

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka zawiera octan degareliksu w ilości odpowiadającej 80 mg degareliksu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 20 mg degareliksu.

Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka zawiera octan degareliksu w ilości odpowiadającej 120 mg degareliksu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 40 mg degareliksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań)

Proszek: proszek lub masa w kolorze od białego do złamanej bieli.
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Degarelix Accord jest antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) wskazanym:

- w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.
- w leczeniu raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oraz hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego w połączeniu z radioterapią.
- jako leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z rakiem wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego lub hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanym

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Dawka początkowa i dawka podtrzymująca leku Degarelix Accord

Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu
240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne

Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.

Degarelix Accord może być stosowany jako terapia neoadjuwantowa lub adiuwantowa w połączeniu z radioterapią w przypadku raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego lub miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Działanie terapeutyczne degareliksu należy monitorować za pomocą parametrów klinicznych i stężeń antygeny gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Badania kliniczne wykazały, że supresja testosteronu (T) występuje natychmiast po podaniu dawki początkowej. U 96% pacjentów stężenie testosteronu w surowicy krwi odpowiadające poziomowi kastracji ($T \leq 0,5$ ng/ml) wystąpiło po trzech dniach, a u 100% pacjentów - po miesiącu. Długotrwałe leczenie dawką podtrzymującą, trwające do 1 roku, wskazuje, że u 97% pacjentów występuje trwała supresja testosteronu ($T \leq 0,5$ ng/ml).

Jeśli reakcja kliniczna pacjenta wydaje się nie być optymalna, należy potwierdzić, że stężenia testosteronu w surowicy krwi pozostają na wystarczająco niskim poziomie.

Degareliks nie wywołuje gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu, więc nie ma konieczności podawania antyandrogeny w celu ochrony przed nagłym zwiększeniem stężenia testosteronu na początku leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie uczestniczyli w badaniach klinicznych i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego stosowania produktu Degarelix Accord u dzieci i młodzieży w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

Sposób podawania

Produkt Degarelix Accord przed podaniem należy rozpuścić. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozpuszczania i podawania, patrz punkt 6.6.

Degarelix Accord przeznaczony jest WYŁĄCZNIE do podawania podskórnego. Nie podawać dożylnie. Podanie domięśniowe nie jest zalecane, ponieważ nie było ono przedmiotem badań.

Degarelix Accord podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie, tzn. z dala od miejsca przylegania paska i z dala od żeber.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na odstęp QT (QTc)

Długotrwały brak androgenów może spowodować wydłużenie odstępu QT. W badaniu potwierdzającym, porównującym degareliks z leuporeliną, przeprowadzono okresowe (co miesiąc) badania elektrokardiograficzne (EKG); w obu grupach stwierdzono odstęp QT (QTc) większy niż 450 milisekund u około 20% pacjentów, a większy niż 500 milisekund u 1% pacjentów leczonych degareliksiem i u 2% pacjentów leczonych leuporeliną (patrz punkt 5.1).

Degareliksu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono skorygowany odstęp QT powyżej 450 milisekund, u których stwierdzono w wywiadzie lub występujące aktualnie czynniki ryzyka dotyczące częstoskurczu typu torsades de pointes, ani u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty

lecnicze, które mogą wydłużać odstęp QT. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest gruntowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka dla degareliksu (patrz punkt 4.5 i 4.8). Szczegółowe badanie dotyczące odstępu QT wykazało, że degareliks nie miał istotnego wpływu na odstęp QT (QTc) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami czynności wątroby nie byli zakwalifikowani do długoterminowych badań klinicznych degareliksu. Obserwowano lekkie, przemijające zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny i bez objawów klinicznych. U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się kontrolowanie czynności wątroby w trakcie leczenia. Farmakokinetykę degareliksu badano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Degareliksu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy zachować ostrożność.

Nadwrażliwość

Degareliksu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Zmiany gęstości kości

W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder i u mężczyzn, którzy byli leczeni agonistą GnRH. Można przewidywać, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości. Gęstości kości nie mierzono podczas leczenia degareliksem.

Tolerancja glukozy

U mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder lub którzy byli leczeni agonistą GnRH stwierdzano zmniejszenie tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, u których stosowana jest blokada androgenowa, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy.

Choroby sercowo-naczyniowe

W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwieny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ w wyniku blokady androgenowej może następować wydłużenie odstępu QTc, podczas leczenia degareliksem należy ostrożnie dobierać produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania, np. wydłużające odstęp QTc lub mogące wywoływać częstoskurcz typu torsades de pointes, takie jak leki antyarytmiczne z grupy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub z grupy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450 u ludzi i nie stwierdzono, aby w jakimkolwiek stopniu pobudzał lub hamował izoenzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5 w badaniach *in vitro*. Dlatego istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, zachodzące w procesach metabolicznych związanych z tymi izoenzymami, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania degareliksu u kobiet.

Płodność

Degareliks może hamować płodność u mężczyzn tak długo, jak długo występuje supresja testosteronu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Degarelix Accord nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia degareliksiem w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były działania niepożądane wynikające z oczekiwanych, fizjologicznych skutków supresji testosteronu, takie jak uderzenia gorąca i zwiększenie masy ciała (stwierdzone odpowiednio u 25% i 7% pacjentów leczonych przez 1 rok) lub reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Kilka godzin po podaniu obserwowano występowanie przemijających dreszczy, gorączki lub objawów grypopodobnych (odpowiednio u 3%, 2% i 1% pacjentów).

Reakcjami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia były głównie ból i rumień, stwierdzone odpowiednio u 28% i 17% pacjentów, rzadziej obrzęk (6%), stwardnienie (4%) i guzek (3%). Reakcje te występowały głównie po podaniu dawki początkowej, natomiast w trakcie leczenia podtrzymującego dawką 80 mg na 100 wstrzyknięć wystąpiły: 3 przypadki bólu i < 1 przypadek rumienia, obrzęku, guzka i stwardnienia. Najczęściej reakcje były przemijające, miały nasilenie lekkie lub umiarkowane i tylko w kilku przypadkach doprowadziły do przerwania leczenia (< 1%). Ciężkie działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia lub martwica w miejscu wstrzyknięcia, które wymagałyby leczenia chirurgicznego i (lub) drenażu, zgłaszane były bardzo rzadko.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych stwierdzanych u 1259 pacjentów leczonych przez łączną liczbę 1781 pacjentolat (badania II i III fazy) oraz w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość*		Gorączka neutropeniczna

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała*	Hiperglikemia lub cukrzyca, zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zmiany stężenia wapnia we krwi	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja, zmniejszenie popędu płciowego*	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy	Zaburzenia umysłowe, niedoczułica	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT* (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca *		Nadciśnienie, reakcje wazowagalne (w tym niedociśnienie)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, nudności	Zaparcie, wymioty, ból brzucha, dolegliwości brzuszne, suchota w ustach	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie (w tym pocenie nocne)*, wysypka	Pokrzywka, guzki skórne, łysienie, świąd skóry, rumień	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia	Osteoporoza lub osteopenia, ból stawów, osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz, parcie na mocz, bolesne lub trudne oddawanie moczu, nadmierna diureza w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia*, zanik jąder*, zaburzenia wzwodu*	Ból jąder, ból piersi, ból w obrębie miednicy, podrażnienie narządów płciowych, brak wytrysku	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia*, objawy grypopodobne	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	

