosterona līmenis var izraisīt kalcija daudzuma samazināšanos kaulos (kauli kļūst trausli).
- smaga paaugstināta jutība; Degarelix Accord lietošana pacientiem ar smagām paaugstinātas jutības reakcijām nav pētīta.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Degarelix Accord

Degarelix Accord var traucēt dažu zāļu darbību, kuras lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds, amiodarons un sotalols) vai citas zāles, kas var ietekmēt sirds ritmu (piemēram, metadons (lieto sāpju mazināšanai un organisma atindēšanas ietvaros narkomānijas gadījumā), moksifloksacīns (antibiotisks līdzeklis), antipsihotiskas zāles).

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums un reibonis ir biežas blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs blakusparādības var būt kā ārstēšanas sekas vai arī izrietēt no pamatslimības.

3. Kā lietot Degarelix Accord

Šīs zāles parasti injicē medmāsa vai ārsts.

Ieteicamā sākumdeva ir divas secīgas injekcijas pa 120 mg. Pēc tam Jūs saņemsiet injekciju pa 80 mg vienu reizi mēnesī. Injicētais šķīdums veido gelu, no kura degarelikss izdalās viena mēneša laikā.

Degarelix Accord jāinjicē TIKAI zem ādas (subkutāni). Degarelix Accord NEDRĪKST ievadīt asinsvadā (intravenozi). Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas injekcijas vēnā. Injicēšanas vieta katru reizi būs citā vēdera apvidū.

Ja esat aizmirsis lietot Degarelix Accord

Ja domājat, ka Jūsu Degarelix Accord mēneša deva nav ievadīta, informējiet par to ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti smagas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm ir reti. Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums parādās smagi izsitumi, rodas nieze vai elpas trūkums, vai apgrūtināta elpošana. Tie var būt alerģiskas reakcijas simptomi.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi, sāpes un apsārtums injekcijas vietā. Blakusparādības injekcijas vietā biežāk ir sākuma devas ievadīšanas gadījumā, retāk – ievadot balstdevu.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietūkums, mezgls un sacietējums injekcijas vietā,
- drebuļi, drudzis vai gripai līdzīga slimība pēc injekcijas,
- grūtības iemigt, nogurums, reibonis, galvassāpes,
- ķermeņa masas palielināšanās, slikta dūša, caureja, paaugstināts dažu aknu enzīmu līmenis,
- pārmērīga svīšana (ieskaitot nakts svīšanu), izsitumi,
- anēmija,
- skeleta-muskuļu sāpes un diskomforts,
- samazināti sēklinieki, krūšu pietūkums, impotence.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- dzimumtieksmes zudums, sāpes sēkliniekos, sāpes iegurnī, ejakulācijas traucējumi, dzimumceļu iekaisums, sāpes krūtīs,
- depresija, mentālās darbības traucējumi,
- ādas apsārtums, matu izkrišana, mezglīņi ādā, nejutīgums,

- alerģiskas reakcijas, nātrene, nieze,
- pazemināta apetīte, aizcietējums, vemšana, sausa mute, sāpes un diskomforts vēderā, paaugstināts cukura līmenis asinīs/cukura diabēts, paaugstināts holesterīna līmenis, kalcija līmeņa izmaiņas asinīs, ķermeņa masas samazināšanās,
- paaugstināts asinsspiediens, izmaiņas sirds ritmā, izmaiņas EKG (QT intervāla pagarināšanās), sajūta, ka izmainīts sirds ritms, aizdusa, perifēriska tūska,
- muskuļu nespēks, muskuļu krampji, locītavu pietūkums/stīvums, osteoporoze/osteopēnija, sāpes locītavās,
- bieža urinēšana, steidzama nepieciešamība urinēt (jāsteidzas urinēt), apgrūtināta vai sāpīga urinēšana, urinēšana naktī, traucēta nieru darbība, urīna nesaturēšana,
- neskaidra redze,
- diskomforta sajūta injekcijas laikā, ieskaitot samazinātu asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu (vazovagāla reakcija),
- savārgums.

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- febrīla neitropēnija (ļoti mazs balto asinsķermenīšu skaits kopā ar drudzi), sirdslēkme, sirds mazspēja,
- neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai krampji, jutīgums vai vājums. Problēmas ar muskuļiem var būt nopietnas, ieskaitot muskuļu sabrukšanu, kas izraisa nieru bojājumu.

