

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί με 50 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης που ισοδυναμούν με 446 mg αμπιρατερόνης.

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί με 100 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης που ισοδυναμούν με 446 mg αμπιρατερόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 241 mg λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινωπού-πορτοκαλί έως κιτρινωπού-καφέ χρώματος, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (22 mm x 11 mm), που φέρουν χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «N 50 A» και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί χρώματος, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (22 mm x 11 mm), που φέρουν χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «N 100 A» και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Akeega ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη:

- σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό, ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (mHSPC) και μεταλλάξεις BRCA 1/2 (βλαστικής σειράς και/ή σωματικές).
- για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (mCRPC) και μεταλλάξεις BRCA 1/2 (βλαστικής σειράς και/ή σωματικές), στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Akeega συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στην ιατρική θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Akeega για ενήλικες ασθενείς:

- με mHSPC, η θετική κατάσταση BRCA πρέπει να τεκμηριωθεί με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου ελέγχου (βλ. παράγραφο 5.1).
- με mCRPC, η θετική κατάσταση BRCA πρέπει να τεκμηριωθεί με τη χρήση επικυρωμένης μεθόδου ελέγχου (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Akeega είναι 200 mg/1.000 mg (δύο δισκία των 100 mg νιραπαρίμπης/500 mg οξικής αμπιρατερόνης), ως εφάπαξ ημερήσια δόση την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα (βλ. «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω). Το δισκίο των 50 mg/500 mg είναι διαθέσιμο για τη μείωση της δόσης.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Δοσολογία πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης

Το Akeega χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως για τον mHSPC. Το Akeega χρησιμοποιείται με 10 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως για τον mCRPC.

Διάρκεια θεραπείας

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλείψετε μια δόση είτε του Akeega είτε της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, αυτή θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν κατά την ίδια ημέρα, με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα κατά την επόμενη ημέρα. Δεν πρέπει να ληφθούν επιπλέον δισκία προς αναπλήρωση της δόσης που παραλείφθηκε.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που εμφανίζουν μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 , η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη ιατρική διαχείριση (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Akeega δεν πρέπει να αρχίζει ξανά μέχρις ότου τα συμπτώματα της τοξικότητας να έχουν υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που εμφανίζουν μία $\geq$ Βαθμού 3 ή μη ανεκτή αιματολογική τοξικότητα, η χορήγηση δόσεων του Akeega θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και όχι οριστικά, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υποστηρικτικής αντιμετώπισης. Το Akeega θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν η αιματολογική τοξικότητα δεν έχει επανέλθει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο προσωρινής διακοπής της δόσης.

Οι συστάσεις προσαρμογής της δόσης για τη θρομβοπενία και την ουδετεροπενία αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις προσαρμογής της δόσης για τη θρομβοπενία και την ουδετεροπενία

Βαθμού 1	Καμία μεταβολή, εξετάστε το ενδεχόμενο εβδομαδιαίας παρακολούθησης
Βαθμού 2	Τουλάχιστον εβδομαδιαία παρακολούθηση και εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Akeega μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση. ¹ Ξεκινήστε εκ νέου το Akeega με σύσταση για εβδομαδιαία παρακολούθηση για 28 ημέρες μετά την επανέναρξη της δόσης.
Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε το Akeega και παρακολουθήστε τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση μέχρις ότου τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλα να επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή στα αρχικά επίπεδα. ¹ Κατόπιν ξεκινήστε εκ νέου το Akeega ή, εάν αυτό

	αιτιολογείται, χρησιμοποιήστε δύο δισκία χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg). Συνιστάται η παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος σε εβδομαδιαία βάση για 28 ημέρες μετά την επανέναρξη της δόσης ή την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας (δύο δισκία των 50 mg/500 mg). Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ενότητα «Συνιστώμενη παρακολούθηση» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ηπατική λειτουργία.
Δεύτερη εκδήλωση $\geq$ βαθμού 3	Διακόψτε το Akeega και παρακολουθήστε τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση μέχρις ότου τα αιμοπετάλια και/ή τα ουδετερόφιλα να επανέλθουν σε Βαθμού 1. Η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με δύο δισκία χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg). Συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση για 28 ημέρες μετά την επανέναρξη της θεραπείας με Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας. Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας (δύο δισκία των 50 mg/500 mg), παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ενότητα «Συνιστώμενη παρακολούθηση» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ηπατική λειτουργία. Εάν ο ασθενής λάμβανε ήδη το δισκίο Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg), εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας.
Τρίτη εκδήλωση $\geq$ βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

¹ Κατά τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Akeega, μπορεί να εξετάζεται από τον ιατρό το ενδεχόμενο χορήγησης οξικής αμιπρατερόνης με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και η θεραπεία να δίνεται με σκοπό τη διατήρηση της ημερήσιας δόσης της οξικής αμιπρατερόνης (βλ. συνταγογραφικές πληροφορίες της οξικής αμιπρατερόνης).

Η περαιτέρω χορήγηση δόσεων του Akeega μπορεί να συνεχιστεί μόνο όταν η τοξικότητα λόγω θρομβοπενίας και ουδετεροπενίας έχει βελτιωθεί σε Βαθμού 1 ή έχει υποχωρήσει στην αρχική κατάσταση. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί με τη χαμηλότερη περιεκτικότητα του Akeega 50 mg/500 mg (2 δισκία). Για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.8.

Για αναιμία Βαθμού ≥ 3 , το Akeega θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να παρέχεται υποστηρικτική αντιμετώπιση μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 2 . Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (δύο δισκία των 50 mg/500 mg) εάν επιμένει η αναιμία, βάσει της κλινικής κρίσης. Οι συστάσεις προσαρμογής της δόσης για την αναιμία αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συστάσεις προσαρμογής της δόσης για την αναιμία

Βαθμού 1	Καμία μεταβολή, εξετάστε το ενδεχόμενο εβδομαδιαίας παρακολούθησης.
Βαθμού 2	Τουλάχιστον εβδομαδιαία παρακολούθηση για 28 ημέρες, εάν η αναιμία κατά την έναρξη ήταν Βαθμού ≤ 1 .
Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε το Akeega¹ και παρέχετε υποστηρικτική αντιμετώπιση με παρακολούθηση σε τουλάχιστον εβδομαδιαία βάση μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 2. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης [δύο δισκία χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg)] εάν επιμένει η αναιμία, βάσει της κλινικής κρίσης. Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ενότητα «Συνιστώμενη παρακολούθηση» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ηπατική λειτουργία.

Δεύτερη εκδήλωση ≥ Βαθμού 3	Διακόψτε το Akeega, παρέχετε υποστηρικτική αντιμετώπιση και παρακολουθείτε τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 2. Η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με δύο δισκία χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg). Συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση για 28 ημέρες μετά την επανέναρξη της θεραπείας με Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας. Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ενότητα «Συνιστώμενη παρακολούθηση» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ηπατική λειτουργία. Εάν ο ασθενής λάμβανε ήδη το δισκίο Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας (50 mg/500 mg), εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας.
Τρίτη εκδήλωση ≥ Βαθμού 3	Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας με Akeega βάσει της κλινικής κρίσης.

¹ Κατά τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Akeega, μπορεί να εξετάζεται από τον ιατρό το ενδεχόμενο χορήγησης οξικής αμπιρατερόνης με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και η θεραπεία να δίνεται με σκοπό τη διατήρηση της ημερήσιας δόσης της οξικής αμπιρατερόνης (βλ. συνταγογραφικές πληροφορίες της οξικής αμπιρατερόνης).

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα ≥ Βαθμού 3 (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] πάνω από πέντε φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]), η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Επαναθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα και με μειωμένο επίπεδο δόσης, με ένα κανονικής περιεκτικότητας δισκίο Akeega (ισοδύναμο με 100 mg νιραπαρίμπης/500 mg οξικής αμπιρατερόνης). Για ασθενείς που υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία, οι τρικομινάσες ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται κατ' ελάχιστον κάθε δύο εβδομάδες επί τρεις μήνες και κατόπιν σε μηνιαία βάση. Εάν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα με τη μειωμένη δόση των 100 mg/500 mg ημερησίως (1 δισκίο), η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν βαριά ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) ενώ λαμβάνουν Akeega, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Διακόψτε οριστικά το Akeega για τους ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα αύξηση της ALT άνω του $3 \times \text{ULN}$ και της ολικής χολερυθρίνης άνω του $2 \times \text{ULN}$, επί απουσίας απόφραξης των χοληφόρων ή άλλων αιτιών που ευθύνονται για την ταυτόχρονη αύξηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενη παρακολούθηση

Θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρες αιμοδιάγραμμα πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε εβδομαδιαία βάση για τον πρώτο μήνα, κάθε δύο εβδομάδες για τους επόμενους δύο μήνες, και να ακολουθεί μηνιαία παρακολούθηση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα για την υπόλοιπη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να παρακολουθούνται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές όλων των αιματολογικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι αμινοτρανσφεράσες ορού και η ολική χολερυθρίνη θα πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας, κατόπιν σε μηνιαία βάση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα για όσο διαρκεί η θεραπεία. Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας του Akeega (δύο δισκία των 50 mg/500 mg) μετά την προσωρινή διακοπή της δόσης, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες για έξι εβδομάδες λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη (βλ. παράγραφο 5.2), πριν την επανέναρξη της τακτικής παρακολούθησης. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα για όσο διαρκεί η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να γίνεται σε εβδομαδιαία βάση για τους πρώτους δύο μήνες, σε μηνιαία βάση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα για όσο διαρκεί η θεραπεία.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία ή σε εκείνους που εμφανίζουν υποκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Akeega, εξετάστε το ενδεχόμενο διατήρησης των επιπέδων καλίου του ασθενούς στα $\geq 4,0$ mM.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας A κατά Child-Pugh). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων του Akeega όταν χορηγούνται σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας B ή C κατά Child-Pugh). Δεν μπορεί να προβλεφθεί η προσαρμογή της δόσης. Η χρήση του Akeega θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Akeega αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο θα πρέπει να διενεργείται στενή παρακολούθηση των συμβάντων ασφάλειας στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του ενδεχόμενου αυξημένης έκθεσης στη νιραπαρίμπη. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Akeega σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Το Akeega μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία μόνο εάν το όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο, και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά όσον αφορά στη νεφρική λειτουργία και την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Akeega στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Akeega προορίζεται για χρήση από στόματος.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται ως εφάπαξ δόση, μία φορά την ημέρα. Το Akeega θα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από ένα γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Για βέλτιστη απορρόφηση, τα δισκία του Akeega πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, δεν πρέπει να σπάζονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του προϊόντος

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να φορούν γάντια όταν χειρίζονται τα δισκία (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορίας C κατά Child-Pugh (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)].

Το Akeega συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με θεραπεία με Ra-223.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Akeega (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται η διενέργεια πλήρους αιμοδιαγράμματος σε εβδομαδιαία βάση για τον πρώτο μήνα, κάθε δύο εβδομάδες για τους επόμενους δύο μήνες, και να ακολουθεί μηνιαία παρακολούθηση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δεύτερο μήνα για την υπόλοιπη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να παρακολουθούνται οι κλινικά σημαντικές μεταβολές όλων των αιματολογικών παραμέτρων ενόσω ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση τις εργαστηριακές τιμές μεμονωμένων ασθενών, μπορεί να αιτιολογείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και για τον δεύτερο μήνα.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει βαριάς μορφής εμμένουσα αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης παγκυτταροπενίας, η οποία δεν έχει αποδράμει εντός 28 ημερών μετά την προσωρινή διακοπή, το Akeega θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τους αριθμούς των αιμοπεταλίων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν Akeega (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας του Akeega (δύο δισκία των 50 mg/500 mg) μετά την προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες για έξι εβδομάδες λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη (βλ. παράγραφο 5.2), πριν την επανέναρξη της τακτικής παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Το Akeega μπορεί να προκαλέσει υπέρταση και προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Akeega. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση για δύο μήνες, έπειτα να παρακολουθείται σε μηνιαία βάση για τον πρώτο χρόνο και κατόπιν κάθε δεύτερο μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Akeega.

Υποκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών & καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών

Το Akeega μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλ. παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλ. παράγραφο 5.1). Η συγχρόνηση ενός κορτικοστεροειδούς καταστέλλει την ώση της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), έχοντας ως αποτέλεσμα μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων οι υποκείμενες ιατρικές παθήσεις μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά από την υποκαλιαιμία (π.χ. σε όσους βρίσκονται υπό αγωγή με καρδιακές γλυκοσίδες) ή την κατακράτηση υγρών (π.χ. σε όσους έχουν καρδιακή ανεπάρκεια, βαριάς μορφής ή ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κοιλιακή αρρυθμία, καθώς και στους ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία). Παράταση διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν υποκαλιαιμία σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Akeega. Η υποκαλιαιμία και η κατακράτηση υγρών θα πρέπει να διορθώνονται και να ελέγχονται.

Πριν από τη χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ., ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιακά συμβάντα όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια), θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιείται η καρδιακή λειτουργία. Η κατακράτηση υγρών (αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα) και τα άλλα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε δύο εβδομάδες για διάστημα τριών μηνών, και κατόπιν σε μηνιαία βάση, και

να διορθώνονται οι ανωμαλίες. Το Akeega θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Η διαχείριση των παραγόντων καρδιακού κινδύνου (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του διαβήτη) θα πρέπει να βελτιστοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν Akeega και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιοπάθειας.

Η οξική αμπιρατερόνη, ένα συστατικό του Akeega, αυξάνει τα επίπεδα αλατοκορτικοειδών και ενέχει κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων. Η περίσσεια αλατοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών. Η προηγούμενη έκθεση σε ADT καθώς και η προχωρημένη ηλικία αποτελούν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Από τις μελέτες AMPLITUDE και MAGNITUDE αποκλείστηκαν ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία αποδεικνύεται από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά συμβάντα μέσα στους 6 τελευταίους μήνες, βαριάς μορφής ή ασταθή στηθάγχη, ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA ή μέτρηση κλάσματος καρδιακής εξώθησης < 50%. Οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να βελτιστοποιούνται κλινικά και να εφαρμόζεται κατάλληλη διαχείριση των συμπτωμάτων. Εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση του καρδιακού ρυθμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Akeega.