* Znane fizjologiczne następstwa supresji testosteronu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Zmiany wartości wyników badań parametrów laboratoryjnych, stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409), były tego samego rzędu po zastosowaniu degareliksu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. Wyraźnie nieprawidłowe ($> 3 \times \text{GGN}$) aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT i GGT) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi u 2-6% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Wyraźne zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, hematokrytu ($\leq 0,37$) i hemoglobiny ($\leq 115 \text{ g/l}$) obserwowano po leczeniu obu produktami leczniczymi odpowiednio u 40% i 13-15% pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem. Nie wiadomo w jakim stopniu to zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych spowodowane było przez raka gruczołu krokowego jako chorobę podstawową, a w jakim stopniu stanowiło konsekwencję blokady androgenowej. Wyraźnie nieprawidłowe wartości stężeń potasu ($\geq 5,8 \text{ mmol/l}$), kreatyniny ($\geq 177 \mu\text{mol/l}$) i BUN ($\geq 10,7 \text{ mmol/l}$), u pacjentów mających prawidłowe wartości przed leczeniem, obserwowano odpowiednio u 6%, 2% i 15% pacjentów leczonych degareliksem i u 3%, 2% i 14 % pacjentów leczonych leuproreliną.

Zmiany w EKG

Zmiany w EKG stwierdzone podczas leczenia przez rok w badaniu potwierdzającym III fazy (N=409) były tego samego rzędu po zastosowaniu degareliksu i agonisty GnRH (leuprorelina) użytego jako lek porównawczy. U trzech ($< 1\%$) z 409 pacjentów w grupie leczonej degareliksem i czterech (2%) z 201 pacjentów w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg stwierdzono QTcF ≥ 500 milisekund. Mediana zmiany QTcF od poziomu początkowego do końca badania wynosiła 12,0 milisekund dla degareliksu i 16,7 milisekund dla leuproreliny.

Brak istotnego wpływu degareliksu na repolaryzację serca (QTcF), częstość rytmu serca, przewodnictwo AV, depolaryzację serca, morfologie załamka T lub U został potwierdzony w szczegółowym badaniu zdrowych ochotników (N=80) otrzymujących dożylną infuzję degareliksu przez 60 minut, u których średnie C_{max} wynosiło 222 ng/ml i było około 3-4 razy większe niż C_{max} uzyskiwane podczas leczenia raka gruczołu krokowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ostrego przedawkowania degareliksu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze, kod ATC: L02BX02

Mechanizm działania

Degareliks jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając

przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.

Pojedyncza dawka 240 mg degareliksu, po której stosowana jest co miesiąc dawka podtrzymująca 80 mg, szybko doprowadza do zmniejszenia stężenia LH, FSH, a następnie testosteronu. Stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy zmniejsza się w podobny sposób jak stężenie testosteronu.

Degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu znacznie poniżej poziomu kastracyjnego wynoszącego 0,5 ng/ml. Miesięczna dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg zapewniała trwałą supresję testosteronu u 97% pacjentów przez co najmniej rok. Podczas leczenia degareliksem nie obserwowano gwałtownych zwiększeń stężenia testosteronu po ponownym wstrzyknięciu. Mediana stężeń testosteronu po roku leczenia wynosiła 0,087 ng/ml (przedział międzykwartylowy 0,06-0,15) N=167.

Wyniki badania potwierdzającego III fazy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu były oceniane w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniu klinicznym z kontrolą aktywną, z grupami równoległymi. Badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania degareliksu w dwóch różnych schematach dawkowania: podawanie raz w miesiącu, z dawką początkową 240 mg (40 mg/ml) i następującymi po niej co miesiąc, podawanymi podskórnie dawkami 160 mg (40 mg/ml) lub 80 mg (20 mg/ml), w porównaniu z podawaną raz w miesiącu domięśniowo leuproreliną w dawce 7,5 mg, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których konieczne było zastosowanie blokady androgenowej. Ogółem do jednej z trzech grup objętych leczeniem przydzielono losowo 620 pacjentów, z czego 504 (81%) pacjentów ukończyło badanie. W grupie leczonej degareliksem w schemacie 240/80 mg badanie przerwało 14 (20%) pacjentów, w porównaniu do 32 (16%) pacjentów w grupie leczonej leuproreliną.

Wśród 610 leczonych pacjentów

- 31% miało zlokalizowaną postać raka gruczołu krokowego
- 29% miało lokalnie zaawansowaną postać raka gruczołu krokowego
- 20% miało raka gruczołu krokowego z przerzutami
- 7% miało nieznaną sytuację dotyczącą przerzutów
- 13% było wcześniej leczonych chirurgicznie lub radioterapią i miało rosnące stężenie PSA.

Dane demograficzne na początku badania były podobne w każdej z grup. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres od 47 do 98 lat). Zasadniczym celem było wykazanie, że degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu na poziomie poniżej 0,5 ng/ml w ciągu 12 miesięcy leczenia. Wybrano najmniejszą skuteczną podtrzymującą dawkę degareliksu wynoszącą 80 mg.

Uzyskanie stężenia testosteronu (T) w surowicy $\leq 0,5$ ng/ml

Degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu szybkiej supresji testosteronu, patrz Tabela 3.

Tabela 3. Odsetek pacjentów uzyskujących $T \leq 0,5$ ng/ml po rozpoczęciu leczenia.

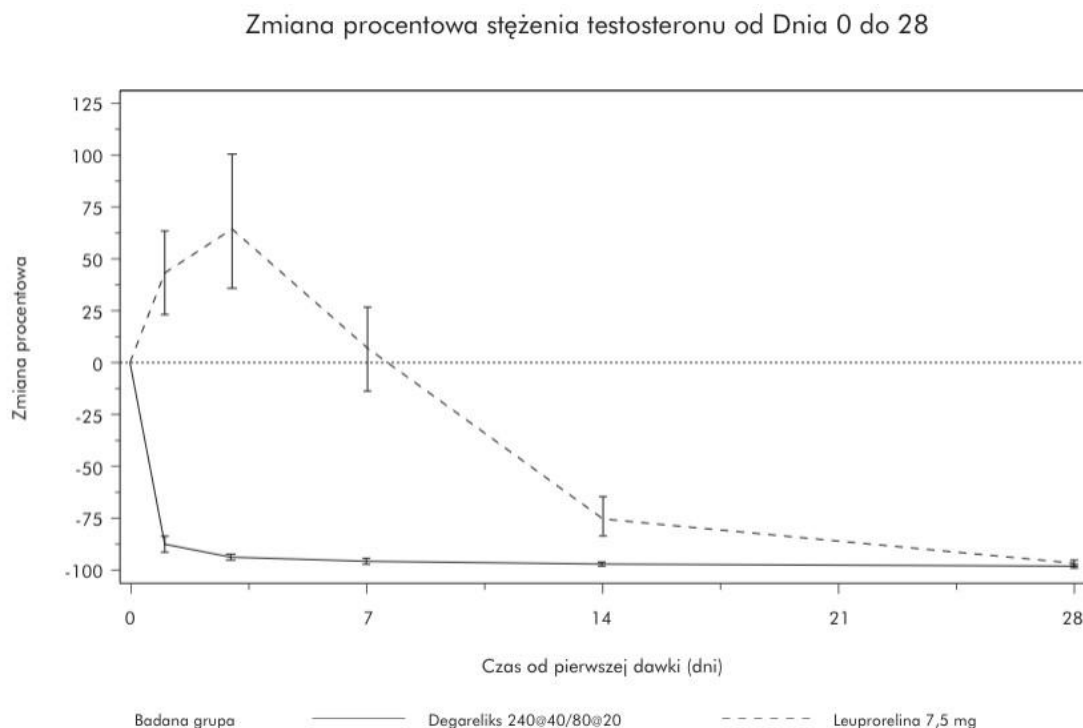
Czas	Degareliks 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Dzień 1.	52%	0%
Dzień 3.	96%	0%
Dzień 7.	99%	1%
Dzień 14.	100%	18%
Dzień 28.	100%	100%

