

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab nirapariibtosilaatmonohüdraati, mis vastab 50 mg nirapariibile (*niraparibum*), ja 500 mg abirateroonatsetaati (*abirateroni acetat*), mis vastab 446 mg abirateroonile.

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab nirapariibtosilaatmonohüdraati, mis vastab 100 mg nirapariibile (*niraparibum*), ja 500 mg abirateroonatsetaati (*abirateroni acetat*), mis vastab 446 mg abirateroonile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 241 mg laktoosi (vt lõik 4.4)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollakaseoranžid kuni kollakaspruunid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (22 mm x 11 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „N 50 A“ ja teine külg on sile.

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (22 mm x 11 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „N 100 A“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akeega on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on BRCA 1/2 mutatsioon (iduliini ja/või somaatilise) ja kellele kemoteraapia ei ole kliiniliselt näidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Akeega pluss prednisooni või prednisolooniga peab alustama ja jälgima eesnäärme kartsinoomi ravis kogenud arst.

Enne Akeega'ga ravi alustamist tuleb valideeritud testimeetodi abil tuvastada BRCA-positiivne staatus (vt lõik 5.1).

Annustamine

Akeega soovitatav annus on 200 mg/1000 mg (kaks 100 mg nirapariibi / 500 mg abirateroonatsetaadi tabletti) ühe ööpäevase annusena iga päev ligikaudu samal ajal (vt allpool „Manustamisviis“). Annuse vähendamiseks on saadaval 50 mg/500 mg tablett.

Patsientidel, kes ei ole kirurgiliselt kastreeritud, tuleb ravi ajal jätkata medikamentootset kastratsiooni gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) analoogiga.

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Akeega't manustatakse koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Ravi kestus

Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahele jäänud annus

Kui vahele on jäänud kas Akeega, prednisooni või prednisolooni annus, tuleb see võtta niipea kui võimalik samal päeval ning järgmisel päeval jätkata ravi tavalise taseme järgi. Kui annus jäi võtmata, ei tohi lisatablette võtta.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete tekkimisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Patsientidel, kellel tekivad ≥ 3 . astme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed, tuleb ravi katkestada ja alustada sobivate ravimite manustamist (vt lõik 4.4). Ravi Akeega'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilise toime sümptomid on taandunud 1. astmeni või algtasemeni.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme või mittetalutav hematoloogiline toksilisus, tuleb Akeega annustamine pigem katkestada kui lõpetada, ning kaaluda toetavat ravi. Akeega manustamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui hematoloogiline toksilisus ei ole taandunud vastuvõetava tasemeni 28-päevase katkestusperioodi kestel.

Soovitused annuse kohandamiseks trombotsütopeenia ja neutropeenia korral on loetletud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks trombotsütopeenia ja neutropeenia korral

1. aste	Muutuset, kaaluda jälgimist üks kord nädalas
2. aste	Jälgida vähemalt üks kord nädalas ning kaaluda Akeega manustamise katkestamist, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või algtasemeni. ¹ Jätkata Akeega manustamist koos soovitusel jälgida patsienti üks kord nädalas 28 päeva jooksul pärast annustamise taasalustamist.
≥ 3 . aste	Katkestada Akeega manustamine ja jälgida vähemalt üks kord nädalas, kuni trombotsüütide ja neutrofiilide arv on taandunud 1. astmeni või algtasemeni. ¹ Seejärel jätkata Akeega manustamist või, kui see on õigustatud, kasutada kahte väiksema tugevusega tabletti (50 mg/500 mg). Soovitav on jälgida vererakkude hulka üks kord nädalas 28 päeva jooksul pärast annustamise taasalustamist või alustada väiksema tugevusega annusega (kaks 50 mg/500 mg tabletti). Kui ravi alustatakse väiksema tugevusega annusega, vaadake palun lisateavet maksafunktsiooni kohta alljärgnevalt lõigust „Soovitav jälgimine“.
≥ 3 . aste teist korda	Katkestada Akeega manustamine ja jälgida vähemalt üks kord nädalas, kuni trombotsüütide ja neutrofiilide arv on taastunud 1. astmeni. Edasist ravi uuesti alustades tuleb kasutada kahte väiksema tugevusega tabletti (50 mg/500 mg). Soovitav on jälgida üks kord nädalas 28 päeva jooksul pärast ravi taasalustamist Akeega väiksema tugevusega . Kui ravi alustatakse väiksema tugevusega annusega (kaks 50 mg/500 mg tabletti), vaadake palun lisateavet maksafunktsiooni kohta alljärgnevalt lõigust „Soovitav jälgimine“.

	Kui patsient manustas juba Akeega väiksema tugevusega tablette (50 mg/500 mg) , tuleb kaaluda ravi lõpetamist.
≥ 3. aste kolmandat korda	Lõpetada ravi jäädavalt.

¹ Akeega manustamise katkestuse ajal võib arst kaaluda ravi jätkamist abirateroonatsetaadi ja prednisooni või prednisolooniga ning määrata abirateroonatsetaati ööpäevase annuse säilitamiseks (vt abirateroonatsetaadi ravimiteavet).

Akeega annustamist tohib uuesti alustada üksnes siis, kui trombotsütopeeniat ja neutropeeniaga seotud toksilisuse on paranenud 1. astmeni või taandunud algtasemeni. Ravi võib uuesti alustada Akeega väiksema tugevusega 50 mg/500 mg (2 tabletti). Kõige sagedamate kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.8.

≥ 3. astme aneemia korral tuleb Akeega manustamine katkestada ja määrata toetav ravi, kuni aneemia on taandunud ≤ 2. astmeni. Aneemia püsimisel tuleb kliinilise hinnangu alusel kaaluda annuse vähendamist (kaks 50 mg/500 mg tabletti). Soovitused annuse kohandamiseks aneemia korral on loetletud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitused annuse kohandamiseks aneemia korral

1. aste	Muutuset, kaaluda jälgimist üks kord nädalas.
2. aste	Jälgida vähemalt üks kord nädalas 28 päeva jooksul, kui algtasemel oli ≤ 1. astme aneemia.
≥ 3. aste	Katkestada Akeega manustamine ¹ ja määrata toetav ravi ning jälgida vähemalt üks kord nädalas, kuni aneemia on taandunud ≤ 2. astmeni. Aneemia püsimisel tuleb kliinilise hinnangu alusel kaaluda annuse vähendamist [kaks väiksema tugevusega tabletti (50 mg/500 mg)]. Kui ravi alustatakse väiksema tugevusega annusega, vaadake palun lisateavet maksafunktsiooni kohta alljärgnevast lõigust „Soovitav jälgimine“.
≥ 3. aste teist korda	Katkestada Akeega manustamine, määrata toetav ravi ning jälgida vähemalt üks kord nädalas, kuni aneemia on taandunud ≤ 2. astmeni. Edasist ravi uuesti alustades tuleb kasutada kahte väiksema tugevusega tabletti (50 mg/500 mg) . Soovitav on jälgida patsienti üks kord nädalas 28 päeva jooksul pärast ravi taas alustamist Akeega väiksema tugevusega . Kui ravi alustatakse väiksema tugevusega annusega, vaadake palun lisateavet maksafunktsiooni kohta alljärgnevast lõigust „Soovitav jälgimine“. Kui patsient manustas juba Akeega väiksema tugevusega tablette (50 mg/500 mg) , tuleb kaaluda ravi lõpetamist.
≥ 3. aste kolmandat korda	Kaaluda kliinilise hinnangu alusel Akeega manustamise lõpetamist.

¹ Akeega manustamise katkestuse ajal võib arst kaaluda ravi jätkamist abirateroonatsetaadi ja prednisooni või prednisolooniga ning määrata abirateroonatsetaati ööpäevase annuse säilitamiseks (vt abirateroonatsetaadi ravimiteavet).

Maksatoksilisus

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3. astme maksatoksilisus (alaniini aminotransferaasi [ALAT] aktiivsuse suurenemine või aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] aktiivsuse suurenemine rohkem kui viis korda üle normi ülempiiri [*upper limit of normal*, ULN]), tuleb katkestada ravi Akeega'ga ja jälgida hoolikalt maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravi tohib uuesti alustada üksnes pärast seda, kui patsiendi maksatalituse laboratoorsed näitajad on taandunud algtasemeni ning vähendatud annuses ühe tavatugevusega Akeega tabletiga (vastab 100 mg nirapariibile / 500 mg abirateroonatsetaadile). Patsientidel, kellel alustatakse ravi uuesti, tuleb jälgida seerumi transaminaaside aktiivsust vähemalt iga kahe nädala järel kolme kuu jooksul ning edaspidi

üks kord kuus. Maksatoksilisuse kordumisel vähendatud annusega 100 mg/500 mg ööpäevas (1 tablett) tuleb ravi Akeega'ga lõpetada.

Kui patsiendil tekib ravi ajal Akeega'ga raske maksatoksilisus (ALAT või ASAT 20 korda üle ULN-i), tuleb ravi jäädavalt lõpetada.

Ravi Akeega'ga tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kellel tekivad üheaegselt ALAT-i aktiivsuse suurenemine üle $3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini sisaldus üle $2 \times \text{ULN}$, kui samaaegse suurenemise põhjuseks ei ole sapiobstruktsioon või teised põhjused (vt lõik 4.4).

Soovitav jälgimine

Vererakkude diferentsiaalloendus tuleb teha enne ravi alustamist, esimesel kuul üks kord nädalas, järgmisel kahel kuul iga kahe nädala järel, edasi esimesel aastal üks kord kuus ja seejärel igal teisel kuul kogu ülejäänud ravi ajal, et jälgida patsienti mis tahes hematoloogiliste näitajate kliiniliselt oluliste muutuste suhtes (vt lõik 4.4).

Seerumi aminotransferaaside aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust tuleb määrata enne ravi alustamist, esimesel kolmel ravikuul iga kahe nädala järel, edasi esimesel aastal üks kord kuus ja seejärel kogu ravi kestel igal teisel kuul. Kui pärast annustamise katkestamist alustatakse ravi väiksema tugevusega annusega (kaks tabletti), tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni iga kahe nädala järel kuue nädala jooksul abiraterooni süsteemse saadavuse suurenemise riski tõttu (vt lõik 5.2), enne kui naastakse tavalise jälgimise juurde. Seerumi kaaliumisisaldust tuleb jälgida esimesel aastal üks kord kuus ja edasi kogu ravi kestel igal teisel kuul (vt lõik 4.4).

Vererõhku tuleb jälgida esimesel kahel kuul üks kord nädalas, esimese aasta jooksul üks kord kuus ja edasi kogu ravi kestel igal teisel kuul.

Patsientide puhul, kellel on hüpokaleemia juba enne ravi alustamist või kellel tekib hüpokaleemia Akeega manustamise ajal, tuleb kaaluda patsiendi kaaliumisisalduse säilitamist tasemel $\geq 4,0$ mM.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Olemasoleva kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Puuduvad andmed Akeega korduvate annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass B või C). Annuse kohandamist ei saa ette näha. Akeega kasutamist tuleb hoolikalt hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kelle puhul peab kasu selgelt ületama võimaliku riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Akeega on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid mõõduka neerukahjustuse korral tuleb ohujuhtumeid hoolikalt jälgida nirapariibi süsteemse saadavuse võimaliku suurenemise tõttu. Puuduvad andmed Akeega kasutamise kohta raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega hemodialüüsil patsientidel. Akeega't tohib raske neerukahjustusega patsientidel kasutada üksnes tingimusel, et kasu ületab võimaliku riski, ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub Akeega asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Akeega on suukaudseks manustamiseks.

Tablette tuleb manustada ühekordse annusena üks kord ööpäevas. Akeega't tuleb võtta tühja kõhuga, vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki (vt lõik 5.2). Optimaalse imendumise tagamiseks tuleb Akeega tabletid neelata alla tervelt koos veega, neid ei tohi murda, purustada ega närida.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Rasedad või rasestumisvõimelised naised peavad tablettide käsitlemisel kandma kindaid (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või rasestumisvõimelised (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus [Childi-Pugh' klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5)].