Λοιμώξεις

Τόσο στη μελέτη AMPLITUDE όσο και στη μελέτη MAGNITUDE, βαριές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων COVID-19 με θανατηφόρο έκβαση, εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Akeega.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Βαριές λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν επί απουσίας ουδετεροπενίας και/ή λευκοπενίας.

Πνευμονική εμβολή (ΠΕ)

Τόσο στη μελέτη AMPLITUDE όσο και στη μελέτη MAGNITUDE, περιπτώσεις ΠΕ αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Akeega με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΠΕ ή φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο περαιτέρω εμφάνισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ΠΕ. Εάν εμφανιστούν κλινικά χαρακτηριστικά ΠΕ, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να ακολουθεί κατάλληλη θεραπεία.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή που μπορεί να εκδηλωθεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα που περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI).

Έχουν υπάρξει αναφορές PRES σε ασθενείς που έλαβαν 300 mg νιραπαρίμπης (ένα συστατικό του Akeega) ως μονοθεραπεία στον πληθυσμό καρκίνου των ωοθηκών. Τόσο στη μελέτη AMPLITUDE όσο και στη μελέτη MAGNITUDE, μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν θεραπεία με 200 mg νιραπαρίμπης, δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις PRES.

Σε περίπτωση PRES, η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη ιατρική διαχείριση.

Ηπατοτοξικότητα και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ηπατοτοξικότητα είχε αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος για την οξική αμπιρατερόνη, ένα συστατικό του Akeega. Ο μηχανισμός που προκαλεί την ηπατοτοξικότητα της οξικής αμπιρατερόνης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με μέτρια και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ταξινόμηση κατά NCI) και ασθενείς Κατηγορίας B και C κατά Child-Turcotte-Pugh αποκλείστηκαν από τις μελέτες συνδυασμού του Akeega.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες του Akeega, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας μετριάστηκε με αποκλεισμό των ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή με σημαντικές ανωμαλίες στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (Ολική χολερυθρίνη ορού $> 1,5 \times \text{ULN}$ ή άμεση χολερυθρίνη $> 1 \times \text{ULN}$ και AST ή ALT $> 3 \times \text{ULN}$).

Εκσεσημασμένες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που οδήγησαν σε προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας σημειώθηκαν σε κλινικές μελέτες, αν και δεν ήταν συχνές (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών ορού και της ολικής χολερυθρίνης θα πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κατόπιν σε μηνιαία βάση για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δύο μήνες για όσο διαρκεί η θεραπεία. Κατά την έναρξη της δόσης χαμηλότερης περιεκτικότητας του Akeega (δύο δισκία των 50 mg/500 mg) μετά την προσωρινή διακοπή της δόσης, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες για έξι εβδομάδες λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη (βλ. παράγραφο 5.2), πριν την επανέναρξη της τακτικής παρακολούθησης. Εάν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία τα οποία υποδηλώνουν ηπατοτοξικότητα, οι τρανσαμινάσες ορού θα πρέπει να μετρηθούν αμέσως. Η εμφάνιση αυξημένων αμινοτρανσφερασών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Akeega θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Αν, οποιαδήποτε στιγμή, η ALT ή η AST αυξηθεί πάνω από το 5πλάσιο του ULN, η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται στενά. Επαναθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα και με μειωμένο επίπεδο δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με αυξήσεις της ALT ή της AST $> 20 \times \text{ULN}$. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα αύξηση της ALT $> 3 \times \text{ULN}$ και της ολικής χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$, επί απουσίας απόφραξης των χοληφόρων ή άλλων αιτιών που ευθύνονται για την ταυτόχρονη αύξηση.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν βαριά ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ασθενείς με ενεργή ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Έτσι, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Akeega στον πληθυσμό αυτό.

Μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh ή οποιοδήποτε εκ των AST και TB $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$) έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη και στη νιραπαρίμπη (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων του Akeega όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση του Akeega θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Akeega δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Υπογλυκαιμία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας όταν η οξική αμπιρατερόνη (ένα συστατικό του Akeega) συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη, οι οποίοι λάμβαναν πιογλιταζόνη ή ρεπαγλινίδη (μεταβολίζονται από το CYP2C8) (βλ. παράγραφο 4.5). Επομένως, το σάκχαρο αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με διαβήτη.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ)

ΜΔΣ/ΟΜΛ, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί σε μελέτες στον καρκίνο των ωοθηκών μεταξύ ασθενών, οι οποίες έλαβαν 300 mg νιραπαρίμπης (ένα συστατικό του Akeega).

Τόσο στη μελέτη AMPLITUDE όσο και στη μελέτη MAGNITUDE έχουν αναφερθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν θεραπεία με 200 mg νιραπαρίμπης και 1.000 mg οξικής αμπιρατερόνης συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

Για πιθανολογούμενο ΜΔΣ/ΟΜΛ ή παρατεταμένες αιματολογικές τοξικότητες που δεν έχουν αποδράμει με προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε αιματολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης ΜΔΣ/ΟΜΛ, η θεραπεία με Akeega θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και ο ασθενής θα πρέπει να λάβει κατάλληλη θεραπεία.

Απόσυρση κορτικοστεροειδών και κάλυψη στρεσογόνων καταστάσεων

Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση σε περίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, εάν οι ασθενείς αποσυρθούν από την πρεδνιζόνη ή την πρεδνιζολόνη. Εάν το Akeega συνεχιστεί μετά την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλ. πληροφορίες παραπάνω).

Σε ασθενείς υπό πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη που βιώνουν μια μη συνηθισμένη στρεσογόνο κατάσταση, μπορεί να ενδείκνυται αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών πριν από, κατά τη διάρκεια και μετά τη στρεσογόνο κατάσταση.

Οστική πυκνότητα

Μειωμένη οστική πυκνότητα μπορεί να εμφανιστεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η χρήση οξικής αμπιρατερόνης (ενός συστατικού του Akeega) σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυξήσει αυτή την επίδραση.

Αυξημένα κατάγματα και θνησιμότητα σε συνδυασμό με Διγλωρίδιο του Ραδίου (Ra)-223

Η θεραπεία με Akeega συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό με θεραπεία με Ra-223 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) λόγω αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και μιας τάσης για αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ των ασυμπτωματικών ή ήπια συμπτωματικών ασθενών με καρκίνο του προστάτη, όπως παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με την οξική αμπιρατερόνη, ένα συστατικό του Akeega.

Συνιστάται η επακόλουθη θεραπεία με Ra-223 να μην ξεκινά για τουλάχιστον πέντε ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Akeega σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

Υπεργλυκαιμία

Η χρήση γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να αυξήσει την υπεργλυκαιμία, επομένως θα πρέπει να μετρώνται συχνά τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύς

Δεν έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Akeega. Σε μελέτες μονοθεραπείας με οξική αμπιρατερόνη (ένα συστατικό του Akeega), τα περισσότερα περιστατικά εμφανίστηκαν μέσα στους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας και αποκαταστάθηκαν μετά την απόσυρση της οξικής αμπιρατερόνης. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με μυοπάθεια/ραβδομυόλυση.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη και νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχει διεξαχθεί κλινική μελέτη για την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα με τη χρήση του Akeega. Οι αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί σε μελέτες με τα επιμέρους συστατικά του Akeega (νιραπαρίμπη ή οξική αμπιρατερόνη) καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν με το Akeega.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίμπη ή την οξική αμπιρατερόνη

Επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4

Η αμπιρατερόνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, σε δόση 600 mg ημερησίως για έξι ημέρες, ακολουθούμενη από μια εφάπαξ δόση οξικής αμπιρατερόνης 1.000 mg, η μέση AUC_∞ της αμπιρατερόνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 55%. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοϊνή, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό [St. John's wort ή *Hypericum perforatum*]) θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Akeega, εκτός αν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία ξεχωριστή κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, η συγχρόνηση κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης.

Επιδράσεις της νιραπαρίμπης ή της οξικής αμπιρατερόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP2D6

Η αμπιρατερόνη είναι αναστολέας του CYP2D6. Σε μία κλινική μελέτη για τον καθορισμό των επιδράσεων της οξικής αμπιρατερόνης (με πρεδνιζόνη) σε εφάπαξ δόση του υποστρώματος του CYP2D6 δεξτρομεθορφάνης, η συστηματική έκθεση (AUC) της δεξτρομεθορφάνης ήταν αυξημένη κατά περίπου 2,9 φορές. Η AUC₂₄ για τη δεξτρορφάνη, τον δραστικό μεταβολίτη της δεξτρομεθορφάνης, αυξήθηκε κατά περίπου 33%. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2D6 περιλαμβάνουν την μετοπρολόλη, την προπρανολόλη, τη δεσιπραμίνη, τη βενλαφαξίνη, την αλοπεριδόλη, τη ρισπεριδόνη, την προπαινίνη, τη φλεκαϊνίδη, την κωδεΐνη, την οξυκωδόνη και την τραμαδόλη.

Υποστρώματα του CYP2C8

Η αμπιρατερόνη είναι αναστολέας του CYP2C8. Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή άτομα, η AUC της πιогλιταζόνης, ενός υποστρώματος του CYP2C8, αυξήθηκε κατά 46% και οι AUC για τους δραστικούς μεταβολίτες της πιогλιταζόνης, M-III και M-IV, μειώθηκαν κατά 10% η καθεμία όταν η πιогλιταζόνη χορηγήθηκε μαζί με μια εφάπαξ δόση 1.000 mg οξικής αμπιρατερόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας σχετιζόμενης με κάποιο υπόστρωμα του CYP2C8 με στενό θεραπευτικό δείκτη, εάν αυτό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το Akeega, λόγω της παρουσίας της οξικής αμπιρατερόνης ως συστατικού. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8 είναι, μεταξύ άλλων, η πιогλιταζόνη και η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Το Akeega δεν έχει μελετηθεί μαζί με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Τα δεδομένα για τη νιραπαρίμπη, σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, είναι περιορισμένα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν το Akeega χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ζώντα ή ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Χρήση με προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Akeega με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι σε θέση να επαγάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, όπως κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.λπ.

Χρήση με σπειρονολακτόνη

Η σπειρονολακτόνη προσδένεται στον υποδοχέα ανδρογόνων και ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA). Η χρήση με Akeega δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό αν τα συστατικά του Akeega ή οι μεταβολίτες τους υπάρχουν στο σπέρμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά την τελευταία δόση του Akeega:

- Απαιτείται η χρήση προφυλακτικού, εάν ο ασθενής έρθει σε σεξουαλική επαφή με μια έγκυο γυναίκα.
- Εάν ο ασθενής έρθει σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, απαιτείται η χρήση προφυλακτικού μαζί με μία ακόμα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Το Akeega δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Akeega σε έγκυες γυναίκες. Το Akeega έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο βάσει του μηχανισμού δράσης και των δύο συστατικών του καθώς και ευρημάτων από μελέτες σε ζώα με οξική αμπιρατερόνη. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα με τη νιραπαρίμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Το Akeega δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα με το Akeega. Σε μελέτες σε ζώα, η γονιμότητα των αρσενικών μειώθηκε με τη νιραπαρίμπη ή την οξική αμπιρατερόνη, αλλά οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Akeega έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Akeega μπορεί να εμφανίσουν εξασθένιση, κόπωση, ζάλη ή δυσκολίες στη συγκέντρωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Akeega βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο κλινικές δοκιμές Φάσης 3 με 559 ασθενείς (AMPLITUDE [n=347] και MAGNITUDE κοόρτη 1 [n=212]). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >10% στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP ήταν αναιμία (51,9%), υπέρταση (40,1%), κόπωση (39,7%), μυοσκελετικό άλγος (35,8%), δυσκοιλιότητα (34,7%), ναυτία (28,6%), υποκαλιαμία (22,0%), θρομβοπενία (20,9%), ουδετεροπενία (19,7%), οίδημα (18,1%), λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού

(17,7%), δύσπνοια (16,6%), έμετος (15,7%), μειωμένη όρεξη (15,0%), λευκοπενία (14,5%), έξαψη (14,1%), ζάλη (14,0%), σωματικό βάρος μειωμένο (14,0%), κοιλιακό άλγος (13,4%), υπεργλυκαιμία (13,4%), αϋπνία (13,1%), διάρροια (12,3%), λεμφοπενία (12,2%), κεφαλαλγία (12,0%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (11,8%), λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (11,8%) και βήχας (10,4%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-4 που παρατηρήθηκαν πιο συχνά ήταν αναιμία (29,7%), υπέρταση (22,7%), υποκαλιαιμία (9,3%), ουδετεροπενία (8,4%), θρομβοπενία (7,5%) και λεμφοπενία (5,2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές	λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού ¹ , λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ²
	συχνές	πνευμονία, γαστρεντερική λοίμωξη ³ , σηψαιμία ⁴
	όχι συχνές	δερματική λοίμωξη ⁵ , επιπεφυκίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	όχι συχνές	μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	πολύ συχνές	αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία
	μη γνωστής συχνότητας	παγκυτταροπενία ⁶
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	υπερευαισθησία ⁷
Ενδοκρινικές διαταραχές	μη γνωστής συχνότητας	επινεφριδιακή ανεπάρκεια ⁸
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία
	συχνές	διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων ⁹
Ψυχιατρικές διαταραχές	πολύ συχνές	αϋπνία
	συχνές	κατάθλιψη, άγχος, συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία
	συχνές	λήθαργος, γνωστική διαταραχή, δυσγευσία ¹⁰
	μη γνωστής συχνότητας	σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) ⁶
Καρδιακές διαταραχές	συχνές	καρδιακή ανεπάρκεια ¹¹ , αρρυθμία ¹² , στηθάγχη ¹³ , ταχυκαρδία ¹⁴ , αίσθημα παλμών
	όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου ¹⁵
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές	υπέρταση ¹⁶ , έξαψη
	μη γνωστής συχνότητας	υπερτασική κρίση ⁶
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	πολύ συχνές	δύσπνοια ¹⁷ , βήχας
	συχνές	πνευμονική εμβολή, επίσταξη
	όχι συχνές	πνευμονίτιδα
	μη γνωστής συχνότητας	αλλεργική κυψελιδίτιδα ⁸
Γαστρεντερικές διαταραχές	πολύ συχνές	δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ¹⁸ , διάρροια