Unikanie gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu

Gwałtowne zwiększenie stężenia definiowano jako zwiększenie stężenia testosteronu o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości początkowej w ciągu pierwszych 2 tygodni.

U żadnego z pacjentów leczonych degareliksem nie wystąpił gwałtowny wzrost stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu ulegało zmniejszeniu średnio o 94%. U większości pacjentów leczonych leuproreliną wystąpiło gwałtowne zwiększenie stężenia testosteronu; w 3. dniu stężenie testosteronu zwiększało się średnio o 65%. Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Wykres 1. Procentowa zmiana stężenia testosteronu w stosunku do wartości początkowej w badanych grupach do 28. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).



Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena stopnia supresji testosteronu po roku leczenia degareliksem lub leuproreliną. W początkowej fazie leczenia nie wykazano klinicznej korzyści leczenia degareliksem w porównaniu do leczenia leuproreliną z antyandrogenem.

Odwracalność stężeń testosteronu

W badaniu obejmującym pacjentów ze zwiększającym się stężeniem PSA po leczeniu miejscowym (głównie radykalnej prostatektomii i radioterapii) podawano przez siedem miesięcy degareliksem, po czym następował siedniomiesięczny okres monitorowania. Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu ($>0,5$ ng/ml, powyżej poziomu kastracyjnego) po zaprzestaniu leczenia wynosiła 112 dni, (licząc od początku okresu monitorowania, czyli od 28. dnia po ostatnim wstrzyknięciu). Mediana czasu do powrotu stężenia testosteronu do $>1,5$ ng/ml (powyżej dolnej granicy wartości prawidłowych) wynosiła 168 dni.

Wynik długoterminowy

Pomyślną reakcją na leczenie w badaniu definiowano jako uzyskanie stężenia testosteronu odpowiadającego poziomowi kastracji w 28. dniu i utrzymanie na tym poziomie do 364. dnia bez wystąpienia pojedynczego stężenia testosteronu powyżej 0,5 ng/ml.

Tabela 4. Skumulowane prawdopodobieństwo stężenia testosteronu $\leq 0,5$ ng/ml od dnia 28. do dnia 364.

	Degareliks 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
Liczba reakcji	202	194
Procentowy wskaźnik reakcji (przedziały ufności)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Szacunki według metody Kaplana-Meiera w obrębie grup

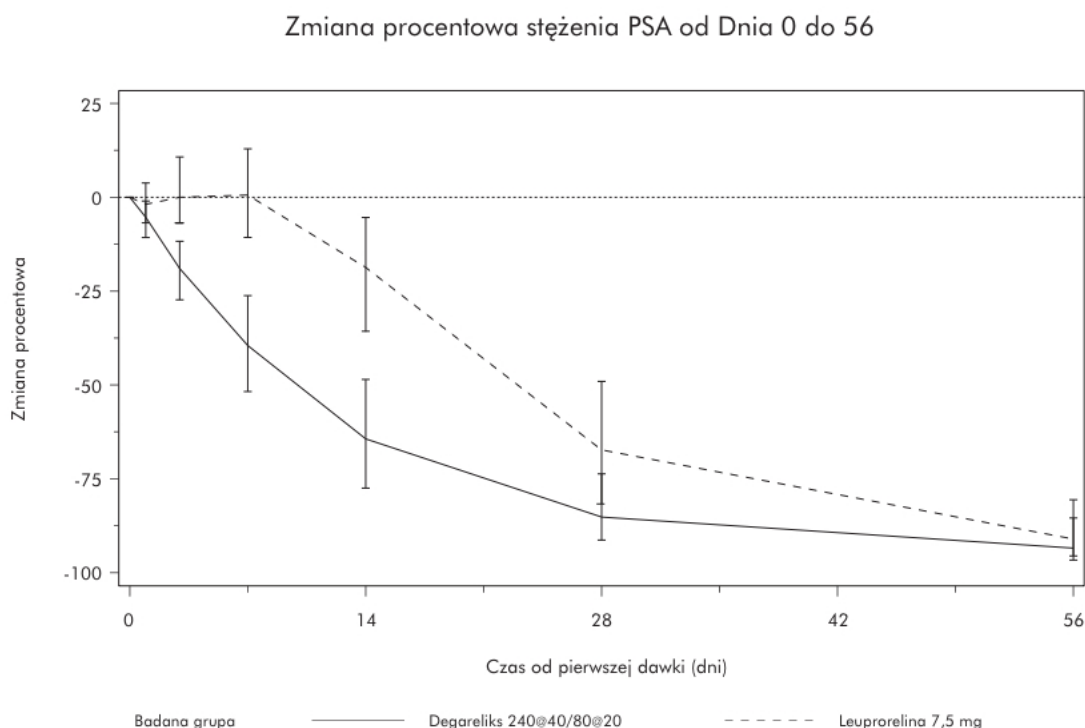
Uzyskanie zmniejszenia stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA)

W programie badania klinicznego wielkość guza nie była mierzona wprost, ale pośrednio stwierdzono korzystną reakcję guza na degareliks, na co wskazuje zmniejszenie o 95% mediany stężenia PSA po 12 miesiącach.

Wartość początkowa mediany stężenia PSA w badaniu wynosiła:

- w grupie leczonej degareliks w schemacie 240/80 mg - 19,8 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- w grupie leczonej leuproreliną w dawce 7,5 mg - 17,4 ng/ml (przedział międzykwartylowy: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Wykres 2. Procentowa zmiana stężenia PSA w badanych grupach od poziomu początkowego do 56. dnia leczenia (mediana z przedziałami międzykwartylowymi).



Ta różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$) dla założonej a priori analizy w dniu 14. i dniu 28.

Stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) ulegały zmniejszeniu o 64% po dwóch tygodniach podawania degareliksu, o 85% po miesiącu, o 95% po trzech miesiącach i pozostawało zmniejszone (o około 97%) w ciągu całego roku leczenia.