Akeega koos prednisooni või prednisolooniga on vastunäidustatud kombinatsioonis Ra-223-raviga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Akeega'ga ravitud patsientidel on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest (trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia; vt lõik 4.2).

Soovitav on teha vererakkude diferentsiaalloendus üks kord nädalas esimesel kuul, iga kahe nädala järel järgmisel kahel kuul, edasi üks kord kuus esimesel aastal ja seejärel iga kahe kuu järel ülejäänud ravi kestel, et jälgida mis tahes hematoloogiliste näitajate kliiniliselt olulisi muutusi ravi ajal (vt lõik 4.2).

Põhinedes individuaalsetel laboratoorsete uuringute tulemustel võib olla vajalik iganädalane jälgimine teise kuu jooksul.

Kui patsiendil tekib raske püsiv hematoloogiline toksilisus, sh pantsütopeenia, mis ei lahene 28 päeva pärast ravi katkestamist, tuleb Akeega kasutamine lõpetada.

Tulenevalt trombotsütopeenia riskist tuleb Akeega't manustavatel patsientidel teisi teadaolevalt trombotsüütide arvu vähendavaid ravimpreparaate kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kui pärast annustamise katkestamist hematoloogiliste kõrvaltoimete tõttu alustatakse ravi väiksema tugevusega annusega (kaks tabletti), tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni iga kahe nädala järel kuue nädala jooksul abiraterooni süsteemse saadavuse suurenemise riski tõttu (vt lõik 5.2), enne kui naastakse tavalise jälgimise juurde (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Akeega võib põhjustada hüpertensiooni ja olemasolev hüpertensioon peab enne ravi alustamist Akeega'ga olema piisavalt ravitud. Vererõhku tuleb jälgida vähemalt üks kord nädalas kahe kuu jooksul, seejärel üks kord kuus esimesel aastal ja edaspidi iga kahe kuu järel kogu ravi ajal Akeega'ga.

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpokaleemia, vedelikupeetus ja kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Akeega võib põhjustada hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1). Kortikosteroidide samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) sekretsiooni, mis vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskust. Peab olema ettevaatlik raviges patsiente, kelle olemasolev haigus võib halveneda hüpokaleemia (nt südameglükosiide kasutavad patsiendid) või vedelikupeetuse (nt südamepuudulikkuse, raske või ebastabiilse stenokardia, hiljutise müokardiinfarkti või ventrikulaarse arütmia ning raske neerukahjustusega patsiendid) tõttu. Patsientidel, kellel seoses raviga Akeega'ga tekkis hüpokaleemia, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Hüpokaleemia ja vedelikupeetus tuleb korrigeerida ja hoida kontrolli all.

Enne märkimisväärse südame paispuudulikkuse riskiga (nt anamneesis südamepuudulikkus või südameprobleemid, nagu südame isheemiatõbi) patsientide ravi tuleb neil korrigeerida südamepuudulikkus ja optimeerida südamefunktsioon. Patsienti tuleb jälgida vedelikupeetuse (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed) ja teiste südame paispuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes iga kahe nädala järel kolme kuu jooksul, edasi üks kord kuus ning kõrvalekalded tuleb korrigeerida. Akeega't kasutamisel peab olema ettevaatlik patsientidega, kellel on anamneesis kardiovaskulaarne haigus.

Akeega'ga ravitavatel patsientidel tuleb südame riskitegurite (sh hüpertensioon, düslipideemia ja diabeet) ravi optimeerida ning neid patsiente tuleb südamehaiguse nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Abirateroonatsetaat, mis on Akeega koostisosa, suurendab mineralokortikoidide sisaldust ja sellega kaasneb kardiovaskulaarsete sündmuste risk. Mineralokortikoidide liig võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Varasem kokkupuude androgeen-deprivatsioonraviga (*androgen deprivation therapy*, ADT) ning ka kõrgem vanus on kardiovaskulaarse haigestumuse ja surma täiendavad riskitegurid. Uuringust MAGNITUDE jäeti välja patsiendid, kellel oli kliiniliselt oluline südamehaigus, mis väljendus müokardiinfarktina, arteriaalse ja venoosse tromboosina viimase kuue kuu jooksul, raske või ebastabiilse stenokardia või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusena või südame väljutusfraktsioon mõõtmisel < 50% . Patsiendid, kellel on anamneesis südamepuudulikkus, peavad olema kliiniliselt optimeeritud seisundis ja neil peab olema alustatud sobivat sümptomaatilist ravi. Südamefunktsiooni kliiniliselt olulise vähenemise korral tuleb kaaluda Akeega kasutamise lõpetamist.

Infektsioonid

Uuringus MAGNITUDE oli raskeid infektsioone, sh surmlõppega COVID-19 infektsioone sagedamini neil patsientidel, kes said ravi Akeega'ga. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Raskeid infektsioonid võivad tekkida neutroopenia ja/või leukopeenia puudumisel.

Kopsuemboolia (*Pulmonary embolism*, PE)

Uuringus MAGNITUDE teatati PE juhtudest Akeega'ga ravitud patsientidel suurema esinemissagedusega kui kontrollrühmas. Patsientidel, kellel on anamneesis PE või venoosne tromboos, võib olla suurem risk selle kordumiseks. Patsiente tuleb jälgida PE kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. PE kliiniliste ilmingute tekkimisel tuleb kohe hinnata patsiendi seisundit ja alustada sobivat ravi.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib avalduda kiiresti arenevate sümptomitega, sh krambihood, peavalu, muutunud vaimne seisund, nägemishäired või kortikaalne pimedus koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES-i diagnoos vajab kinnitust aju piltuuringuga, eelistatult magnetresonantsuuringuga (MRT).

PRES-ist on teatatud patsientidel, kes said munasarjavähi populatsioonis monoterapiaplane 300 mg nirapariibi (Akeega koostisosa). Uuringus MAGNITUDE osalenud eesnäärme kartsinoomiga patsientidel, kes said ravi 200 mg nirapariibiga, ei teatatud ühestki PRES-i juhust.

PRES-i korral tuleb ravi Akeega'ga jäädavalt lõpetada ning alustada sobivate ravimite manustamist.

Maksatoksilisus ja maksakahjustus

On täheldatud, et maksatoksilisus on abirateroonatsetaadi, Akeega koostisosa, kasutamise oluline tuvastatud risk. Abirateroonatsetaadi maksatoksilisuse mehhanismi ei ole täielikult selgitatud. Mõõduka ja raske maksakahjustusega (NCI klassifikatsioon) patsiendid ja Childi-Turcotte-Pugh' B- ja C-klassi patsiendid jäeti Akeega kombineeritud uuringutest välja.

Uuringus MAGNITUDE ja kõigis kombineeritud kliinilistes uuringutes vähendati maksatoksilisuse riski sel teel, et uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli enne ravi alustamist hepatiit või olulisi kõrvalekaldeid maksatalituse laboratoorsetes näitajates (seerumi üldbilirubiin $> 1,5 \times \text{ULN}$ või konjugeeritud bilirubiin $> 1 \times \text{ULN}$ ja ASAT või ALAT $> 3 \times \text{ULN}$).

Kliinilistes uuringutes tekkis maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärtset suurenemist, mis põhjustas ravi katkestamise või lõpetamise, kuid selle esinemissagedus oli „aeg-ajalt“ (vt lõik 4.8). Aminotransferaaside aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust seerumis tuleb mõõta enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimesel kolmel ravikuul ning edaspidi üks kord kuus esimese aasta jooksul ja seejärel iga teisel kuul kogu ravi kestel. Kui pärast annustamise katkestamist alustatakse ravi väiksema tugevusega annusega (kaks tabletti), tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni iga kahe nädala järel kuue nädala jooksul abiraterooni süsteemse saadavuse suurenemise riski tõttu (vt lõik 5.2), enne kui naastakse tavalise jälgimise juurde. Maksatoksilisusele viitavate kliiniliste sümptomite või nähtude ilmnemisel tuleb kohe määrata transaminaaside aktiivsus seerumis. Akeega'ga ravitaval patsientidel tuleb aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisel ravi kohe katkestada. Kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb mis tahes ajahetkel üle 5-kordse ULN-i, tuleb ravi Akeega'ga katkestada ja jälgida hoolikalt maksafunktsiooni. Ravi võib taasalustada üksnes pärast maksatalituse laboratoorsete näitajate normaliseerumist patsiendi algtasemele ja vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Ravi tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsiendi ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb $> 20 \times \text{ULN}$. Ravi tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsiendil tekivad üheaegselt ALAT-i aktiivsuse suurenemine $> 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$, kui samaaegse suurenemise põhjuseks ei ole sapiobstruktsioon või teised põhjused.

Kui patsiendil tekib mis tahes ajahetkel ravi jooksul raske maksatoksilisus (ALAT või ASAT 20 korda üle ULN), tuleb ravi Akeega'ga jäädavalt lõpetada.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiendid; seega puuduvad andmed, mis toetaksid Akeega kasutamist sellistel patsientidel.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B või mis tahes ASAT ja üldbilirubiin $> 1,5 \times \dots 3 \times \text{ULN}$) suurendab abiraterooni ja nirapariibi süsteemset saadavust (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed Akeega korduvate annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele manustamisel. Akeega manustamist tuleb hoolikalt hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kelle puhul peab kasu selgelt ületama võimaliku riski (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Akeega't ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Hüpoglükeemia

Abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosa) manustamisel koos prednisooni või prednisolooniga olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitazoni või repagliniidi (mille metabolism toimub CYP2C8 vahendusel), on teatatud hüpoglükeemia juhtudest (vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru sisaldust.

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidne leukeemia (*myelodysplastic syndrome*, MDS / *acute myeloid leukaemia*, AML)

Munasarjavähi uuringutes, milles patsiendid manustasid 300 mg nirapariibi (Akeega koostisosa), teatati MDS/AML-ist, sh surmaga lõppenud juhtudest.

Uuringus MAGNITUDE ei täheldatud MDS/AML-i juhtusid patsientidel, keda raviti 200 mg nirapariibi ja 1000 mg abirateroonatsetaadi pluss prednisooni või prednisolooniga.

MDS/AML-i kahtluse korral või kui pikaajaline hematoloogiline toksilisus ei ole lahenenud pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist tuleb patsient edasiseks hindamiseks suunata hematoloogi konsultatsioonile. MDS-i ja/või AML-i diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi Akeega'ga jäädavalt lõpetada ning patsienti tuleb asjakohaselt ravida.

Kortikosteroidide ärajätunähud ja ravi stressirohke perioodi ajal

Soovitatav on ettevaatus ja jälgimine neerupealiste puudulikkuse suhtes, kui patsiendil lõpetatakse prednisooni või prednisolooni manustamine. Kui pärast kortikosteroidi ärajätmist jätkatakse ravi Akeega'ga, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liia sümptomite suhtes (vt teave eespool).

Prednisooni või prednisolooni manustavatel patsientidel, kellel on ebatavaliselt stressirohke periood, võib olla näidustatud kortikosteroidide annuse suurendamine enne stressirohket olukorda, selle ajal ja järel.

Luutihedus

Kaugelearenenud metastaatilise eesnäärme kartsinoomiga meestel võib luutihedus väheneda. Abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosa) kasutamine kombinatsioonis glükokortikosteroidiga võib seda toimet suurendada.

Luumurdude tekke ja suremuse suurenemine kombinatsioonis raadium (Ra) 223 dikloriidiga

Ravi Akeega'ga koos prednisooni või prednisolooniga kombinatsioonis Ra-223 raviga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) suurenenud luumurdude riski ja suurenenud suremuse tõttu asümptomaatiliste või kergete sümptomitega eesnäärme kartsinoomiga patsientide seas, mida täheldati abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosa) kliinilistes uuringutes.

Järgnevat ravi Ra-223-ga on soovitatav alustada mitte varem kui vähemalt viis päeva pärast Akeega ja prednisooni või prednisolooni kombinatsiooni viimast manustamiskorda.