	συχνές	γαστρίτιδα, κοιλιακή διάταση, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
Ηπατοχολικές διαταραχές	συχνές	υπερχολερυθριναιμία
	όχι συχνές	ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα ¹⁹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα ²⁰ , κνησμός, αντίδραση λόγω φωτοευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές	μυοσκελετικό άλγος ²¹
	μη γνωστής συχνότητας	ραβδομυόλυση ⁸ , μυοπάθεια ⁸
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	συχνές	αιματοουρία, οξεία νεφρική βλάβη
	όχι συχνές	αιμορραγία της συρήθρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	πολύ συχνές	κόπωση ²² , οίδημα ²³
	συχνές	μη καρδιακό θωρακικό άλγος
	όχι συχνές	θωρακικό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
	συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, AST αυξημένη, ALT αυξημένη
	όχι συχνές	παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές	κατάγματα ²⁴

¹ Συμπεριλαμβάνονται λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, λαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, λαρυγγοφαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού

² Συμπεριλαμβάνεται κυστίτιδα

³ Συμπεριλαμβάνονται γαστρεντερίτιδα, ιογενής γαστροεντερίτιδα, μυκητιασική οισοφαγίτιδα, καντιντιασική οισοφαγίτιδα, στοματοφαρυγγική καντιντίαση

⁴ Συμπεριλαμβάνεται ουροσέψη

⁵ Συμπεριλαμβάνεται στρεπτοκοκκική λοίμωξη

⁶ Δεν παρατηρήθηκε με το Akeega. Αναφέρθηκε με τη μονοθεραπεία με νιραπαρίμπη

⁷ Υπερευαισθησία χωρίς αναφυλαξία παρατηρήθηκε στη μελέτη AMPLITUDE. Δεν αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις στις κλινικές μελέτες του Akeega, αλλά αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία με τη μονοθεραπεία με νιραπαρίμπη

⁸ Δεν παρατηρήθηκε με το Akeega. Αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη μονοθεραπεία με αμπιρατερόνη

⁹ Συμπεριλαμβάνονται υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, δυσλιπιδαιμία

¹⁰ Συμπεριλαμβάνεται διαταραχή γεύσης

¹¹ Συμπεριλαμβάνονται οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική καρδιά, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

¹² Συμπεριλαμβάνονται κολλική μαρμαρυγή, έκτακτες συστολές, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, έκτακτες κοιλιακές συστολές, φλεβοκομβική αρρυθμία

¹³ Συμπεριλαμβάνονται στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

¹⁴ Συμπεριλαμβάνονται φλεβοκομβική ταχυκαρδία, κολλική ταχυκαρδία

¹⁵ Συμπεριλαμβάνεται ισχαιμία του μυοκαρδίου

¹⁶ Συμπεριλαμβάνεται συστολική υπέρταση

¹⁷ Συμπεριλαμβάνεται δύσπνοια στην κόπωση

¹⁸ Συμπεριλαμβάνονται άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας

¹⁹ Συμπεριλαμβάνονται μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οξεία ηπατίτιδα, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, ηπατική κυτταρόλυση, ηπατοτοξικότητα

²⁰ Συμπεριλαμβάνονται ερύθημα, δερματίτιδα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός, εξάνθημα

²¹ Συμπεριλαμβάνονται αρθραλγία, πόνος σε ράχη, μυαλγία, μυοσκελετική δυσφορία

²² Συμπεριλαμβάνεται εξασθένιση

²³ Συμπεριλαμβάνονται περιφερικό οίδημα, διόγκωση, οίδημα προσώπου, περιφερική διόγκωση, διόγκωση προσώπου

²⁴ Συμπεριλαμβάνονται οστεοπόρωση, κατάγμα πλευράς, κατάγμα του αυχένα του μηριαίου οστού, κατάγμα του μηριαίου οστού, κατάγμα ποδοκνημικής, κατάγμα βραχιονίου οστού, κατάγμα περόνης, κατάγμα κάτω άκρου, κατάγμα του στέρνου, κατάγμα καταπόνησης, κατάγμα άνω άκρου, κατάγμα κοτύλης, κατάγμα της κερκίδας, κατάγμα θωρακικού σπονδύλου, κατάγμα της κνήμης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 με 559 ασθενείς (AMPLITUDE [n=347] και MAGNITUDE κοόρτη 1 [n=212]).

Αιματολογικές τοξικότητες

Αιματολογικές τοξικότητες (αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία) συμπεριλαμβανομένων εργαστηριακών ευρημάτων είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να αποδοθούν στη νιραπαρίμπη (ένα συστατικό του Akeega). Οι τοξικότητες αυτές γενικά εμφανίστηκαν μέσα στους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας, με την επίπτωση να μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου.

Στις μελέτες MAGNITUDE και AMPLITUDE, οι ακόλουθες αιματολογικές παράμετροι ήταν κριτήρια ένταξης: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 1.500 κύτταρα/μλ, αιμοπετάλια ≥ 100.000 κύτταρα/μλ και αιμοσφαιρίνη ≥ 9 g/dl. Η διαχείριση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναιμία

Η αναιμία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (51,9%) και το συμβάν Βαθμού 3-4 που παρατηρήθηκε πιο συχνά (29,7%). Αναιμία εμφανίστηκε νωρίς στην πορεία της θεραπείας (διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ίσος με 64,5 ημέρες). Προσωρινές διακοπές της δόσης σημειώθηκαν στο 26,1% και μειώσεις της δόσης στο 13,6% των ασθενών. Η διαχείριση της αναιμίας έγινε με τουλάχιστον μία μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων στο 25,9% των ασθενών. Οριστική διακοπή σημειώθηκε στο 2,5% των ασθενών.

Θρομβοπενία

Θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 20,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, ενώ το 7,5% των ασθενών παρουσίασε θρομβοπενία Βαθμού 3-4. Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση έως την πρώτη έναρξη ήταν 56 ημέρες. Η διαχείριση της θρομβοπενίας έγινε με τροποποίηση της δόσης (προσωρινή διακοπή 9,5% και μείωση στο 1,6 %) και μετάγγιση αιμοπεταλίων (2,1%) κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2). Οριστική διακοπή σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών. Θρομβοπενία και μη απειλητικά για τη ζωή αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στο 2,3% των ασθενών.

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών, ενώ ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση έως την πρώτη αναφορά ουδετεροπενίας ήταν 58 ημέρες. Η ουδετεροπενία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας στο 8,9% των ασθενών και σε μείωση της δόσης στο 1,3%. Οριστική διακοπή σημειώθηκε στο 0,4% των ασθενών. Ουδετεροπενία και λοίμωξη αναφέρθηκαν στο 2,5% των ασθενών.

Υπέρταση

Η υπέρταση είναι ανεπιθύμητη ενέργεια και των δύο συστατικών του Akeega και ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση (εμμένουσα συστολική αρτηριακή πίεση [ΑΠ] ≥ 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 100 mmHg) αποκλείστηκαν από όλες τις μελέτες συνδυασμού.

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 40,6% των ασθενών, εκ των οποίων το 22,9% είχε Βαθμού ≥ 3 . Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της υπέρτασης ήταν 70 ημέρες. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε με συμπληρωματικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να τίθεται υπό έλεγχο πριν από την έναρξη του Akeega και να παρακολουθείται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακά συμβάντα

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων καρδιακής διαταραχής (όλων των βαθμών) που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία ήταν παρόμοια στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP, με εξαίρεση την κατηγορία της αρρυθμίας, όπου ανεπιθύμητα συμβάντα παρατηρήθηκαν στο 17,2% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη

συν AAP και στο 7,9 % των ασθενών στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP (βλ. παράγραφο 4.4). Η υψηλότερη συχνότητα των αρρυθμιών οφειλόταν σε μεγάλο βαθμό σε χαμηλού βαθμού συμβάντα αισθήματος παλμών, ταχυκαρδιών και κολλικών αρρυθμιών. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των συμβάντων αρρυθμιών ήταν 150,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και 233,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP. Τα συμβάντα αρρυθμίας απέδραμαν στο 70,8% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και στο 72,7% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP.

Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (ομαδοποιημένος όρος) ήταν 4,7% στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP έναντι 1,8% στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 359,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και 165,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP. Τα συμβάντα καρδιακής ανεπάρκειας απέδραμαν στο 42,3% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και στο 40% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP.

Η επίπτωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου (ομαδοποιημένος όρος) ήταν 5,4% στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP έναντι 5,0% στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια περιλάμβανε στηθάγχη, στεφανιαία νόσο ή στένωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εργαστηριακές ανωμαλίες (όπως αυξημένη τροπονίνη) και μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος που συνάδουν με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ισχαιμικής καρδιοπάθειας ήταν 237,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και 322,5 ημέρες στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP. Τα συμβάντα ισχαιμικής καρδιοπάθειας απέδραμαν στο 73,3% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και στο 67,9% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP.

Ηπατοτοξικότητα

Η συνολική επίπτωση της ηπατοτοξικότητας ήταν παρόμοια για το σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP (13,6%) και το σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP (17,5%) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η πλειοψηφία αυτών των συμβάντων ήταν χαμηλού βαθμού αυξήσεις αμινοτρανσφερασών. Συμβάντα Βαθμού 3 εμφανίστηκαν στο 2,0% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP, και υπήρχε ένας (0,2%) ασθενής με συμβάν Βαθμού 4 και ένας (0,2%) ασθενής με συμβάν Βαθμού 5. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ) ήταν 0,7%. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ηπατοτοξικότητας ήταν 43 ημέρες. Η διαχείριση της ηπατοτοξικότητας έγινε με προσωρινές διακοπές της δόσης στο 2,0% και με μείωση της δόσης στο 0,7% των ασθενών. Οριστική διακοπή σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Akeega. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να αντιμετωπίζουν τους ασθενείς συμπτωματικά, κάτι που περιλαμβάνει παρακολούθηση για αρρυθμίες, υποκαλιαιμία και σημεία και συμπτώματα κατακράτησης υγρών. Θα πρέπει επίσης να αξιολογείται η ηπατική λειτουργία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XK52

Μηχανισμός δράσης

Το Akeega είναι ένας συνδυασμός νιραπαρίμπης, ενός αναστολέα της πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης) (PARP), και οξικής αμπιρατερόνης (ένα προφάρμακο της αμπιρατερόνης), ενός αναστολέα του CYP17 που στοχεύει δύο ογκογονικές εξαρτήσεις σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη και μεταλλάξεις γονιδίων HRR.

Νιραπαρίμπη

Η νιραπαρίμπη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων πολυμεράση της πολυ(ADP-ριβόζης) (PARP), PARP-1 και PARP-2, τα οποία διαδραματίζουν ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η επαγόμενη από τη νιραπαρίμπη κυτταροτοξικότητα μπορεί να περιλαμβάνει αναστολή της ενζυμικής δράσης των PARP και αυξημένο σχηματισμό συμπλόκων PARP-DNA, με αποτέλεσμα βλάβη στο DNA, απόπτωση και κυτταρικό θάνατο.

Οξική αμπιρατερόνη

Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται *in vivo* σε αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων. Ειδικότερα, η αμπιρατερόνη αναστέλλει εκλεκτικά το ένζυμο 17α-υδροξυλάση/C17,20-λυάση (CYP17). Το ένζυμο αυτό εκφράζεται και είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων στους καρκινικούς ιστούς των όρχεων, των επινεφριδίων και του προστάτη. Το CYP17 καταλύει τη μετατροπή της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης σε πρόδρομες ενώσεις της τεστοστερόνης, δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και ανδροστενεδιόνη, αντίστοιχα, με 17α-υδροξυλίωση και διάσπαση του δεσμού C17,20. Η αναστολή του CYP17 οδηγεί επίσης σε αυξημένη παραγωγή αλατοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ανδρογονοευαίσθητο καρκίνωμα του προστάτη ανταποκρίνεται σε θεραπεία η οποία μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων. Οι θεραπείες στέρησης ανδρογόνων, όπως η θεραπεία με ανάλογα της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH) ή η ορχεκτομή, μειώνουν την παραγωγή των ανδρογόνων στους όρχεις, αλλά δεν επηρεάζουν την παραγωγή των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια ή στον όγκο. Η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη ορού σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (με εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους ανάλυσης) όταν χορηγείται μαζί με ανάλογα της LHRH (ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οξική αμπιρατερόνη

Η αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη και άλλα ανδρογόνα στον ορό σε επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα που επιτυγχάνονται με τη χρήση ανάλογων LHRH σε μονοθεραπεία ή με ορχεκτομή. Αυτό είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του ενζύμου CYP17, το οποίο απαιτείται για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Akeega τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες Φάσης 3: σε ασθενείς με mHSPC, AMPLITUDE (Μελέτη 67652000PCR3002) και σε ασθενείς με mCRPC, MAGNITUDE (Μελέτη 64091742PCR3001).

Θεραπεία ασθενών με mHSPC με μεταλλάξεις BRCA 1/2

Η AMPLITUDE είναι μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη που αξιολόγησε τη θεραπεία με τον συνδυασμό νιραπαρίμπης (200 mg) και οξικής αμπιρατερόνης (1.000 mg) συν πρεδνιζόνη (5 mg) ημερησίως έναντι του πρότυπου φροντίδας με AAP σε 696 ασθενείς με mHSPC και επιλεγμένες γονιδιακές μεταβολές HRR. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν είτε νιραπαρίμπη συν AAP (N=348) είτε εικονικό φάρμακο

συν AAP (N=348) από στόματος ημερησίως. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τη γονιδιακή μεταβολή HRR (BRCA2 έναντι CDK12 έναντι όλων των άλλων παθογόνων μεταβολών), την προηγούμενη δοσεταξέλη για τον mHSPC (ναι ή όχι) και το φορτίο της νόσου κατά τη διαλογή (υψηλό έναντι χαμηλού). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή τον θάνατο.