Od 56. do 364. dnia nie było istotnych różnic pomiędzy degareliks i lekiem porównawczym, dotyczących procentowej zmiany stężenia w stosunku do wartości początkowych.

Wpływ na wielkość gruczołu krokowego, śmiertelność związaną z chorobą i wydłużony czas przeżycia wolny od choroby

Wykazano, że neoadiuwantowa terapia deprywacji androgenów przed radioterapią wpływa na zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego, zmniejszenie śmiertelności związanej z chorobą i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z rakiem wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego lub hormonozależnym miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (RTOG 86-10, TROG 96-01, RTOG 92-02 oraz Mason M. i wsp. Clinical Oncology 2013).

W randomizowanym, równoległym badaniu z aktywną kontrolą, prowadzonym metodą otwartej próby, przeprowadzonym z udziałem 244 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego UICC (ang. Union of International Cancer Control) w kategorii TNM T2 (b lub c) /T3/T4, N0, M0, punkcją Gleasona > 7 lub swoistym antygenem gruczołu krokowego > 10 ng/ml i całkowitą objętością gruczołu krokowego > 30 ml, u pacjentów, u których konieczne było leczenie hormonalne przed radioterapią i u pacjentów kwalifikujących się do kastracji farmakologicznej leczenie degareliksem przez 3 miesiące (schemat dawkowania 240/80 mg) prowadziło do zmniejszenia o 37% objętości gruczołu krokowego mierzonej ultrasonograficznym badaniem przezodbytniczym (TRUS). Zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego było podobne do uzyskiwanego leczeniem gosereliną w połączeniu z antyandrogenem (Mason M. i wsp. Clinical Oncology 2013).

Jednoczesne stosowanie z radioterapią

Działanie degarelikstu w połączeniu z radioterapią opiera się na pośrednim porównaniu z danymi dotyczącymi skuteczności agonistów LHRH z użyciem zastępczych punktów końcowych skuteczności klinicznej; supresja testosteronu i redukcja PSA wykazują równoważność (non-inferiority) z agonistami LHRH i pośrednio potwierdzają skuteczność.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego kilka randomizowanych długoterminowych badań klinicznych wykazuje korzyść terapii deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy - ADT) w połączeniu z radioterapią w porównaniu z samą radioterapią (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863).

Dane z badania klinicznego III fazy (EORTC 22961) z udziałem 970 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (głównie pacjenci z grupy o stopniu zaawansowania T2c-T4 oraz niewielu T1c do T2b z patologicznym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych) wykazały, że radioterapia, po której następowała długotrwała terapia (3 lata) jest bardziej preferowana niż terapia krótkotrwała (6 miesięcy). Ogólna śmiertelność całkowita po 5 latach w grupach krótkoterminowego leczenia hormonalnego i długoterminowego leczenia hormonalnego wynosiła odpowiednio 19,0% i 15,2%, przy względnym ryzyku 1,42 (jednostronny górny przedział ufności CI 95,71% = 1,79; lub dwustronny przedział ufności 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 dla równoważności leczenia) i p = 0,0082 dla testu post-hoc różnicy między grupami terapeutycznymi). Śmiertelność 5-letnia wyraźnie związana z rakiem gruczołu krokowego w grupach krótkotrwałego i długotrwałego leczenia hormonalnego wyniosła odpowiednio 4,78% i 3,2%, przy ryzyku względnym 1,71 (95% CI [1,14 do 2,57], p = 0,002).

W wytycznych medycznych zalecany czas trwania terapii deprywacji androgenów u pacjentów o stopniu zaawansowania T3-T4 otrzymujących radioterapię wynosi od 2 do 3 lat.

Dowody dla wskazania do stosowania u pacjentów z rakiem wysokiego ryzyka ograniczonym do gruczołu krokowego opierają się na wielu opublikowanych badaniach dotyczących stosowania radioterapii w połączeniu z analogami GnRH. Przeanalizowano dane kliniczne z pięciu opublikowanych badań (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 i D'Amico i wsp., JAMA 2004), z których wszystkie wykazują korzyści z jednoczesnego stosowania analogu GnRH i radioterapii.

W opublikowanych badaniach niemożliwe było jednoznaczne zróżnicowanie poszczególnych populacji dla wskazań do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego i raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego.

Wpływ na odstęp QT/QTc

W badaniu potwierdzającym, porównującym degareliks z leuproreliną, przeprowadzono okresowe badania elektrokardiograficzne. W obu grupach u około 20% pacjentów stwierdzono odstęp QT/QTc większy niż 450 milisekund. Mediana zmiany od wartości początkowych do końca badania wynosiła 12,0 milisekund w przypadku produktu degareliksu i 16,7 milisekund w przypadku leuproreliny.

Przeciwciała przeciw degareliksowi

Rozwój przeciwciał przeciwko degareliksowi stwierdzono u 10% pacjentów po leczeniu degareliksiem przez jeden rok i u 29% pacjentów po leczeniu degareliksiem przez okres do 5,5 lat. Nie ma przesłanek wskazujących na to, że przeciwciała powstające po leczeniu trwającym przez okres do 5,5 lat wpływają na skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia degareliksiem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego degareliks w odniesieniu do wszystkich podgrup populacji pediatrycznej (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu 240 mg degareliksu o stężeniu 40 mg/ml pacjentom z rakiem gruczołu krokowego w kluczowym badaniu CS21, AUC_{0-28} wynosiło 635 (602-668) dzień*ng/ml, C_{max} wynosiło 66,0 (61,0-71,0) ng/ml i występowało przy t_{max} wynoszącym 40 (37-42) godziny. Średnie najniższych wartości wynosiły około 11-12 ng/ml po dawce początkowej i 11-16 ng/ml po dawce podtrzymującej 80 mg o stężeniu 20 mg/ml. C_{max} stężenie degareliksu w surowicy zmniejsza się w sposób dwufazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 29 dni dla dawki podtrzymującej. Długi okres półtrwania po podaniu podskórnym jest konsekwencją bardzo powolnego uwalniania degareliksu z dawki zmagazynowanej w miejscu(ach) wstrzyknięcia. Stężenie substancji czynnej w roztworze do wstrzykiwań ma wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego. A zatem C_{max} i biodostępność mają tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększającym się stężeniem dawki, podczas gdy okres półtrwania jest zwiększony. Z tego powodu nie należy stosować innych stężeń dawki niż zalecane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych dorosłych mężczyzn wynosi około 1 l/kg. Wiązanie z białkami osocza szacowane jest na około 90%.

Metabolizm

Degareliks podlega procesowi zwykłej degradacji białkowej podczas przejścia przez układ wątrobowo-żółciowy i jest wydalany głównie w postaci fragmentów peptydów z kałem. Po podaniu podskórnym nie wykryto w próbkach osocza żadnych istotnych metabolitów. Badania *in vitro* wykazały, że degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450.