Hüperglükeemia

Glükokortikoidide kasutamine võib suurendada hüperglükeemiat, seetõttu tuleb diabeediga patsientidel tihti mõõta veresuhkrut.

Toimed skeletilihastele

Akeega'ga ravitud patsientidel ei ole olnud müopaatia ega rabdomüolüüsi juhtusid. Abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosa) monoterapia uuringutes tekkis enamik juhtudest esimese kuue ravikuu jooksul ja need taandusid pärast abirateroonatsetaadi ärajätmist. Ettevaatus on soovitatav patsientidel, kes manustavad samaaegselt ravimeid, mis on teadaolevalt seotud müopaatia/rabdomüolüüsiga.

Koostoimed teiste ravimpreparaatidega

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, välja arvatud juhul kui puudub alternatiivne ravi, sest esineb risk abiraterooni süsteemse saadavuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

Laktoos ja naatrium

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Akeega'ga ei ole läbi viidud kliinilisi uuringuid ravimi koostoimete hindamiseks. Koostoimed, mis on tuvastatud Akeega üksikkomponentide (nirapariib ja abirateroonatsetaat) uuringutes, määravad ära, millised koostoimed võivad tekkida Akeega kasutamisel.

Teiste ravimpreparaatide mõju nirapariibile ja abirateroonatsetaadile

CYP3A4 indutseerijad ja inhibiitorid

Abirateroon on CYP3A4 substraat. Ühes kliinilises uuringus tervetel isikutel, kellele oli eelnevalt manustatud tugevat CYP3A4 indutseerijat rifampitsiini 600 mg ööpäevas kuue päeva jooksul ja

seejärel abirateroonatsetaadi üksikannus 1000 mg, vähenes abiraterooni keskmine AUC_{∞} plasmas 55% võrra. Ravi ajal Akeega'ga tuleb vältida tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt [*Hypericum perforatum*]), välja arvatud juhul kui teisi ravivõimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Eraldi kliinilises uuringus tervetel isikutel ei mõjutanud ketokonasooli, tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine abiraterooni farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Nirapariibi või abirateroonatsetaadi mõju teistele ravimpreparaatidele CYP2D6 substraadid

Abirateroon on CYP2D6 inhibiitor. Ühes kliinilises uuringus, milles määrati abirateroonatsetaadi ja prednisooni (AAP) koosmõju CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani üksikannusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne saadavus (AUC) ligikaudu 2,9-kordselt. Dekstrorfaani, dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi AUC_{24} suurenes ligikaudu 33%. Tuleb kaaluda kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks metoprolol, propranolol, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool.

CYP2C8 substraadid

Abirateroon on CYP2C8 inhibiitor. Ühes kliinilises uuringus tervetel isikutel suurenes CYP2C8 substraadi pioglitasoni AUC 46% võrra ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC-d vähenesid kumbki 10% võrra, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Samaaegsel kasutamisel koos Akeega'ga tuleb abirateroonatsetaadi komponendi tõttu patsiente jälgida kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C8 substraadi toksilisuse nähtude suhtes. CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

Farmakodünaamilised koostoimed

Akeega ja vaktsiinide või immunosupressantide koostoimet ei ole uuritud.

Nirapariibi ja tsütotoksiliste ravimite kombinatsiooni kohta on vähe andmeid. Ettevaatlik peab olema Akeega kasutamisel kombinatsioonis elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide, immunosupressantide või teiste tsütotoksiliste ravimpreparaatidega.

Kasutamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, on soovitatav ettevaatus Akeega manustamisel koos ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, või ravimpreparaatidega, mis võivad esile kutsuda pöörduvate tippude tahhükardiat (*Torsade de pointes*), nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antisühhootikumid jne.

Kasutamine koos spironolaktooniga

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptorile ja võib suurendada prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos Akeega'ga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Ei ole teada, kas spermas leidub Akeega koostisosi või nende metaboliite.

Ravi ajal ja nelja kuu jooksul pärast Akeega viimast annust:

- kui patsiendil on seksuaalvahekord raseda naisega, on vajalik kasutada kondoomi;
- kui patsiendil on seksuaalvahekord rasestumisvõimelise naisega, on vajalik kasutada kondoomi koos teise efektiivse rasestumisvastase vahendiga.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Akeega ei ole mõeldud naistel kasutamiseks (vt lõik 4.3).

Akeega kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Mõlema koostisosa toimemehhanismi ning abirateroonatsetaadi loomkatsete leidude põhjal võib Akeega'l olla loodet kahjustav mõju. Nirapariibiga ei ole tehtud arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse loomkatseid (vt lõik 5.3).

Imetamine

Akeega ei ole mõeldud naistel kasutamiseks.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed Akeega mõju kohta fertiilsusele. Loomkatsetes vähenes isasloomade fertiilsus nirapariibi või abirateroonatsetaadi toimetel, kuid need mõjud olid pärast ravi katkestamist pöörduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Akeega mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Akeega't manustavatel patsientidel võib esineda jõuetust, väsimust, pearinglust või keskendumisraskusi. Patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Akeega üldine ohutusprofiil põhineb III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringu MAGNITUDE 1. kohordi (N = 212) andmetel. Kõige sagedamad iga astme kõrvaltoimed, mida tekkis > 10% nirapariibi pluss AAP harus, olid aneemia (52,4%), hüpertensioon (34,0%), kõhukinnisus (34,0%), väsimus (31,1%), iiveldus (25,0%), trombotsütopeenia (24,1%), düspnoe (18,9%), liigesevalu (18,4%), seljavalu (17,9%), jõuetus (17,0%), neutropeenia (16,0%), vähenenud söögiisu (15,6%), hüpokaleemia (15,6%), oksendamine (15,1%), pearinglus (13,2%), kõhuvalu (12,7%), hüperglükeemia (12,7%), alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (11,8%), kehakaalu vähenemine (11,8%), unetus (11,3%), leukopeenia (10,8%), lümfopeenia (10,8%), kreatiniinisalduse suurenemine veres (10,4%) ja kuseteede infektsioon (10,4%). Kõige sagedamini tekkinud 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed olid aneemia (30,7%), hüpertensioon (16,5%), trombotsütopeenia (8,5%), neutropeenia (6,6%), alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (5,7%) ja hüpokaleemia (5,7%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	kuseteede infektsioon
	sage	pneumoonia, bronhiit, nasofarüngiit
	aeg-ajalt	urosepsis, konjunktiviit
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia
	teadmata	pantsütopeenia ⁷

Immuunsüsteemi häired	teadmata	ülitundlikkus (sh anafülaksia) ⁷
Endokriinsüsteemi häired	teadmata	neerupealiste puudulikkus ⁹
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	vähenenud söögiisu, hüpokaleemia, hüperglükeemia
	sage	hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
	sage	depressioon, ärevus
	aeg-ajalt	segasusseisund
	teadmata	kognitiivne kahjustus ⁸
Närvisüsteemi häired	väga sage	pearinglus
	sage	peavalu, kognitiivsed häired
	aeg-ajalt	düsgeusia
	teadmata	posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES) ⁷
Südame häired	sage	tahhükardia, palpitatsioonid, kodade fibrillatsioon, südamepuudulikkus ¹ , müokardiinfarkt, stenokardia ²
	aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine
Vaskulaarsed häired	väga sage	hüpertensioon
	teadmata	hüpertensiivne kriis ⁷
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	düspnoe
	sage	köha, kopsuemboolia, pneumoniit
	aeg-ajalt	ninaverejooks
	teadmata	allergiline alveoliit ⁹
Seedetrakti häired	väga sage	kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ³
	sage	düspepsia, kõhulahtisus, kõhupuhitus, stomatiit, suukuivus
	aeg-ajalt	limaskestast põletik
Maksa ja sapiteede häired	sage	maksapuudulikkus ⁴
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve ⁵
	aeg-ajalt	valgustundlikkus
Lihaste, skeleti ja sidekoe kahjustused	väga sage	seljavaalu, liigesevalu
	sage	lihasevalu
	teadmata	müopaatia ⁹ , rabdomüolüüs ⁹
Neerude ja kuseteede häired	sage	hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	väsimus, jõuetus
	sage	perifeersed tursed
Uuringud	väga sage	alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kehakaalu vähenemine, kreatiniinisalduse suurenemine veres
	sage	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine
	aeg-ajalt	gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage	luumurrud ⁶

¹ Sealhulgas südame paispuudulikkus, kopssüda, vasaku vatsakese funktsiooni häire

² Sealhulgas südame isheemiatõbi, äge koronaarsündroom

³ Sealhulgas ülakõhuvalu, alakõhuvalu

⁴ Sealhulgas maksa tsütolüüs, maksatoksilisus, maksapuudulikkus

⁵ Sealhulgas lööve, erüteem, dermatiit, makulopapuloosne lööve, pruriitiline lööve

⁶ Sealhulgas osteoporoos ja osteoporoosist tingitud luumurrud

⁷ Akeega manustamisel ei ole täheldatud. Teatatud nirapariibi monoterapia korral turuletulekujärgselt

⁸ Akeega manustamisel ei ole täheldatud. Teatatud nirapariibi monoterapia korral

⁹ Akeega manustamisel ei ole täheldatud. Teatatud abiraterooni monoterapia korral pärast turuletulekut

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus

Hematoloogiline toksilisus (aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia), sh laboratoorsed leiud, on kõige sagedam nirapariibi (Akeega koostisosa) kasutamisega seostatav kõrvaltoime. Need toksilisused ilmnesid üldiselt esimese kolme ravikuu jooksul ja nende esinemissagedus vähenes aja jooksul.

Uuringus MAGNITUDE ja teistes Akeega uuringutes olid kaasamise kriteeriumiteks järgmised hematoloogilised parameetrid: neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) $\geq 1\,500$ rakku/ μl ; trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku/ μl ja hemoglobiin ≥ 9 g/dl. Hematoloogilisi kõrvaltoimeid reguleeriti laboratoorse jälgimise ja annuse muutmiste teel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Aneemia

Aneemia oli kõige sagedam kõrvaltoime (52,4%) ning kõige sagedamini täheldatud 3. kuni 4. astme kõrvaltoime (30,7%) uuringus MAGNITUDE. Aneemia tekkis ravi algfaasis (avaldumisaja mediaan 64 päeva). Uuringus MAGNITUDE katkestati annustamine 24,1% ja annust vähendati 13,7% patsientidest. Kaksikümmend seitse protsenti patsientidest said aneemia raviks vähemalt ühe vere punaliblede ülekande. Aneemia tõttu katkestati ravi suhteliselt väikesel hulgal patsientidest (2,8%).

Trombotsütopeenia

Uuringus MAGNITUDE teatati trombotsütopeeniast 24,1% ravi saanud patsientidest, seejuures 8,5% patsientidest oli 3. kuni 4. astme trombotsütopeenia. Aja mediaan esimesest annusest kuni esmakordse avaldumiseni oli 71 päeva. Uuringus MAGNITUDE raviti trombotsütopeeniat annuse muutmise (ravi katkestamine 11,3% ja annuse vähendamine 2,8%) ning trombotsüütide ülekandega (3,8%) vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Ravi lõpetati 0,5% patsientidest. Uuringus MAGNITUDE tekkis mitte-eluohtlik veritsus 1,9% patsientidest.

Neutropeenia

Uuringus MAGNITUDE tekkis neutropeenia 16,0% patsientidest, seejuures 3. kuni 4. astme neutropeeniast teatati 6,6% patsientidest. Aja mediaan esimesest annusest kuni neutropeenia esmakordse registreerimiseni oli 65 päeva. Neutropeenia tõttu katkestati ravi 6,6% patsientidest ja annust vähendati 1,4% patsientidest. Neutropeenia tõttu ravi katkestamisi ei esinenud. Uuringus MAGNITUDE tekkis kaasuv infektsioon 0,9% patsientidest.