Οι ασθενείς με mHSPC και επιλεγμένες μεταβολές γονιδίου HRR μπορούσαν να έχουν λάβει στο παρελθόν ≤ 6 κύκλους δοσεταξέλης, ≤ 45 ημέρες προηγούμενης AAP, ≤ 6 μήνες ADT και έως 2 εβδομάδες κετοκοναζόλης. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να είχαν λάβει 1 κύκλο ακτινοβολίας και 1 χειρουργική παρέμβαση για τον συμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του προστάτη. Ασθενείς με μικροκυτταρικό ή νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του προστάτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Δείγματα πλάσματος, αίματος και/ή ιστού όγκου όλων των ασθενών εξετάστηκαν με επικυρωμένες μεθόδους αλληλούχισης επόμενης γενιάς για τον προσδιορισμό της κατάστασης των γονιδιακών μεταλλάξεων βλαστικής σειράς και/ή σωματικών του HRR. Εντάχθηκαν 696 ασθενείς με τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μεταλλάξεις (348 έλαβαν Akeega): BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Στη μελέτη εντάχθηκαν 387 συμμετέχοντες με μετάλλαξη BRCA1/2 (191 έλαβαν Akeega). Στη μελέτη εντάχθηκαν επιπλέον 309 ασθενείς με μετάλλαξη μη BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) (157 έλαβαν Akeega). Η βαθμολογία Κατάστασης Απόδοσης σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των Η.Π.Α. (ECOG PS) ήταν 0 στο 68,0% των ασθενών, 1 στο 31,0% των ασθενών και 2 στο 1,0% των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη. Η πλειονότητα των ασθενών είχε υποβληθεί σε θεραπεία στέρησης ανδρογόνων με ένα ανάλογο GnRH (95,3%), και αναφέρθηκε χειρουργικός ευνουχισμός με αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή στο 6,5% των ασθενών. Οι ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή συνέχισαν τη βασική ADT με ένα ανάλογο GnRH.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (rPFS), ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της πρώτης ακτινολογικής εξέλιξης που αξιολογήθηκε από ερευνητή ή έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, όποιο συνέβη πρώτο. Η ακτινολογική εξέλιξη προσδιορίστηκε ως η πρώτη εμφάνιση εξέλιξης της νόσου με βάση σπινθηρογράφημα οστών (σύμφωνα με τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας 3 για τον Καρκίνο του Προστάτη) ή αλλοιώσεις μαλακών μοριών με βάση CT ή MRI (σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1). Ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (TSP) ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τον χρόνο της εξέλιξης των συμπτωμάτων, η οποία περιλάμβανε χρήση ακτινοβολίας εξωτερικής δέσμης για σκελετικά ή πυελικά συμπτώματα, νοσηρά συμβάντα σχετιζόμενα με τον καρκίνο, έναρξη νέας συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας και άλλες παρεμβάσεις σχετιζόμενες με τον καρκίνο. Τα καταληκτικά σημεία ελέγχθηκαν επίσημα με τη σειρά rPFS, TSP και συνολική επιβίωση (OS) και οι έλεγχοι αυτοί ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα.

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στην AMPLITUDE. Συνολικά, η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 67 έτη (εύρος 41-92) και το 20,9% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Στον πληθυσμό της μελέτης, το 69,5% ήταν Λευκοί, το 23,8% ήταν Ασιάτες και το 3,6% ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί. Αναφέρθηκε Ισπανόφωνη ή Λατινοαμερικανική εθνικότητα στο 12% των ασθενών. Κατά τη διάγνωση, η διάμεση τιμή του PSA ήταν 107,00 ug/l (εύρος 0,1-15.900,0) και οι περισσότεροι (82,2%) ασθενείς είχαν βαθμολογία Gleason ≥ 8 . Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 98,2% είχε οστικές μεταστάσεις, το 40,8% είχε μόνο οστικές μεταστάσεις (χωρίς άλλη μεταστατική εστία), το 16,5% είχε σπλαγγχικές μεταστάσεις (μεταστάσεις σε όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες ή τα επινεφρίδια) και το 49,6% είχε μεταστάσεις σε λεμφαδένες. Η πλειονότητα των ασθενών είχε νόσο υψηλού φορτίου (79,1%) και το 20,9% είχε νόσο χαμηλού φορτίου. Προηγούμενη θεραπεία με δοσεταξέλη αναφέρθηκε στο 16,0% των ασθενών. Παράγοντες στόχευσης των οστών (διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη) χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του 24,1% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε νιραπαρίμπη συν AAP και του 23,0% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο συν AAP.

Στον πληθυσμό BRCA, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην rPFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή για τους συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη συν AAP, συγκριτικά με

τους συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν ΑΑΡ. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό BRCA παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την rPFS και την OS που αξιολογήθηκε από ερευνητή στον πληθυσμό BRCA απεικονίζονται στην Εικόνα 1 και 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τον πληθυσμό BRCA της μελέτης AMPLITUDE

Καταληκτικά σημεία	Akeega+P ¹ (N=191)	Εικονικό φάρμακο +AAP ¹ (N=196)
Επιβίωση χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη ²		
Συμβάντα	57 (29,8%)	93 (47,4%)
Διάμεσος (95% CI) χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	M/E (41,20, M/E)	25,99 (22,11, 41,17)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,515 (0,370,0,717)	
p-τιμή	<0,0001	
Χρόνος έως την Εξέλιξη των Συμπτωμάτων ³		
Συμβάντα	31 (16,2%)	66 (33,7%)
Διάμεσος (95% CI) χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	M/E (M/E, M/E)	M/E (39,72, M/E)
Λόγος Κινδύνου (95% CI)	0,444 (0,290,0,681)	
p-τιμή	0,0001	
Συνολική Επιβίωση ⁴		
Συμβάντα	65 (34,0%)	80 (40,8%)
Διάμεσος (95% CI) χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	52,01 (44,98, M/E)	47,61 (39,36, M/E)
Λόγος Κινδύνου (95% CI)	0,799 (0,576,1,109)	

¹ P=πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη

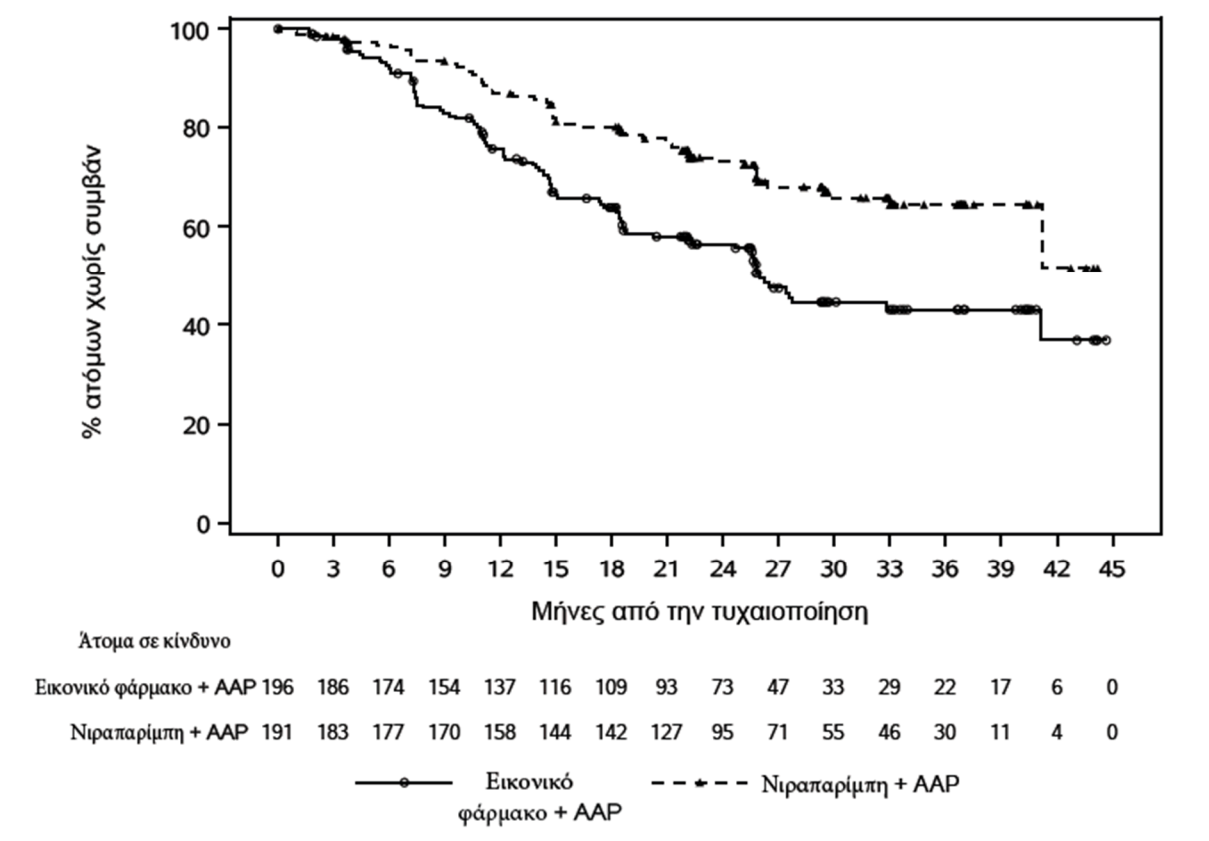
² Κύρια ανάλυση με ημερομηνία αποκοπής των κλινικών δεδομένων στις 07 Ιανουαρίου 2025, με διάμεση παρακολούθηση 30,7 μηνών

³ Πρώτη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία αποκοπής των κλινικών δεδομένων στις 07 Ιανουαρίου 2025, με διάμεση παρακολούθηση 30,7 μηνών

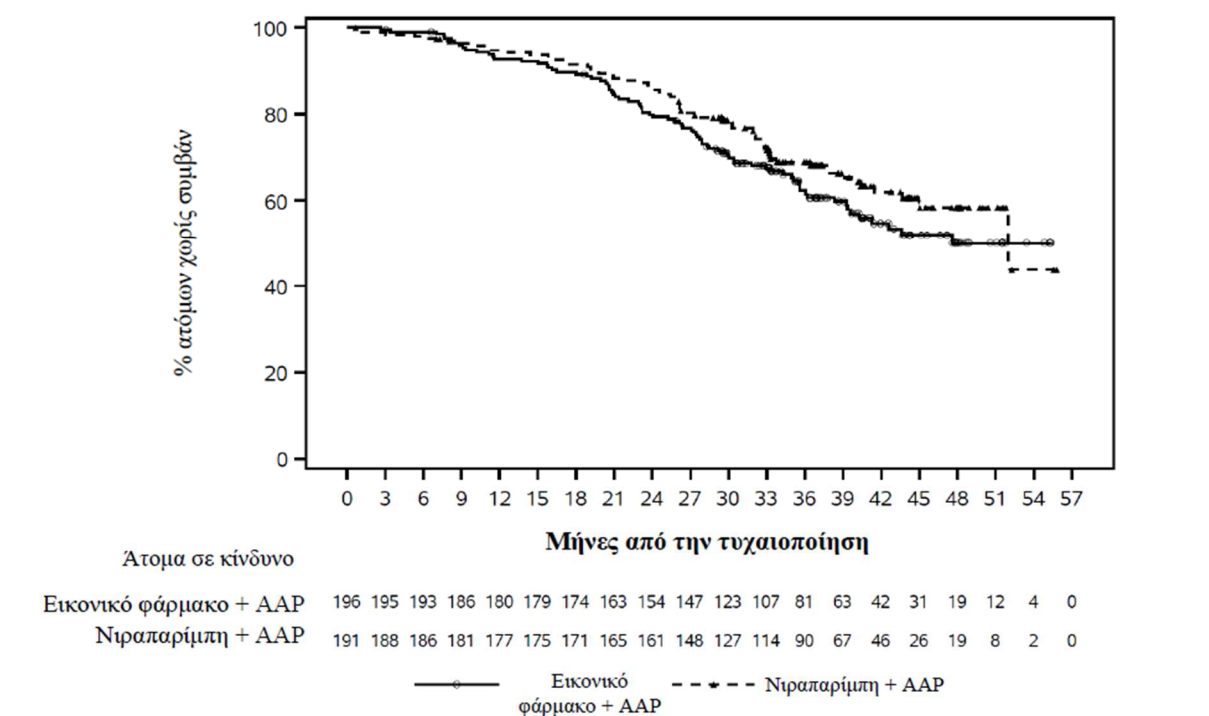
⁴ Δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία αποκοπής των κλινικών δεδομένων στις 03 Οκτωβρίου 2025, με διάμεση παρακολούθηση 40,4 μηνών

M/E = μη εκτιμήσιμο

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της Επιβίωσης χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη της νόσου από Ερευνητή στον πληθυσμό BRCA (AMPLITUDE, κύρια ανάλυση)



Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης στον πληθυσμό BRCA (AMPLITUDE, δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση)



Θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με mCRPC με μεταλλάξεις BRCA 1/2

Η MAGNITUDE ήταν μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη που αξιολόγησε τη θεραπεία με τον συνδυασμό νιραπαρίμπης (200 mg) και οξικής αμπιρατερόνης (1.000 mg) με πρεδνιζόνη (10 mg) ημερησίως έναντι του πρότυπου φροντίδας

με AAP. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην Κοόρτη 1, την οποία αποτελούσαν 423 ασθενείς με mCRPC και επιλεγμένες γονιδιακές μεταλλάξεις HRR, που τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν είτε νιραπαρίμπη συν AAP (N=212) είτε εικονικό φάρμακο συν AAP (N=211) από στόματος ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή τον θάνατο.