Ļoti reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- infekcija injekcijas vietā, abscess un nekroze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Degarelix Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakoniem, šļircēm un ārējā iepakojuma pēc {EXP}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas

Šīs zāles ir stabilas 4 stundas 25 °C temperatūrā.

Mikrobu piesārņojuma riska dēļ šīs zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, par šo zāļu lietošanu ir atbildīgs lietotājs.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Degarelix Accord satur

- Aktīvā viela ir degarelikss. Katrs flakons satur 80 mg degareliksa (acetāta veidā). Pēc izšķīdināšanas, 1 ml pagatavotā šķīduma satur 20 mg degareliksa.
- Otrā pulvera sastāvdaļa ir mannīts.
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

Degarelix Accord ārējais izskats un iepakojums

Degarelix Accord ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir balts vai dzeltenbalts. Šķīdinātājs ir bezkrāsains, dzidrs šķīdums.

Degarelix Accord ir pieejams 2 iepakojuma lielumos.

Iepakojums ar 1 paliktņi, kurā ir

1 flakons ar pulveri, kas satur 80 mg degareliksa, un 1 pilnšļirce ar 4,2 ml šķīdinātāja, 1 virzuļa stienis, 1 flakona adapteris un 1 injekciju adata.

Iepakojums ar 3 paliktņiem, kurā ir

3 flakoni ar pulveri, kas satur 80 mg degareliksa, un 3 pilnšļirces ar 4,2 ml šķīdinātāja, 3 virzuļa stieņi, 3 flakona adapteri un 3 injekciju adatas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice,

Polija

vai

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spānija

vai

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht

Nīderlande

vai

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000,

Malta

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu Aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

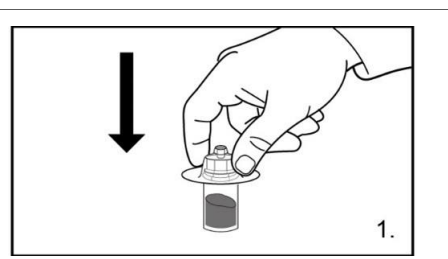
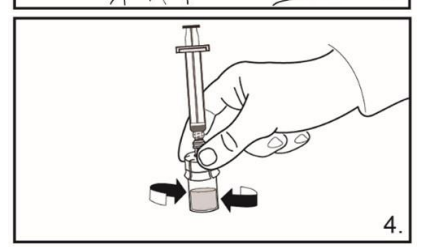
Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

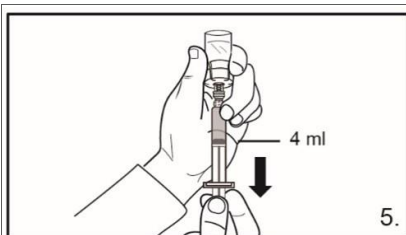
Norādījumi par pareizu lietošanu

PIEZĪME

- **FLAKONUS NEDRĪKST KRATĪT**

Iepakojumā ir viens pulvera flakons un viena pilnšļirce ar šķīdinātāju, kas jāsatavo subkutānai injekcijai.

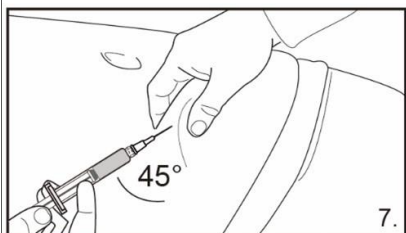
	1. Noņemiet flakona adaptera iepakojuma vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet adapteri, to nospiežot uz leju, līdz smaile izduras caur gumijas aizbāzni un adapteris nofiksējas savā vietā.
2. Sagatavojiet pilnšļirci, pievienojot virzuļa stieni.	
	3. Noņemiet pilnšļirces vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet šļirci, to uzskrūvējot uz adaptera. Ievadiet visu šķīdinātāju pulvera flakonā.
	4. Šļircei paliekot pievienotai pie adaptera, ar riņķveida kustību uzmanīgi saskalojiet, līdz šķidrums izskatās dzidrs, bez neizšķīduša pulvera vai daļiņām. Ja pulveris pielīp flakona malai virs šķidruma virsmas, flakonu var nedaudz sašķiebt. Lai nepieļautu putu veidošanos, izvairieties kratīt flakonu. Nelielu burbulišu gredzens uz šķidruma virsmas ir pieņemams. Parasti šķīdināšanas procedūra aizņem dažas minūtes, tomēr dažos gadījumos var būt vajadzīgas pat 15 minūtes.