Hüpertensioon

Hüpertensioon on mõlema Akeega koostisosa kõrvaltoime ning raviga korrigeerimata hüpertensiooniga (püsivalt süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg või diastoolne vererõhk ≥ 100 mmHg) patsiendid jäeti välja kõigist kombineeritud uuringutest. Hüpertensioonist teatati 34% patsientidest, neist 16,5% oli ≥ 3 . aste. Aja mediaan hüpertensiooni avaldumiseni oli 60,5 päeva. Hüpertensiooni raviti täiendavate ravimpreparaatidega.

Enne Akeega'ga ravi alustamist peab patsientide vererõhk olema ravitud ning vererõhku tuleb ravi ajal jälgida (vt lõik 4.4).

Südame kõrvaltoimed

Uuringus MAGNITUDE oli südamehäiretena avalduvate ravist tingitud kõrvaltoimete (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE; kõik astmed) esinemissagedus mõlemas harus sarnane, välja arvatud arütmia kategoorias, kus kõrvaltoimeid täheldati nirapariibi pluss AAP harus 13,2% patsientidest ning platseebo pluss AAP harus 7,6% patsientidest (vt lõik 4.4). Arütmiate suurem esinemissagedus tulenes põhiliselt madalas astmes palpitatsioonide, tahhükardiate ja kodade arütmiate juhtudest.

Aja mediaan rütmihäire avaldumiseni oli nirapariibi pluss AAP harus 81 päeva ning platseebo pluss AAP harus 262 päeva. Rütmihäired lahenesid nirapariibi pluss AAP harus 64,3% patsientidest ning platseebo pluss AAP harus 62,5% patsientidest.

Südamepuudulikkuse, ägeda südamepuudulikkuse, kroonilise südamepuudulikkuse, südame paispuudulikkuse esinemissagedus oli nirapariibi pluss AAP harus 2,8% ning platseebo pluss AAP harus 1,9%. Aja mediaan erilist tähelepanu nõudva kõrvaltoime (*Adverse Event of Special Interest*, AESI), südamepuudulikkuse avaldumiseni oli nirapariibi pluss AAP harus 312 päeva ning platseebo pluss AAP harus 83 päeva. Südamepuudulikkuse juhud taandusid nirapariibi pluss AAP harus 16,7% patsientidest ja platseebo pluss AAP harus 25% patsientidest.

Südame isheemiatõve grupeeritud termin (mis hõlmab eeltermineid stenokardia, äge müokardiinfarkt, äge koronaarsündroom, ebastabiilne stenokardia ja koronaararteri ateroskleroos) oli nirapariibi pluss AAP harus 5,2% patsientidest ning platseebo pluss AAP harus 4,7% patsientidest. Aja mediaan AESI südame isheemiatõve avaldumiseni oli nirapariibi pluss AAP harus 684 päeva ning platseebo pluss AAP harus 296 päeva. Südame isheemiatõve juhud lahenesid nirapariibi pluss AAP harus 81,8% patsientidest ja platseebo pluss AAP harus 80% patsientidest.

Maksatoksilisus

Maksatoksilisuse üldine esinemissagedus uuringus MAGNITUDE oli sarnane nirapariibi pluss AAP harus (14,2%) ning platseebo pluss AAP harus (12,8%; vt lõigud 4.2 ja 4.4). Enamik neist kõrvaltoimetest olid madalas astmes aminotransferaaside aktiivsuse suurenemised. 3. astme kõrvaltoimeid oli nirapariibi pluss AAP harus 1,4% patsientidest ning 4. astme kõrvaltoime vaid ühel patsiendil (0,5%). Tõsiste kõrvaltoimete (*Serious Adverse Event*, SAE) esinemissagedus oli samuti 1,4%. Aja mediaan maksatoksilisuse avaldumiseni uuringus MAGNITUDE oli 43 päeva. Maksatoksilisust raviti annustamise katkestamisega 1,9% ning annuse vähendamisega 0,9% patsientidest. Uuringus MAGNITUDE lõpetas ravi maksatoksilisuse tõttu 0,9% patsientidest.

Lapsed

Lastel ei ole Akeega'ga uuringuid läbi viidud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Akeega üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise korral tuleb järgida üldiseid toetavaid meetmeid ja ravida patsiente sümptomaatiliselt, sh jälgimine arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Samuti tuleb hinnata maksafunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XK52

Toimemehhanism

Akeega on kombinatsioon nirapariibist, polü(ADP-riboosi) polümeraasi (PARP) inhibiitorist ja abirateroonatsetaadist (abiraterooni eelravim), CYP17 inhibiitorist, mis on suunatud kahele vähirakkude vohamiseks ja/või ellujäämiseks vajalikule geenile metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärme kartsinoomi (*metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) ja homologse rekombinatsiooni reparatsiooni (HRR) geenimutatsioonidega patsientidel.

Nirapariib

Nirapariib on polü(ADP-riboos)polümeraasi (PARP) ensüümide PARP-1 ja PARP-2 inhibiitor, mis osaleb DNA reparatsioonis. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nirapariibi poolt esile kutsutud tsütotoksilisus võib hõlmata PARP-i ensümaatilist aktiivsust ja PARP-DNA komplekside moodustumise suurenemist, mis põhjustab DNA kahjustusi, apoptoosi ja rakusurma.

Abirateroonatsetaat

Abirateroonatsetaat muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17 α -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm avaldub ja on vajalik androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooniks

prekursoriteks – vastavalt DHEA-ks ja androstenediooniks 17 α -hüdroksülaatsiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealistes (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealistes või kasvajas. Kasutatuna koos LHRH analoogidega (või orhidektoomiaga) vähendab ravi abiraterooniga testosteroonisisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsivahenditega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

Abirateroonatsetaat

Abirateroonatsetaat vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis madalamale tasemele, kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

BRCA 1/2 mutatsioonidega mCRPC-ga patsientide esmavaliku ravi

Akeega efektiivsus mCRPC-ga patsientidel tõestati randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus MAGNITUDE (uuring 64091742PCR3001).

MAGNITUDE oli III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring, milles hinnati ravi nirapariibi (200 mg) ja abirateroonatsetaadi (1000 mg) kombinatsiooniga pluss prednisoon (10 mg) üks kord ööpäevas võrreldes AAP standardraviga. Efektiivsuse andmed põhinevad 1. kohordil, millesse kuulus 423 mCRPC-ga patsienti, kellel olid valitud HRR-i geenimutatsioonid ning kes randomiseeriti (1:1) saama kas nirapariibi pluss AAP-d (N = 212) või platseebot pluss AAP-d (N = 211) suukaudselt üks kord ööpäevas. Ravi jätkati kuni haiguse progressiooni, vastuvõetamatu toksilisuse või surmani.

Uuringusse kaasati mCRPC-ga patsiendid, kes ei olnud varem saanud mCRPC süsteemset ravi, välja arvatud lühiajaline varasem AAP (kuni 4 kuud) ja käimasolev ADT. Kõigi patsientide puhul testiti plasmast, verest ja/või kasvajakoe võetud analüüse valideeritud järgmise põlvkonna sekveneerimismeetodil, et määrata iduliini ja/või somaatilise HRR-i geenimutatsiooni staatus. Uuringus osales 225 isikut, kellel oli BRCA 1/2 mutatsioon (113 said Akeega't). Lisaks osales uuringus 198 patsienti, kellel oli mitte-BRCA 1/2 mutatsioon (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2; 99 said Akeega't).

Esmane tulemusnäitaja oli radiograafilise progressiooni vaba elulemus (*radiographic progression free survival*, rPFS), mis defineeriti pimemeetodil sõltumatu keskse radioloogilise (*blinded independent central radiology*, BICR) hinnanguga vastavalt soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumitele (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) 1.1 (pehmed ja kudedes kolded) ja eesnäärme kartsinoomi 3. tööühma (*Prostate Cancer Working Group-3*, PCWG-3) kriteeriumitele (luulised kolded). Teiste tulemusnäitajate hulka kuulusid aeg sümptomaatilise progressioonini (*time to symptomatic progression*, TSP), aeg tsütotoksilise keemiaravini (*time to cytotoxic chemotherapy*, TCC) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

HRR-i üldpopulatsioonis näitasid esmased efektiivsuse tulemused, mille jälgimisperioodi mediaan oli 18,6 kuud, statistiliselt olulist BICR läbivaatuse abil hinnatud rPFS-i paranemist (HR = 0,729 (95% CI: 0,556; 0,956; p = 0,0217)).

Tabelis 4 on kokku võetud uuringu MAGNITUDE 1. kohorti kaasatud BRCA patsientide demograafilised ja lähteväärtused. PSA mediaan diagnoosi saamise ajal oli 41,07 μ g/l (vahemik: 01...12080). Kõigil patsientidel oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor uuringusse kaasamisel 0

või 1. Kõik patsiendid, kellele ei olnud eelnevalt tehtud orhidektoomiat, jätkasid foonravina GnRH analoogiga androgeen-deprivatsioonravi.

Tabel 4. Kokkuvõte demograafilistest ja lähteväärtustest uuringu MAGNITUDE 1. kohordis (BRCA)

	Akeega+P¹ N = 113 n (%)	Platseebo+AAP¹ N = 112 n (%)	Kokku N = 225 n (%)
Vanus (aastates)			
< 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)
Mediaan	67,0	68,0	68,0
Vahemik	45...100	43...88	43...100
Rass			
Europiidid	78 (69,0)	84 (75,0)	162 (72,0)
Asiaadid	18 (15,9)	20 (17,9)	38 (16,9)
Mustanahalised	3 (2,7)	0	3 (1,3)
Teadmata	14 (12,4)	8 (7,1)	22 (9,8)
Stratifikatsioonitegurid			
Varasem kokkupuude taksaanipõhise raviga	26 (23,0)	29 (25,9)	55 (24,4)
Varasem kokkupuude androgeeni retseptorile (AR) suunatud raviga	6 (5,3)	5 (4,5)	11 (4,9)
Varasem AAP kasutamine	30 (26,5)	29 (25,9)	59 (26,2)
Algtaseme haigustunnused			
Gleasoni skoor ≥ 8	83 (74,1)	72 (64,3)	155 (69,2)
Luude haaratus	99 (87,6)	93 (83,0)	192 (85,3)
Vistseraalne haigus (maks, kops, neerupealised, muud)	26 (23,0)	22 (19,6)	48 (21,3)
Metastaatiline staadium esmase diagnoosi saamise ajal (M1)	70 (61,9)	50 (44,6)	120 (53,3)
Aja mediaan alates esmasest diagnoosist kuni randomiseerimiseni (aastates)	2,00	2,31	2,26
Aja mediaan alates mCRPC-st kuni esimese annuseni (aastates)	0,27	0,28	0,27
BPI-SF valuskoori viimane skoor enne esimese annuse manustamist			
0	57 (50,4)	57 (50,9)	114 (50,7)
1...3	51 (45,1)	40 (35,7)	91 (40,4)
> 3	5 (4,4)	15 (13,4)	20 (8,9)
ECOG sooritusvõime staatuse skoor			
0	69 (61,1)	80 (71,4)	149 (66,2)
1	44 (38,9)	32 (28,6)	76 (33,8)

¹ P = prednisoon või prednisoloon

Esmases analüüsis täheldati statistiliselt olulist BICR hinnanguga rPFS-i paranemist BRCA patsientide puhul, kes said raviks nirapariibi pluss AAP-d, võrreldes BRCA patsientidega, kes said platseebot pluss AAP-d. Põhilised efektiivsuse tulemused BRCA populatsioonis on esitatud tabelis 5. BICR hinnanguga rPFS-i Kaplani-Meieri kõverad BRCA populatsioonis on näidatud joonisel 1.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused BRCA populatsioonis uuringus MAGNITUDE

Tulemusnäitajad	Akeega+P ¹ (N = 113)	Platseebo+AAP ¹ (N = 112)
Radiograafilise progressiooni vaba elulemus ²		
Haiguse progressiooni või surma juht (%)	45 (39,8%)	64 (57,1%)
Mediaan kuudes (95% CI)	16,6 (13,9; NE)	10,9 (8,3; 13,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,533 (0,361; 0,789)	
p-väärtus	0,0014	
Üldine elulemus ³		
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,788 (0,554; 1,120)	