Ασθενείς με mCRPC οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία στο πλαίσιο του mCRPC, εξαιρούμενης μιας σύντομης προηγούμενης χορήγησης AAP (διάρκειας έως 4 μηνών) και συνεχιζόμενης ADT, ήταν επιλέξιμοι. Δείγματα πλάσματος, αίματος και/ή ιστού όγκου όλων των ασθενών εξετάστηκαν με επικυρωμένες μεθόδους αλληλούχισης επόμενης γενιάς για τον προσδιορισμό της κατάστασης των γονιδιακών μεταλλάξεων βλαστικής σειράς και/ή σωματικών του HRR. Στη μελέτη εντάχθηκαν 225 συμμετέχοντες με μετάλλαξη BRCA1/2 (113 έλαβαν Akeega). Στη μελέτη εντάχθηκαν επιπλέον 198 ασθενείς με μετάλλαξη μη BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 έλαβαν Akeega).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS) όπως προσδιορίστηκε με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική αξιολόγηση (BICR) με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Απόκρισης Στους Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1 (βλάβες μαλακών μορίων και ιστών) και τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας για τον Καρκίνο του Προστάτη-3 (PCWG-3) (οστικές βλάβες). Ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (TSP), ο χρόνος έως την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (TCC) και η συνολική επιβίωση (OS) συμπεριλήφθηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Στον συνολικό πληθυσμό HRR (All HRR), τα πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας με διάμεση παρακολούθηση 18,6 μηνών έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην rPFS που αξιολογήθηκε με BICR με HR =0,729 (95% CI: 0,556, 0,956, p=0,0217).

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά των BRCA ασθενών που εντάχθηκαν στην Κοορτή 1 της μελέτης MAGNITUDE. Το διάμεσο PSA κατά τη διάγνωση ήταν 41,07 ug/l (εύρος 01-12080). Όλοι οι ασθενείς είχαν βαθμολογία Κατάστασης Απόδοσης σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (ECOG PS) 0 ή 1 κατά την είσοδο στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή συνέχισαν τη βασική θεραπεία στέρησης ανδρογόνων με ένα ανάλογο GnRH.

Πίνακας 5: Σύνοψη των δημογραφικών και των αρχικών χαρακτηριστικών στη μελέτη MAGNITUDE Κοόρτη 1 (BRCA)

	Akeega+P¹ N=113 n (%)	Εικονικό φάρμακο +AAP¹ N=112 n (%)	Σύνολο N=225 n (%)
Ηλικία (έτη)			
< 65	39 (34,5)	37 (33,0)	76 (33,8)
≥ 65-74	44 (38,9)	52 (46,4)	96 (42,7)
≥ 75	30 (26,5)	23 (20,5)	53 (23,6)
Διάμεση τιμή	67,0	68,0	68,0
Εύρος	45-100	43-88	43-100
Φυλή			
Κauκάσια	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Ασιατική	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Μαύρη	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Άγνωστη	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Παράγοντες διαστρωμάτωσης			
Προηγούμενη έκθεση σε χημειοθεραπεία με βάση τις ταξάνες	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)

Προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία που στοχεύει τους AR	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Προηγούμενη χρήση AAP	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου			
Βαθμολογία Gleason ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Οστική συμμετοχή	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Σπλαγχνική νόσος (ήπαρ, πνεύμονες, επινεφρίδια, άλλο)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Στάδιο μετάστασης κατά την αρχική διάγνωση (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση έως την τυχαιοποίηση (έτη)	2,00	2,31	2,26
Διάμεσος χρόνος από τον mCRPC έως την πρώτη δόση (έτη)	0,27	0,28	0,27
Βαθμολογία πόνου BPI-SF (τελευταία βαθμολογία πριν από την πρώτη δόση)			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1 έως 3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
Βαθμολογία κατάστασης απόδοσης ECOG			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P= πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη

Στατιστικά σημαντική βελτίωση της rPFS που αξιολογήθηκε με BICR παρατηρήθηκε στην κύρια ανάλυση για τους BRCA συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη συν AAP, συγκριτικά με τους BRCA συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο συν AAP. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό BRCA παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για το rPFS που αξιολογήθηκε με BICR στον πληθυσμό BRCA απεικονίζονται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τον πληθυσμό BRCA της μελέτης MAGNITUDE

	Akeega+P ¹ (N=113)	Εικονικό φάρμακο +AAP ¹ (N=112)
Καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ²		
Συμβάν εξέλιξης της νόσου ή θανάτου (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	16,6 (13,9, M/E)	10,9 (8,3, 13,8)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,533 (0,361, 0,789)	
p-τιμή	0,0014	
Συνολική επιβίωση ³		
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,788 (0,554, 1,120)	

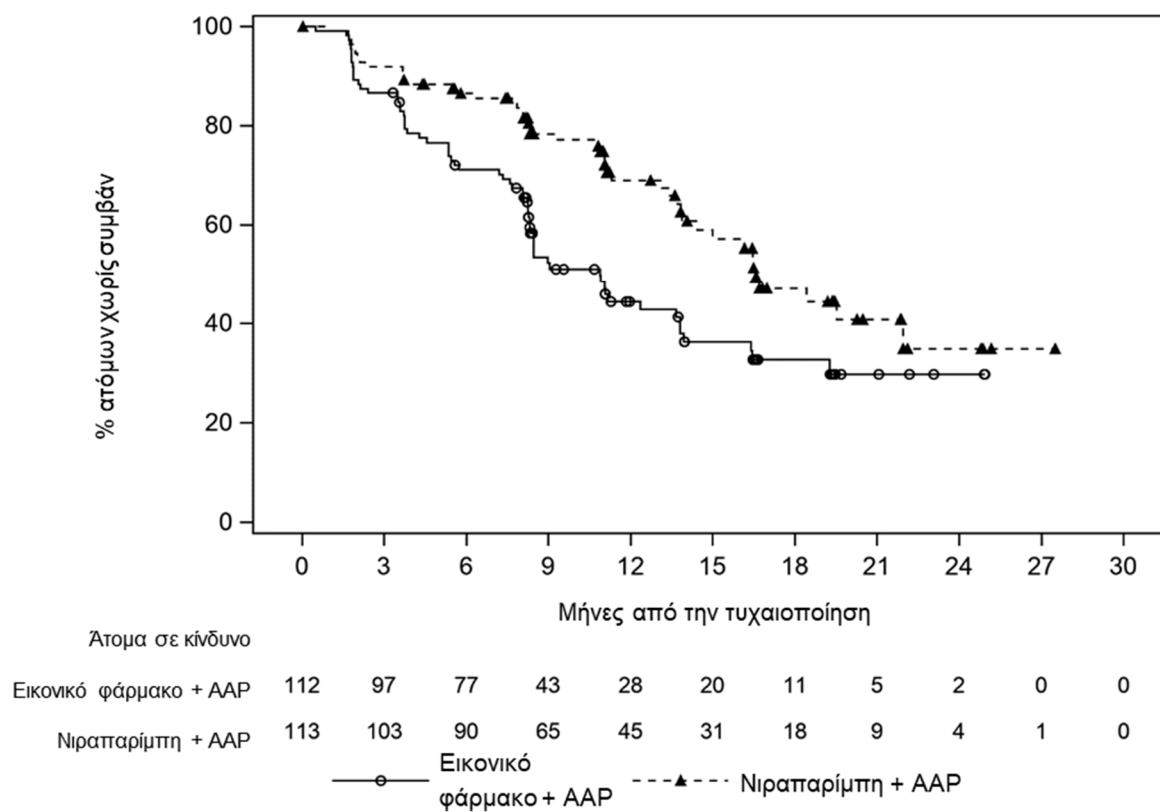
¹ P=πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη

² Κύρια ανάλυση/Ενδιάμεση ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 08ΟΚΤ2021), με διάμεση παρακολούθηση 18,6 μηνών

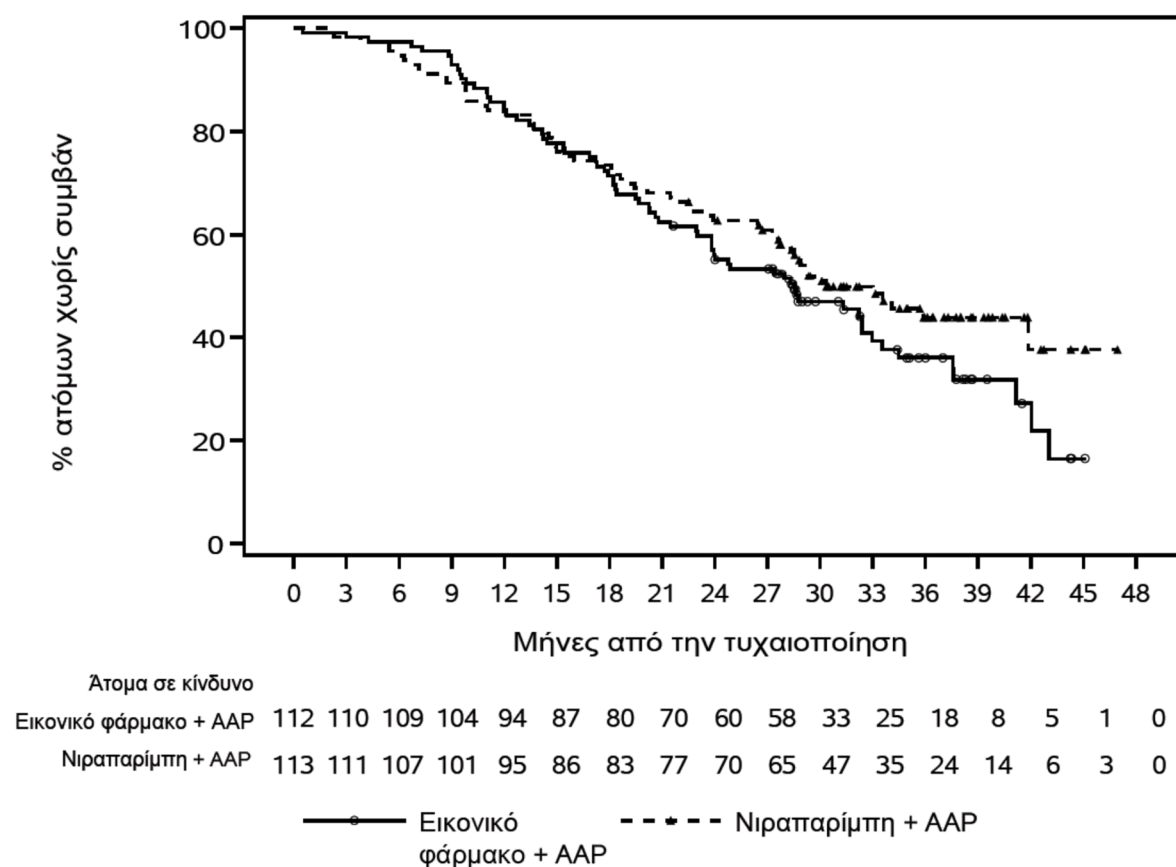
³ Τελική Ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 15Μαΐου2023), με διάμεση παρακολούθηση 35,9 μηνών

M/E = Μη εκτιμήσιμο

Εικόνα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς ακτινολογική εξέλιξη στον πληθυσμό BRCA που αξιολογήθηκε με BICR (MAGNITUDE, κύρια ανάλυση)



Εικόνα 4: Διάγραμμα Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (MAGNITUDE Κοόρτη 1, BRCA, τελική ανάλυση)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Akeega σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα κακοήγη νεοπλάσματα του προστάτη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση νιραπαρίμπης και αμπιρατερόνης δεν έχει επίδραση στις εκθέσεις στα επιμέρους τμήματα. Οι τιμές της AUC και της C_{max} για τη νιραπαρίμπη και την αμπιρατερόνη είναι συγκρίσιμες όταν χορηγούνται ως Akeega συνήθους περιεκτικότητας (100 mg/500 mg) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή ως συνδυασμός των επιμέρους συστατικών, συγκριτικά με τις εκθέσεις στις αντίστοιχες μονοθεραπείες.

Απορρόφηση

Akeega

Σε ασθενείς με mCRPC υπό συνθήκες νηστείας και τροποποιημένης νηστείας, μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων του Akeega σε μορφή δισκίων, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτεύχθηκε εντός ενός διαμέσου 3 ωρών για τη νιραπαρίμπη και εντός ενός διαμέσου 1,5 ωρών για την αμπιρατερόνη.

Σε μία μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, η μέγιστη (C_{max}) και η συνολική (AUC_{0-72h}) έκθεση της αμπιρατερόνης σε ασθενείς με mCRPC (n=67) που έλαβαν θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας (2 x 50 mg/500 mg) ήταν 33% και 22% υψηλότερα, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις εκθέσεις σε ασθενείς (n=67) που έλαβαν μεμονωμένους

παράγοντες (100 mg καψάκιο νιραπαρίμπης και 4 x 250 mg δισκία οξικής αμπιρατερόνης) (βλ. παράγραφο 4.2). Η μεταβλητότητα μεταξύ των συμμετεχόντων (%CV) στις εκθέσεις ήταν 80,4% και 72,9%, αντίστοιχα. Η έκθεση στη νιραπαρίμπη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Akeega χαμηλότερης περιεκτικότητας και μεμονωμένων παραγόντων.

Νιραπαρίμπη

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νιραπαρίμπης είναι περίπου 73%. Η νιραπαρίμπη είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της Πρωτεΐνης Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP). Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητάς της, ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι απίθανος.

Οξική αμπιρατερόνη

Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε αμπιρατερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η χορήγηση οξικής αμπιρατερόνης με τροφή, συγκριτικά με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, οδηγεί σε έως και 10πλάσια (AUC) και σε έως 17πλάσια (C_{max}) αύξηση της μέσης συστηματικής έκθεσης στην αμπιρατερόνη, ανάλογα με την περιεκτικότητα του γεύματος σε λιπαρά. Δεδομένης της φυσιολογικής διακύμανσης στο περιεχόμενο και τη σύσταση των γευμάτων, η λήψη της οξικής αμπιρατερόνης μαζί με γεύματα έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε εκθέσεις υψηλής μεταβλητότητας. Επομένως, η οξική αμπιρατερόνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

Κατανομή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο φαινόμενος όγκος κατανομής της νιραπαρίμπης και της αμπιρατερόνης ήταν 1.117 l και 25.774 l, αντίστοιχα, ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής.

Νιραπαρίμπη

Η νιραπαρίμπη ήταν μετρίως δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα (83,0%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

Οξική αμπιρατερόνη

Η δέσμευση της ^{14}C -αμπιρατερόνης στις πρωτεΐνες πλάσματος στο ανθρώπινο πλάσμα είναι 99,8%.