5. Apvērsiet flakonu otrādi un ievelciet šķidrumu līdz atzīmei uz injekciju šļirces.

Vienmēr ievelciet šļircē precīzu šķidruma tilpumu un izvadiet visus gaisa burbulīšus.

6. Atvienojiet šļirci no flakona adaptera un pievienojiet šļircei adatu dziļai subkutānai injekcijai.



7. Veiciet dziļu subkutānu injekciju. Lai to veiktu, satveriet vēdera ādu, paceliet uz augšu zemādas audus un dziļi ievadiet adatu **leņķī, kas ir ne mazāks par 45 grādiem**.

Tūlīt pēc izšķīdināšanas lēni injicējiet **4 ml Degarelix Accord 80 mg***.

8. Nedrīkst injicēt zonās, kurās pacients tiks pakļauts spiedienam, piemēram, ap jostasvietu vai ribu tuvumā.

Nedrīkst injicēt tieši vēnā. Nedaudz atvelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai netiek ievilkta asinis. Ja šļircē parādās asinis, zāles vairs nedrīkst lietot. Pārtrauciet procedūru un izmetiet šļirci un adatu (pagatavojiet pacientam jaunu devu).

* Pierādīts, ka zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 4 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, atbildība par uzglabāšanas laiku un apstākļiem jāuzņemas lietotājam.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Degarelix Accord 120 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai degarelixum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Degarelix Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Degarelix Accord lietošanas
3. Kā lietot Degarelix Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Degarelix Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Degarelix Accord un kādam nolūkam to lieto

Degarelix Accord satur degareliksu.

Degarelikss ir sintētisks hormonu blokators, kuru lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešu kārtas pacientiem. Degarelikss imitē dabīgo hormonu (gonadotropīna atbrīvojošais hormons, GnAH) un tieši bloķē tā ietekmi. Pie tam degarelikss nekavējoties pazemina vīrišķā hormona testosterona, kas stimulē priekšdziedzera vēzi, līmeni.

2. Kas Jums jāzina pirms Degarelix Accord lietošanas

Nelietojiet Degarelix Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret degareliksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jums ir:

- jebkāda sirds un asinsvadu slimība vai sirds ritma traucējumi (aritmija) vai arī esat saņēmis zāles šādu stāvokļu ārstēšanai. Degarelix Accord lietošanas laikā var pieaugt sirds ritma traucējumu risks.
- cukura diabēts; Var parādīties vai pasliktināties diabēts. Ja Jums ir diabēts, iespējams vajadzēs biežāk pārbaudīt glikozes līmeni asinīs.
- aknu slimība; Varētu būt jākontrolē aknu darbība.
- nieru slimība; Degarelix Accord lietošana pacientiem ar smagu nieru slimību nav pētīta.
- osteoporoze vai jebkāds stāvoklis, kas mazina kaulu stiprību; Pazemināts testosterona līmenis var izraisīt kalcija daudzuma samazināšanos kaulos (kauli kļūst trausli).
- smaga paaugstināta jutība; Degarelix Accord lietošana pacientiem ar smagām paaugstinātas jutības reakcijām nav pētīta.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Degarelix Accord

Degarelix Accord var traucēt dažu zāļu darbību, kuras lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds, amiodarons un sotalols) vai citas zāles, kas var ietekmēt sirds

ritmu (piemēram, metadons (lieto sāpju mazināšanai un organisma atindēšanas ietvaros narkomānijas gadījumā), moksifloksacīns (antibiotisks līdzeklis), antipsihotiskas zāles).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums un reibonis ir biežas blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs blakusparādības var būt kā ārstēšanas sekas vai arī izrietēt no pamatslimības.

3. Kā lietot Degarelix Accord

Šīs zāles parasti injicē medmāsa vai ārsts.

Ieteicamā sākumdeva ir divas secīgas injekcijas pa 120 mg. Pēc tam Jūs saņemsiet injekciju pa 80 mg vienu reizi mēnesī. Injicētais šķīdums veido gelu, no kura degarelikss izdalās viena mēneša laikā.

Degarelix Accord jāinjicē TIKAI zem ādas (subkutāni). Degarelix Accord NEDRĪKST ievadīt asinsvadus (intravenozi). Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas injekcijas vēnā. Injicēšanas vieta katru reizi būs citā vēdera apvidū.