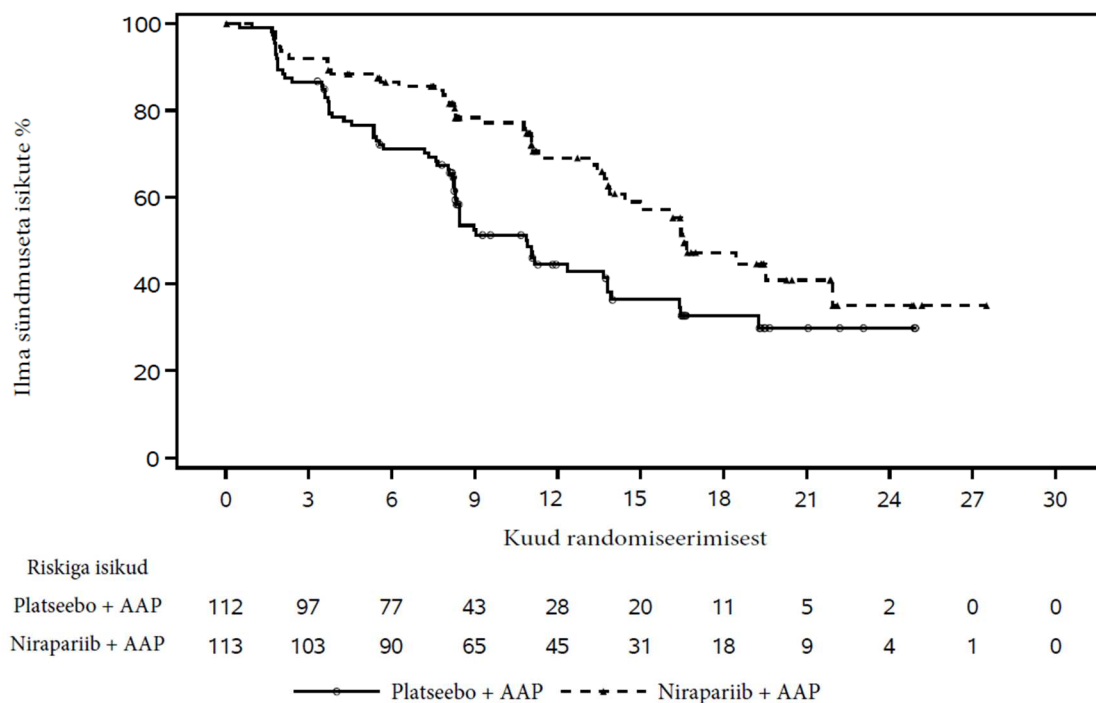
¹ P = prednisoon või prednisoloon

² Esmane analüüs / vaheanalüüs (andmed seisuga 8. okt. 2021), jälgimisperioodi mediaan 18,6 kuud

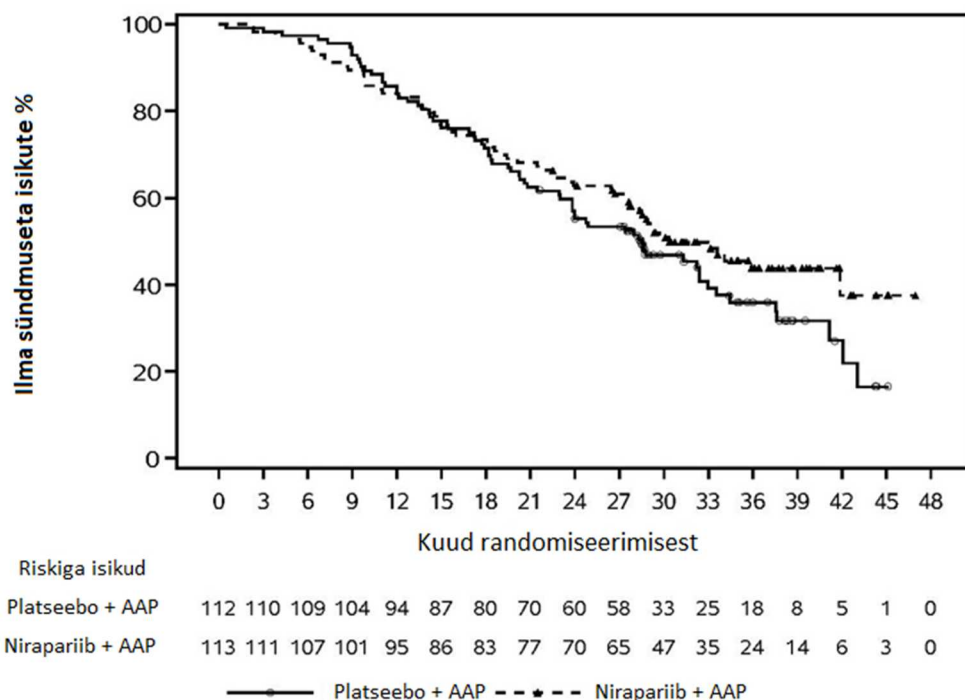
³ Lõplik analüüs (andmed seisuga 15. mai 2023), jälgimisperioodi mediaan 35,9 kuud

NE = ei ole hinnatav

Joonis 1. BICR-i hinnanguga radiograafilise progressiooni vaba elulemus BRCA populatsioonis Kaplani-Meieri diagrammil (MAGNITUDE, esmane analüüs)



Joonis 2. Üldine elulemus Kaplani-Meieri diagrammil (MAGNITUDE 1. kohort, BRCA, lõplik analüüs)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Akeega'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta eesnäärme pahaloomuliste kasvajate korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nirapariibi ja abiraterooni samaaegne manustamine ei mõjuta üksikkomponentide süsteemset saadavust. Nirapariibi ja abiraterooni AUC ja C_{max} on võrreldavad manustamisel nii Akeega tavalise tugevusega (100 mg/500 mg) õhukese polümeerikattega tablettina kui ka üksikkomponentide kombinatsioonina, võrreldes vastavate süsteemsete saadavustega monoterapia korral.

Imendumine

Akeega

Akeega tablettide korduval manustamisel mCRPC-ga patsientidele tühja kõhuga ja modifitseeritud tühja kõhuga saavutati maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas nirapariibi puhul aja mediaaniga 3 tundi ja abiraterooni puhul aja mediaaniga 1,5 tundi.

Ühes suhtelise biosaadavuse uuringus olid abiraterooni maksimaalne (C_{max}) ja üldine ($AUC_{0...72h}$) süsteemne saadavus mCRPC patsientidel ($n = 67$), kes said ravi Akeega väiksema tugevusega õhukese polümeerikattega tablettidega (2 x 50 mg/500 mg), vastavalt 33% ja 22% suuremad võrreldes süsteemse saadavusega patsientidel ($n = 67$), kes võtsid toimeaineid eraldi (100 mg nirapariibi kapsel ja 4 x 250 mg abirateroonatsetaadi tabletti) (vt lõik 4.2). Kontsentratsioonide isikutevaheline varieeruvus (%CV) oli vastavalt 80,4% ja 72,9%. Nirapariibi süsteemne saadavus Akeega väiksema tugevusega õhukese polümeerikattega tablettidest ja eraldi manustatud toimeainetest oli võrreldav.

Nirapariib

Nirapariibi absoluutne biosaadavus on ligikaudu 73%. Nirapariib on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. Tulenevalt selle suurest permeaablusest ja biosaadavusest on risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimiseks koos neid transportereid inhibeerivate ravimpreparaatidega siiski ebatõenäoline.

Abirateroonatsetaat

Abirateroonatsetaat konverteeritakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks (vt lõik 5.1).

Abirateroonatsetaadi koos toiduga manustamisel suurenes abiraterooni süsteemne saadavus kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda (C_{max}) võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Arvestades toidukordade koostise ja sisu tavapärase varieeruvusega, võib abirateroonatsetaadi manustamine koos toiduga põhjustada süsteemse saadavuse väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi abiraterooni võtta koos toiduga.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel olid nirapariibi ja abiraterooni näivad jaotusruumalad vastavalt 1117 l ja 25 774 l, mis näitab ulatuslikku ekstravaskulaarset jaotumist.

Nirapariib

Nirapariib seondub inimplasmas mõõdukalt (83,0%) valguga, peamiselt seerumi albumiiniga.

Abirateroonatsetaat

Inimese vereplasmas on ^{14}C -abiraterooni seonduvus plasmavalkudega 99,8%.

Biotransformatsioon

Nirapariib

Nirapariib metaboliseerub peamiselt karboksülesterasaaside (*carboxylesterase*, CE) vahendusel, selle käigus moodustub põhiline inaktiivne metaboliit M1. Massi-tasakaalu uuringus olid peamised tsirkuleerivad metaboliidid M1 ja M10 (moodustub hiljem M1 glükuroniididest). CYP3A4 võimalikku inhibeerimist soolestikus ei ole asjakohaste nirapariibi kontsentratsioonide juures tuvastatud. Suurte kontsentratsioonide juures indutseerib nirapariib kergelt CYP1A2 *in vitro*.

Abirateroonatsetaat

Pärast ^{14}C -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaat CE-de vahendusel abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdrosüülumise ja oksüdeerumise teel. Abirateroon on CYP3A4 ja sulfotransferaas 2A1 (SULT2A1) substraat. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leitakse abiraterooni metaboliitidena. 15 tuvastatavast metaboliidist moodustasid kaks peamist metaboliiti, abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat, kumbki ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest. Abirateroon on ravimeid metaboliseerivate maksaensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor (vt lõik 4.5).

Eritumine

Akeega

mCRPC-ga isikute populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel oli kombinatsioonina manustatud nirapariibi ja abiraterooni keskmine $t_{1/2}$ vastavalt ligikaudu 62 tundi ja 20 tundi ning nirapariibi ja abiraterooni näiv CL/F oli vastavalt 16,7 l/h ja 1673 l/h.

Nirapariib

Nirapariib eritub peamiselt hepatobiliaarsel ja renaalsel teel. Pärast [^{14}C]-nirapariibi 300 mg suukaudse üksikannuse manustamist tuvastati uriinist ja roojast 21 päeva jooksul keskmiselt 86,2% (vahemik 71...91%) annusest. Uriinist tuvastati 47,5% (vahemik 33,4...60,2%) radioaktiivsusest ning roojast 38,8% (vahemik 28,3...47,0%) radioaktiivsusest annusest. Kuue päeva jooksul kogutud analüüsides kokku tuvastati 40,0% annusest uriinis peamiselt metaboliitidena ja 31,6% annusest tuvastati roojas peamiselt muutmata nirapariibina. Metaboliit M1 on hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu valkude (*multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1 ja 2 substraat.

Abirateroonatsetaat

Pärast 1000 mg ^{14}C -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsusest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaat muutumatul kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Nirapariibi või abiraterooni mõju transportvalkudele

Nirapariib inhibeerib P-gp-d nõrgalt, seejuures $IC_{50} = 161 \mu M$. Nirapariib on BCRP, orgaanilise katiooni transporter 1 (*organic cation transporter* 1, OCT1), MATE-1 ja MATE-2 inhibiitor, IC_{50} väärtustega vastavalt $5,8 \mu M$, $34,4 \mu M$, $0,18 \mu M$ ja $\leq 0,14 \mu M$. On näidatud, et abiraterooni peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad maksa sissevoolu transporterit, orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptide* 1B1, OATP1B1) ning selle tagajärjel võib suurendada OATP1B1 vahendusel erituvate ravimite süsteemne saadavus plasmas. Puuduvad kliinilised andmed, mis kinnitaksid transporter OATP1B1-l põhinevaid koostoimeid.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, mille andmed saadi kliinilistest uuringutest eesnäärme kartsinoomiga patsientidelt, kellele manustati kas ainult nirapariibi või nirapariibi/AA kombinatsiooni, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (NCI-ODWG kriteeriumid, $n = 231$) nirapariibi süsteemset saadavust.