Βιομετασχηματισμός

Νιραπαρίμπη

Η νιραπαρίμπη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από καρβοξυλεστεράσες (CE) και σχηματίζει έναν κύριο αδρανή μεταβολίτη, τον M1. Σε μια μελέτη ισοζυγίου μάζας, οι M1 και M10 (τα μετέπειτα σχηματιζόμενα M1 γλυκουρονίδια) ήταν οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες. Το ενδεχόμενο αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει τεκμηριωθεί σε σχετικές συγκεντρώσεις της νιραπαρίμπης. Η νιραπαρίμπη επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις *in vitro*.

Οξική αμπιρατερόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση της ^{14}C -οξικής αμπιρατερόνης σε μορφή καψακίων, η οξική αμπιρατερόνη υδρολύεται από τις CE προς αμπιρατερόνη, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται με διαδικασίες που περιλαμβάνουν σουλφουρυλίωση, υδροξυλίωση και οξείδωση, κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Η αμπιρατερόνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της σουλφοτρανσφεράσης 2A1 (SULT2A1). Το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (περίπου το 92%) ανευρίσκεται με τη μορφή μεταβολιτών της αμπιρατερόνης. Από τους 15 ανιχνεύσιμους μεταβολίτες, δύο κύριοι μεταβολίτες, η θειική αμπιρατερόνη και το N-οξείδιο της αμπιρατερόνης, αντιπροσωπεύουν περίπου το 43% της συνολικής ραδιενέργειας ο καθένας. Η αμπιρατερόνη είναι αναστολέας των ηπατικών ενζύμων CYP2D6 και CYP2C8 που μεταβολίζουν τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Akeega

Ο μέσος $t_{1/2}$ της νιραπαρίμπης και της αμπιρατερόνης όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό ήταν περίπου 62 ώρες και 20 ώρες, αντίστοιχα, και η φαινόμενη CL/F της νιραπαρίμπης και της αμπιρατερόνης

ήταν 16.7 l/h και 1673 l/h, αντίστοιχα, με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε άτομα με mCRPC.

Νιραπαρίμπη

Η νιραπαρίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατοχολικής και της νεφρικής οδού. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης [^{14}C]-νιραπαρίμπης των 300 mg, κατά μέσο το 86,2% (εύρος 71% έως 91%) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα σε διάστημα 21 ημερών. Η ανάκτηση ραδιενέργειας στα ούρα αντιπροσώπευε το 47,5% (εύρος 33,4% έως 60,2%) και στα κόπρανα το 38,8% (εύρος 28,3% έως 47,0%) της δόσης. Σε συγκεντρωτικά δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια έξι ημερών, το 40,0% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών και το 31,6% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα κυρίως ως αμετάβλητη νιραπαρίμπη. Ο μεταβολίτης M1 είναι υπόστρωμα των Μεταφορέων Εξώθησης Πολλαπλών Φαρμάκων και Τοξινών (MATE) 1 και 2.

Οξική αμπιρατερόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση 1.000 mg ^{14}C -οξικής αμπιρατερόνης, περίπου το 88% της ραδιενεργού δόσης ανακτάται στα κόπρανα και περίπου το 5% στα ούρα. Οι κυριότερες ουσίες που υπάρχουν στα κόπρανα είναι η αμετάβλητη οξική αμπιρατερόνη και η αμπιρατερόνη (περίπου 55% και 22% της χορηγηθείσας δόσης, αντίστοιχα).

Επιδράσεις της νιραπαρίμπης ή της αμπιρατερόνης στους μεταφορείς:

Η νιραπαρίμπη αναστέλλει την P-gp ασθενώς με $\text{IC}_{50}=161\text{ }\mu\text{M}$. Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας της BCRP, του Μεταφορέα Οργανικών Κατιόντων 1 (OCT1), των MATE-1 και 2 με τιμές IC_{50} 5,8 μM , 34,4 μM , 0,18 μM και $\leq 0,14\text{ }\mu\text{M}$, αντίστοιχα. Οι κύριοι μεταβολίτες της αμπιρατερόνης, η θειική αμπιρατερόνη και το N-οξείδιο της θειικής αμπιρατερόνης, διαπιστώθηκε ότι αναστέλλουν τον μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης Πολυπεπτιδίου Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και, κατά συνέπεια, οι εκθέσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται από τον OATP1B1 μπορεί να αυξηθούν. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αλληλεπίδραση με βάση τον μεταφορέα OATP1B1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τη ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες στις οποίες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έλαβαν νιραπαρίμπη ως μονοθεραπεία ή νιραπαρίμπη/ΑΑ ως συνδυασμό, η ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κριτήρια NCI-ODWG, n=231) δεν επηρέασε την έκθεση στη νιραπαρίμπη.

Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνο στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια NCI-ODWG για την κατηγοριοποίηση του βαθμού έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας, η AUC_{inf} της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (n=8) ήταν 1,56 (90 % CI: 1,06 έως 2,30) φορές υψηλότερη από την AUC_{inf} της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=9) μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 300 mg.

Η φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης εξετάστηκε σε άτομα με προϋπάρχουσα ήπια (n=8) ή μέτρια (n=8) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας A και B κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε 8 υγιείς μάρτυρες. Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση των 1.000 mg ήταν αυξημένη κατά περίπου 1,11 φορές και 3,6 φορές σε άτομα με ήπια και μέτρια προϋπάρχουσα έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα.

Σε μια άλλη μελέτη, η φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης εξετάστηκε σε άτομα με προϋπάρχουσα βαριά (n=8) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) και σε 8 υγιείς μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η AUC της αμπιρατερόνης ήταν αυξημένη κατά περίπου 7 φορές και το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου ήταν αυξημένο κατά 1,8 φορές σε άτομα με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση του Akeega σε ασθενείς με μέτρια και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες στις οποίες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έλαβαν νιραπαρίμπη ως μονοθεραπεία ή νιραπαρίμπη/ΑΑ ως συνδυασμό, οι ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 60-90 ml/min, n=337) και μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min, n=114) νεφρική δυσλειτουργία είχαν ήπια μειωμένη κάθαρση της νιραπαρίμπης συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (έως 13% υψηλότερη έκθεση στην ήπια και 13-40% υψηλότερη έκθεση στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία).

Η φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης συγκρίθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό σχήμα τακτικής αιμοδιύλισης (n=8) έναντι αντιστοιχισμένων μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (n=8). Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση των 1.000 mg δεν αυξήθηκε στα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση του Akeega σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Βάρος, ηλικία και φυλή

Με βάση την ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες στις οποίες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έλαβαν νιραπαρίμπη ή οξική αμπιρατερόνη ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμό:

- Το σωματικό βάρος δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της νιραπαρίμπης (εύρος σωματικού βάρους: 43,3-165 kg) και της αμπιρατερόνης (εύρος σωματικού βάρους: 56,0-135 kg).
- Η ηλικία δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης (εύρος ηλικίας 45-90 έτη) και της αμπιρατερόνης (εύρος ηλικίας 19-85 έτη).
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης και της αμπιρατερόνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του Akeega σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Akeega

Δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες με το Akeega. Τα μη κλινικά τοξικολογικά δεδομένα βασίζονται σε ευρήματα από μελέτες με τη νιραπαρίμπη και την οξική αμπιρατερόνη που έγιναν ξεχωριστά.

Νιραπαρίμπη

In vitro, η νιραπαρίμπη ανέστειλε τον μεταφορέα ντοπαμίνης σε επίπεδα συγκέντρωσης κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Στους ποντικούς, εφάπαξ δόσεις νιραπαρίμπης αύξησαν τα ενδοκυττάρια επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών στον φλοιό. Μειωμένη κινητική δραστηριότητα παρατηρήθηκε σε μία από δύο μελέτες χορήγησης μίας εφάπαξ δόσης σε ποντικούς. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στη συμπεριφορά και/ή τις νευρολογικές παραμέτρους σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους σε εκτιμώμενα επίπεδα έκθεσης του ΚΝΣ παρόμοια με τα εκτιμώμενα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης ή κάτω από αυτά.

Μειωμένη σπερματογένεση παρατηρήθηκε σε αρουραίους και σκύλους σε επίπεδα έκθεσης κάτω από τα θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης και ήταν ως επί το πλείστον αναστρέψιμη εντός τεσσάρων εβδομάδων από τη λήξη της χορήγησης δόσεων.

Η νιραπαρίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριακή δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης (Ames), αλλά ήταν κλαστογόνος σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών σε θηλαστικά και σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών σε αρουραίους. Η κλαστογονικότητα αυτή είναι συμβατή με γονιδιωματική αστάθεια η οποία οφείλεται στην κύρια φαρμακολογία της νιραπαρίμπης και είναι ενδεικτική δυναμικού γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με τη νιραπαρίμπη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη νιραπαρίμπη.

Οξική αμπιρατερόνη

Σε μελέτες τοξικότητας σε ζώα, τα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης ήταν σημαντικά μειωμένα. Ως αποτέλεσμα, παρατηρήθηκε μείωση στο βάρος των οργάνων και μορφολογικές και/ή ιστοπαθολογικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα καθώς και στα επινεφρίδια, την υπόφυση και τους μαστικούς αδένες. Όλες οι μεταβολές επέδειξαν πλήρη ή μερική αναστρεψιμότητα. Οι μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα και στα ανδρογονοευαίσθητα όργανα είναι συμβατές με τη φαρμακολογία της αμπιρατερόνης. Όλες οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ορμονικές μεταβολές αναστράφηκαν ή διαπιστώθηκε ότι υποχωρούν μετά από περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

Σε μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη μείωσε τη γονιμότητα, φαινόμενο που ήταν πλήρως αναστρέψιμο σε τέσσερις έως 16 εβδομάδες αφότου διακόπηκε η οξική αμπιρατερόνη.

Σε μια μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη επηρέασε την κύηση, συμπεριλαμβανομένων μειωμένου βάρους και επιβίωσης του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα εξωτερικά γεννητικά όργανα, αν και η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν τερατογόνος.

Σε αυτές τις μελέτες γονιμότητας και αναπτυξιακής τοξικότητας που διεξήχθησαν σε αρουραίους, όλες οι επιδράσεις σχετίζονταν με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης.

Πέρα από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αναπαραγωγικά όργανα σε όλες τις τοξικολογικές μελέτες σε ζώα, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μια μελέτη σε διαγονιδιακούς (Tg.rasH2) ποντικούς διάρκειας 6 μηνών. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 24 μηνών, η οξική αμπιρατερόνη αύξησε την επίπτωση των νεοπλασμάτων από διάμεσα κύτταρα στους όρχεις. Το εύρημα αυτό θεωρείται ότι σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης και ότι είναι ειδικό για τους αρουραίους. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε θηλυκούς αρουραίους.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η οξική αμπιρατερόνη μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τα επιφανειακά ύδατα, τα υπόγεια ύδατα και τα ιζηματογενή περιβάλλοντα (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Κροσποβιδόνη

Υπρομελλόζη

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Γλυκερόλη μονοκαπρυλοκαπρική
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου
Κολλοειδές άνυδρο οξειδίο του πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Υπρομελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Γλυκερόλη μονοκαπρυλοκαπρική
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί 28 ημερών περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε δύο χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλη από PVdC/PE/PVC με φύλλο αλουμινίου διαμέσου του οποίου αποσπώνται τα δισκία με πίεση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Επομένως, γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χειρίζονται το Akeega με προστασία, π.χ. γάντια (βλ. παράγραφο 4.6).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1722/001
EU/1/23/1722/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Απριλίου 2023
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ 50 mg/500 mg (28 ημέρες)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Πάρτε το Akeega τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό. Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Akeega.
Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χειρίζονται το Akeega με γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1722/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Akeega 50 mg/500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 50 mg/500 mg (28 ημέρες)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

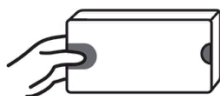
Πάρτε το Akeega τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό. Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Akeega.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

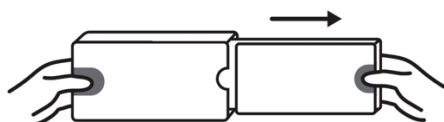
Από στόματος χρήση.

(1) Πιέστε και κρατήστε



Πιέστε και κρατήστε

(2) Τραβήξτε προς τα έξω



Τραβήξτε προς τα έξω

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χειρίζονται το Akeega με γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε κατάλληλα το μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1722/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Akeega 50 mg/500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 50 mg/500 mg (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

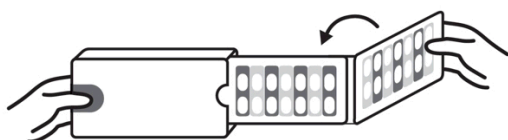
EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

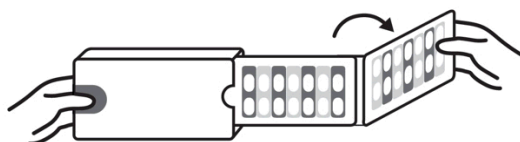
5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Διπλώστε για να κλείσει



Διπλώστε για να κλείσει

Γυρίστε για να ανοίξει



Γυρίστε για να ανοίξει



ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ 50 mg/500 mg (Συσκευασία κυψέλης σφραγισμένη σε εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ 100 mg/500 mg (28 ημέρες)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Πάρτε το Akeega τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό. Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Akeega.
Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χειρίζονται το Akeega με γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1722/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Akeega 100 mg/500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 100 mg/500 mg (28 ημέρες)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

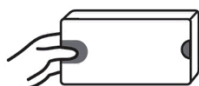
Πάρτε το Akeega τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό. Μην καταναλώνετε οποιαδήποτε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Akeega.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

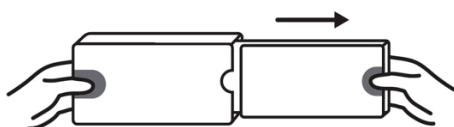
Από στόματος χρήση.