Eliminacja

U zdrowych mężczyzn około 20-30% pojedynczej, podanej dożylnie dawki wydalone jest z moczem, co wskazuje, że 70-80% jest wydalone przez układ wątrobowo-żółciowy. Klirens degareliksu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach (0,864-49,4 μ g/kg mc.) zdrowym dorosłym mężczyznom, wynosił 35-50 ml/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tylko około 20-30% podanej dawki degareliksu jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych z badania potwierdzającego III fazy wykazała, że klirens degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszony o około 23% i dlatego u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się modyfikacji dawki. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono oznak zwiększonego narażenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały, że degareliks wywołuje niepłodność u samców. Jest to spowodowane działaniem farmakologicznym i działanie to jest odwracalne.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u samic wykazały spodziewany wpływ degareliksu, wynikający z jego właściwości farmakologicznych. Powodował on zależne od dawki wydłużenie czasu do krycia i zajścia w ciążę, zmniejszoną liczbę ciałek żółtych oraz zwiększoną liczbę zarodków utraconych przed implantacją i po, poronień, wczesnie obumarłych płodów, przedwczesnych porodów, a także wydłużenie czasu trwania porodu.

Badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka. Badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły oznak wydłużenia odcinka QT.

W badaniach dotyczących ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u szczurów i małp nie stwierdzono występowania toksyczności narządowej po podskórnym podaniu degareliksu. Związane z lekiem miejscowe podrażnienie było odnotowywane u zwierząt, gdy degareliks podawany był podskórnym w dużych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozpuszczeniu

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 4 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowo-plastikowym kapslem, zawierająca 80 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Korpus ampułkostrzykawki ze szkła typu I z końcówką typu Luer i osłoną końcówki, tłoczkiem z gumy bromobutyłowej i powłoką fluoropolimerową, zawierający 4,2 ml rozpuszczalnika.

Blokada.

Trzon tłoczka.

Nasadka na fiolkę.

Sterylna igła do wstrzyknięć podskórnych (do jednorazowego użytku (25 G 0,50 × 25 mm)).

Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka z neutralnego szkła borokrzemowego z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowo-plastikowym kapslem, zawierająca 120 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Korpus ampułkostrzykawki ze szkła typu I z końcówką typu Luer i osłoną końcówki, tłoczkiem z gumy bromobutyłowej i powłoką fluoropolimerową, zawierający 3 ml rozpuszczalnika.

Trzon tłoczka.

Nasadka na fiolkę.

Sterylna igła do wstrzyknięć podskórnych (do jednorazowego użytku (25 G 0,50 × 25 mm)).

Wielkości opakowań

Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 1 zestawem zawierające 1 fiolkę (z proszkiem), 1 ampułkostrzykawkę (z rozpuszczalnikiem), 1 trzon tłoczka, 1 nasadkę na fiolkę i 1 igłę.

Opakowanie z 3 zestawami zawierające 3 fiołki (z proszkiem), 3 ampułkostrzykawki (z rozpuszczalnikiem), 3 trzony tłoczka, 3 nasadki na fiolkę i 3 igły).

Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 2 zestawami zawierające 2 fiołki (z proszkiem), 2 ampułkostrzykawki (z rozpuszczalnikiem), 2 trzony tłoczka, 2 nasadki na fiolkę i 2 igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

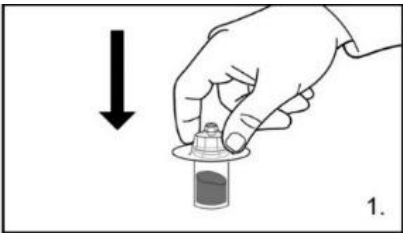
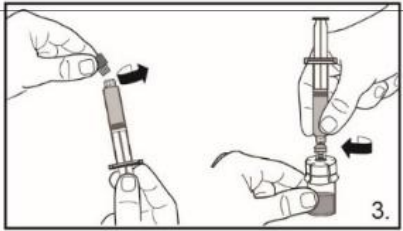
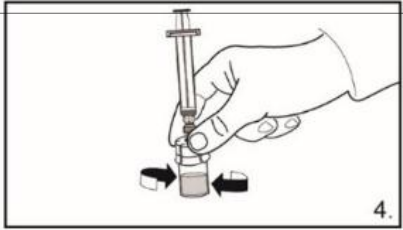
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

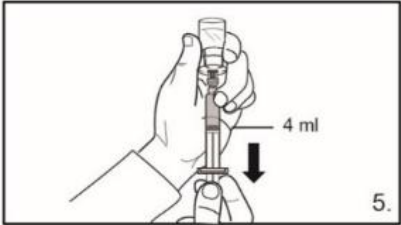
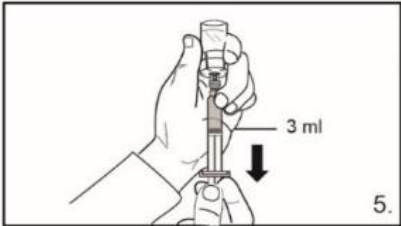
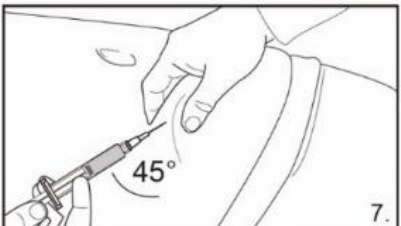
Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczącej rozpuszczania.

Podawanie innych stężeń nie jest zalecane, ponieważ stężenie ma wpływ na tworzenie się postaci żelu o przedłużonym uwalnianiu. Otrzymany roztwór powinien być klarownym płynem bez nierozpuszczonych cząstek.

UWAGA: NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem i jedną ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego.

	1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiolkę. Zamocować nasadkę na fiolce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kołec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.
2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.	
	3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiolki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem.
	4. Nie odłączając strzykawki od fiolki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiolki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiolkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany. Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.

 	5. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań. Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza. <u>Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: pobrać do kreski wskazującej 4 ml.</u> <u>Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: pobrać do kreski wskazującej 3 ml.</u>
	6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego. 7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i wkluć igłę głęboko pod kątem nie mniejszym niż 45 stopni. <u>Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</u> Wstrzyknąć powoli 4 ml produktu Degarelix Accord 80 mg, natychmiast po rozpuszczeniu. <u>Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:</u> Wstrzyknąć powoli 3 ml produktu Degarelix Accord 120 mg, natychmiast po rozpuszczeniu.
8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber. Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę). <u>9. Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</u> Powtórzyć procedurę rozpuszczania dla drugiej dawki. Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i wstrzyknąć 3 ml.	