Vähipatsientide kliinilistes uuringutes, milles maksakahjustuse astme liigitamiseks kasutati NCI-ODWG kriteeriume, oli nirapariibi AUC_{inf} pärast ühekordse 300 mg annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega patsientidel ($n = 8$) 1,56-kordne (90% CI: 1,06...2,30) võrreldes nirapariibi AUC_{inf} väärtusega normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ($n = 9$).

Abiraterooni farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge ($n = 8$) või mõõduka ($n = 8$) maksakahjustusega (vastavalt Childi-Pugh' klass A ja B) patsiendil ja 8 tervel kontrollrühma isikul. Pärast 1000 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist suurenes abiraterooni süsteemne saadavus olemasoleva kerge ja mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt ligikaudu 1,11 ja 3,6 korda.

Teises uuringus hinnati abiraterooni farmakokineetikat olemasoleva raske ($n = 8$) maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsiendil ja 8 tervel, normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühma isikul. Raske maksakahjustusega patsientidel suurenes abiraterooni AUC ligikaudu 7 korda ja vaba ravimi fraktsioon suurenes 1,8 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Puudub kliiniline kogemus Akeega kasutamises mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kliinilistest uuringutest eesnäärme kartsinoomiga patsientidel, kellele manustati kas ainult nirapariibi või nirapariibi/AA kombinatsiooni, saadud andmete farmakokineetika analüüsi alusel oli kerge (kreatiniini kliirens $60...90 \text{ ml/min}$, $n = 337$) ja mõõduka (kreatiniini kliirens $30...60 \text{ ml/min}$, $n = 114$) neerukahjustusega patsientidel nirapariibi kliirens veidi vähenenud võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega (kuni 13% suurem süsteemne saadavus kerge ning 13...40% suurem süsteemne saadavus mõõduka neerukahjustuse korral).

Abiraterooni farmakokineetikat hinnati lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilse skeemi järgi hemodialüüsi ($n = 8$), võrreldes normaalse neerufunktsiooniga, sobitatud kontrollrühma isikutega ($n = 8$). Pärast ühekordset suukaudset annust 1000 mg ei suurenenud abiraterooni süsteemne saadavus lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi saavatel isikutel. Puudub kliiniline kogemus Akeega kasutamises raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Kehakaal, vanus ja rass

Kliinilistest uuringutest eesnäärme kartsinoomiga patsientidel, kellele manustati kas ainult nirapariibi või ainult abirateroonatsetaati või nende kombinatsiooni, saadud andmete farmakokineetika analüüsi alusel:

- kehakaal ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt nirapariibi (kehakaalu vahemik: $43,3...165 \text{ kg}$) ja abiraterooni (kehakaalu vahemik: $56,0...135 \text{ kg}$) süsteemset saadavust;
- vanus ei mõjutanud märkimisväärselt nirapariibi (vanusevahemik $45...90$ aastat) ja abiraterooni (vanusevahemik $19...85$ aastat) farmakokineetikat;
- puuduvad piisavad andmed, et hinnata rassi mõju nirapariibi ja abiraterooni farmakokineetikale.

Lapsed

Akeega farmakokineetika uurimiseks lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akeega

Akeega'ga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud. Mittekliinilised toksilisuse andmed põhinevad nirapariibi ja abirateroonatsetaadi eraldi läbi viidud uuringute leidudel.

Nirapariib

Nirapariib inhibeeris *in vitro* dopamiini transportereid kontsentratsioonide juures, mis olid väiksemad võrreldes süsteemse saadavusega inimesel. Hiirtel suurendasid nirapariibi üksikannused dopamiini ja metaboliitide rakusisest kontsentratsiooni ajukoos. Ühes kahest hiirtel läbi viidud üksikannuse uuringust täheldati vähenenud lokomotoorset aktiivsust. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada. Korduvannuste toksilisuse uuringutes ei täheldatud rottidel ja koertel mõju käitumuslikele ja/või neuroloogilistele parameetritele hinnangulise süsteemse saadavuse korral kesknärvisüsteemis, mis oli terapeutilise süsteemse saadavusega sarnane või sellest väiksem.

Vähenenud spermatogeneesi täheldati nii rottidel kui ka koertel süsteemse saadavuse juures, mis oli väiksem kui raviannustega saavutatav süsteemne saadavus, ning need olid suures osas pöörduvad nelja nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist.

Nirapariib ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames) testis, kuid oli klastogeenne ühes *in vitro* imetajate kromosomaalse aberratsiooni testis ning ühes *in vivo* rottide luuüdi mikrotuumade testis. See klastogeensus on kooskõlas genoomse ebastabiilsusega, mis tuleneb nirapariibi esmasest farmakoloogiast ja viitab võimalikule genotoksilisusele inimestel.

Nirapariibiga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid.

Nirapariibiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid.

Abirateroonatsetaat

Toksilisuse loomkatsetes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmetes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöörduvust. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused olid pöörduvad või taandusid tõendatult pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isaste kui ka emaste rottide fertiilsuse uuringutes vähendas abirateroonatsetaat fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv neli kuni 16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaat tiinust, vähendades muuhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välistele genitaalidele, kuigi abirateroonatsetaat ei olnud teratogeenne.

Nendes fertiilsuse ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Peale loomade toksikoloogilistes uuringutes täheldatud reproduktiivelundite muutuste ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimesele. Abirateroonatsetaat ei olnud kantserogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel. 24-kuulises kartsinogeensuse uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaat interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja peetakse rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaat ei olnud kartsinogeenne emastel rottidel.

Keskkonnariski hindamine

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Krospovidoon

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Glütseroolmonokaprülökapaat

Polüvinüülalkohol

Talk

Titaandioksiid (E171)

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Krospovidoon

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Glütseroolmonokaprülökapaat

Polüvinüülalkohol

Talk

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga 28-päevane karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti kahes kartongist ümbrises, kummaski 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVdC/PE/PVC blistris, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Põhinedes toimetehhanismil, võib see ravim kahjustada arenevat loodet. Seetõttu peavad rasedad või rasestumisvõimelised naised käsitsema Akeega't kaitsevahenditega, näiteks kinnastega (vt lõik 4.6).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib olla ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2023
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 50 mg/500 mg (28 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke Akeega't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge midagi vähemalt üks tund pärast Akeega võtmist.
Neelake tabletid tervelt. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad Akeega't käsitsema kinnastega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Visake kasutamata sisu ära vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1722/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Akeega 50 mg/500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE ÜMBRIS 50 mg/500 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke Akeega't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge midagi vähemalt üks tund pärast Akeega võtmist.

Neelake tabletid tervelt. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

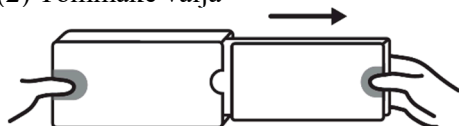
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



Vajutage ja hoidke all

(2) Tõmmake välja



Tõmmake välja

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad Akeega't käsitsema kinnastega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Visake kasutamata sisu ära vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1722/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Akeega 50 mg/500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SISEMINE ÜMBRIS 50 mg/500 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

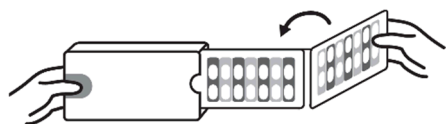
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

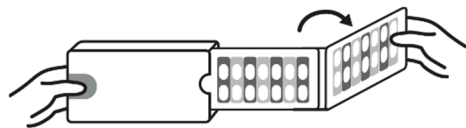
5. MUU

Sulgemiseks murdke kokku



Sulgemiseks murdke kokku

Avamiseks võtke lahti



Võtke lahti

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 50 mg/500 mg (blister on kinnises sisemises ümbrises)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 100 mg/500 mg (28 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke Akeega't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge midagi vähemalt üks tund pärast Akeega võtmist.
Neelake tabletid tervelt. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad Akeega't käsitsema kinnastega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Visake kasutamata sisu ära vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1722/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Akeega 100 mg/500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE ÜMBRIS 100 mg/500 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke Akeega't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge midagi vähemalt üks tund pärast Akeega võtmist.

Neelake tabletid tervelt. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

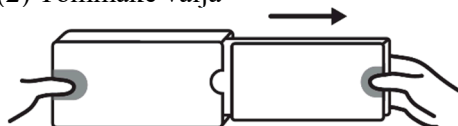
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



Vajutage ja hoidke all

(2) Tõmmake välja



Tõmmake välja

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad Akeega't käsitsema kinnastega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Visake kasutamata sisu ära vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1722/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Akeega 100 mg/500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SISEMINE ÜMBRIS 100 mg/500 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

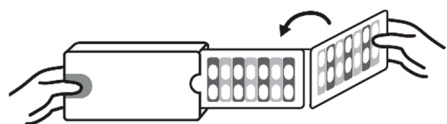
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

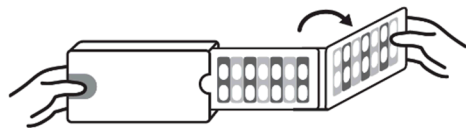
5. MUU

Sulgemiseks murdke kokku



Sulgemiseks murdke kokku

Avamiseks võtke lahti



Võtke lahti

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 100 mg/500 mg (blister on kinnises sisemises ümbrises)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
niraparibum/abirateroni acetat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Akeega 50 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid nirapariib/abirateroonatsetaat (*niraparibum/abirateroni acetate*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Akeega ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Akeega võtmist
3. Kuidas Akeega't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Akeega't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Akeega ja milleks seda kasutatakse

Akeega on ravim, mis sisaldab kahte toimeainet, nirapariibi ja abirateroonatsetaati, ja toimib kahel eri viisil.

Akeega't kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on muutused teatud kindlates geenides ja kelle eesnäärmevähk on edasi levinud teistesse kehaosadesse ega allu enam testosterooni vähendavale ravile kas ravimite või kirurgia abil (nimetatakse ka metastaatiliseks kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Nirapariib on teatud tüüpi vähiravim, mida nimetatakse PARP inhibiitoriks. PARP inhibiitorid blokeerivad ensüümi, mida nimetatakse polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraasiks (PARP). PARP aitab parandada kahjustatud DNA-d rakkudes. Kui PARP on blokeeritud, ei suuda vähirakud oma DNA-d taastada, mille tulemusena kasvajakud surevad ja see aitab saada vähi kontrolli alla.

Abirateroon lõpetab organismis testosterooni tootmise; see võib aeglustada eesnäärme vähi kasvamist.

Kui te võtate seda ravimit, võib arst teile määrata ka teise ravimi, mida nimetatakse prednisooniks või prednisolooniks, et vähendada riski kõrge vererõhu tekkeks, organismis liiga suure hulga vedeliku kogunemiseks (vedelikupeetus) või keemilise aine kaaliumi sisalduse vähenemiseks veres.

2. Mida on vaja teada enne Akeega võtmist

Akeega't ei tohi võtta

- kui olete nirapariibi või abirateroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, kes on rase või võib rasestuda;
- kui teil on raske maksakahjustus;
- kombinatsioonis Ra-223-raviga (mida kasutatakse eesnäärme vähi raviks), sest võimalik on suurem luumurdude tekke või surma risk.