(1) Πιέστε και κρατήστε



Πιέστε και κρατήστε

(2) Τραβήξτε προς τα έξω



**Τραβήξτε
προς τα έξω**

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χειρίζονται το Akeega με γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε κατάλληλα το μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1722/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Akeega 100 mg/500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 100 mg/500 mg (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμνη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

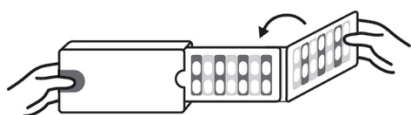
EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

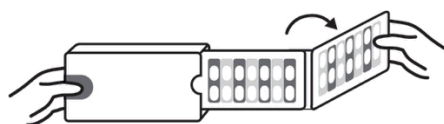
5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Διπλώστε για να κλείσει



Διπλώστε για να κλείσει

Γυρίστε για να ανοίξει



Γυρίστε για να ανοίξει



ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ 100 mg/500 mg (Συσκευασία κυψέλης σφραγισμένη σε εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Akeega 50 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Akeega και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akeega
3. Πώς να πάρετε το Akeega
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Akeega
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Akeega και ποια είναι η χρήση του

Το Akeega είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες: νιραπαρίμπη και οξική αμπιρατερόνη, και δρα με δύο διαφορετικούς τρόπους.

Το Akeega χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ανδρών με καρκίνο του προστάτη που έχουν μεταβολές σε συγκεκριμένα γονίδια και των οποίων ο καρκίνος του προστάτη έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (ονομάζεται επίσης μεταστατικός καρκίνος του προστάτη).

Η νιραπαρίμπη είναι ένας τύπος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP. Οι αναστολείς της PARP παρεμποδίζουν ένα ένζυμο που ονομάζεται πολυμεράση της πολυ[αδενοσινοδιφωσφορικής ριβόζης] (PARP). Η PARP βοηθά τα κύτταρα να επιδιορθώσουν το DNA που έχει υποστεί βλάβη. Όταν αναστέλλεται η PARP, τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να επιδιορθώσουν το DNA τους, γεγονός που οδηγεί σε θάνατο των κυττάρων του όγκου και συμβάλλει στον έλεγχο του καρκίνου.

Η αμπιρατερόνη σταματά την παραγωγή της τεστοστερόνης στο σώμα σας. Αυτό μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

Όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αυτό συμβαίνει για να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση, υπερβολικά υψηλά επίπεδα ύδατος στο σώμα σας (κατακράτηση υγρών) ή μειωμένα επίπεδα μιας χημικής ουσίας που είναι γνωστή ως κάλιο στο αίμα σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akeega

Μην πάρετε το Akeega:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιραπαρίμπη ή την οξική αμπιρατερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου - αναφέρονται στην παράγραφο 6.

- σε περίπτωση που είστε γυναίκα και είστε ή μπορεί να μείνετε έγκυος.
- εάν έχετε βαριά ηπατική βλάβη.
- σε συνδυασμό με θεραπεία με Ra-223 (το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη). Αυτό συμβαίνει λόγω μιας πιθανής αύξησης του κινδύνου για οστικό κάταγμα ή θάνατο.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω για σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε χαμηλούς αριθμούς αιμοσφαιρίων. Τα σημεία και συμπτώματα που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν κόπωση, πυρετό ή λοίμωξη, καθώς και μη φυσιολογικό μελάνιασμα ή αιμορραγία. Το Akeega μπορεί επίσης να μειώσει τους αριθμούς των αιμοσφαιρίων σας. Ο γιατρός σας θα εξετάζει τακτικά το αίμα σας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή καρδιακή ανεπάρκεια ή χαμηλό κάλιο αίματος (τα χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για προβλήματα του καρδιακού ρυθμού), είχατε άλλα προβλήματα με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία, έχετε ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό, δύσπνοια, αιφνίδια αύξηση του βάρους ή πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πόδια. Ο γιατρός σας θα μετρά τακτικά την αρτηριακή σας πίεση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν έχετε πονοκεφάλους, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή επιληπτική κρίση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας σπάνιας νευρολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) που έχει συσχετιστεί με τη χρήση της νιραπαρίμπης, μιας δραστικής ουσίας του Akeega.
- εάν έχετε υψηλό πυρετό, κόπωση και άλλα σημεία και συμπτώματα βαριάς λοίμωξης.
- εάν έχετε, ή είχατε στο παρελθόν, θρόμβους αίματος στους πνεύμονες ή τα πόδια.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- εάν έχετε μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκό πόνο.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν εμφανίσετε μη φυσιολογικούς αριθμούς αιμοσφαιρίων για μεγάλο χρονικό διάστημα ενόσω παίρνετε το Akeega, αυτό μπορεί να είναι σημείο πιο σοβαρών προβλημάτων με τον μυελό των οστών, όπως είναι το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή η «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να εξετάσει τον μυελό των οστών σας για να ελέγξει για αυτά τα προβλήματα.

Πριν πάρετε το Akeega, μιλήστε επίσης με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- για την επίδραση που μπορεί να έχει στα οστά σας το Akeega.
- για τη λήψη πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (ένα άλλο φάρμακο που πρέπει να παίρνετε μαζί με το Akeega).

Εάν δεν είστε βέβαιοι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για σας, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παρακολούθηση αιματολογικών παραμέτρων

Το Akeega μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ (το συκώτι) σας, όμως μπορεί να μην παρατηρήσετε καθόλου συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Γι' αυτόν τον λόγο, όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώσει αν επηρεάζει το ήπαρ σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Εάν το Akeega καταποθεί κατά λάθος από ένα παιδί ή έναν έφηβο, πηγαίνετε αυτό το άτομο αμέσως στο νοσοκομείο και πάρτε μαζί σας το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης για να το δείξετε στον γιατρό του τμήματος επειγόντων περιστατικών.

Άλλα φάρμακα και Akeega

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Akeega μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Akeega.

Η θεραπεία με φάρμακα που σταματούν την παραγωγή τεστοστερόνης από τον οργανισμό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα:

- για τη θεραπεία προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (π.χ., κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη),
- που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για προβλήματα καρδιακού ρυθμού (π.χ., μεθαδόνη), που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και ως μέρος της αποτοξίνωσης από εθισμό στα ναρκωτικά, μοξιφλοξασίνη, που είναι ένα αντιβιοτικό, αντιψυχωσικά, που χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Το Akeega με τροφή

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 3, «Λήψη του Akeega»), καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κόηση και θηλασμός

Το Akeega δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

- Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες.
- Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να φορούν γάντια εάν χρειαστεί να ακουμπήσουν ή να χειριστούν το Akeega.

Αντισύλληψη για άνδρες που χρησιμοποιούν το Akeega

- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μια γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και άλλη μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 4 μηνών μετά τη διακοπή της. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αντισύλληψη.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για να προστατέψετε το αγέννητο παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η λήψη του Akeega μπορεί να σας κάνει να νιώσετε αδυναμία, έλλειψη συγκέντρωσης, κούραση ή ζάλη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Επιδείξτε προσοχή όταν οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Akeega περιέχει λακτόζη και νάτριο

- Το Akeega περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Akeega

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 200 mg/1.000 mg μία φορά την ημέρα.

Λήψη του Akeega

- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- **Μην παίρνετε το Akeega μαζί με τροφή.**
- Πάρτε τα δισκία του Akeega ως εφάπαξ δόση μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι **τουλάχιστον μία ώρα πριν από το φαγητό ή τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό** (βλ. παράγραφο 2, «Το Akeega με τροφή»).
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία. Αυτό θα διασφαλίσει ότι το φάρμακο δρα όσο το δυνατόν καλύτερα.
- Το Akeega λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
 - ο Λαμβάνετε την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
 - ο Πρέπει να παίρνετε πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη καθημερινά ενώ παίρνετε το Akeega.
 - ο Η ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει αν παρουσιάσετε κάποια επείγουσα ιατρική κατάσταση. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αν χρειαστεί να αλλάξετε την ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε. Μη διακόπτετε τη λήψη της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, παρά μόνο αν σας υποδείξει κάτι τέτοιο ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενόσω παίρνετε το Akeega.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Akeega από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από το κανονικό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, πάρτε τη συνηθισμένη σας δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για περισσότερες από μία ημέρες – ενημερώστε τον γιατρό σας χωρίς καθυστέρηση.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Akeega

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, παρά μόνο αν σας υποδείξει κάτι τέτοιο ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Akeega και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μελάνιασμα ή αιμορραγία για μεγαλύτερο διάστημα από το συνηθισμένο αν χτυπήσετε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- Αίσθημα δύσπνοιας, έντονο αίσθημα κούρασης, ωχροό δέρμα ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πυρετός ή λοίμωξη – ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και ενδέχεται να οδηγήσουν σε θάνατο.
- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκές δεσμιδώσεις ή δυνατός καρδιακός χτύπος (αίσθημα παλμών). Αυτά μπορεί να είναι σημάδια ότι το επίπεδο του καλίου στο αίμα σας είναι χαμηλό (υποκαλιαιμία).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «αλκαλική φωσφατάση» στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων λόγω προβλήματος στον μυελό των οστών ή αιματολογικής κακοήθειας που ξεκινά από τον μυελό των οστών «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν) – δεν αναφέρθηκαν με τη χρήση του Akeega αλλά αναφέρθηκαν με τη χρήση της νιραπαρίμπης ή της οξικής αμπιρατερόνης (συστατικά του Akeega)

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης βαριάς αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). Τα σημεία περιλαμβάνουν: επηρμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση) και πρήξιμο - μερικές φορές στο πρόσωπο ή το στομα (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή, και κατέρρευση ή απώλεια συνείδησης.
- Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που μπορεί να είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη οργάνου ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ουρολοίμωξη
- λοίμωξη της ρινός, του φάρυγγα ή του αναπνευστικού
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία), που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια
- πόνος στο στομάχι
- δυσκοιλιότητα
- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετος
- αίσθημα έντονης αδυναμίας ή κούρασης

- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- απώλεια βάρους
- πρήξιμο, συμπεριλαμβανομένων πρησμένων χεριών, αστραγάλων ή ποδιών
- αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα
- αίσθημα θερμού ή εφίδρωσης
- βήχας
- διάρροια
- πόνος στους μύς και τις αρθρώσεις

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πνευμονία
- υψηλά επίπεδα ενός τύπου λιπιδίου (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη) στο αίμα
- κατάθλιψη
- αίσθημα άγχους
- γρήγορος καρδιακός χτύπος
- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπά γρήγορα, φτερουγίζει ή χτυπά δυνατά στο στήθος σας (αίσθημα παλμών)
- καρδιακή ανεπάρκεια, που προκαλεί δύσπνοια και πρήξιμο στα πόδια
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής
- δυσφορία στον θώρακα, που συχνά προκαλείται από τη σωματική δραστηριότητα
- θρόμβος αίματος στους πνεύμονες, που προκαλεί πόνο στο στήθος και δύσπνοια
- δυσπεψία
- φούσκωμα
- πληγές στο στόμα
- ξηροστομία
- δερματικό εξάνθημα
- αίμα στα ούρα
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα
- κατάγματα οστών
- λοίμωξη του στομάχου και του εντέρου
- αίσθημα σύγχυσης
- αίσθημα έντονης υπνηλίας με χαμηλή ενέργεια
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ρινορραγίες
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου
- υψηλό επίπεδο «χολερυθρίνης» στο αίμα
- φαγούρα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως
- αιφνίδια, πιθανώς αναστρέψιμη νεφρική βλάβη
- πόνος στο στήθος που δεν σχετίζεται με την καρδιά
- δυσκολία στη σκέψη, την ανάκληση πληροφοριών ή την επίλυση προβλημάτων (γνωσιακή διαταραχή)
- βαριάς μορφής λοίμωξη (σηψαιμία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του ματιού (επιπεφυκίτιδα)
- μη φυσιολογικό ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα), που θα μπορούσε να αποτελεί σημείο καρδιακών προβλημάτων
- φλεγμονή των προστατευτικών βλεννογόνων των κοιλοτήτων του σώματος, όπως της μύτης, του στόματος ή του πεπτικού συστήματος
- αυξημένο επίπεδο «γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης» στο αίμα
- δερματική λοίμωξη
- αλλεργική αντίδραση

- καρδιακή προσβολή
- φλεγμονή των πνευμόνων
- ηπατική ανεπάρκεια
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αιμορραγία εντός της ουρήθρας (ο σωλήνας που μεταφέρει τα ούρα από την ουροδόχο κύστη)
- πόνος στο στήθος

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν) – δεν αναφέρθηκαν με τη χρήση του Akeega αλλά αναφέρθηκαν με τη χρήση της νιραπαρίμπης ή της οξικής αμπιρατερόνης (συστατικά του Akeega)

- χαμηλοί αριθμοί όλων των τύπων αιμοσφαιρίων (παγκκυτταροπενία)
- πάθηση του εγκεφάλου με συμπτώματα τα οποία περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς), πονοκέφαλο, σύγχυση και μεταβολές στην όραση (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ή PRES), που είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη οργάνου ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή
- προβλήματα με τα επινεφρίδια (σχετιζόμενα με προβλήματα με το αλάτι και το νερό) όπου παράγεται πολύ μικρή ποσότητα ορμόνης, που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως αδυναμία, κούραση, απώλεια όρεξης, ναυτία, αφυδάτωση και αλλαγές στο δέρμα
- φλεγμονή των πνευμόνων που οφείλεται σε αλλεργική αντίδραση (αλλεργική κυψελιδίτιδα)
- μυϊκή νόσος (μυοπάθεια), η οποία μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, δυσκαμψία ή σπασμούς
- διάσπαση του μυϊκού ιστού (ραβδομυόλυση), η οποία μπορεί να προκαλέσει μυϊκές κράμπες ή μυϊκούς πόνους, κούραση και σκουρόχρωμα ούρα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akeega

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη (φύλλο κυψέλης, εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη, εξωτερική αναδιπλούμενη θήκη και κουτί) μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akeega

- Οι δραστικές ουσίες είναι η νιραπαρίμπη και η οξική αμπιρατερόνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, κροσποβιδόνη, υπρομελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο. Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει μέλαν οξείδιο

σιδήρου (E172), κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), λαουρυλοθειικό νάτριο, μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερόλη, πολυβινυλαλκοόλη, τάλκη και διοξείδιο του τιτανίου (E171) (βλέπε παράγραφο 2, Το Akeega περιέχει λακτόζη και νάτριο).