Ja esat aizmirsis lietot Degarelix Accord

Ja domājat, ka Jūsu Degarelix Accord mēneša deva nav ievadīta, informējiet par to ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti smagas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm ir reti. Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums parādās smagi izsitumi, rodas nieze vai elpas trūkums, vai apgrūtināta elpošana. Tie var būt alerģiskas reakcijas simptomi.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi, sāpes un apsārtums injekcijas vietā. Blakusparādības injekcijas vietā biežāk ir sākuma devas ievadīšanas gadījumā, retāk – ievadot balstdevu.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietūkums, mezgls un sacietējums injekcijas vietā,
- drebuļi, drudzis vai gripai līdzīga slimība pēc injekcijas,
- grūtības iemigt, nogurums, reibonis, galvassāpes,
- ķermeņa masas palielināšanās, slikta dūša, caureja, paaugstināts dažu aknu enzīmu līmenis,
- pārmērīga svīšana (ieskaitot nakts svīšanu), izsitumi,
- anēmija,
- skeleta-muskuļu sāpes un diskomforts,
- samazināti sēklinieki, krūšu pietūkums, impotence.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- dzimumtieksmes zudums, sāpes sēkliniekos, sāpes iegurnī, ejakulācijas traucējumi, dzimumceļu iekaisums, sāpes krūtīs,
- depresija, mentālās darbības traucējumi,
- ādas apsārtums, matu izkrišana, mezgliņi ādā, nejutīgums,
- alerģiskas reakcijas, nātrene, nieze,

- pazemināta apetīte, aizcietējums, vemšana, sausa mute, sāpes un diskomforts vēderā, paaugstināts cukura līmenis asinīs/cukura diabēts, paaugstināts holesterīna līmenis, kalcija līmeņa izmaiņas asinīs, ķermeņa masas samazināšanās,
- paaugstināts asinsspiediens, izmaiņas sirds ritmā, izmaiņas EKG (QT intervāla pagarināšanās), sajūta, ka izmainīts sirds ritms, aizdusa, perifēriska tūska,
- muskuļu nespēks, muskuļu krampji, locītavu pietūkums/stīvums, osteoporoze/osteopēnija, sāpes locītavās,
- bieža urinēšana, steidzama nepieciešamība urinēt (jāsteidzas urinēt), apgrūtināta vai sāpīga urinēšana, urinēšana naktī, traucēta nieru darbība, urīna nesaturēšana,
- neskaidra redze,
- diskomforta sajūta injekcijas laikā, ieskaitot samazinātu asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu (vazovagāla reakcija),
- savārgums.

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- febrīla neitropēnija (ļoti mazs balto asinsķermenīšu skaits kopā ar drudzi), sirdslēkme, sirds mazspēja,
- neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai krampji, jutīgums vai vājums. Problēmas ar muskuļiem var būt nopietnas, ieskaitot muskuļu sabrukšanu, kas izraisa nieru bojājumu.

Ļoti reti (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 000 cilvēkiem)

- infekcija injekcijas vietā, abscess un nekroze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Degarelix Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakoniem, šļircēm un ārējā iepakojuma pēc {EXP}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pēc izšķīdināšanas

Šīs zāles ir stabilas 4 stundas 25 °C temperatūrā.

Mikrobu piesārņojuma riska dēļ šīs zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nav izlietas nekavējoties, par šo zāļu lietošanu ir atbildīgs lietotājs.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Degarelix Accord satur

- Aktīvā viela ir degarelikss. Katrs flakons satur 120 mg degareliksa (acetāta veidā). Pēc izšķīdināšanas, 1 ml pagatavotā šķīduma satur 40 mg degareliksa.
- Otra pulvera sastāvdaļa ir mannīts.
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

Degarelix Accord ārējais izskats un iepakojums

Degarelix Accord ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir balts un dzeltenbalts. Šķīdinātājs ir bezkrāsains, dzidrs šķīdums.

Degarelix Accord ir pieejams 1 lieluma iepakojumā.

Iepakojums ar 2 paliktņiem, kurā ir:

2 flakoni ar pulveri, kas satur 120 mg degareliksa un 2 pilnšļirces ar 3 ml šķīdinātāja, 2 virzuļa stieņi, 2 flakona adapteri un 2 injekciju adatas.