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 października 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dołączona do opakowania wyrobu medycznego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE produktu Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Degarelix Accord 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
degareliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera octan degareliksu w ilości odpowiadającej 80 mg degareliksu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 20 mg degareliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 1 zestawem zawierające

1 fiolka z 80 mg degareliksu (proszek)
1 ampułkostrzykawka z 4,2 ml rozpuszczalnika
1 trzon tłoczka
1 nasadka na fiolkę
1 igła do wstrzykiwań

Opakowanie z 3 zestawami zawierające

3 fiołki z 80 mg degareliksu (proszek)
3 ampułkostrzykawki z 4,2 ml rozpuszczalnika
3 trzony tłoczka
3 nasadki na fiolkę
3 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie podanie podskórne.
Nie potrząsać fiolką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1753/001-002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA produktu Degarelix Accord 80 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Degarelix Accord 80 mg proszek do wstrzykiwań
degareliks
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA NA ROZPUSZCZALNIK 4,2 ml wody do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Degarelix Accord

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE produktu Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Degarelix Accord 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
degareliks

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera octan degareliksu w ilości odpowiadającej 120 mg degareliksu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 40 mg degareliksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie z 2 zestawami zawierające

2 fiolki z 120 mg degareliksu (proszek)

2 ampułkostrzykawki z 3 ml rozpuszczalnika

2 trzony tłoczka

2 nasadki na fiolki

2 igły do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Wyłącznie podanie podskórne

Nie wstrząsać fiolek

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1753/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA produktu Degarelix Accord 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Degarelix Accord 120 mg proszek do wstrzykiwań
degareliks
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKA NA ROZPUSZCZALNIK 3 ml wody do wstrzykiwań

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Degarelix Accord

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Degarelix Accord, 80 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań degareliks

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Degarelix Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Degarelix Accord
3. Jak stosować Degarelix Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Degarelix Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Degarelix Accord i w jakim celu się go stosuje

Degarelix Accord zawiera degareliks.

Degareliks jest syntetycznym blokerem hormonu, stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz w leczeniu raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka przed radioterapią i w połączeniu z radioterapią u dorosłych mężczyzn. Degareliks działa podobnie jak naturalny hormon (hormon uwalniający gonadotropiny, GnRH) i bezpośrednio blokuje jego działanie. Działając w ten sposób degareliks natychmiast zmniejsza stężenie męskiego hormonu, testosteronu, który pobudza rozwój raka gruczołu krokowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Degarelix Accord

Kiedy nie stosować leku Degarelix Accord

- Jeśli pacjent ma uczulenie na degareliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub stosuje on leki do leczenia zaburzeń rytmu serca; ryzyko zaburzeń rytmu serca może być zwiększone podczas stosowania leku Degarelix Accord,
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca; może dojść do wystąpienia lub nasilenia cukrzycy; jeśli pacjent choruje na cukrzycę, to może być konieczne częstsze oznaczanie stężenia glukozy we krwi,
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby; może zachodzić potrzeba kontrolowania czynności wątroby,
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek; stosowanie leku Degarelix Accord nie było badane u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek,
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza lub jakiegokolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości; zmniejszone stężenie testosteronu może powodować zmniejszenie zawartości wapnia w kościach (ścięczenie kości),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka nadwrażliwość; stosowanie leku Degarelix Accord nie było badane u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

Degarelix Accord a inne leki

Degarelix Accord może kolidować z niektórymi lekami stosowanymi do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dizopiramid, amiodaron i sotalol) lub innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca [np. metadon (stosowany do zmniejszania bólu i jako element detoksykacji narkotykowej), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne].

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Te działania mogą być spowodowane leczeniem lub mogą wynikać z choroby podstawowej.

3. Jak stosować Degarelix Accord

Ten lek jest zazwyczaj wstrzykiwany przez pielęgniarkę lub lekarza.

Zalecana dawka początkowa, to dwa następujące po sobie wstrzyknięcia po 120 mg. Następnie, raz w miesiącu podaje się wstrzyknięcia po 80 mg. Wstrzyknięty płyn przyjmuje postać żelu, z którego degarelix uwalniany jest przez okres jednego miesiąca.

Degarelix Accord można wstrzykiwać WYŁĄCZNIE pod skórę (podskórnie). Leku Degarelix Accord NIE NALEŻY podawać do naczyń krwionośnych (dożylnie). Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do żyły. Miejsca wstrzyknięcia w okolicy brzucha będą się różnić.

Pominięcie zastosowania leku Degarelix Accord

Jeśli pacjent uważa, że comiesięczna dawka leku Degarelix Accord została pominięta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo ciężkie reakcje alergiczne na ten lek są rzadkie. Należy natychmiast zgłosić się po poradę medyczną, jeśli wystąpi wysypka, swędzenie, spłycenie oddechu lub trudność z oddychaniem; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Uderzenia gorąca, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występują najczęściej po podaniu dawki początkowej i niezbyt często po podaniu dawki podtrzymującej.

Często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 100 pacjentów)

- obrzęk, guzek i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
- dreszcze, gorączka lub objawy grypopodobne po wstrzyknięciu
- problemy z zasypianiem, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, ból głowy
- zwiększona masa ciała, nudności, biegunka, zwiększone stężenie niektórych enzymów wątrobowych
- nadmierne pocenie się (w tym pocenie nocne), wysypka
- niedokrwistość

- ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia
- zmniejszona wielkość jąder, obrzęk piersi, impotencja

Niezbyt często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- zanik popędu seksualnego, ból jąder, ból w obrębie miednicy, brak wytrysku, podrażnienie narządów płciowych, ból piersi
- depresja, zaburzenia umysłowe
- zaczerwienienie skóry, łysienie, guzki skórne, drętwienie skóry
- reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd
- zmniejszony apetyt, zaparcie, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha i dolegliwości brzuszne, zwiększone stężenie cukru we krwi lub cukrzyca, zwiększone stężenie cholesterolu, zmiany stężenia wapnia we krwi, zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi, zmiany rytmu serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT), uczucie nieprawidłowego bicia serca, duszność, obrzęki obwodowe
- osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów, osteoporoza lub osteopenia, ból w stawie
- częste oddawanie moczu, parcie na mocz (nagła potrzeba oddania moczu), trudne lub bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu
- niewyraźne widzenie
- przykre doznania podczas wstrzykiwania, w tym zmniejszone ciśnienie krwi i zwolniony rytm serca (reakcja wazowagalna)
- złe samopoczucie

Rzadko (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

- gorączka neutropeniczna (bardzo mała liczba białych krwinek w połączeniu z gorączką), udar niedokrwieny serca, niewydolność serca
- niewyjaśniony ból lub skurcze mięśni, tkliwość lub osłabienie. Zaburzenia mięśni mogą być ciężkie, włącznie z rozpadem mięśni prowadzącym do uszkodzenia nerek.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zakażenie, ropień i martwica w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Degarelix Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach, ampułkostrzykawkach i opakowaniu zewnętrznym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze 25°C.

Po rozpuszczeniu

Ten lek jest stabilny przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Z uwagi na ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego, ten lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za używanie tego leku spoczywa na użytkowniku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Degarelix Accord

- Substancją czynną leku jest degareliks. Każda fiolka zawiera 80 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml otrzymanego roztworu zawiera 20 mg degareliksu.
- Pozostały składnik proszku to: mannitol
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Degarelix Accord i co zawiera opakowanie

Degarelix Accord to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały lub w kolorze złamanej bieli. Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym płynem.

Degarelix Accord jest dostępny w 2 wielkościach opakowań.

Opakowanie z 1 zestawem zawierające:

1 fiolkę z proszkiem zawierającym 80 mg degareliksu i 1 ampułkostrzykawkę z 4,2 ml rozpuszczalnika.
1 trzon tłoczka, 1 nasadkę na fiolkę i 1 igłę do wstrzykiwań.