Εμφάνιση του Akeega και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Akeega επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κιτρινωπού-πορτοκαλί έως κιτρινωπού-καφέ χρώματος ωοειδή δισκία, που φέρουν χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «N 50 A» και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Κάθε κουτί 28 ημερών περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε δύο χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Akeega 100 mg/500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
νιραπαρίμπη/οξική αμπιρατερόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Akeega και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akeega
3. Πώς να πάρετε το Akeega
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Akeega
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Akeega και ποια είναι η χρήση του

Το Akeega είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες: νιραπαρίμπη και οξική αμπιρατερόνη, και δρα με δύο διαφορετικούς τρόπους.

Το Akeega χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ανδρών με καρκίνο του προστάτη που έχουν μεταβολές σε συγκεκριμένα γονίδια και των οποίων ο καρκίνος του προστάτη έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (ονομάζεται επίσης μεταστατικός καρκίνος του προστάτη).

Η νιραπαρίμπη είναι ένας τύπος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP. Οι αναστολείς της PARP παρεμποδίζουν ένα ένζυμο που ονομάζεται πολυμεράση της πολυ[αδενοσινωδιφωσφορικής ριβόζης] (PARP). Η PARP βοηθά τα κύτταρα να επιδιορθώσουν το DNA που έχει υποστεί βλάβη. Όταν αναστέλλεται η PARP, τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να επιδιορθώσουν το DNA τους, γεγονός που οδηγεί σε θάνατο των κυττάρων του όγκου και συμβάλλει στον έλεγχο του καρκίνου.

Η αμπιρατερόνη σταματά την παραγωγή της τεστοστερόνης στο σώμα σας. Αυτό μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

Όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αυτό συμβαίνει για να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση, υπερβολικά υψηλά επίπεδα ύδατος στο σώμα σας (κατακράτηση υγρών) ή μειωμένα επίπεδα μιας χημικής ουσίας που είναι γνωστή ως κάλιο στο αίμα σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akeega

Μην πάρετε το Akeega:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιραπαρίμπη ή την οξική αμπιρατερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου - αναφέρονται στην παράγραφο 6.

- σε περίπτωση που είστε γυναίκα και είστε ή μπορεί να μείνετε έγκυος.
- εάν έχετε βαριά ηπατική βλάβη.
- σε συνδυασμό με θεραπεία με Ra-223 (το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη). Αυτό συμβαίνει λόγω μιας πιθανής αύξησης του κινδύνου για οστικό κάταγμα ή θάνατο.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω για σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε χαμηλούς αριθμούς αιμοσφαιρίων. Τα σημεία και συμπτώματα που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν κόπωση, πυρετό ή λοίμωξη, καθώς και μη φυσιολογικό μελάνιασμα ή αιμορραγία. Το Akeega μπορεί επίσης να μειώσει τους αριθμούς των αιμοσφαιρίων σας. Ο γιατρός σας θα εξετάζει τακτικά το αίμα σας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή καρδιακή ανεπάρκεια ή χαμηλό κάλιο αίματος (τα χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για προβλήματα του καρδιακού ρυθμού), είχατε άλλα προβλήματα με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία, έχετε ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό, δύσπνοια, αιφνίδια αύξηση του βάρους ή πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πόδια. Ο γιατρός σας θα μετρά τακτικά την αρτηριακή σας πίεση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν έχετε πονοκεφάλους, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή επιληπτική κρίση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας σπάνιας νευρολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) που έχει συσχετιστεί με τη χρήση της νιραπαρίμπης, μιας δραστικής ουσίας του Akeega.
- εάν έχετε υψηλό πυρετό, κόπωση και άλλα σημεία και συμπτώματα βαριάς λοίμωξης.
- εάν έχετε, ή είχατε στο παρελθόν, θρόμβους αίματος στους πνεύμονες ή τα πόδια.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- εάν έχετε μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκό πόνο.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν εμφανίσετε μη φυσιολογικούς αριθμούς αιμοσφαιρίων για μεγάλο χρονικό διάστημα ενόσω παίρνετε το Akeega, αυτό μπορεί να είναι σημείο πιο σοβαρών προβλημάτων με τον μυελό των οστών, όπως είναι το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή η «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να εξετάσει τον μυελό των οστών σας για να ελέγξει για αυτά τα προβλήματα.

Πριν πάρετε το Akeega, μιλήστε επίσης με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- για την επίδραση που μπορεί να έχει στα οστά σας το Akeega.
- για τη λήψη πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (ένα άλλο φάρμακο που πρέπει να παίρνετε μαζί με το Akeega).

Εάν δεν είστε βέβαιοι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για σας, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παρακολούθηση αιματολογικών παραμέτρων

Το Akeega μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ (το συκώτι) σας, όμως μπορεί να μην παρατηρήσετε καθόλου συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Γι' αυτόν τον λόγο, όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώσει αν επηρεάζει το ήπαρ σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Εάν το Akeega καταποθεί κατά λάθος από ένα παιδί ή έναν έφηβο, πηγαίνετε αυτό το άτομο αμέσως στο νοσοκομείο και πάρτε μαζί σας το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης για να το δείξετε στον γιατρό του τμήματος επειγόντων περιστατικών.

Άλλα φάρμακα και Akeega

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Akeega μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Akeega.

Η θεραπεία με φάρμακα που σταματούν την παραγωγή τεστοστερόνης από τον οργανισμό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα:

- για τη θεραπεία προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (π.χ., κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη),
- που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για προβλήματα καρδιακού ρυθμού (π.χ., μεθαδόνη), που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και ως μέρος της αποτοξίνωσης από εθισμό στα ναρκωτικά, μοξιφλοξασίνη, που είναι ένα αντιβιοτικό, αντιψυχωσικά, που χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Το Akeega με τροφή

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 3, «Λήψη του Akeega»), καθώς κάτι τέτοιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κόηση και θηλασμός

Το Akeega δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

- Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες.
- Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες θα πρέπει να φορούν γάντια εάν χρειαστεί να ακουμπήσουν ή να χειριστούν το Akeega.

Αντισύλληψη για άνδρες που χρησιμοποιούν το Akeega

- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μια γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και άλλη μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 4 μηνών μετά τη διακοπή της. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αντισύλληψη.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για να προστατέψετε το αγέννητο παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η λήψη του Akeega μπορεί να σας κάνει να νιώσετε αδυναμία, έλλειψη συγκέντρωσης, κούραση ή ζάλη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Επιδείξτε προσοχή όταν οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Akeega περιέχει λακτόζη και νάτριο

- Το Akeega περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Akeega

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 200 mg/1.000 mg (δύο δισκία) μία φορά την ημέρα.

Λήψη του Akeega

- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- **Μην παίρνετε το Akeega μαζί με τροφή.**
- Πάρτε τα δισκία του Akeega ως εφάπαξ δόση μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι **τουλάχιστον μία ώρα πριν από το φαγητό ή τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό** (βλ. παράγραφο 2, «Το Akeega με τροφή»).
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία. Αυτό θα διασφαλίσει ότι το φάρμακο δρα όσο το δυνατόν καλύτερα.
- Το Akeega λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
 - ο Λαμβάνετε την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
 - ο Πρέπει να παίρνετε πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη καθημερινά ενώ παίρνετε το Akeega.
 - ο Η ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει αν παρουσιάσετε κάποια επείγουσα ιατρική κατάσταση. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αν χρειαστεί να αλλάξετε την ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε. Μην διακόπτετε τη λήψη της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, παρά μόνο αν σας υποδείξει κάτι τέτοιο ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενόσω παίρνετε το Akeega.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Akeega από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από το κανονικό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, πάρτε τη συνηθισμένη σας δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για περισσότερες από μία ημέρες – ενημερώστε τον γιατρό σας χωρίς καθυστέρηση.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Akeega

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Akeega ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, παρά μόνο αν σας υποδείξει κάτι τέτοιο ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Akeega και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μελάνιασμα ή αιμορραγία για μεγαλύτερο διάστημα από το συνηθισμένο αν χτυπήσετε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- Αίσθημα δύσπνοιας, έντονο αίσθημα κούρασης, ωχροό δέρμα ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πυρετός ή λοίμωξη – ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καψίματος κατά την ούρηση. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και ενδέχεται να οδηγήσουν σε θάνατο.
- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκές δεσμιδώσεις ή δυνατός καρδιακός χτύπος (αίσθημα παλμών). Αυτά μπορεί να είναι σημεία ότι το επίπεδο του καλίου στο αίμα σας είναι χαμηλό (υποκαλιαιμία).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «αλκαλική φωσφατάση» στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων λόγω προβλήματος στον μυελό των οστών ή αιματολογικής κακοήθειας που ξεκινά από τον μυελό των οστών «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν) – δεν αναφέρθηκαν με τη χρήση του Akeega αλλά αναφέρθηκαν με τη χρήση της νιραπαρίμπης ή της οξικής αμπιρατερόνης (συστατικά του Akeega)

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης βαριάς αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). Τα σημεία περιλαμβάνουν: επηρμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση) και πρήξιμο - μερικές φορές στο πρόσωπο ή το στομα (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή, και κατέρρευση ή απώλεια συνείδησης.
- Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που μπορεί να είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη οργάνου ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ουρολοίμωξη
- λοίμωξη της ρινός, του φάρυγγα ή του αναπνευστικού
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία), που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια
- πόνος στο στομάχι
- δυσκοιλιότητα
- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετος

- αίσθημα έντονης αδυναμίας ή κούρασης
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- απώλεια βάρους
- πρήξιμο, συμπεριλαμβανομένων πρησμένων χεριών, αστραγάλων ή ποδιών
- αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα
- αίσθημα θερμού ή εφίδρωσης
- βήχας
- διάρροια
- πόνος στους μύς και τις αρθρώσεις

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πνευμονία
- υψηλά επίπεδα ενός τύπου λιπιδίου (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη) στο αίμα
- κατάθλιψη
- αίσθημα άγχους
- γρήγορος καρδιακός χτύπος
- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπά γρήγορα, φτερουγίζει ή χτυπά δυνατά στο στήθος σας (αίσθημα παλμών)
- καρδιακή ανεπάρκεια, που προκαλεί δύσπνοια και πρήξιμο στα πόδια
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής
- δυσφορία στον θώρακα, που συχνά προκαλείται από τη σωματική δραστηριότητα
- θρόμβος αίματος στους πνεύμονες, που προκαλεί πόνο στο στήθος και δύσπνοια
- δυσπεψία
- φούσκωμα
- πληγές στο στόμα
- ξηροστομία
- δερματικό εξάνθημα
- αίμα στα ούρα
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα
- κατάγματα οστών
- λοίμωξη του στομάχου και του εντέρου
- αίσθημα σύγχυσης
- αίσθημα έντονης υπνηλίας με χαμηλή ενέργεια
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ρινορραγίες
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου
- υψηλό επίπεδο «χολερυθρίνης» στο αίμα
- φαγούρα
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως
- αιφνίδια, πιθανώς αναστρέψιμη νεφρική βλάβη
- πόνος στο στήθος που δεν σχετίζεται με την καρδιά
- δυσκολία στη σκέψη, την ανάκληση πληροφοριών ή την επίλυση προβλημάτων (γνωσιακή διαταραχή)
- βαριάς μορφής λοίμωξη (σηψαιμία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του ματιού (επιπεφυκίτιδα)
- μη φυσιολογικό ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα), που θα μπορούσε να αποτελεί σημείο καρδιακών προβλημάτων
- φλεγμονή των προστατευτικών βλεννογόνων των κοιλοτήτων του σώματος, όπως της μύτης, του στόματος ή του πεπτικού συστήματος
- αυξημένο επίπεδο «γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης» στο αίμα
- δερματική λοίμωξη

- αλλεργική αντίδραση
- καρδιακή προσβολή
- φλεγμονή των πνευμόνων
- ηπατική ανεπάρκεια
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αιμορραγία εντός της ουρήθρας (ο σωλήνας που μεταφέρει τα ούρα από την ουροδόχο κύστη)
- πόνος στο στήθος

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν) – δεν αναφέρθηκαν με τη χρήση του Akeega αλλά αναφέρθηκαν με τη χρήση της νιραπαρίμπης ή της οξικής αμπιρατερόνης (συστατικά του Akeega)

- χαμηλοί αριθμοί όλων των τύπων αιμοσφαιρίων (παγκυτταροπενία)
- πάθηση του εγκεφάλου με συμπτώματα τα οποία περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς), πονοκέφαλο, σύγχυση και μεταβολές στην όραση (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ή PRES), που είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε βλάβη οργάνου ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή
- προβλήματα με τα επινεφρίδια (σχετιζόμενα με προβλήματα με το αλάτι και το νερό) όπου παράγεται πολύ μικρή ποσότητα ορμόνης, που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως αδυναμία, κούραση, απώλεια όρεξης, ναυτία, αφυδάτωση και αλλαγές στο δέρμα
- φλεγμονή των πνευμόνων που οφείλεται σε αλλεργική αντίδραση (αλλεργική κυψελιδίτιδα)
- μυϊκή νόσος (μυοπάθεια), η οποία μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, δυσκαμψία ή σπασμούς
- διάσπαση του μυϊκού ιστού (ραβδομυόλυση), η οποία μπορεί να προκαλέσει μυϊκές κράμπες ή μυϊκούς πόνους, κούραση και σκουρόχρωμα ούρα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akeega

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη (φύλλο κυψέλης, εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη, εξωτερική αναδιπλούμενη θήκη και κουτί) μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akeega

- Οι δραστικές ουσίες είναι η νιραπαρίμπη και η οξική αμπιρατερόνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg νιραπαρίμπης και 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, κροσποβιδόνη, υπρομελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική

κυτταρίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο. Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), λαουρυλοθειικό νάτριο, μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερόλη, πολυβινυλαλκοόλη, τάλκη και διοξείδιο του τιτανίου (E171) (βλέπε παράγραφο 2, Το Akeega περιέχει λακτόζη και νάτριο)

Εμφάνιση του Akeega και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Akeega επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί χρώματος ωοειδή δισκία, που φέρουν χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «N 100 A» και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Κάθε κουτί 28 ημερών περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε δύο χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.