Ne visi iepakojumi var būt pieejami tirgū.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

vai

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

vai

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu Aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

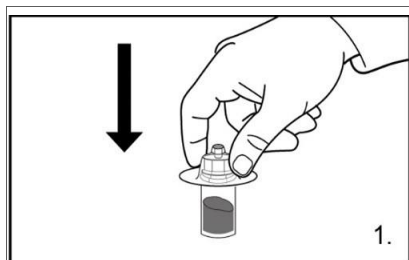
Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par pareizu lietošanu

PIEZĪME

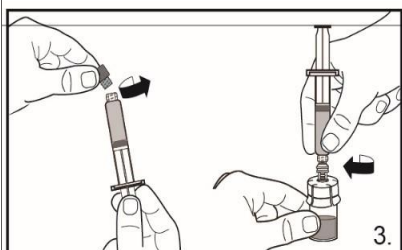
- **FLAKONUS NEDRĪKST KRATĪT**

Iepakojumā ir divi pulvera flakoni un divas pilnšļirces ar šķīdinātāju, kas jā sagatavo subkutānai injekcijai. Tādēļ turpmāk aprakstītā procedūra jā veic divas reizes.

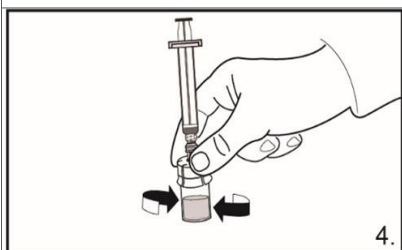


1. Noņemiet flakona adaptera iepakojuma vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet adapteri, to nospiežot uz leju, līdz smaile izduras caur gumijas aizbāzni un adapteris nofiksējas savā vietā.

2. Sagatavojiet pilnšļirci, pievienojot virzuļa stieni.

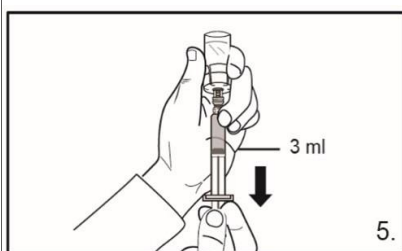


3. Noņemiet pilnšļirces vāciņu. Pulvera flakonam pievienojiet šļirci, to uzskrūvējot uz adaptera. **Ievadiet visu šķīdinātāju pulvera flakonā.**



4. Šļircei paliekot pievienotai pie adaptera, ar riņķveida kustību uzmanīgi saskalojiet, līdz šķidrums izskatās dzidrs, bez neizšķīdusa pulvera vai daļiņām. Ja pulveris pielīp flakona malai virs šķidruma virsmas, flakonu var nedaudz sašķiebt. **Lai nepieļautu putu veidošanos, izvairieties kratīt flakonu.**

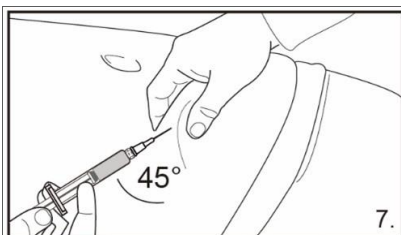
Nelielu burbulīšu gredzens uz šķidruma virsmas ir pieņemams. Parasti šķīdināšanas procedūra aizņem dažas minūtes, tomēr dažos gadījumos var būt vajadzīgas pat 15 minūtes.



5. Apvērsiet flakonu otrādi un ievelciet šķidrumu līdz atzīmei uz injekciju šļirces.

Vienmēr ievelciet šļircē precīzu šķidruma tilpumu un izvadiet visus gaisa burbulīšus.

6. Atvienojiet šļirci no flakona adaptera un pievienojiet šļircei adatu dziļai subkutānai injekcijai.



7. Veiciet dziļu subkutānu injekciju. Lai to veiktu, satveriet vēdera ādu, paceliet uz augšu zemādas audus un dziļi ievadiet adatu **leņķī, kas ir ne mazāks par 45 grādiem.**

Tūlīt pēc izšķīdināšanas lēni injicējiet **3 ml Degarelix Accord 120 mg***.

8. Nedrīkst injicēt zonās, kurās pacients tiks pakļauts spiedienam, piemēram, ap jostasvietu vai ribu tuvumā.

Nedrīkst injicēt tieši vēnā. Nedaudz atvelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai netiek ievilkta asinis. Ja šļircē parādās asinis, zāles vairs nedrīkst lietot. Pārtrauciet procedūru un izmetiet šļirci un adatu (pagatavojiet pacientam jaunu devu).

9. Atkārtojiet šķīduma pagatavošanas procedūru otrai devai. Izvēlieties citu injekcijas vietu **un injicējiet 3,0 ml.**

* Pierādīts, ka zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 4 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, atbildība par uzglabāšanas laiku un apstākļiem jāuzņemas lietotājam.