Ärge võtke seda ravimit, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Akeega võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teie vererakkude arv on väike. Nähtude ja sümptomite, mille suhtes valvel olla, hulka kuuluvad väsimus, palavik või infektsioon, ebatavaline verevalumite teke või veritsus. Akeega võib samuti vähendada teie vererakkude arvu. Arst määrab teile kogu ravi käigus regulaarselt vereanalüüse;
- kui teil on kõrgvererõhutõbi või südamepuudulikkus või madal kaaliumisisaldus veres (madal kaaliumisisaldus võib suurendada riski südame rütmihäirete tekkeks), kui teil on olnud teisi probleeme kas südame või veresoontega, kui teil on ebaregulaarne või kiire südamerütm, hingeldus, kui teie kehakaal on kiiresti suurenenud, kui teil on jalalabade, hüppeliigese piirkonna või säärted tursed. Arst mõeldab teil kogu ravi käigus regulaarselt vererõhku;
- kui teil on peavalu, nägemise muutused, segasus või krambihood. Need võivad olla harvaesineva neuroloogilise kõrvaltoime, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatiia sündroomiks (PRES), nähud, mida on seostatud Akeega toimeaine nirapariibi kasutamisega;
- kõrge palavik, jõuetus ja teised raske infektsiooni nähud ja sümptomid;
- kui teil on kopsus või jalgades verehüübed või on neid olnud kunagi varem;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui teie veresuhkur on madal või kõrge;
- kui teil on lihasnõrkus ja/või lihasvalu.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui Akeega võtmise ajal tekib pikemaajaline kõrvalekalle teie vererakkude arvus, siis võib see olla mõne tõsisema luuüdi probleemi, näiteks müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või ägeda müeloidse leukeemia (AML), näht. Arst võib soovida teha teie luuüdi uuringu, et kontrollida teid nende haiguste suhtes.

Enne Akeega võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ka järgmistel teemadel:

- Akeega võimalik mõju teie luudele;
- prednisooni või prednisolooni (teine ravim, mida te peate võtma koos Akeega'ga) võtmine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Vereanalüüsid

Akeega võib mõjutada teie maksa, kuigi te ei pruugi märgata mingeid maksaprobleemide sümptomeid. Seepärast kontrollib arst selle ravimi võtmise ajal regulaarselt teie vereanalüüse, et näha, kas ravimil on mingit mõju teie maksale.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Kui laps või nooruk on kogemata Akeega alla neelanud, viige ta kohe haiglasse ja võtke see pakendi infoleht endaga kaasa, et saaksite seda erakorralise meditsiini arstile näidata.

Muud ravimid ja Akeega

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, sest Akeega võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Akeega toimet.

Ravi ravimitega, mis lõpetavad kehas testosterooni tootmise, võib suurendada südame rütmihäirete riski. Rääkige oma arstile, kui te saate ravimit:

- südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool);

- mis teadaolevalt suurendab südame rütmihäirete riski (nt metadoon, mida kasutatakse valuvaigistina ja osana ravimisõltuvuse võõrutusravist; moksifloksatsiin, antibiootikum; antipsühhootikumid, mida kasutatakse tõsiste vaimsete häirete raviks).

Teatage oma arstile, kui te võtate mis tahes ravimit ülal nimetatutest.

Akeega koos toiduga

- Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõik 3 „Kuidas Akeega’t võtta“), sest see võib suurendada teil kõrvaltoimete riski.

Rasedus ja imetamine

Akeega ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

- See ravim võib kahjustada sündimata last, kui seda võtab rase naine.
- Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad kandma kindaid, kui neil on tarvis Akeega’t puutuda või käsitseda.

Raseduse vältimine Akeega’t kasutavatel meestel

- Kui olete seksuaalvahekorras rasestumisvõimelise naisega, kasutage kondoomi ja lisaks veel ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kasutage rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kui teil on mis tahes küsimusi seoses rasestumisvastaste meetoditega, pidage nõu oma arstiga.
- Kui olete seksuaalvahekorras raseda naisega, kasutage kondoomi, et kaitsta sündimata last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Akeega võtmine võib põhjustada nõrkust, keskendumisraskusi, väsimuse või pearingluse tunnet. See võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik.

Akeega sisaldab laktoosi ja naatriumi

- Akeega sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Akeega’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav algannus on 200 mg/1000 mg üks kord ööpäevas.

Akeega võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- **Ärge võtke Akeega’t koos toiduga.**
- Võtke Akeega tablette üks kord ööpäevas tühja kõhuga **vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist** (vt lõik 2 „Akeega koos toiduga”).
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida. See tagab selle, et ravim toimib võimalikult hästi.
- Akeega’t võetakse koos ravimiga, mida nimetatakse kas prednisooniks või prednisolooniks.
 - Võtke prednisooni või prednisolooni täpselt nii, nagu arst on teile öelnud.
 - Peate võtma prednisooni või prednisolooni iga päev seni, kui võtate Akeega’t.
 - Võimalik, et teie prednisooni või prednisolooni annust peab muutma, kui teil tekib erakorraline meditsiiniline olukord. Teie arst ütleb teile, kas on tarvis muuta teie prednisooni või prednisolooni annust. Ärge lõpetage prednisooni või prednisolooni võtmist, kuni arst ei ole teile seda soovitanud teha.

Akeega võtmise ajal võib teie arst määrata teile ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Akeega't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate tablette rohkem, kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te unustate Akeega't võtta

Kui te unustate Akeega't või prednisooni või prednisolooni võtta, võtke oma tavaline annus samal päeval niipea, kui see teile meenub.

Kui te unustate Akeega't või prednisooni või prednisolooni võtta rohkem kui ühel päeval, siis pidage kohe nõu oma arstiga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate Akeega võtmise

Ärge lõpetage Akeega või prednisooni või prednisolooni võtmist, kuni arst ei ole teil seda soovitanud teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Akeega võtmine ja otsige kohe arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Verevalumite teke või tavalisest pikem veritsemine juhuslike vigastuste korral – need võivad olla vereliistakute arvu vähenemise (trombotsütopeenia) nähud.
- Hingeldus, suur väsimustunne, kahvatu nahk või südame kiire löögisagedus – need võivad olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) nähud.
- Palavik või infektsioon – vere valgeliblede väike arv (neutropeenia) võib suurendada infektsiooniriski. Nähtude hulka võivad kuuluda palavik, külmavärinad, nõrkuse või segasuse tunne, köha, valu või põletustunne urineerimisel. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja põhjustada surma.
- Lihasnõrkus, lihastõmbused või südamepekslemine (palpitatsioonid). Need võivad olla vere kaaliumisisalduse vähenemise (hüpokaleemia) nähud.
- Ensüümi alkaalne fosfataas sisalduse suurenemine veres.

Teadmata (ei ole võimalik hinnata) – ei ole teatatud Akeega kasutamisel, kuid on teatatud kas nirapariibi või abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosad) kasutamisel

- Allergiline reaktsioon (sh raske allergiline reaktsioon, mis võib olla eluohtlik). Nähtude hulka kuuluvad: nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi) ja turse (mõnikord näo või suu turse (angioödeem), mis põhjustab hingamisraskust) ja minestamine või teadvusekaotus.
- Vererõhu järsk tõus, mis võib olla erakorraline terviseseisund ja põhjustada organkahjustust või olla eluohtlik.

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga, kui teil tekib mis tahes muid kõrvaltoimeid. Nende hulka kuuluvad:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kuseteede infektsioon
- vere valgeliblede väike arv (leukopeenia), nähtav vereanalüüsides
- teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv (lümfopeenias), nähtav vereanalüüsides
- kõrge vererõhk
- isutus
- unehäired (unetus)
- pearingluse tunne
- hingeldus
- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- iiveldus
- oksendamine
- seljavalu
- liigesevalu
- suur väsimuse tunne
- nõrkuse tunne
- kõrge veresuhkur
- kehakaalu vähenemine
- käte, pahklude või jalgade turse
- kreatiniinisalduse suurenemine veres.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik
- kopsuinfektsioon (bronhiit)
- nina ja kurgu infektsioon (nasofarüngiit)
- teatud tüüpi rasvade suur sisaldus veres (hüpertriglütserideemia)
- depressioon
- ärevuse tunne
- peavalu
- südame kiire löögisagedus
- kiired või ebaühtlased südamelöögid (südamepekslemine)
- ebaregulaarne südamerütm (kodade virvendus)
- südamepuudulikkus, mis põhjustab hingeldust ja jalgade turseid
- südameinfarkt
- ebamugavustunne rindkeres, mis avaldub tihti füüsilisel pingutusel
- köha
- verehüübe kopsudes, mis põhjustab valu rindkeres ja hingeldust
- põletik kopsudes
- seedehäire
- kõhulahtisus
- kõhupuhitus
- haavandid suus
- suukuivus
- maksapuudulikkus
- nahalööve
- lihasevalud
- veri uriinis
- ensüümi aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres
- ensüümialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres
- luumurrud.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- raske infektsioon (sepsis), mis levib kuseteedest üle kogu organismi
- silmapõletik (konjunktiviit)
- segasuse tunne
- maitsetundlikkuse muutused
- kõrvalekalded EKG-l (elektrokardiogramm), mis võib olla südamehaiguse näht
- ninaverejooksud
- kehaõõnte, nagu nina, suu või seedetrakti limaskestast põletik
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes
- gammaglutamüüli transferaasi sisalduse suurenemine veres.

Teadmata (ei ole võimalik hinnata) – ei ole teatatud Akeega kasutamisel, kuid on teatatud kas nirapariibi või abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosad) kasutamisel

- kõigi vererakkude väike arv (pantsütopeenia)
- ajuhaigus, mille sümptomid on muuhulgas krambihood (tõmbused), peavalu, segasus ja nägemise muutused (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ehk PRES), mis on erakorraline meditsiiniline seisund, võib viia organkahjustuseni või olla eluohtlik
- probleemid neerupealistes (seotud vee ja soolade häiretega), kus toodetakse liiga vähe hormooni, mis võib põhjustada selliseid probleeme, nagu väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus, veetustumine ja nahamuutused
- raskused mõtlemisel, info meelestpidamisel või probleemide lahendamisel (kognitiivne kahjustus)
- põletik kopsudes, mille põhjuseks on allergiline reaktsioon (allergiline alveoliit)
- allergiline reaktsioon
- lihashaigus (müopaatia), mis võib põhjustada lihaste nõrkust, jäikust või spasme
- lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs), mis võib põhjustada lihaskrampe või lihasevalu, väsimust ja tumedat uriini.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Akeega't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblister, sisemine ümbris, väline ümbris ja karp) pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Akeega sisaldab

- Toimeained on nirapariib ja abirateroonatsetaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.
- Teised koostisosad on tableti tuumas kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat. Tableti kate sisaldab musta raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172), kollast raudoksiidi (E172), naatriumlaurüülsulfaati, glütseroolmonokaprülokapaati,

polüvinüülalkoholi, talki ja titaandioksiidi (E171); vt lõik 2 „Akeega sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas Akeega välja näeb ja pakendi sisu

Akeega õhukese polümeerikattega tabletid on kollakasoranžid kuni kollakaspruunid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „N 50 A“ ja teine külg on sile.

Üks 28-päevane karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti kahes kartongümbrises, mõlemas on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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 hf.
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

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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Akeega 100 mg/500 mg õhukese polümeerikattega tabletid nirapariib/abirateroonatsetaat (*niraparibum/abirateroni acetate*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Akeega ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Akeega võtmist
3. Kuidas Akeega't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Akeega't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Akeega ja milleks seda kasutatakse

Akeega on ravim, mis sisaldab kahte toimeainet, nirapariibi ja abirateroonatsetaati, ja toimib kahel eri viisil.

Akeega't kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on muutused teatud kindlates geenides ja kelle eesnäärmevähk on edasi levinud teistesse kehaosadesse ega allu enam testosterooni vähendavale ravile kas ravimite või kirurgia abil (nimetatakse ka metastaatiliseks kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Nirapariib on teatud tüüpi vähiravim, mida nimetatakse PARP inhibiitoriks. PARP inhibiitorid blokeerivad ensüümi, mida nimetatakse polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraasiks (PARP). PARP aitab parandada kahjustatud DNA-d rakkudes. Kui PARP on blokeeritud, ei suuda vähirakud oma DNA-d taastada, mille tulemusena kasvajakud surevad ja see aitab saada vähi kontrolli alla.

Abirateroon lõpetab organismis testosterooni tootmise; see võib aeglustada eesnäärmevähi kasvamist.

Kui te võtate seda ravimit, võib arst teile määrata ka teise ravimi, mida nimetatakse prednisooniks või prednisolooniks, et vähendada riski kõrge vererõhu tekkeks, organismis liiga suure hulga vedeliku kogunemiseks (vedelikupeetus) või keemilise aine kaaliumi sisalduse vähenemiseks veres.