Opakowanie z 3 zestawami zawierające:

3 fiołki z proszkiem zawierającym 80 mg degareliksu i 3 ampułkostrzykawki z 4,2 ml rozpuszczalnika.
3 trzony tłoczka, 3 nasadki na fiolkę i 3 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Lub

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

Lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

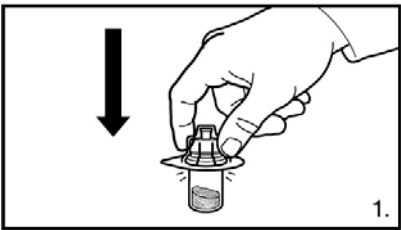
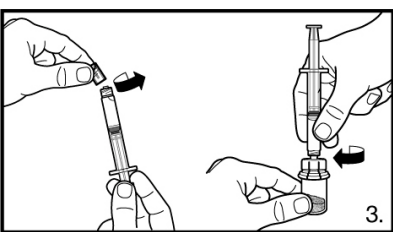
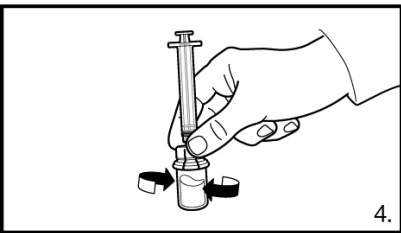
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

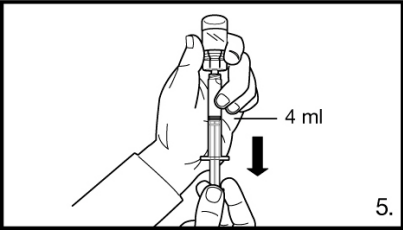
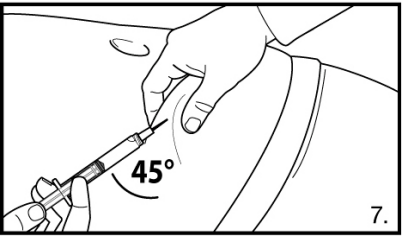
Instrukcja właściwego użycia

UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI**

Opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem i jedną ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego.

 1.	1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiolkę. Zamocować nasadkę na fiolce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kolec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.
2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka.	
 3.	3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiolki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem.
 4.	4. Nie odłączając strzykawki od fiolki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiolki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiolkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany. Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.

	5. Obrócić fiolkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań. Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.
6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.	
	7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i włożyć igłę głęboko pod kątem nie mniejszym niż 45 stopni. Wstrzyknąć powoli 4 ml produktu Degarelix Accord 80 mg, natychmiast po rozpuszczeniu.*
8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber. Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).	

- * Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 2 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Degarelix Accord 120 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań degareliks

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Degarelix Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Degarelix Accord
3. Jak stosować Degarelix Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Degarelix Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Degarelix Accord i w jakim celu się go stosuje

Degarelix Accord zawiera degareliks.

Degareliks jest syntetycznym blokerem hormonu, stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz w leczeniu raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka przed radioterapią i w połączeniu z radioterapią u dorosłych mężczyzn. Degareliks działa podobnie jak naturalny hormon (hormon uwalniający gonadotropiny, GnRH) i bezpośrednio blokuje jego działanie. Działając w ten sposób degareliks natychmiast zmniejsza stężenie męskiego hormonu, testosteronu, który pobudza rozwój raka gruczołu krokowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Degarelix Accord

Kiedy nie stosować leku Degarelix Accord

- Jeśli pacjent ma uczulenie na degareliks lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia sercowo-naczyniowe lub zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub stosuje on leki do leczenia zaburzeń rytmu serca; ryzyko zaburzeń rytmu serca może być zwiększone podczas stosowania leku Degarelix Accord,
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca; może dojść do wystąpienia lub nasilenia cukrzycy; jeśli pacjent choruje na cukrzycę, to może być konieczne częstsze oznaczanie stężenia glukozy we krwi,
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby; może zachodzić potrzeba kontrolowania czynności wątroby,
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek; stosowanie leku Degarelix Accord nie było badane u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek,
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza lub jakikolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości; zmniejszone stężenie testosteronu może powodować zmniejszenie zawartości wapnia w kościach (ścienienie kości),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka nadwrażliwość; stosowanie leku Degarelix Accord nie było badane u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

Degarelix Accord a inne leki

Degarelix Accord może kolidować z niektórymi lekami stosowanymi do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dizopiramid, amiodaron i sotalol) lub innymi lekami, które mogą wpływać na rytm serca [np. metadon (stosowany do zmniejszania bólu i jako element detoksykacji narkotykowej), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne].

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uczucie zmęczenia i zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Te działania mogą być spowodowane leczeniem lub mogą wynikać z choroby podstawowej.

3. Jak stosować Degarelix Accord

Ten lek jest zazwyczaj wstrzykiwany przez pielęgniarkę lub lekarza.

Zalecana dawka początkowa, to dwa następujące po sobie wstrzyknięcia po 120 mg. Następnie, raz w miesiącu podaje się wstrzyknięcia po 80 mg. Wstrzyknięty płyn przyjmuje postać żelu, z którego degarelix uwalniany jest przez okres jednego miesiąca.

Degarelix Accord można wstrzykiwać WYŁĄCZNIE pod skórę (podskórnie). Leku Degarelix Accord NIE NALEŻY podawać do naczyń krwionośnych (dożylnie). Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do żyły. Miejsca wstrzyknięcia w okolicy brzucha będą się różnić.

Pominięcie zastosowania leku Degarelix Accord

Jeśli pacjent uważa, że comiesięczna dawka leku Degarelix Accord została pominięta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo ciężkie reakcje alergiczne na ten lek są rzadkie. Należy natychmiast zgłosić się po poradę medyczną, jeśli wystąpi wysypka, swędzenie, spłycenie oddechu lub trudność z oddychaniem; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Uderzenia gorąca, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występują najczęściej po podaniu dawki początkowej i niezbyt często po podaniu dawki podtrzymującej.

Często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 100 pacjentów)

- obrzęk, guzek i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
- dreszcze, gorączka lub objawy grypopodobne po wstrzyknięciu
- problemy z zasypianiem, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, ból głowy
- zwiększona masa ciała, nudności, biegunka, zwiększone stężenie niektórych enzymów wątrobowych nadmierne pocenie się (w tym pocenie nocne), wysypka
- niedokrwistość

- ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia
- zmniejszona wielkość jąder, obrzęk piersi, impotencja

Niezbyt często (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1 000 pacjentów)

- zanik popędu seksualnego, ból jąder, ból w obrębie miednicy, brak wytrysku, podrażnienie narządów płciowych, ból piersi
- depresja, zaburzenia umysłowe
- zaczerwienienie skóry, łysienie, guzki skórne, drętwienie skóry reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd
- zmniejszony apetyt, zaparcie, wymioty, suchość w ustach, ból brzucha i dolegliwości brzuszne, zwiększone stężenie cukru we krwi lub cukrzyca, zwiększone stężenie cholesterolu, zmiany stężenia wapnia we krwi, zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi, zmiany rytmu serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT), uczucie nieprawidłowego bicia serca, duszność, obrzęki obwodowe
- osłabienie mięśni, skurcze mięśniowe, obrzęk lub sztywność stawów, osteoporoza lub osteopenia, ból w stawie
- częste oddawanie moczu, parcie na mocz (nagła potrzeba oddania moczu), trudne lub bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, zaburzenie czynności nerek, nietrzymanie moczu
- niewyraźne widzenie
- przykre doznania podczas wstrzykiwania, w tym zmniejszone ciśnienie krwi i zwolniony rytm serca (reakcja wazowagalna)
- złe samopoczucie