2. Mida on vaja teada enne Akeega võtmist

Akeega't ei tohi võtta

- kui olete nirapariibi või abirateroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, kes on rase või võib rasestuda;
- kui teil on raske maksakahjustus;
- kombinatsioonis Ra-223-raviga (mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks), sest võimalik on suurem luumurdude tekke või surma risk.

Ärge võtke seda ravimit, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Akeega võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teie vererakkude arv on väike. Nähtude ja sümptomite, mille suhtes valvel olla, hulka kuuluvad väsimus, palavik või infektsioon, ebatavaline verevalumite teke või veritsus. Akeega võib samuti vähendada teie vererakkude arvu. Arst määrab teile kogu ravi käigus regulaarselt vereanalüüse;
- kui teil on kõrgvererõhutõbi või südamepuudulikkus või madal kaaliumisisaldus veres (madal kaaliumisisaldus võib suurendada riski südame rütmihäirete tekkeks), kui teil on olnud teisi probleeme kas südame või veresoontega, kui teil on ebaregulaarne või kiire südamerütm, hingeldus, kui teie kehakaal on kiiresti suurenenud, kui teil on jalalabade, hüppeliigese piirkonna või sääрте tursed. Arst mõõdab teil kogu ravi käigus regulaarselt vererõhku;
- kui teil on peavalu, nägemise muutused, segasus või krambihood. Need võivad olla harvaesineva neuroloogilise kõrvaltoime, mida nimetatakse posterioorse pöörduva entsefalopaatiia sündroomiks (PRES), nähud, mida on seostatud Akeega toimeaine nirapariibi kasutamisega;
- kõrge palavik, jõuetus ja teised raske infektsiooni nähud ja sümptomid;
- kui teil on kopsus või jalgades verehüübed või on neid olnud kunagi varem;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui teie veresuhkur on madal või kõrge;
- kui teil on lihasnõrkus ja/või lihasvalu.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui Akeega võtmise ajal tekib pikemaajaline kõrvalekalle teie vererakkude arvus, siis võib see olla mõne tõsisema luuüdi probleemi, näiteks müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või ägeda müeloidse leukeemia (AML), näht. Arst võib soovida teha teie luuüdi uuringu, et kontrollida teid nende haiguste suhtes.

Enne Akeega võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ka järgmistel teemadel:

- Akeega võimalik mõju teie luudele;
- prednisooni või prednisolooni (teine ravim, mida te peate võtma koos Akeega'ga) võtmine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Vereanalüüsid

Akeega võib mõjutada teie maksa, kuigi te ei pruugi märgata mingeid maksaprobleemide sümptomeid. Seepärast kontrollib arst selle ravimi võtmise ajal regulaarselt teie vereanalüüse, et näha, kas ravimil on mingit mõju teie maksale.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Kui laps või nooruk on kogemata Akeega alla neelanud, viige ta kohe haiglasse ja võtke see pakendi infoleht endaga kaasa, et saaksite seda erakorralise meditsiini arstile näidata.

Muud ravimid ja Akeega

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on tähtis, sest Akeega võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Akeega toimet.

Ravi ravimitega, mis lõpetavad kehas testosterooni tootmise, võib suurendada südame rütmihäirete riski. Rääkige oma arstile, kui te saate ravimit:

- südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool);

- mis teadaolevalt suurendab südame rütmihäirete riski (nt metadoon, mida kasutatakse valuvaigistina ja osana ravimisõltuvuse võõrutusravist; moksifloksatsiin, antibiootikum; antipsühhootikumid, mida kasutatakse tõsiste vaimsete häirete raviks).

Teatage oma arstile, kui te võtate mis tahes ravimit ülal nimetatutest.

Akeega koos toiduga

- Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõik 3 „Kuidas Akeega’t võtta“), sest see võib suurendada teil kõrvaltoimete riski.

Rasedus ja imetamine

Akeega ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

- See ravim võib kahjustada sündimata last, kui seda võtab rase naine.
- Rasedad ja rasestumisvõimelised naised peavad kandma kindaid, kui neil on tarvis Akeega’t puutuda või käsitseda.

Raseduse vältimine Akeega’t kasutavatel meestel

- Kui olete seksuaalvahekorras rasestumisvõimelise naisega, kasutage kondoomi ja lisaks veel ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kasutage rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kui teil on mis tahes küsimusi seoses rasestumisvastaste meetoditega, pidage nõu oma arstiga.
- Kui olete seksuaalvahekorras raseda naisega, kasutage kondoomi, et kaitsta sündimata last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Akeega võtmine võib põhjustada nõrkust, keskendumisraskusi, väsimuse või pearingluse tunnet. See võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik.

Akeega sisaldab laktoosi ja naatriumi

- Akeega sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Akeega’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav algannus on 200 mg/1000 mg (kaks tabletti) üks kord ööpäevas.

Akeega võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- **Ärge võtke Akeega’t koos toiduga.**
- Võtke Akeega tablette üks kord ööpäevas tühja kõhuga **vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist** (vt lõik 2 „Akeega koos toiduga”).
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Tablette ei tohi murda, purustada ega närida. See tagab selle, et ravim toimib võimalikult hästi.
- Akeega’t võetakse koos ravimiga, mida nimetatakse kas prednisooniks või prednisolooniks.
 - Võtke prednisooni või prednisolooni täpselt nii, nagu arst on teile öelnud.
 - Peate võtma prednisooni või prednisolooni iga päev seni, kui võtate Akeega’t.
 - Võimalik, et teie prednisooni või prednisolooni annust peab muutma, kui teil tekib erakorraline meditsiiniline olukord. Teie arst ütleb teile, kas on tarvis muuta teie prednisooni või prednisolooni annust. Ärge lõpetage prednisooni või prednisolooni võtmist, kuni arst ei ole teil seda soovitanud teha.

Akeega võtmise ajal võib teie arst määrata teile ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Akeega't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate tablette rohkem, kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te unustate Akeega't võtta

Kui te unustate Akeega't või prednisooni või prednisolooni võtta, võtke oma tavaline annus samal päeval niipea, kui see teile meenub.

Kui te unustate Akeega't või prednisooni või prednisolooni võtta rohkem kui ühel päeval, siis pidage kohe nõu oma arstiga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate Akeega võtmise

Ärge lõpetage Akeega või prednisooni või prednisolooni võtmist, kuni arst ei ole teil seda soovitanud teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Akeega võtmine ja otsige kohe arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Verevalumite teke või tavalisest pikem veritsemine juhuslike vigastuste korral – need võivad olla vereliistakute arvu vähenemise (trombotsütopeenia) nähud.
- Hingeldus, suur väsimustunne, kahvatu nahk või südame kiire löögisagedus – need võivad olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) nähud.
- Palavik või infektsioon – vere valgeliblede väike arv (neutropeenia) võib suurendada infektsiooniriski. Nähtude hulka võivad kuuluda palavik, külmavärinad, nõrkuse või segasuse tunne, köha, valu või põletustunne urineerimisel. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja põhjustada surma.
- Lihasnõrkus, lihastõmbused või südamepekslemine (palpitatsioonid). Need võivad olla vere kaaliumisisalduse vähenemise (hüpokaleemia) nähud.
- Ensüümi alkaalne fosfataas sisalduse suurenemine veres.

Teadmata (ei ole võimalik hinnata) – ei ole teatatud Akeega kasutamisel, kuid on teatatud kas nirapariibi või abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosad) kasutamisel

- Allergiline reaktsioon (sh raske allergiline reaktsioon, mis võib olla eluohtlik). Nähtude hulka kuuluvad: nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi) ja mõnikord näo või suu turse (angioödeem), mis põhjustab hingamisraskust; ja minestamine või teadvusekaotus.
- Vererõhu järsk tõus, mis võib olla erakorraline terviseseisund ja põhjustada organkahjustust või olla eluohtlik.

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga, kui teil tekib mis tahes muid kõrvaltoimeid. Nende hulka kuuluvad:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kuseteede infektsioon
- vere valgeliblede väike arv (leukopeenia), nähtav vereanalüüsides
- teatud tüüpi vere valgeliblede väike arv (lümfopeenias), nähtav vereanalüüsides
- kõrge vererõhk
- isutus
- unehäired (unetus)
- pearingluse tunne
- hingeldus
- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- iiveldus
- oksendamine
- seljavalu
- liigesevalu
- suur väsimuse tunne
- nõrkuse tunne
- kõrge veresuhkur
- kehakaalu vähenemine
- käte, pahklude või jalgade turse
- kreatiniinisalduse suurenemine veres.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik
- kopsuinfektsioon (bronhiit)
- nina ja kurgu infektsioon (nasofarüngiit)
- teatud tüüpi rasvade suur sisaldus veres (hüpertriglütserideemia)
- depressioon
- ärevuse tunne
- peavalu
- südame kiire löögisagedus
- kiired või ebaühtlased südamelöögid (südamepekslemine)
- ebaregulaarne südamerütm (kodade virvendus)
- südamepuudulikkus, mis põhjustab hingeldust ja jalgade turseid
- südameinfarkt
- ebamugavustunne rindkeres, mis avaldub tihti füüsilisel pingutusel
- köha
- verehüübe kopsudes, mis põhjustab valu rindkeres ja hingeldust
- põletik kopsudes
- seedehäire
- kõhulahtisus
- kõhupuhitus
- haavandid suus
- suukuivus
- maksapuudulikkus
- nahalööve
- lihasevalud
- veri uriinis
- ensüümi aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres
- ensüümialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres
- luumurrud.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- raske infektsioon (sepsis), mis levib kuseteedest üle kogu organismi
- silmapõletik (konjunktiviit)
- segasuse tunne
- maitsetundlikkuse muutused
- kõrvalekalded EKG-l (elektrokardiogramm), mis võib olla südamehaiguse näht
- ninaverejooksud
- kehaõõnte, nagu nina, suu või seedetrakti limaskestast põletik
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes
- gammaglutamüüli transferaasi sisalduse suurenemine veres.

Teadmata (ei ole võimalik hinnata) – ei ole teatatud Akeega kasutamisel, kuid on teatatud kas nirapariibi või abirateroonatsetaadi (Akeega koostisosad) kasutamisel

- kõigi vererakkude väike arv (pantsütopeenia)
- ajuhaigus, mille sümptomid on muuhulgas krampid (tõmbused), peavalu, segasus ja nägemise muutused (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom ehk PRES), mis on erakorraline meditsiiniline seisund, võib viia organkahjustuseni või olla eluohtlik
- probleemid neerupealistes (seotud vee ja soolade häiretega), kus toodetakse liiga vähe hormooni, mis võib põhjustada selliseid probleeme, nagu väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus, veetustumine ja nahamuutused
- raskused mõtlemisel, info meelestpidamisel või probleemide lahendamisel (kognitiivne kahjustus)
- põletik kopsudes, mille põhjuseks on allergiline reaktsioon (allergiline alveoliit)
- allergiline reaktsioon
- lihashaigus (müopaatia), mis võib põhjustada lihaste nõrkust, jäikust või spasme
- lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs), mis võib põhjustada lihaskrampe või lihasevalu, väsimust ja tumedat uriini.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Akeega't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblister, sisemine ümbris, väline ümbris ja karp) pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Akeega sisaldab

- Toimeained on nirapariib ja abirateroonatsetaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirapariibi ja 500 mg abirateroonatsetaati.
- Teised koostisosad on tableti tuumas kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat. Tableti kate sisaldab punast raudoksiidi (E172), kollast raudoksiidi

(E172), naatriumlaaurülsulfaati, glütseroolmonokaprülokapaati, polüvinüülalkoholi, talki ja titaandioksiidi (E171); vt lõik 2 „Akeega sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas Akeega välja näeb ja pakendi sisu

Akeega õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „N 100 A“ ja teine külj on sile.

Üks 28-päevane karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti kahes kartongümbrises, mõlemas on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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 hf.
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

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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.