Rzadko (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

- gorączka neutropeniczna (bardzo mała liczba białych krwinek w połączeniu z gorączką), udar niedokrwieny serca, niewydolność serca
- niewyjaśniony ból lub skurcze mięśni, tkliwość lub osłabienie. Zaburzenia mięśni mogą być ciężkie, włącznie z rozpadem mięśni prowadzącym do uszkodzenia nerek.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- zakażenie, ropień i martwica w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Degarelix Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach, ampułkostrzykawkach i opakowaniu zewnętrznym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po rozpuszczeniu

Ten lek jest stabilny przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Z uwagi na ryzyko zanieczyszczenia bakteryjnego, ten lek należy użyć natychmiast. Jeśli lek nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za używanie tego leku spoczywa na użytkowniku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Degarelix Accord

- Substancją czynną leku jest degarelik. 1 fiolka zawiera 120 mg degareliksu (w postaci octanu). Po rozpuszczeniu 1 ml otrzymanego roztworu zawiera 40 mg degareliksu.
- Pozostały składnik proszku to: mannitol.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Degarelix Accord i co zawiera opakowanie

Degarelix Accord to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały lub w kolorze złamanej bieli. Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym płynem.

Degarelix Accord jest dostępny w 1 rozmiarze opakowania.

Opakowanie z 2 zestawami zawierające:

2 fiolki z proszkiem zawierającym 120 mg degareliksu i 2 ampułkostrzykawkę z 3 ml rozpuszczalnika. 2 trzony tłoczek, 2 nasadki na fiolkę i 2 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie rozmiary opakowania mogą być dopuszczone do obrotu na danym rynku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<https://www.ema.europa.eu/>.

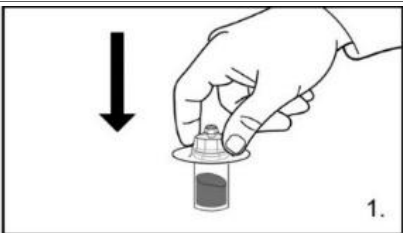
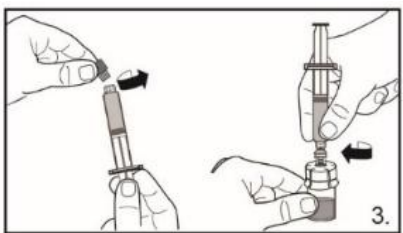
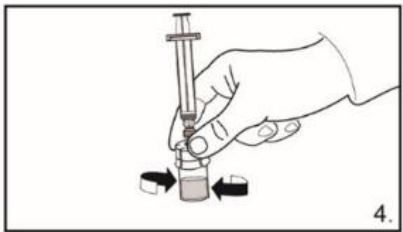
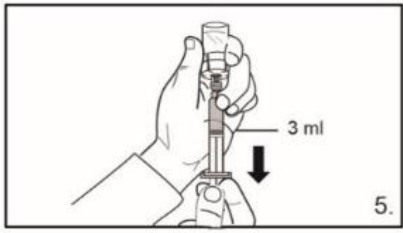
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja właściwego użycia

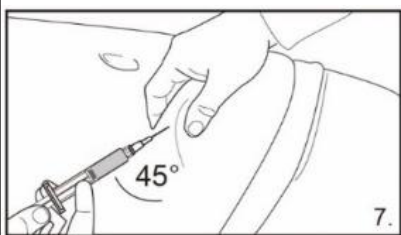
UWAGA:

- **NIE NALEŻY POTRZĄSAĆ FIOLKAMI**

Opakowanie zawiera dwie fiołki z proszkiem i dwie ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikami, z których należy przygotować roztwór do wstrzyknięcia podskórnego. W związku z tym, opisaną poniżej procedurę należy przeprowadzić dwukrotnie.

	1. Usunąć osłonę z opakowania nasadki na fiołkę. Zamocować nasadkę na fiołce z proszkiem poprzez wciśnięcie nasadki w dół aż do momentu, gdy kołec nasadki przebije gumowy korek i nasadka zatrzaśnie się na miejscu.
	2. Przygotować ampułkostrzykawkę poprzez przytwierdzenie trzonu tłoczka. 3. Zdjąć osłonkę z końcówki ampułkostrzykawki. Przyłączyć strzykawkę do fiołki z proszkiem poprzez wkręcenie jej w nasadkę. Wstrzyknąć całość rozpuszczalnika do fiołki z proszkiem.
	4. Nie odłączając strzykawki od fiołki, delikatnie obracać, aż płyn stanie się klarowny bez zawartości nierozpuszczonego proszku i cząstek. Jeśli proszek przywiera do ścianki fiołki nad powierzchnią płynu, można nieco przechylić fiołkę. Unikać potrząsania, aby nie dopuścić do tworzenia się piany. Pierścień małych pęcherzyków powietrza na powierzchni płynu jest dopuszczalny. Procedura rozpuszczania zajmuje zwykle kilka minut, ale w niektórych przypadkach może zająć do 15 minut.
	5. Obrócić fiołkę do góry dnem i pobrać roztwór do wysokości linii oznaczonej na strzykawce do wstrzykiwań. Zawsze należy się upewnić, że pobiera się dokładną objętość i pozbywa się pęcherzyków powietrza.

6. Odłączyć strzykawkę od nasadki fiolki i zamocować na strzykawce igłę do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego.



7. Wykonać głębokie wstrzyknięcie podskórne. Aby to zrobić, należy uchwycić skórę brzucha, unieść tkankę podskórną i wkuć igłę głęboko pod kątem **nie mniejszym niż 45 stopni**.

Wstrzyknąć powoli **3 ml produktu Degarelix Accord 120 mg**, natychmiast po rozpuszczeniu.*

8. Nie należy dokonywać wstrzyknięć w miejscach, które będą narażone na uciskanie, np. w okolicy miejsca przylegania paska lub w pobliżu żeber.

Nie wstrzykiwać bezpośrednio do żyły. Pociągnąć lekko tłok strzykawki, aby sprawdzić, czy nie aspiruje się krwi. Jeśli w strzykawce pojawia się krew, produktu leczniczego nie należy już używać. Należy przerwać procedurę i wyrzucić strzykawkę z igłą (należy przygotować dla pacjenta nową dawkę).

9. Powtórzyć procedurę rozpuszczania z drugą dawką. Wybrać inne miejsce wstrzyknięcia i **wstrzyknąć 3 ml**.

* Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 4 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, jeśli sposób rozpuszczania nie zapobiega ryzyku zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, to odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania w trakcie używania spoczywa na użytkowniku.